



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MENİNGİOMLARDA TERT PROMOTER
MUTASYONUNUN MOLEKÜLER YÖNTEMLER
İLE ARAŞTIRILMASI VE PROGNOSTİK
YERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet BODUROĞLU

Antalya, 2021



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MENİNGİOMLARDA TERT PROMOTER MUTASYONUNUN
MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE ARAŞTIRILMASI VE PROGNOSTİK
YERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet BODUROĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güzide Ayşe OCAK

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSA-2019-4980 Proje No ile desteklenmektedir.**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Sabır ve özveri ile tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, bilgi ve tecrübesi ile çalışma süresince karşılaştığım tüm zorluklarda yol göstericim olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Güzide Ayşe OCAK’a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve mesleki tecrübelerini benimle paylaşan ve üzerimde büyük emekleri olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Eğitim sürecinde ve yoğun çalışma temposu içerisinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın moleküler incelemelerini yapan Mualla ÖZCAN’a,

Tez sürecinde uyumla çalıştığım, tez sürecinin teknik açıdan olabildiğince kusursuz şekilde ilerlemesi için çaba sarf eden teknisyenlerimiz Özlem ÖZTÜRK, Vedat GÖK ve Murat BİLLOR’a,

Eğitim sürecimde aynı iş yerini paylaştığım, özveri ile çalışan bölüm çalışanlarımıza,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme,

İçtenlikle teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ:	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meninksin Anatomik ve Histolojik Özellikleri.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Etiyoloji	8
2.4. Lokalizasyon	10
2.5. Klinik Bulgular	11
2.6. Radyolojik Özellikler	12
2.7. Makroskopik Özellikler	15
2.8. Histopatolojik Özellikler ve Sınıflama.....	17
2.9. Histopatolojik Alt Tipler	20
2.9.1. Meningotelyal Meningiom.....	20
2.9.2. Fibröz Meningiom	20
2.9.3. Transisyonel Meningiom.....	21
2.9.4. Psammomatöz Meningiom	21
2.9.5. Anjiomatöz Meningiom.....	22
2.9.6. Mikrokistik Meningiom	23
2.9.7. Sekretuar Meningiom	23
2.9.8. Lenfoplazmositten Zengin Meningiom	24
2.9.9. Metaplastik Meningiom.....	25
2.9.10. Berrak Hücreli Meningiom	26
2.9.11. Kordoid Meningiom	27
2.9.12. Atipik Meningiom.....	27

2.9.13. Rabboid Meningiom.....	29
2.9.14. Papiller Meningiom.....	30
2.9.15. Anaplastik Meningiom	31
2.9.16. Diğer Morfolojik Varyantlar	32
2.10. Histopatolojik Ayırıcı Tanılar	41
2.11. İmmunprofil:	41
2.12. Prediktif ve Prognostik Faktörler	43
2.12.1. Klinik Faktörler	43
2.12.2. Histopatoloji ve Derecelendirme	43
2.12.3. Progesteron Reseptör Durumu	44
2.13. Genetik Profil	44
2.13.1. NF2 Mutasyonu.....	46
2.13.2. <i>KLF4</i> ^{K409Q} Mutasyonu.....	46
2.13.3. TRAF7 Mutasyonu	47
2.13.4. AKT1 Mutasyonu	47
2.13.5. SMO Mutasyonu	47
2.13.6. PIK3CA Mutasyonu.....	48
2.13.7. POLR2A Mutasyonu	48
2.13.8. NOTCH2 Mutasyonu	48
2.13.9. SMARCB1 ve SMARCE1 Mutasyonları.....	48
2.13.10. CHEK2 Mutasyonu.....	49
2.13.11. CDKN2A ve CDKN2B Mutasyonları.....	49
2.13.12. TERT Promoter Mutasyonu.....	49
2.14. Tedavi.....	52
2.14.1. Gözlem ve Semptomatik Tedavi	53
2.14.2. Cerrahi Tedavi	53
2.14.3. Radyoterapi.....	55
2.14.4. Takip.....	57
2.14.5. Sistemik Kemoterapi	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	61
3.1. Etik Kurul	61
3.2. Olgu Seçimi.....	61

3.3. Histopatolojik Tanı Kriterlerinin Değerlendirilmesi	62
3.4. Real-time PCR Yöntemi	62
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	65
4. BULGULAR	67
4.1. Hastaların Klinik, Histopatolojik ve Moleküler Özellikleri	67
4.2. Hastaların Sağkalım Analizi Sonuçları	79
5. TARTIŞMA	88
6. SONUÇLAR	111
7. ÖZET	115
8. ABSTRACT	117
9. KAYNAKÇA	119

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AE1/AE3:	Pan-sitokeratin kokteyli
AKT:	Protein kinaz B
AR:	Androjen reseptörü
AKT1:	AKT serin/treonin kinaz 1
BAP1:	BRCA1 ilişkili protein-1
BBA:	Büyük büyütme alanı
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
C228T:	chr5, 1, 295, 228 C>T transisyonu
C250T:	chr5, 1, 295, 250 C>T transisyonu
CAM5.2:	Sitokeratin 7 ve 8'i içeren düşük molekül ağırlıklı sitokeratin
CBTRUS:	The Central Brain Tumor Registry of the United States
CDK4:	Siklin bağımlı kinaz 4
CDK6:	Siklin bağımlı kinaz 6
CDKN2A:	Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A
CDKN2B:	Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
CHEK2:	Checkpoint kinaz 2

CNS:	Central nervous system
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya sağlık örgütü
E:	Erkek
EGFR:	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EMA:	Epitelyal membran antijeni
ER:	Östrojen reseptörü
ETS:	E-26 transformasyon spesifik transkripsiyon faktör ailesi
FFPE:	Formalin fikse olmuş parafine gömülü doku
G1:	Hücre bölünmesinde interfaz evresi
GA:	Güven aralığı
GFAP:	Glial Fibriler Asidik Protein
HR:	Risk oranı
ICD-O:	Onkolojik Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
IFN-alfa:	İnterferon-alfa
INI-1:	Integrase interactor 1
İHK:	İmmunohistokimya
K:	Kadın
KLF4:	Krüppel benzeri faktör 4
MR:	Manyetik Rezonans
mRNA:	Mesajcı Ribonükleik asit
mTOR:	Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi

NF2:	Nörofibromatozis 2
NOTCH2:	Nörojenik lokus Notch homolog protein 2
p14ARF:	ARF tümör supresör protein
p15^{INK4b}:	Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B
p16^{INK4a}:	Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A
PAS:	Periyodik Asit – Schiff
PBRM1:	Protein Polybromo-1
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGFR:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü
PD-1:	Programlı ölüm-1
PDL-1:	Programlı ölüm ligandı-1
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PI3K:	Fosfatidilinozitol 3-kinaz
PIK3CA:	Fosfoinositid-3-kinaz, katalitik, alfa polipeptid
POLR2A:	RNA polimeraz II subünit A
PR:	Progesteron reseptörü
RNA:	Ribonükleik asit
SMARCB1:	SWI/SNF ilişkili, matriks ilişkili, aktin bağımlı, kromatin B1 düzenleyici
SMARCE1:	SWI/SNF ilişkili, matriks ilişkili, aktin bağımlı, kromatin E1 düzenleyici
SMO:	Smoothened, Frizzled Class Receptor

SOX10:	SRY (cinsiyet belirleyici bölgeY)-Box transkripsiyon faktörü 10
SSS:	Santral sinir sistemi
sst2A:	Somatostatin reseptör tip 2A
STD ERR:	Standart hata
TERC:	Telomeraz RNA komponent
TERT:	Telomerase reverse transcriptase
TERTpm:	Telomerase reverse transcriptase promoter mutasyonu
TRAF7:	Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili faktör 7
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR:	Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
WHO:	World Health Organization
YK-4-279:	ETS transkripsiyon faktör inhibitörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Derece ve biyolojik davranışa göre gruplanmış DSÖ meningiom varyantları.....	19
Tablo 2.2. Simpson derecelendirme sistemine göre rezeksiyon genişliğinin değerlendirilmesi.....	55
Tablo 4.1. Hastaların genel klinik özellikleri.....	68
Tablo 4.2. Histopatolojik özellikler.....	69
Tablo 4.3. Moleküler özellikler	70
Tablo 4.4. Histopatolojik alt tiplerin dağılımı.....	71
Tablo 4.5. Hastaların sağkalım oranları ve ölüm nedenleri	72
Tablo 4.6. TERTp PCR sonuçlarına göre hastaların sosyodemografik özellikleri..	73
Tablo 4.7. TERTp PCR sonuçlarına göre hastaların genel klinik özellikleri.....	74
Tablo 4.8. TERTp PCR sonuçlarına göre hastaların histopatolojik özellikleri.....	75
Tablo 4.9. TERTp PCR sonuçlarına göre histopatolojik alt tipler.....	76
Tablo 4.10. Hastaların sağkalım, ölüm nedeni ve TERTp PCR sonuçlarının karşılaştırmalı tablosu.....	77
Tablo 4.11. Kodonlara göre hastaların klinikopatolojik özellikleri.....	78
Tablo 4.12. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre sağkalım analizi.....	80

Tablo 4.13. Hastaların genel klinik özelliklerine göre sağkalım analizi.....	81
Tablo 4.14. Hastaların histopatolojik ve moleküler özelliklerine göre sağkalım Analizi.....	83
Tablo 4.15. Genel sağkalımı etkileyen faktörler-tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları.....	85
Tablo 4.16. TERT promoter mutasyonu pozitif hastaların klinik özellikleri.....	86
Tablo 4.17. TERT promoter mutasyonu pozitif hastaların histopatolojik özellikleri.....	86
Tablo 4.18. TERT promoter mutasyonu pozitif hastaların moleküler özellikleri....	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Meninksin tabakaları.....	6
Şekil 2.2. Araknoid villus (araknoid granulasyon) yapısı.....	7
Şekil 2.3. Godolinyumlu MR görüntüleri.....	15
Şekil 2.4. Meningioma ait eksizyonel biyopsi materyali.....	17
Şekil 2.5. Meningiom histopatolojik alt tipleri (H&E).....	38
Şekil 2.6. Meningiomların histopatolojik sınıflamasında kullanılan kriterler.....	40
Şekil 2.7. Meningiom tümörögenез ve progresyonuna ait genetik model.....	45
Şekil 2.8. Telomer uzaması.....	50
Şekil 2.9. Avrupa Nöro-onkoloji topluluğu meningiom takip ve tedavi Algoritması.....	52
Şekil 4.1. TERT PCR sonuçları.....	70
Şekil 4.2. Hastaların genel sağkalımı	79
Şekil 4.3. Cinsiyete göre genel sağkalım.....	80
Şekil 4.4. Yaş gruplarına göre sağkalım.....	81

1. GİRİŞ:

Meningiomlar, beyin ve spinal kanaldaki meningotelyal hücrelerden köken alan, çoğu benign karakterde, yavaş büyüyen tümörlerdir. En sık görülen primer beyin tümörü grubunu oluştururlar. Tüm beyin tümörleri arasında görülme oranı yaklaşık %36,4'tür. Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte çocuklarda çok nadirdir. Kadın cinsiyette daha sık görülür (K/E: 2,3:1) (1).

Meningiomlar, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) SSS (Santral Sinir Sistemi) tümörleri 2016 sınıflama kriterlerine göre histopatolojik olarak derece I, II ve III şeklinde derecelendirilir. Olguların %80'den fazlasını derece I tümörler oluşturur ve çoğu zaman sadece cerrahi tedavi küratiftir. Derece II ve III tümörlerin nüks ve progresyon riski daha fazla olup daha kötü prognoza sahiptirler (2).

Meningiomlarda nüks ve progresyon riskinin belirlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde kullanılan en önemli 2 parametre histopatolojik derece ve cerrahi eksizyonun yeterliliğidir (3). Komplet rezeksiyon sonrası derece I tümörlerde 5 yıllık nüks oranı %10, derece II ve III tümörlerde ise sırası ile yaklaşık %50 ve %80'dir (1).

Cerrahi eksizyonun kapsamı ve yeterliliği "Simpson derecelendirme sistemi" ile değerlendirilir. Simpson derecelendirme sisteminde derece I, derece II ve derece III total eksizyonu, derece IV subtotal eksizyonu, derece V ise insizyonel biyopsiyi temsil eder. Simpson derecelendirme sistemi ve cerrahi eksizyonun kapsamı ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda cerrahi olarak total eksize edilen tümörlerin, subtotal eksize edilen tümörlere göre daha az oranda nüks ettiği izlenmiştir (4).

Meningiomlarda cerrahi eksizyon, radyoterapi ve seçilmiş vakalarda sistemik kemoterapi dışında etkin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Özellikle yüksek dereceli ve progresif meningiom vakalarında tedavide kullanılabilecek etkili ve spesifik bir ajan mevcut değildir (4, 5). Diğer beyin tümörlerinin tanısında güncel olarak kullanılmaya başlandığı gibi, meningiomlarda da tanımlanabilecek yeni

moleküler değişiklikler tümörün biyolojik davranışının daha doğru şekilde tahmin edilmesinde ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayacaktır (6).

NF2 (Nörofibromatozis 2) tümör supresör gen mutasyonu ve kromozom 22 q kaybı meningiom tümörögenezinde izlenen en yaygın genetik değişikliklerdir. Bununla birlikte, son zamanlarda yeni nesil sekanslama yönteminin de yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile meningiomlarda TRAF7 (Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili faktör 7), *KLF4*^{K409Q} (Krüppel benzeri faktör 4,) AKT1 (AKT serin/treonin kinaz 1), SMO (Smoothed, Frizzled Class Receptor), PIK3CA (Fosfoinositid-3-kinaz, katalitik, alfa polipeptid), NOTCH2 (Nörojenik lokus Notch homolog protein 2), SMARCB1 (SWI/SNF ilişkili, matriks ilişkili, aktin bağımlı, kromatin B1 düzenleyici) SMARCE1 (SWI/SNF ilişkili, matriks ilişkili, aktin bağımlı, kromatin E1 düzenleyici), CHEK2 (Checkpoint kinaz 2), POLR2A (RNA polimeraz II subünit A), CDKN2A (Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A), CDKN2B (Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B) ve TERT (Telomerase reverse transcriptase) promoter mutasyonu gibi pek çok yeni moleküler değişiklik saptanmıştır (1, 7).

TERT promoter mutasyonu, meningiomlarda nüks ve progresyon ile ilişkili olarak tanımlanmış en yeni moleküler değişikliklerden biridir (1). Meningiomlardan önce malign melanom, ürotelyal karsinom, hepatoselüler karsinom ve glioblastom gibi pek çok farklı tümör grubunda tanımlanmış ve agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (1, 8). TERT promoter mutasyonu ve meningiom birlikteliğine bakıldığında ise, literatürde son yıllarda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda meningiomlarda TERT promoter mutasyonunun daha yüksek nüks oranı, daha kısa progresyon süresi ve daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (7, 9). Fakat literatürde bu konuda henüz az miktarda veri mevcut olup, daha doğru ve ayrıntılı sonuçlar elde etmek için daha çok hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, histopatolojik olarak derece I, derece II ve derece III meningiom olarak sınıfladığımız vakalarda TERT promoter mutasyon varlığı Real-

Time PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile değerlendirilecektir. Daha sonra tüm hasta gruplarında TERT promoter mutasyon varlığının nüks ve progresyon oranı, nüks süresi, sağ kalım süresi, histopatolojik tanı kriterleri ve demografik veriler ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilecektir. Bunun yanında TERT promoter mutasyonu taşıyan vakalarda C228T (chr5, 1, 295, 228 C>T transisyonu) ve C250T (chr5, 1, 295, 250 C>T transisyonu) hot spot mutasyonlarının vakalar içindeki dağılımı, klinikopatolojik özellikler ile ilişkisi ve prognostik önemi incelenecektir.

Bizim bu çalışmadaki hedefimiz, meningiomlarda yeni tanımlanan moleküler değişikliklerden biri olan TERT promoter mutasyonunun tümörün biyolojik davranışı ve prognozu üzerine etkisini incelemektir. Bunun yanında TERT promoter mutasyonu ve meningiom histopatolojik kriterleri arasındaki ilişkiyi ve bunun klinik sonuçlarını incelemek, ayrıca meningiomlarda tanımlanmış en önemli 2 majör prognostik parametre olan “histopatolojik derece” ve “rezeksiyonun kapsamına” ek olarak TERT promoter mutasyonu varlığının da prognostik bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

Meningiomlar, araknoid materin dış tabakasındaki non epitelyal progenitör hücreler olarak bilinen “araknoid cap hücrelerinden” köken alan ve günlük pratikte en sık karşılaşılan primer beyin tümörleridir (3, 10). Çoğunlukla benign karakterde olmasına rağmen, oluşturduğu kitle etkisi ile pek çok nörolojik defisite, epileptik nöbetlere ve yaşam kalitesinde ciddi düşümlere sebep olabilmektedir. Ayrıca daha az oranda görülen yüksek histopatolojik dereceli alt tipleri çoğu zaman daha agresif seyirli olup, nüks ve progresyon gösterebilmekte ve sağkalım süresini kısaltmaktadır (3).

Meningiomlar ilk defa 1614 yılında Felix Plater tarafından bir otopsi raporunda düzgün sınırlı, yuvarlak, etsi görünümde tümöral lezyon olarak tariflenmiştir. Yine 1774 yılında Fransız cerrah Antoine Louis tarafından ayrıntılı olarak tariflenmiş ve “fungus dura matris” olarak tanımlanmıştır. “Meningiom” terimi ise literatürde ilk defa 1922 yılında Amerikalı patolog ve beyin cerrahı Harvey Cushing tarafından kullanılmıştır (11, 12).

2.1. Meninksin Anatomik ve Histolojik Özellikleri

Meninks birbirinden farklı fakat birbiri ile yakın ilişki içerisinde olan 3 tabakadan oluşur. Bu tabakalar dıştan içe doğru sırasıyla dura mater, araknoid mater ve pia materdir. Dura mater en dıştaki kalın tabaka olup pakimeninks olarak da adlandırılır. İçteki araknoid ve pia mater tabakaları ise leptomeninks oluşturur (13, 14) (Bkz. Şekil 2.1).

Dura materin temel görevi beyin dokusu çevresinde sert, koruyucu bir tabaka oluşturmaktır. Ayrıca kan ve serebrospinal sıvı drenajında görev alan venöz sinüsleri içerir (13). Duranın en dış tabakası kafatası kemiğinin periostunu oluşturur. Dura katlantıları ise falks serebri ve tentorium serebriyi oluşturur. Falks serebri her iki serebral hemisferi ikiye ayırırken, tentorium serebri orta ve arka kranial boşlukları

birbirinden ayırır. Dura histolojik olarak az sayıda fibroblast ve yoğun kollajen fibrilden oluşur. Fibroblastlar arasında çoğu zaman hücreler arası bağlantılar yoktur. Az sayıda hücre grubu arasında izlenen bağlantılar ise duranın daha sert ve dayanıklı olmasına katkı sağlar (15).

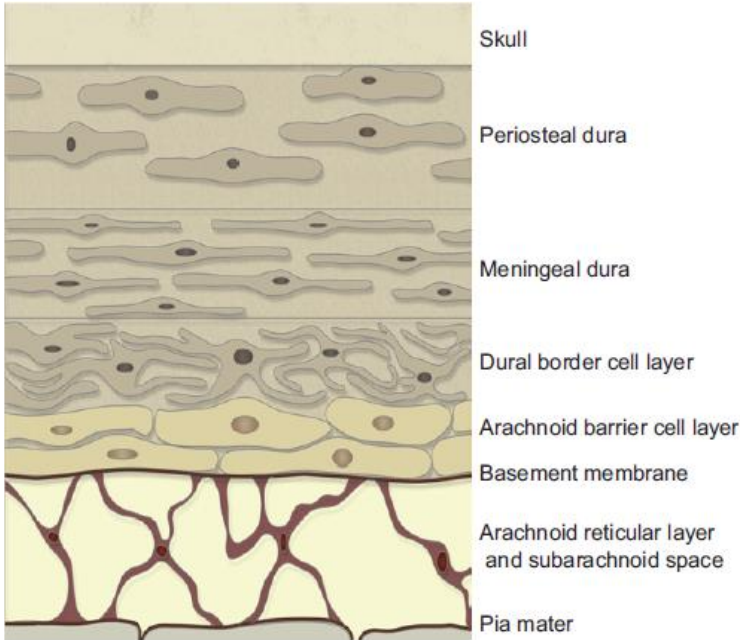
Araknoid mater ince, translüsen, beyaz bir membran olup, iç ve dış olmak üzere iki tabakadan oluşur. Dış tabaka sıkı paketlenmiş hücrelerden oluşan örtücü bir membran özelliğindedir ve araknoid bariyer olarak isimlendirilir. Bu tabakadaki hücreler geniş, poligonal şekilli ve oval nükleusludur. Hücreler arasında “tight junction” olarak adlandırılan sıkı bağlantılar mevcuttur. Bu hücre grubu “araknoid cap hücreleri” olarak adlandırılır. Meningiomların bu hücre grubundan geliştiği ileri sürülmektedir. Araknoid cap hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar sayesinde araknoid dış tabakası BOS’a (beyin omurilik sıvısı) karşı geçirgen olmayan bir tabaka haline gelir. Dış tabakadaki hücrelerin bir kısmı ise birbiri ile gevşek bağlantılar kurar ve dura materin iç kısmına doğru uzanım gösterirler (13). Bu hücreler metabolik olarak oldukça aktiftir ve serebrospinal sıvının emiliminde önemli rol oynarlar (16). Araknoid materin retiküler tabaka olarak da bilinen iç tabakası subaraknoid boşluktaki serebrospinal sıvı ile temas halinde olan araknoid trabekülleri içerir. Trabeküllerin merkezinde subpial bağ dokuya kadar uzanım gösteren kollajen liflerin kolları mevcuttur. Trabeküller ayrıca pia mater ile dış araknoid tabaka arasındaki arter ve ven bağlantısını sağlarlar(15). Trabeküler hücreler kollajen ile güçlendirilmiş olup, aralarında desmosomal bağlantılar bulunur. Ayrıca çevrelerinde makrofajlar izlenebilir.

Araknoid tabakanın serebrospinal sıvı rezorpsiyonunda önemli rol oynayan komponentlerinden biri de araknoid villuslardır. Araknoid villuslar (araknoid granulasyon) dura materin iç tabakasına ya da majör venöz sinüslere protrüde şeklindedir. Dıştan içe doğru fibröz kapsül, araknoid hücre tabakası, cap hücre kümeleri ve santral kor olmak üzere 4 farklı komponentten oluşurlar. İçerdikleri araknoid cap hücre kümeleri nedeniyle temel fizyolojik görevlerinden biri

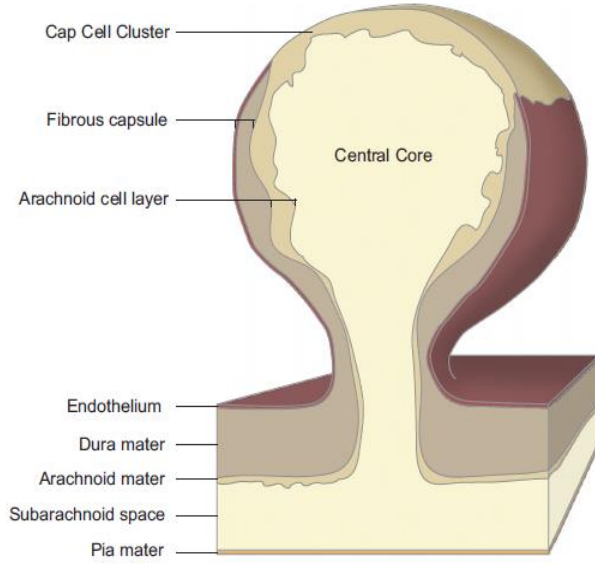
serebrospinal sıvı sirkülasyonu ve emilimini sağlamaktır. Aynı zamanda meningiomların gelişiminde de rol oynarlar (13, 14) (Şekil 2.2).

Pia mater beynin tüm yüzeyini ve kıvrımlarını örten, ince, tek sıralı bir hücre tabakasından oluşan en iç tabakadaki zar yapısıdır. Hücreler birbiri ile desmozom ve gap junctionlar ile bağlıdır (15). İntakt bir pia mater tabakası beyin dokusunu, subpial boşluğu ve serebral kortekse giriş ve çıkış yapan damarlar ve nöral doku arasında izlenen Virchow-Robin boşluklarını subaraknoid boşluktan ayırır (13, 17).

Dura mater ve araknoid mater arasında subdural boşluk mevcuttur. Subdural boşluk normalde bulunmayan potansiyel bir boşluktur. Dış araknoid tabakanın gevşek bağ dokusunun bir uzantısı niteliğindedir. Çoğu zaman kanama vb. patolojik durumlarda hasarlanmaya ikincil olarak görünür hale gelir. Subaraknoid boşluk ise gerçek bir boşluk olup, serebrospinal sıvının sirkülasyonu ve emiliminde önemli işlevlere sahiptir. Subpial boşluk ve Virchow-Robin boşlukları da çoğu zaman patolojik durumlarda ya da postmortem dönemde belirgin hale gelir (13).



Şekil 2.1. Meninksin tabakaları (14).



Şekil 2.2. Araknoid villus (araknoid granulasyon) yapısı (14).

2.2. Epidemiyoloji

Meningiomlar tüm primer santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık %36,6'sını, malign olmayan santral sinir sistemi tümörlerinin ise yaklaşık %53,2'sini oluşturur. ABD (Amerika Birleşik Devletleri) verilerine göre; 1998-2002 yılları arasında meningiom insidansı 100.000 kişide 4,42 olarak, 2010-2014 yılları arasında ise 100.000 kişide 8,3 olarak belirlenmiş olup, bu verilere göre 10 yıllık bir süre içerisinde meningiom insidansında artış izlenmiştir. Bu artışın nedeni net olarak ortaya konamasa da artan görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak saptanan vakalardaki artışın ve vaka bildirimlerinin daha doğru şekilde yapılmasının artışta payı olduğu düşünülmektedir (18).

CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) 2013-2017 verilerine göre meningiom vakalarının %80,3'ü derece I, %17,9'u derece II, %1,6'sı ise derece III meningiomlardan oluşmaktadır. Meningiomlar en sık yetişkin yaş grubunda görülmekte olup, insidansı yaşla birlikte dramatik bir şekilde artış gösterir. Özellikle 65 yaş ve üzerinde daha sıktır. En az görüldüğü yaş grubu ise 0-14 yaş

grubu çocuklardır. Non-malign meningiomlar kadınlarda erkeklere göre 2,3 kat daha sık görülür. Fakat 35-54 yaş arası gruba baktığımızda meningiom insidansındaki kadın/erkek oranının 3,29 ile pik yaptığı görülmektedir. 20 yaş altında erkek ve kadın insidansı ise neredeyse aynıdır (19).

İrklar arasında da meningiom insidansında farklılıklar vardır. Siyah ırkta beyaz ırka göre meningiom insidansı belirgin şekilde daha yüksektir. Etnik gruplar arasında da farklılıklar izlenmektedir. Malign meningiom insidansı İspanyollarda daha düşüktür. Malign meningiomlarda ortalama yaşam süresi 58 aydır. 40 yaş üzeri beyaz erkeklerde malign meningiomlar daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Non- malign meningiomlarda 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %87,4'dır. Bu oranı belirleyen en önemli faktörlerden biri yaştır. 10 yıllık sağkalım oranı 40 yaş altı hastalarda %94,5 iken, 40 yaş üstü hastalarda %81,2'dir (19).

Yerleşim yerine bağlı olarak da sağkalım oranlarında farklılıklar izlenmektedir. Spinal yerleşim gösteren non-malign meningiomlarda 10 yıllık sağkalım oranı %95,8 iken, serebral yerleşim gösterenlerde bu oran %83,5'tir. Malign meningiom insidansında 2000 ve 2017 yılları arasında anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Bu değişimin en büyük sebebinin DSÖ meningiom sınıflamasında 2000 ve 2017 yıllarında yapılan revizyonlar olduğu düşünülmektedir (19).

Çocuklarda meningiom sıklığı erişkin popülasyona göre çok daha düşüktür. Tüm çocukluk çağı intrakranial tümörlerin yaklaşık %2,5'ini oluştururlar. ABD'de çocukluk çağında yıllık insidansı 100.000 kişide 0,13'tür. Erişkin dönemin aksine erkek predominansı mevcuttur (20).

2.3. Etiyoloji

Meningiomlar için günümüzde bilinen en önemli çevresel risk faktörü iyonize radyasyondur. İyonize radyasyon öyküsü olan hastalarda meningiom saptanma oranı iyonize radyasyon öyküsü olmayan hastalara göre yaklaşık 6 -10 kat daha fazladır. Bu

hastalarda özellikle lösemi ve tiroid karsinomuyla ilişkili radyoterapi öyküsü sıktır. Lösemi nedeniyle radyoterapi almış çocuklarda meningiom gelişiminde izlenen latent periyod on yılları bulabilmektedir(21). Hematolojik malignite ile ilişkili radyoterapi öyküsü olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek doz radyoterapi alan hastalarda düşük doz radyoterapi alanlara göre daha kısa bir latent periyod olduğu izlenmiştir. Ayrıca yüksek doz radyoterapi alan hastalarda düşük doz radyoterapi alanlara göre atipik, anaplastik ve multipl meningiom gelişme oranları daha yüksek bulunmuştur (22, 23).

Meningiomlar PR pozitifliği gösterebilen tümörlerdir. Cinsiyetten bağımsız olarak hem erkek hem de kadın hastalarda PR pozitifliği izlenebilmektedir. Progesteronun meningiomların etiolojisindeki yeri ile ilgili pek çok çalışma mevcut olup, bu durum henüz net olarak aydınlatılabilmiş değildir. Özellikle reproduktif çağda ve premenopozal dönemde kadınlardaki meningiom insidansı pik yapmaktadır (21). Yapılan geniş çaplı çalışmalarda hormon düzeyi ile patolojik bulgular, tümördeki PR ekspresyon düzeyi ve tümör davranışı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yine, gebelik, in-vitro fertilizasyon ve oral kontraseptif kullanımı ile histopatolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat bu gruptaki hastaların ortalama tanı yaşı genel ortalamaya göre biraz daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, gebelikte bazı hastalarda hormon düzeyindeki değişimlere bağlı tümör çapında artış olabildiği saptanmıştır (24).

Yapılan meta-analizlerde alerjik zemini olan hastalarda meningiom gelişme riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Özellikle astım, alerjik rinit ve egzama hastaları ile yapılan çalışmalarda bu hasta gruplarında meningiom sıklığının normal popülasyona göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun altında yatan temel mekanizmanın alerjik hastalarda daha belirgin olan immunglobulin E, mast hücreleri, makrofajlar ve eozinofillerin oluşturduğu antitümöral immun yanıt olduğu düşünülmektedir (25, 26).

Cep telefonu kullanımı son 30 yılda tüm dünyada hızla yaygınlaşmış olup, cep telefonlarının oluşturduğu radyofrekans-elektromanyetik alanın beyin tümörleri

gelişimi üzerine olan etkileri son yıllarda pek çok araştırmaya konu olmuştur. Son zamanlarda yapılan meta-analizlere göre kısa süreli cep telefonu kullanımı meningiom gelişme riskinde sınırdan bir artmaya sebep olurken, orta ve uzun süreli maruziyetlerde meningiom gelişme riskinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir (27, 28).

Yapılan meta-analizlerde obezitenin meningiom gelişim riskini hafif düzeyde artırdığı, fiziksel aktivitenin ise hafif düzeyde azalttığı bulunmuştur. Ayrıca sigara kullanımı ve kafa travması öyküsü ile meningiom gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (29-31).

Birinci derece akrabasında erken yaşta meningiom öyküsü olan bireylerde meningiom görülme riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Bu duruma genetik geçiş gösteren pek çok mutasyon yol açabilmektedir. Aile öyküsü olan vakalarda en sık görülen genetik değişiklik NF2 mutasyonudur (21).

2.4. Lokalizasyon

Meningiomlar farklı lokalizasyonlarda görülebilmekle birlikte literatürde en sık görüldükleri lokalizasyonlar sırasıyla konveksite (%25), parasagittal bölge (%16,9), parasellar/kavernöz sinüs (%11,2), serebellopontin köşe (%9,2), falks (%8,1), sfenoid kanat (%8,1), tentorium (%7,3), olfaktör oluk (%3,8), serebellar konveksite (%3,8), klivus/petroklival bölge (%3,5), orta fossa (%1,2), intraventriküler bölge (%1,2) ve foramen magnum (%0,4) olarak belirtilmiştir (32).

Kane ve ark.'nın 378 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada kafa tabanı yerleşimli meningiomların diğer lokalizasyonlara göre daha düşük dereceli olma eğiliminde olduğu bulunmuştur (33). Fakat Bhat ve ark.'nın 729 hasta üzerinde yaptığı çalışmada kafa tabanı, posterior fossa ve intraventriküler yerleşimli meningiomlarda derece III oranının ve mortalite riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (34). Literatürde tümör yerleşimi ve histolojik derece arasındaki

ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcut olup, bu konuda daha fazla çalışma ve veriye ihtiyaç vardır.

Çocukluk çağı meningiomları erişkin döneme kıyasla daha sık intraventriküler yerleşim gösterme eğilimindedir. Çoğu zaman dural bağlantı taşımazlar (35).

Meningiomlar nadiren santral sinir sistemi dışında ektopik olarak da görülebilirler. En sık görüldükleri ektopik lokalizasyon baş-boyun bölgesidir. Baş-boyun bölgesinde daha çok orbita, burun, paranasal sinüsler ve nazofarinkste görülürler. Baş-boyun bölgesi dışındaki ektopik meningiomlar ise oldukça nadirdir. Literatürde az sayıda primer pulmoner menigiom olgusu mevcuttur (36).

2.5. Klinik Bulgular

Meningiomlar diğer santral sinir sistemi tümörlerinde olduğu gibi çoğu zaman non spesifik klinik bulgular ile kendini gösterir. Çoğunlukla benign olsalar da oluşturdukları kitle etkisi nedeniyle bazı semptomlara neden olurlar. Kafa içi basınç artışına bağlı olarak baş ağrısı, bulantı-kusma, kranial sinir bulguları ve papil ödeme sebep olabilirler. Özellikle hızlı büyüyen yüksek dereceli menigiomlarda konfüzyon, letarji gibi bilinç durum değişiklikleri, şift ve herniasyon izlenebilir. Ventrikül içi yerleşim gösteren menigiomlar serebrospinal sıvı sirkülasyonunu engelleyerek hidrocefali veya kafa içi basınç artışı sendromuna neden olabilir. Ayrıca bulundukları lokalizasyona bağlı olarak fokal nörolojik defisitlere sebep olabilirler. Özellikle temporal lob yerleşimli tümörler parsiyel veya jeneralize nöbetlere, disfaziye ve görsel defisitlere sebep olabilir. Parietal lob yerleşimli tümörler duysal problemlere, dispraksi ve disfaziye sebep olabilir. Frontal bölge yerleşimli tümörler unutkanlık, kişilik değişikliği gibi bulgulara sebep olabilir ve bu klinik durum özellikle yaşlı hastalarda demans ile karışırsa tanıda gecikmeye sebep olabilir. Spinal kord yerleşimli menigiomlarda neredeyse tüm hastalarda ilk semptom ağrıdır. Ayrıca sinir basısına bağlı spesifik nörolojik defisitler de görülebilir (3, 37, 38).

2.6. Radyolojik Özellikler

Meningiomlar radyolojik olarak ilk defa 1902 yılında radyografi yöntemi kullanılarak raporlanmıştır. Daha sonra Harvey Cushing tarafından opere edilen 95 hastanın radyolojik bulguları 1925 yılında Sosman ve ark. tarafından ilk defa ayrıntılı olarak analiz edilmiştir. Bu derlemede meningiomların çevresinde birtakım lokal değişiklikler tariflenmiştir. Bu bulgular erozyon ve vaskülarite, osseöz değişiklikler, kalsifikasyon, spikül oluşumu, diffüz kalınlaşma ve meningeal kanallarda genişleme olarak tanımlanmıştır (39, 40).

Zamanla BT (Bilgisayarlı tomografi), MR (Manyetik Rezonans) ve PET (Pozitron emisyon tomografisi) uygulamalarındaki teknolojik gelişmelerle birlikte meningiom vakalarında erken tanı, asemptomatik hastaların rutin takibi, doğru tedavi planının oluşturulması ve post operatif hasta takibinde radyolojik yöntemler rutin olarak kullanıma girmiştir. Ayrıca tümörün biyolojik davranışı ve derecesiyle ilgili öngöründe bulunma ve embolizasyon, radyocerrahi gibi bazı tedavi seçeneklerinin uygulanması noktasında radyolojik yöntemler önemli bir yer tutmaktadır(39).

Ekstra-aksiyel dural tabanlı kitlelerin büyük kısmını meningiomlar oluşturur. Meningiomların radyolojik bulguları iyi tanımlanmış olup, görüntüleme yöntemleri ile tanınmaları çoğu zaman kolaydır (41). Ancak, bazı durumlarda radyolojik tanı güçlüklerine sebep olabilirler. Soliter fibröz tümör, prostat, akciğer, meme ve böbrek kanserlerinin dural metastazları, subaraknoid boşluğa doğru uzanım gösteren glial tümörler, non-Hodgkin lenfoma gibi hematolojik malignitelerin ekstraaksiyel tutulumları dural tabanlı meningiomlar ile ayırıcı tanıda zorluk yaratabilmektedir. İdiopatik hipertrofik pakimeningit, Rosai-Dorfman hastalığı ve immunglobulin G4 ilişkili hastalıklar da durada kalınlaşmaya sebep olabileceğinden radyolojik olarak meningiom ile karışabilirler. Optik sinir kılıfı ve kavernöz sinüs yerleşimli meningiomlar gliomlarla, sarkoidoz, romatoid artrit gibi inflamatuvar durumlarla ve tüberküloz, sifiliz gibi enfeksiyöz durumlarla radyolojik olarak ayırıcı tanı zorluğu

yaratabilir (39, 42). Pitüiter bölge yerleşimli meningiomlar pitüiter adenom ve kraniofaringiomyayı taklit edebilir. Serebellopontin köşe yerleşiminde vestibüler schwannoma ile, ventrikül içi yerleşimde ependimom, koroid pleksus papillomu/karsinomu ve metastazlar ile, spinal kord yerleşiminde subependimom, ependimom, plazmositom, kordoma, kondrosarkom ve metastazlar ile radyolojik ayrımı zor olabilir (42). Özellikle nörofibromatozis gibi sendromik durumlarda meningiomlar multipl olabilir. “Meningiomatozis” olarak adlandırılan bu durum daha çok multipl metastatik beyin lezyonları ile karışma eğilimindedir (3).

Meningiom tanısı ve uzun dönem takibinde radyasyon maruziyeti olmaması ve yumuşak dokuyu göstermedeki başarısı nedeniyle çoğunlukla kontrastlı MR tercih edilir. Pacemaker gibi MR kontrendikasyonu olan durumlarda ikinci planda kontrastlı BT tercih edilir. İntraarteriyel serebral anjiyografi rutinde tanısal amaçla kullanılmaz. Ancak bazı durumlarda tedavi planının belirlenmesi veya operasyon öncesi devaskülarizasyon işlemi için kullanılabilir. Meningiomlar sst2A (somatostatin reseptör tip 2A) eksprese ettikleri için Ga-DOTATOC(DOTA-(Tyr3)-octreotide) gibi galyum işaretli somatostatin analogları kullanılarak uygulanan PET ek tanısal tetkik olarak kullanılabilir. Ayrıca PET ile tümör hacmi ve tümör sınırları ile ilgili edinilen bilgiler tedavi planı konusunda yönlendirici olabilir (42, 43).

MR’da serebral korteks ile karşılaştırıldığında meningiomlar T1 ağırlıklı sekansta hipointens, T2 ağırlıklı sekansta izo-hiperintens özelliktedir ve ideal olarak en iyi kontrast madde eşliğinde görüntülenirler (39, 44). Meningiomlar homojen kontrast enhansmanı gösteren, iyi sınırlı tümörlerdir. Tipik olarak dural taban yerleşimi gösterirler ve dural kuyruk olarak adlandırılan bir uzantıya sahiptirler (Bkz. Şekil 2.3). Dural kuyruk daha çok reaktif dural değişiklikler sonucu oluşur. Görülme sıklığı postkontrast kesitlerde yaklaşık %72’dir. Fakat meningiomlara özgü bir bulgu değildir. Schwannoma, lenfoma, superfisiyal yerleşimli gliom gibi tümörlerde de izlenebilir (39, 44). Meningiomların kanlanması kan-beyin bariyeri olmaksızın çoğunlukla venöz sinüsler aracılığı ile sağlandığı için MR’da çoğu zaman homojen kontrast enhansmanı gösterirler. Fakat intratümöral kist, hemoraji ve nekroz

alanları mevcut ise heterojen bir görünüm izlenebilir. Ayrıca histolojik dereceye ve histolojik alt tipe bağlı olarak da radyolojik bulgular değişiklik gösterebilir (39).

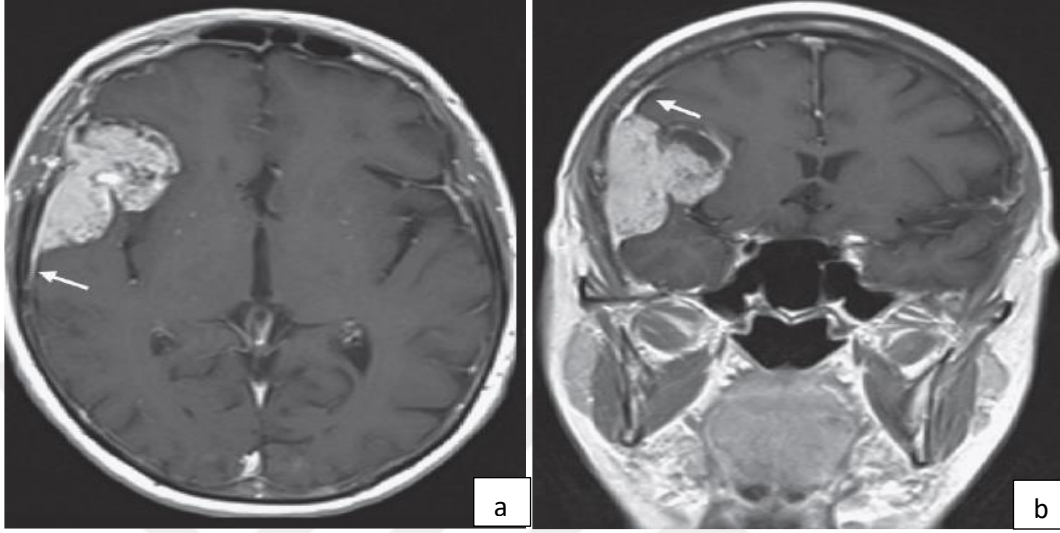
BT’de meningiomlar çevre beyin parankimine göre sıklıkla izodens görünümündedir. BT tümör içindeki psammamatöz kalsifikasyonların saptanması açısından MR’a göre çok daha sensitiftir. Ayrıca atipik ve anaplastik meningiomun tipik radyolojik bulgularından biri olarak değerlendirilen çevre kemik destrüksiyonunu gösterme konusunda yardımcıdır. Daha çok derece I meningiomlarda izlenen ve çevre kemik dokunun daha dens ve kalın bir yapıya dönüşmesi olarak tanımlanan hiperostoz da BT ile çok daha kolay değerlendirilebilir (42).

Meningiomlar çoğunlukla damardan zengin tümörlerdir. Bu nedenle özellikle büyük boyutlu meningiomlarda intraoperatif ve postoperatif dönemde kanamaya bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Seçilmiş bazı olgularda serebral anjiyografi preoperatif embolizasyon işlemi uygulanabilecek hastaları belirlemede yardımcı bir radyolojik yöntemdir (45).

Atipik ve anaplastik meningiomlarda ve progresyon gösteren vakalarda başlıca radyolojik bulgular peritümöral ödem, MR’da T2 hiperintensitesi, nekroz, kemik destrüksiyonu, tümör içi kalsifikasyonun olmaması, düzensiz tümör sınırı, tümör sınırında kapsül benzeri kontrast enhansmanının olmaması ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde sınırlı difüzyon izlenmesidir. Ayrıca perfüzyon MR görüntülerinde peritümöral ödem alanına kontrast maddenin gelişindeki gecikme ile birlikte rölatif olarak serebral kan akımında artış izlenir (39, 46, 47).

Peritümöral ödem çoğunlukla yüksek histopatolojik derece ile ilişkili olsa da derece I meningiomun sekretuar, anjiomatöz ve mikrokistik alt tiplerinde de izlenebilmektedir. Bu durum radyolojik tanı güçlüğü yaratabilmektedir (46).

Radyolojik yöntemler meningiom tanı, tedavi ve takibinde önemli bir yer tutar; fakat radyolojik yöntemlerin histopatolojik derece ve alt tipin tahmin edilmesi ve belirlenmesi noktasında güvenilirlikleri sınırlıdır.



Şekil 2.3. Godolinyumlu MR görüntüleri: a) aksiyal kesit; temporal bölgede, ekstradural yerleşimli, düzgün sınırlı, yaygın kontrast enhansmanı gösteren, beyin parankimini ekspanse etmiş, dural kuyruk belirtisi gösteren (ok) kitlesel lezyon; b) aynı vakanın koronal kesiti; ok işareti dural kuyruk belirtisini göstermektedir (39).

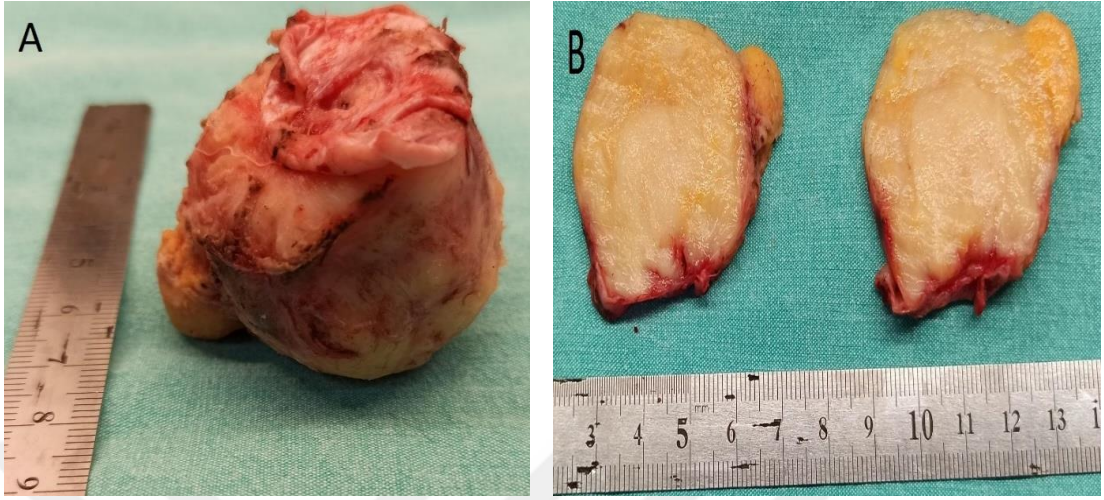
2.7. Makroskopik Özellikler

Meningiomlar çoğunlukla yüzeyel yerleşimli, iyi sınırlı, oval-yuvarlak şekilli, bazen lobüle görünümlü kitlesel lezyonlardır. Genellikle duraya tutunurlar ve komşuluğundaki beyin dokusunu bir miktar komprese ederler. Komşuluğundaki beyin dokusundan çoğu zaman kolayca ayrılırlar. Dura, dural sinüs ve kemik invazyonu gösterebilirler. Çevre kemik dokudaki reaktif değişikliklere bağlı olarak hiperostoz izlenebilir. Meningiomlar bazen serebral arterlere tutunabilirler veya damarı çepeçevre sarabilirler; fakat damar duvarına invazyon sık görülen bir bulgu değildir. Nadiren kafa derisi ve orbita gibi ekstrakraniyal bölgelere infiltrasyon izlenebilir (48, 49).

Genellikle yuvarlak-ovoid şekilli olsalar da lokalizasyona bağlı olarak makroskopik görünümlerinde farklılıklar izlenebilir. Örneğin sfenoid kanat komşuluğunda yerleşim gösteren meningiomlar daha düz görünümündedir ve “plak meningiom” olarak da adlandırılırlar. Bu görünüm kafatasında görülen hiperostoza ikincil olarak da ortaya çıkabilir. Falks yerleşimli meningiomlar dambıl benzeri bir makroskopik görünüm sergileyebilir. Yine optik sinir yerleşimli meningiomlar foramen optikum basısı nedeniyle dambıl benzeri bir şekil alabilirler (48, 49).

Meningiomların makroskopik kesit yüzü tipik olarak açık ten rengi veya kahve renktedir. Lipid yüklü histiyositlerin varlığı kesit yüzüne sarı bir görünüm verebilirken, kırmızı görünüm çoğu zaman kanama alanlarını ifade eder. Kistik dejenere alanlar izlenebilir (Şekil 2.4). Kesit yüzü renk ve kıvamı histolojik tiplere göre farklılık gösterebilir. Meningotelyal meningiom genel olarak yumuşak kıvamlı iken fibröz meningiom daha sert ve lifsi görünümündedir. Psammomatöz meningiomun kesit yüzü kalsifikasyon alanları nedeniyle genellikle kumsu özelliktedir. Anjiomatöz meningiom sayıca fazla olan damar yapıları nedeniyle daha kırmızı ve hemorajik görülebilir. Osseöz metaplazi gibi bazı metaplastik değişiklikler de kesit yüzünde heterojen bir görünüme sebep olabilir (48, 49).

Atipik ve anaplastik meningiomlar daha büyük çaplı olma eğilimindedir. Kesit yüzlerinde makroskopik olarak nekroz izlenebilir. Ayrıca beyin parankim invazyonunun yaygın olduğu durumlarda tümör sınırlarında düzensizlik görülebilir (48, 49).



Şekil 2.4. Meningioma ait eksizyonel biyopsi materyali A) Oval-yuvarlak şekilli, iyi sınırlı, duraya bitişik görünümde kitlesel lezyon; B) Kitlesel lezyonun kesit yüzü krem-beyaz renkte, yumuşak kıvamlı olup, yer yer sarı renkte alanlar dikkati çekmektedir. Mikroskopik incelemede vaka meningotelyal meningiom, derece I olarak değerlendirilmiş olup, sarı renkli alanların ksantomatöz değişiklikleri temsil ettiği görülmüştür. (AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı)

2.8. Histopatolojik Özellikler ve Sınıflama

Meningiomlar DSÖ SSS Tümörleri 2016 sınıflama kriterlerine göre histopatolojik olarak derece I, derece II ve derece III olarak sınıflandırılmışlardır (3). Bu sınıflama temel olarak nüks oranı, hastalıksız sağkalım süresi, genel sağ kalım süresi ve biyolojik davranış göz önüne alınarak oluşturulmuştur (50).

Derece I meningiomlar meningotelyal, fibröz, transisyonel, psammomatöz, anjiomatöz, mikrokistik, sekretuar, metaplastik ve lenfoplazmositten zengin tip olmak üzere 9 histopatolojik alt tipten oluşur. Derece II meningiomlar atipik, kordoid ve berrak hücreli olmak üzere 3 histopatolojik alt tipten oluşur. Derece III meningiomlar anaplastik, papiller ve rabdoid olmak üzere 3 histopatolojik alt tipten oluşur (51).

Derecelendirmede kullanılan histopatolojik kriterler beyin invazyonu, 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı, selülarite artışı, patern kaybı, nükleol belirginliği, küçük hücre değişikliği ve nekrozdur. Beyin invazyonu veya 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısının 4 ve üzerinde olması atipik meningiom tanısı için tek başına yeterli kriterlerdir. Selülarite artışı, patern kaybı, nükleol belirginliği, küçük hücre değişikliği ve nekroz kriterlerinden ise en az üçünün bir arada bulunması atipik meningiom tanısı için yeterlidir. Anaplastik meningiom için ise 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısının 20 ve üzerinde olması gerekir. Ki-67 proliferasyon indeksi genel olarak derece artışı ile artan karakterde ve artmış nüks riski ile ilişkili olmakla birlikte, bağımsız olarak dereceyi belirleyen bir parametre değildir. Ayrıca bazı meningiom alt tiplerinde belirtilen histopatolojik kriterler olmamasına rağmen sadece morfolojik özellikler göz önüne alınarak derecelendirme yapılır. Berrak hücreli ve kordoid meningiomun derece II, papiller ve rabdoid meningiomun derece III olarak sınıflandırılması bu duruma örnektir (3, 51). (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Derece ve biyolojik davranışa göre gruplanmış DSÖ meningiom varyantları (49).

Nüks ve Agresif Davranış Riski Düşük Histolojik Alt Tipler		
Alt Tip	Derece	ICD-0* Kodu
Meningotelyal	Derece I	9531/0
Fibröz	Derece I	9532/0
Transisyel	Derece I	9537/0
Psammomatöz	Derece I	9533/0
Anjiomatöz	Derece I	9534/0
Mikrokistik	Derece I	9530/0
Sekretuar	Derece I	9530/0
Lenfoplazmositten Zengin	Derece I	9530/0
Metaplastik	Derece I	9530/0
Nüks ve Agresif Davranış Riski Daha Yüksek Histolojik Alt Tipler		
Kordoid	Derece II	9538/1
Berrak Hücreli	Derece II	9538/1
Atipik	Derece II	9539/1
Papiller	Derece III	9538/3
Rabdoid	Derece III	9538/3
Anaplastik	Derece III	9530/3
ICD-O*: Onkolojik Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması		

2.9. Histopatolojik Alt Tipler

2.9.1. Meningotelyal Meningiom

Meningotelyal meningiom, meningiomların sık görülen, yaygın bir alt tipidir. Tipik olarak ince kollajenöz septalar ile birbirinden ayrılan tabakalar halinde, lobüler yapılanma gösteren meningotelyal hücre grupları ile karakterizedir. Hücre grupları, belirgin olmayan hücre sınırları nedeniyle çoğu zaman sinsisyal bir görünüm sergiler. Hücreler geniş, eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak şekilli, veziküler nükleusludur. Nükleuslar ince bir kromatin yapısına sahip olup, nükleuslarda sitoplazmik invajinasyona bağlı olarak nükleer psödoinklüzyonlar görülebilir. Psödoinklüzyonlar bazen glikojen birikimine bağlı berrak görünümde olabilirler. Nükleer çentik izlenebilir. Girdap yapıları ve psammom cisimleri sık izlenen bulgular değildir (48, 49, 52).

Tümör hücreleri köken aldığı araknoid cap hücrelerine benzerlik gösterdiği için histopatolojik olarak meningotelyal hiperplazi gibi reaktif durumlar ile karışabilir. Meningotelyal hiperplazi özellikle optik gliom çevresinde olmak üzere peritümöral alanlarda, hemoraji ve infarkt alanları çevresinde izlenebilir. Kronik böbrek hastalığı olan ileri yaş hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir. En sık konveksite, koroid pleksus ve sella tursikada izlenir. Bazı florid hiperplazi vakaları tanı güçlüğüne yol açabilse de meningiomdan ayrımı klinik, radyolojik ve patolojik korelasyon ile çoğu zaman kolayca sağlanır. Ayrıca meningiomlardaki genetik değişiklikler çoğu zaman meningotelyal hiperplazide izlenmez (53).

2.9.2. Fibröz Meningiom

Fibröz meningiom sık görülen meningiom alt tiplerinden biridir. İğsi şekilli meningotelyal hücrelerden oluşur. Zeminde değişen oranda retikülin ve kollajen lif bulunur. İğsi hücreler storiform patern oluşturabildiği gibi, paralel veya birbirini

kesen demetler halinde de görülebilir. Nükleuslar çoğu zaman dar ve çubuk şeklindedir. Bazen palizatik şekilde dizilim gösterebilir ve verokay cismi benzeri bir görünüm oluşturabilir. Girdap yapısı ve psammom cismi nadirdir. Çoğunlukla konveksite yerleşimlidir. NF2 mutasyonu sık izlenir (48, 49).

2.9.3. Transisyonel Meningiom

Hem meningotelyal hem fibröz meningioma histopatolojik özelliklerini bir arada bulunduran, sık görülen bir meningiom alt tipidir. Sinsisyal görünümde geniş eozinofilik sitoplazmalı meningotelyal hücreler ile iğsi şekilli meningotelyal hücrelerin iç içe geçtiği bir morfoloji izlenir. Girdap yapıları ve psammom cisimleri yaygındır. Transisyonel meningiom tanısı için gerekli olan ikincil komponentin miktarı ve tanıdaki önemi ile ilgili belirlenen bir yüzde veya sınır değeri mevcut değildir (48, 49).

2.9.4. Psammomatöz Meningiom

Çoğunlukla torakal bölge yerleşimlidir. Orta yaşlı-yaşlı kadınlarda daha sık görülür. Psammomatöz meningiomda belirgin psammom cismi baskınlığı vardır. Nadiren kemik formasyonu da izlenebilir. Çoğu zaman iğsi ve epiteloid görünümde meningotelyal hücreler psammom cisimlerine eşlik eder. Psammom cisimlerinin yoğun olduğu vakalarda aradaki az sayıda meningotelyal hücreyi seçmek zor olabilir. Yine psammom cisimlerinin çok yoğun olduğu vakalarda meningiom kalsifiye ve ossifiye görünümde kompakt bir kitle imajı verebilir. Psammomatöz meningiom tanısı için gerekli minimum psammom cismi yüzdesi ile ilgili belirtilen bir sınır değeri yoktur (48, 49).

Psammom cisimleri konstantrik lameller kalsifikasyon olarak tanımlanırlar. Psammom cismi oluşumu distrofik kalsifikasyonun aksine aktif bir biyolojik sürecin göstergesidir ve çoğunlukla tümör büyümesinin ve yayılımının sınırlandırılması ile

ilişkilendirilmiştir (54). Psammom cisimlerinin oluşum mekanizmaları ile ilgili farklı hipotezler mevcuttur. Bu hipotezlerden bazılarına göre psammom cisimlerinin kaynaklandığı olası yapılar oblitere damarlara ait endotel hücreleri, girdap yapılarının merkezindeki kollajenize alanlar, perivasküler alandaki dejenere kollajen, kalsifiye olan sekretuar içerik, kalsifiye olan nekrotik içerik ve aşırı neovaskülarizasyondur (48).

2.9.5. Anjiomatöz Meningiom

Anjiomatöz meningiom damar yapılarının çok yaygın olduğu ve zeminde baskın vaskülaritenin izlendiği meningiom alt tipidir. Damarların boyutu değişkenlik gösterebilir. Oldukça küçük kapiller damarlar görülebildiği gibi, orta boyutta damar yapıları da izlenebilir. Damarlarda kalınlaşma ve hyalinizasyon sık izlenen bulgulardır. Belirgin dejeneratif atipi yaygındır, fakat bu durum tümörün biyolojik davranışı ve derecesi ile ilişkili değildir. Tümör hücreleri morfolojik olarak klasik meningotelyal hücrelere benzemezler ve sitolojik özellikleri açısından mikrokistik meningiom ile benzerlik gösterirler. En önemli ayırıcı tanılar hemanjioblastom ve vasküler malformasyonlardır (48, 49).

Radyolojik tetkiklerde tipik olarak belirgin bir peritümöral ödem dikkati çeker (55).

Yapılan çalışmalarda, anjiomatöz meningioma moleküler özelliklerinin meningioma tipik moleküler özelliklerine göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Meningioma da çoğu zaman monozomi 22 ve normal diploid yapı izlenirken, anjiomatöz meningioma da kromozom 5, 13 ve 20’de anöploid ve polizomi saptanmıştır (56).

2.9.6. Mikrokistik Meningiom

Mikrokistik meningiom nadir görülen bir meningiom alt tipidir. Gevşek mikroid bir stroma içerisinde mikrokistik yapılanma gösteren meningotelyal hücrelerden oluşan örümcek ağı benzeri bir yapılanma ile karakterizedir. Bazen daha büyük makrokistik yapılar eşlik edebilir. Dejeneratif nükleer atipi sıklıkla izlenir. Hücreler yıldızsı, iğsi şekilde olabildiği gibi, berrak renkte ve vakuoler sitoplazmalı da olabilir. Berrak-vakuoler görünümlü hücreler çoğu zaman PAS (Periyodik Asit – Schiff) ve Oil-Red-O histokimyasal boyaları ile pozitifdir. Bu durum sitoplazmik glikojen ve yağ birikiminin bir göstergesidir. Klasik meningotelyal ve fibröz alanlar eşlik edebilir. Tümör içerisindeki damar yapıları genellikle sklerotik görünümündedir. Radyolojik incelemede çoğu zaman belirgin peritümöral ödem mevcuttur (48, 49, 57).

Ayrıcı tanıda hemanjioblastom, kordoma, metastatik karsinom, pilositik astrositom, kondromikroid fibrom, hemanjiom ve lipom akılda tutulmalıdır (57, 58).

2.9.7. Sekretuar Meningiom

Sekretuar meningiom intraselüler lümen yapılarının izlendiği, fokal epitelyal diferansiyasyon gösteren bir meningiom alt tipidir. İntraselüler lümen yapıları içerisinde çoğu zaman psödopsammom cismi olarak da adlandırılan koyu eozinofilik sekret yapıları izlenir. Bu sekretler histokimyasal PAS boyası ve immunohistokimyasal CEA (Karsinoembriyonik antijen) boyası ile pozitif boyanma gösterir. Ayrıca sitokeratinler ve alfa-1-antitripsin gibi sekretuar belirteçler ile de fokal boyanma görülebilir. Sekretleri çevreleyen tümör hücrelerinde de CEA ve sitokeratin pozitifliği izlenir (48, 49). Tümör içerisinde belirgin mast hücre infiltrasyonu izlenebilir (59).

Hastaların çoğunda serum CEA düzeyleri yüksek saptanır ve çoğunlukla operasyon sonrası düşüş izlenir (60).

Yapılan elektron mikroskopik incelemelerde intrasitoplazmik lümen yapılarının yüzeyinin mikrovilluslar ile döşeli olduğu izlenmiş olup bu lümen yapılarının glandüler metaplaziyi temsil ettiği belirtilmiştir (48).

Sekretuar meningiomların tümörögenezinde diğer meningiom tiplerinden farklı olarak *KLF4*^{K409Q} ve TRAF7 mutasyonlarının kombinasyonları önemli bir yer tutarken, NF2 mutasyonu çoğunlukla izlenmez (61).

Radyolojik incelemede sıklıkla belirgin peritümöral ödem mevcuttur (48).

2.9.8. Lenfoplazmositten Zengin Meningioma

Oldukça nadir bir varyant olup, tümör içerisinde yoğun lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bazen yoğun kronik infiltrasyon nedeniyle zemindeki neoplastik meningotelyal hücreler fark edilemeyebilir. Lenfoplazmositten zengin meningioma doğası ile ilgili farklı hipotezler mevcuttur. Bunlardan ilki meningioma karşı oluşmuş uzun süreli immün uyarı sonucu ortaya çıkan yoğun lenfoplazmositik infiltrasyondur. İkincisi ise bu varyantın aslında kronik inflamasyona sekonder gelişmiş bir reaktif meningotelyal hücre proliferasyonu olabileceği yönündedir. Fakat günümüzde klasik derece I meningiomlar ile benzer biyolojik davranış gösterdiği bilinmektedir (62).

Bazı vakalarda kronik inflamatuvar infiltrat histiyositten baskın olabilmektedir. Bu alternatifi de kapsamak adına bazı yazarlar “inflamasyondan zengin meningioma” terimini önermektedir (62).

Histopatolojik olarak plazmositom, inflamatuvar myofibroblastik tümör, lenfoid hiperplazi, lenfomatoid granulomatosis, idiopatik hipertrofik pakimenenjit, masif sinüs histiyoysitozis ile ayırıcı tanı zorluğu yaratabilir (63).

Hiperglobulinemi, hipergamaglobulinemi, hipokrom mikrositer anemi gibi bazı hemotolojik anormalliklerle birliktelik gösterebilir (64).

Radyolojik olarak oldukça farklı bulgular gösterebilir. Görüntülemelerde belirgin peritümöral ödem, nadiren multifokalite ve diffüz meningeal yayılım izlenebilir (49).

2.9.9. Metaplastik Meningiom

Oldukça nadir bir meningiom alt tipidir. Metaplastik alanlar fokal veya yaygın olabilir. Literatürde tanımlamış metaplastik değişiklikler osseöz, lipomatöz, kartilaginöz, miksoid ve ksantomatöz değişikliklerdir (65).

Lipomatöz metaplastik meningiomlar yer yer taşlı yüzük hücresi benzeri görünümde olabilen adipositleri içerir. Miksoid metaplastik meningiomlarda belirgin hyalüranik asit ve kondroitin sülfat üretimi mevcuttur. Osseöz metaplastik meningiomda ise tümör içerisinde matür kemik doku izlenir (65).

Osseöz metaplastik meningiomda osseöz metaplazinin oluşum mekanizması ile ilgili ortaya atılan 3 temel teori mevcuttur. İlki psammom cisimlerinin birleşip organize olarak matür kemik dokuya dönüşmesi, ikincisi meningotelyal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesi, üçüncüsü ise nöral krest kök hücrelerinin osteoblastlara farklılaşmasıdır (66).

Meningiomlarda tümör içerisinde izlenebilen matür kemik dokusu metaplaziye bağlı olabileceği gibi, çevre kemik doku infiltrasyonuna sekonder de görülebilir. Bu ayrımın yapılmasında radyolojik bulgular yardımcı olabilir (65).

Meningiomlarda dejenerasyona bağlı olarak histiyositler görülebileceği gibi, meningotelyal hücreler de histiyosit benzeri ksantomatöz bir morfolojide izlenebilir. İki farklı antite arasındaki ayırmadaki en önemli yardımcı yöntem immunohistokimyasal EMA boyasıdır. EMA histiyositlerde negatifken, ksantomatöz değişiklikler gösteren meningotelyal hücrelerde pozitifdir (67).

Radyolojik yöntemlerle yağ dokunun iyi tanımlanabiliyor olması nedeniyle lipomatöz metaplastik meningiom MR'da daha kolay tanınabilmektedir (65).

Metaplastik değişikliklerin klinik öneminin olup olmadığı henüz bilinmemektedir (49).

2.9.10. Berrak Hücreli Meningiom

Nadir histolojik alt tiplerden biridir. Tüm meningiomların yaklaşık %0,2-%0,8'ini oluşturur. İlk tanımlandığında DSÖ tarafından derece I meningiom olarak sınıflandırılmıştır. Fakat yıllar içinde yüksek nüks oranına ve agresif bir biyolojik davranışa sahip olduğu anlaşılmış ve 2000 yılında DSÖ SSS tümörleri sınıflamasında derece II olarak sınıflandırılmıştır (68).

Berrak hücreli meningiomer çoğu zaman patern kaybı ve tabakalanma gösteren yuvarlak-poligonal hücrelerden oluşurlar. Glikojenden zengin berrak bir sitoplazma dikkat çekicidir. Glikojen içeriği nedeniyle hücre sitoplazmaları histokimyasal olarak PAS pozitif, diastaz sensitif boyanma özelliği gösterir. Perivasküler ve interstisyel kollajen birikimi görülebilir. Perivasküler kollajen birikimi bazen damar çevresinde aselüler bir zon oluşturabilir. İnterstisyel kollajen bazen parlak, eozinofilik, amiantoid fibril benzeri bir yapılanma gösterebilir. Girdap yapıları ve psammom cisimleri nadiren izlenir. En sık serebellopontin köşede ve spinal kanalda izlenir. Spinal kanalda özellikle kauda ekuina bölgesinde yerleşim gösterir. Serebrospinal yayılım izlenebilir. DSÖ SSS tümörleri 2016 sınıflamasında tanı için berrak hücre komponentinin baskın olması gerektiği vurgulanmıştır (48, 49).

Hereditör formlarda ve az sayıda sporadik ve sendromik berrak hücreli meningiom vakasında germline SMARCE1 mutasyonu saptanmıştır. SMARCE1 mutasyonu immunohistokimyasal olarak nükleer boyanma kaybı şeklinde izlenir. SMARCE1 mutasyonu berrak hücreli meningiomer başta mikrokistik meningiom olmak üzere diğer meningiom tiplerinden ve non-meningotelyal berrak hücreli tümörlerden ayırımında kullanışlı bir belirteçtir (69).

2.9.11. Kordoid Meningiom

Nadir görülen bir meningiom alt tipidir. Mukoid bir matriks içerisinde trabekül ve kordon yapıları oluşturmuş eozinofilik, bazen vakuolize sitoplazmalı meningotelyal hücrelerden oluşan bir morfolojiye sahiptir. Genellikle az da olsa klasik meningotelyal morfolojiye sahip alanlar izlenir. Kronik lenfoplazmositer infiltrat izlenebilir; fakat çoğunlukla fokal odaklar şeklindedir. Castleman hastalığı gibi hematolojik durumlar ile birliktelik gösterebilir. Morfolojik olarak kordoma ile benzerlik gösterir. Kordomada izlenen fisaliferöz hücrelerin görülmemesi ve klasik meningotelyal komponentin eşlik etmesi morfolojik ayırmada yardımcıdır (48, 49). 3. Ventrikül yerleşimli vakalarda kordoid gliom ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (70).

Özellikle subtotal rezeksiyon sonrasında yüksek nüks oranına sahiptir (71).

2.9.12. Atipik Meningiom

Atipik meningiom histopatolojik tanısı için beyin invazyonu veya 10 BBA'da (Büyük büyütme alanında) 4 ve üzerinde mitoz veya 5 minör kriterden en az 3'ünün bir arada bulunması gerekmektedir. 5 minör kriter patern kaybı, küçük hücre değişikliği, nükleol belirginliği, nekroz ve selülarite artışıdır (72).

Mitoz kriteri için 40'luk objektifte (0,16 mm²) 10 büyük büyütme alanındaki toplam mitoz sayısı değerlendirilir. Mitotik figürlerin belirlenmesi noktasında bazen zorluklar yaşanabilir ve bu durum gözlemciler arası farklılığa sebep olabilir. En sık yapılan hatalardan biri piknotik hücrelerin ve fiksasyon artefaktlarının mitotik figür olarak değerlendirilmesidir (73, 74).

Beyin invazyonu tümör hücre gruplarının arada leptomeninks tabakası olmaksızın komşu beyin parankimi içerisine doğru oluşturdukları düzensiz, dil benzeri protrüzyon olarak tanımlanır. İnvazyon bölgesindeki beyin parankiminde gliosis gibi reaktif değişiklikler görülebilir. Ayrıca immunohistokimyasal yöntemle uygulanan GFAP (Glial Fibriler Asidik Protein) boyası ile tümör alanı içerisine

hapsolmuş glial dokunun görülmesi de beyin parankim invazyonunun bir kanıtıdır (49, 73). Tümör hücrelerinin perivasküler Virchow-Robin boşlukları boyunca yayılması beyin invazyonu olarak değerlendirilmemelidir. Özellikle çocuk hastalarda perivasküler yayılım ve hyalinizasyon daha sık izlenir (49). Kemik ve dura invazyonu atipi kriteri olmamakla birlikte, kemik invazyonu izlenen atipik meningiom vakalarının daha yüksek nüks oranı ve daha kötü prognoza sahip olduğuna dair klinik çalışmalar mevcuttur (75).

Nükleol belirginliği ile ilgili DSÖ SSS tümörleri 2016 sınıflamasında bir değerlendirme yöntemi belirtilmemiştir. Bu durum gözlemciler arası uyumu azaltmaktadır. Bununla birlikte nükleol belirginliği literatürdeki pek çok çalışmada 10'luk objektifte değerlendirilmiştir (72-74).

Selülarite artışı ile ilgili DSÖ SSS tümörleri 2016 sınıflamasında bir değerlendirme kriteri bulunmamakla birlikte, literatürdeki bazı çalışmalarda selülarite artışı "bir BBA'da 53'ün üzerinde meningotelyal hücre olması" olarak tanımlanmıştır (72, 73).

Tabakalanma veya patern kaybı izlenen alanlarda meningiomlardaki tipik girdap yapıları ve fasiküler yapılanma ortadan kalkar. Tabakalanma gösteren alanlar meningotelyal meningiomda izlenen sinsisyal hücre grupları ile karıştırılmamalıdır (72, 73).

Tümör hücrelerinin nükleus/sitoplazma oranının nükleus lehine arttığı alanlar küçük hücre değişikliği olarak tanımlanır. Daha koyu, bazofilik bir görünüme sahiptirler. Bu alanlar özellikle küçük büyütmede lenfosit gruplarına benzer bir morfoloji sergiledikleri için lenfositik infiltrasyonun belirgin olduğu meningiomlarda dikkatli bir değerlendirme gerekebilir. Yine özellikle girdapsı alanlar ve hiperselüler alanlar da yanıltıcı biçimde küçük hücre değişikliğini taklit edebilir (73).

Nekroz, gözlemciler arası uyumun en yüksek olduğu minör kriterdir. Odaklar halinde veya yaygın spontan nekroz şeklinde tanımlanır. Meningiomlarda nekroz farklı nedenlerle oluşabilir. Tümör içerisinde gelişen spontan nekroz yanısıra

preoperatif embolizasyona ve radyoterapiye bağlı olarak da nekroz gelişebilir. Bu durumda hasta öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır, çünkü nekrozun atipi kriteri olarak değerlendirilmesi için spontan nekroz olması gerekmektedir. Spontan nekroz gelişimi ile ilgili bazı hipotezler mevcuttur. Fokal mikroskopik spontan nekroz alanlarının oluşum nedeninin yüksek metabolik aktivite sonucu ortaya çıkan hipoksi ve beslenme yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Geniş, coğrafik nekroz alanlarının ise daha çok vasküler tromboza sekonder oluştuğu düşünülmektedir (72-74).

Nüks ve progresyon riski ile istatistiksel olarak en yakın ilişkiye sahip minör kriter nekrozdur (72). Yapılan bazı çalışmalarda nekroz içeren derece I meningiomların derece II meningiomlara benzer bir biyolojik davranışa sahip olduğu ortaya konmuştur (76).

Yapılan çalışmalarda, beyin invazyonu ve artmış mitotik aktivite ile nüks riski arasında güçlü bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (72).

Tümör hücrelerindeki nükleer atipi çoğu zaman dejenerasyona bağlı geliştiği için, derecelendirmede kriter olarak kullanılmamaktadır (49).

2.9.13. Rabdoid Meningiom

Rabdoid meningiom oldukça nadir görülür ve agresif bir klinik davranışa sahiptir. Tümör hücreleri tombul, eozinofilik sitoplazmalı, eksantrik nükleuslu, belirgin nükleollü, açık kromatinli olup, eozinofilik globüler/paranükleer inklüzyonlar içerirler. Paranükleer inklüzyonun sebebi intermediate filamanların paranükleer bölgede kompakt şekilde yoğunlaşmasıdır. İmmunohistokimyasal olarak uygulanan vimentin ile paranükleer inklüzyonlar pozitif boyanır (48, 49).

Primer olarak görülebildiği gibi daha çok diğer meningiom tiplerinin nükslerinde görülür. Bazı nüks vakalarında nüks sayısı ile doğru orantılı olarak tümördeki rabdoid komponent oranının arttığı izlenmiştir. İlk tanı anında pür rabdoid

hücrelerden oluşan rabdoid meningiom vakaları oldukça nadirdir (77). Çoğunlukla ki-67 proliferasyon indeksi yüksektir (78).

Atipi kriteri veya malignite kriteri izlenmeyen fakat fokal rabdoid değişiklikler içeren vakaların klinik seyrinin rabdoid meningiomlara göre çoğunlukla daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu vakaların raporlanmasında derecelendirmenin histopatolojik kriterlere göre yapılması ve “rabdoid özellikler gösteren” ifadesinin eklenmesi önerilmektedir. Ayrıca yorumda yakın klinik takip gerekliliği belirtilmelidir(79).

DSÖ SSS tümörleri 2016 sınıflamasında rabdoid meningiom tanısı için tümörde bulunması gereken rabdoid hücre komponentinin oranı ile ilgili bir sınır değeri belirtilmemiştir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda berrak hücreli, kordoid, papiller ve rabdoid meningiom gibi spesifik alt tiplerin tanısı için tanımlanan komponentin oranının %50 ve üzerinde olması gerektiği belirtilmiştir (80, 81).

Rabdoid morfojinin pek çok tümörde görülebilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda atipik teratoid/rabdoid tümör gibi rabdoid özellikler gösteren diğer tümörler de düşünülmelidir. Rabdoid meningiomda rabdoid alanlar dışında klasik meningotelyal alanların da izlenmesi ve immunohistokimyasal olarak EMA ve vimentin pozitifliği olması ayırıcı tanıda yardımcıdır (77). Yine rabdoid meningiomlar INI-1(Integrin interactor 1) kaybı göstermedikleri için atipik teratoid/rabdoid tümörden ayrılırlar (82). Ayrıca metastatik karsinomlar, melanom, sarkom ve glial tümörler de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (77).

2.9.14. Papiller Meningiom

Nadir görülen ve agresif seyirli bir alt tiptir. Tümörün baskın komponentini psödopapiller yapılar oluşturur. Psödopapiller yapı kan damarına tutunmuş diskoheziv neoplastik meningotelyal hücrelerden oluşur. Çoğu zaman

ependimomlardaki psödorozetlere benzer şekilde perivasküler alanda nükleus içermeyen bir zon izlenir (49).

Papiller meningiom tanısı için gerekli papiller komponent oranı ile ilgili DSÖ SSS tümörleri 2016 sınıflamasında bir sınır değeri belirtilmemiştir. Ancak; literatürdeki bazı yayınlarda bu sınır değeri %50 olarak kabul edilmiştir (80, 81).

Bazı meningiom olgularında mikrokistik dejenerasyona bağlı papiller görünümde alanlar izlenebilir. Bu morfolojik görüntü papiller meningiom olarak değerlendirilmemelidir (48).

Literatürde papiller morfolojinin ve rabdoid sitolojik özelliklerin bir arada izlendiği meningiom olguları mevcuttur. Bu konuda bildirilen vaka sayısı az olmakla birlikte, bu vakaların oldukça agresif seyirli olduğu bilinmektedir. Total rezeksiyon ve radyoterapi sonrası bile yüksek nüks oranları bildirilmiştir (83).

Papiller meningiom daha çok gençlerde, özellikle çocukluk yaş grubunda görülme eğilimindedir. Oldukça agresif bir klinik seyir ve yüksek nüks oranına sahiptir. 131 papiller meningiom vakası ile yapılan bir derleme çalışmasında vakaların %75'inde beyin invazyonu, %55'inde nüks ve %20'sinde metastaz saptanmıştır. Metastazın en sık görüldüğü organ akciğerdir. Hastalığa bağlı ölüm oranı en az %50 olarak bildirilmiştir (84).

Papiller meningioma başlıca ayırıcı tanıları metastatik papiller adenokarsinom, papiller ependimom ve astroblastomdur. Papiller adenokarsinomda EMA ve sitokeratin pozitifliği ve vimentin negatifliği, papiller ependimomda ve astroblastomda GFAP pozitifliği ayırıcı tanıya yardımcıdır. Koroid pleksus papillomu gibi bazı tümörler de nadiren ayırıcı tanıda karışıklık yaratabilirler(85).

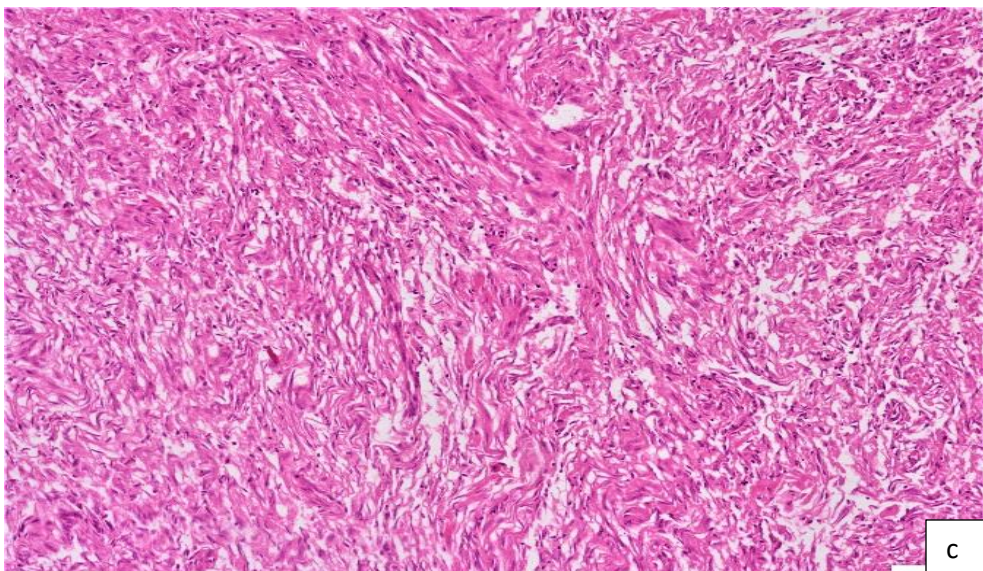
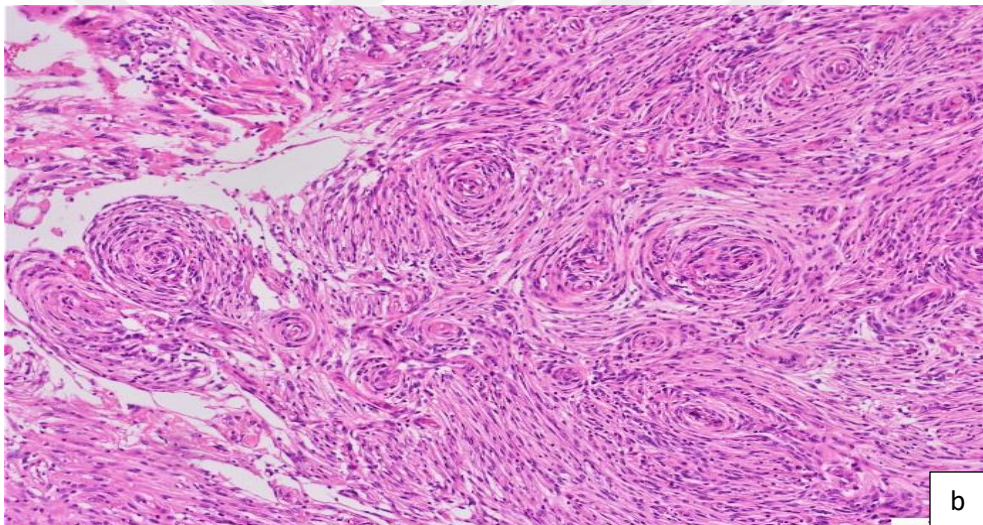
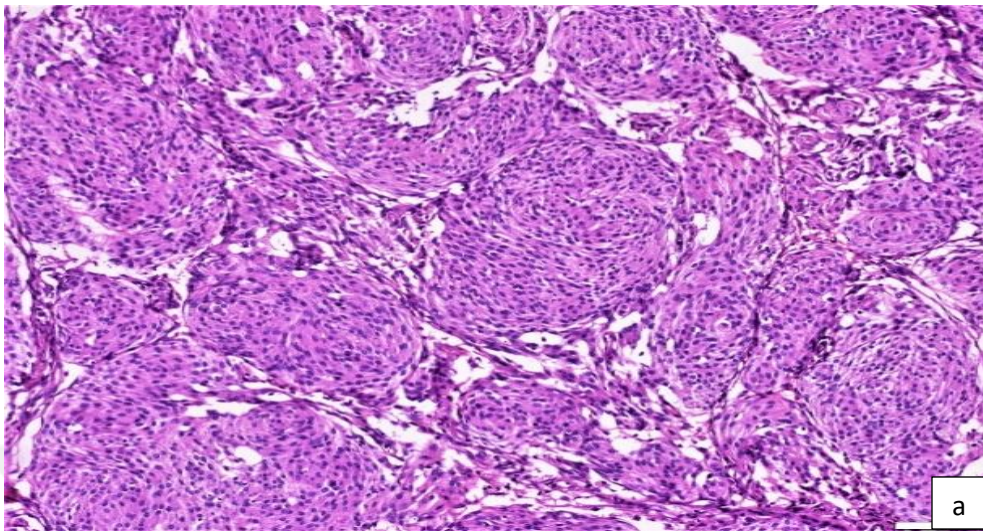
2.9.15. Anaplastik Meningiom

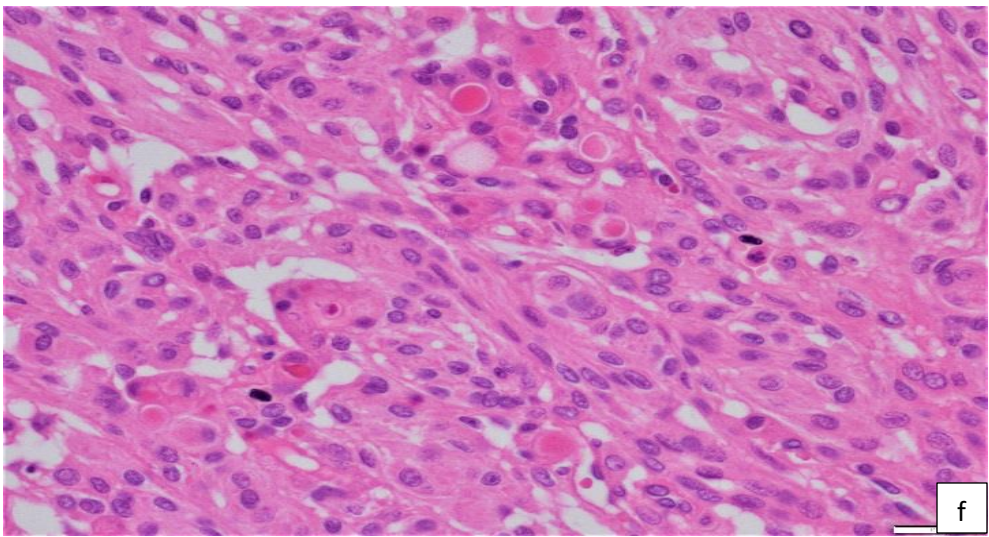
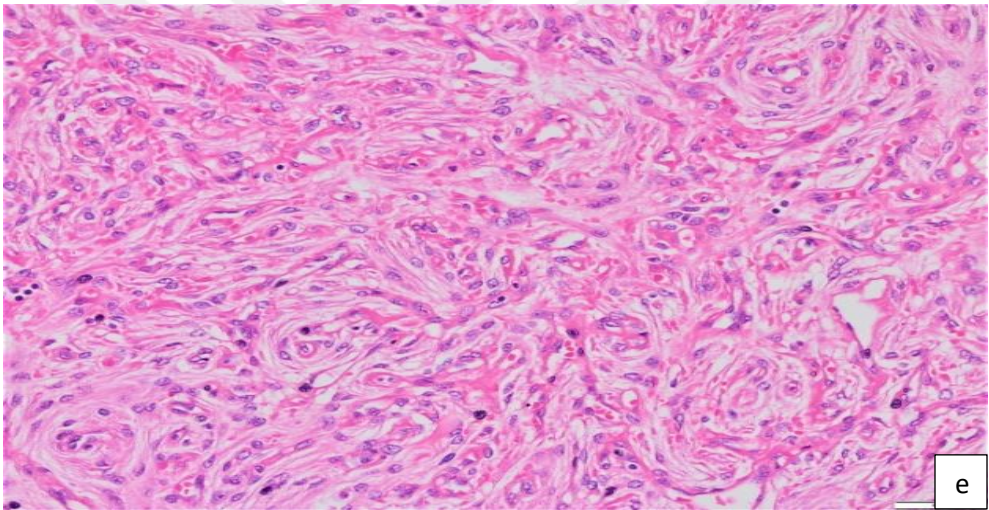
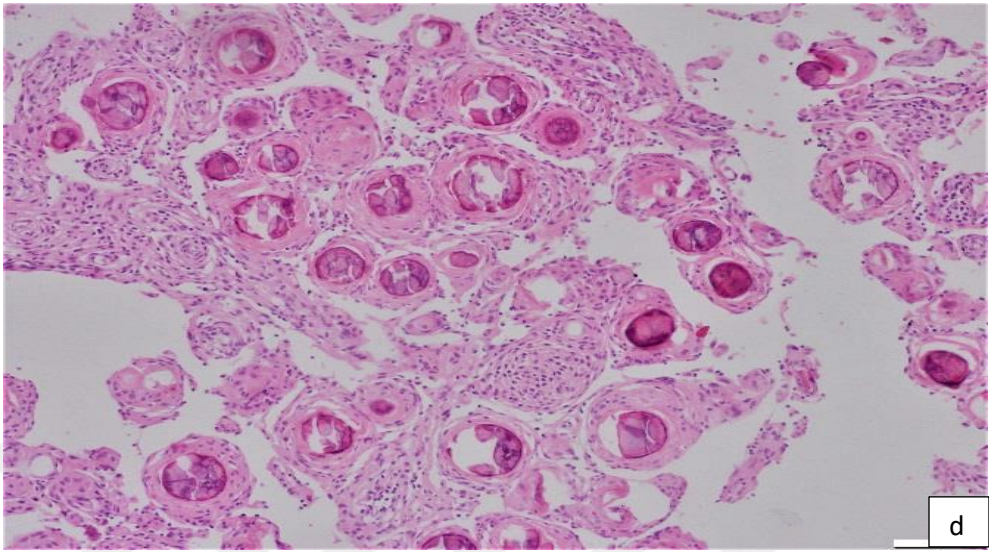
Tüm meningiomların yaklaşık %1-3'ünü oluştururlar. DSÖ SSS tümörleri 2016 sınıflamasına göre tanı kriterleri belirgin olarak artmış mitotik aktivite (10

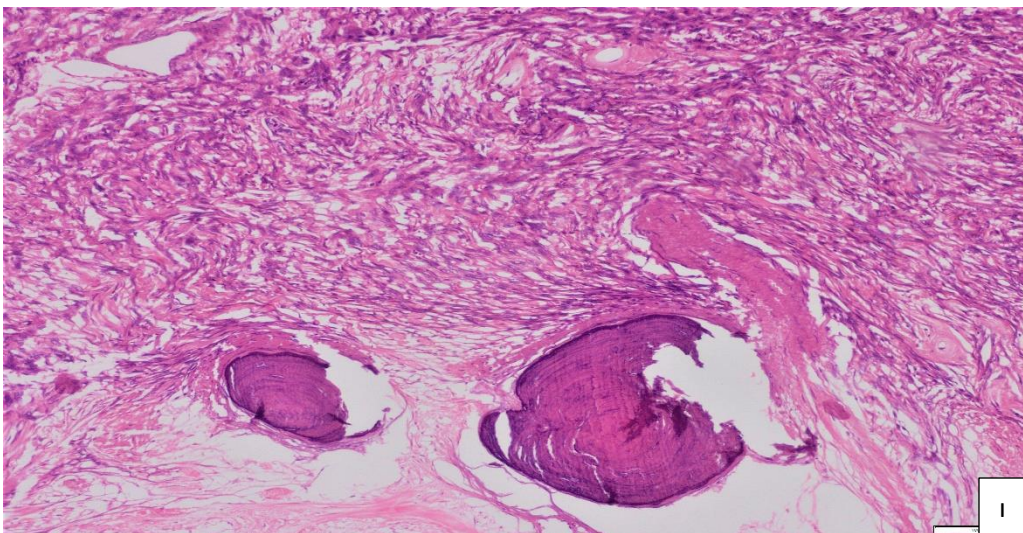
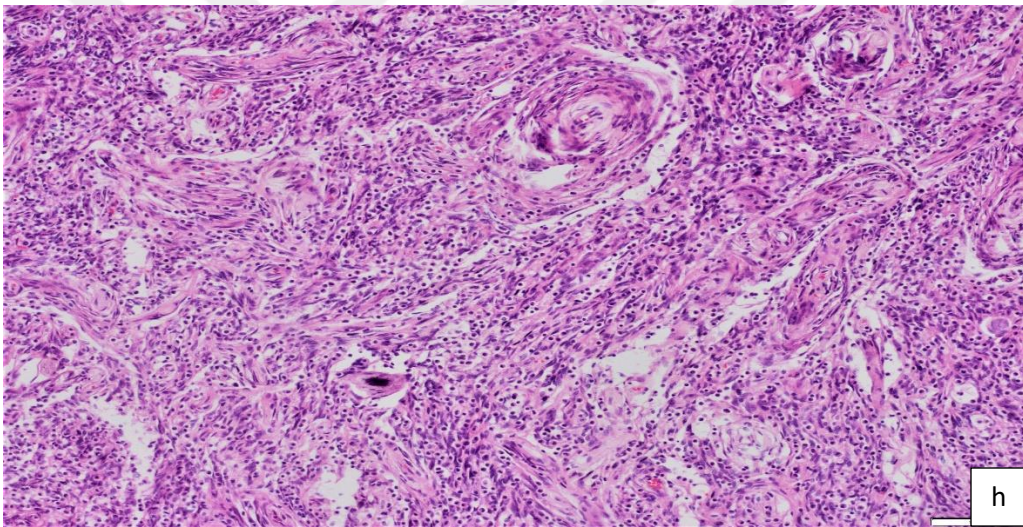
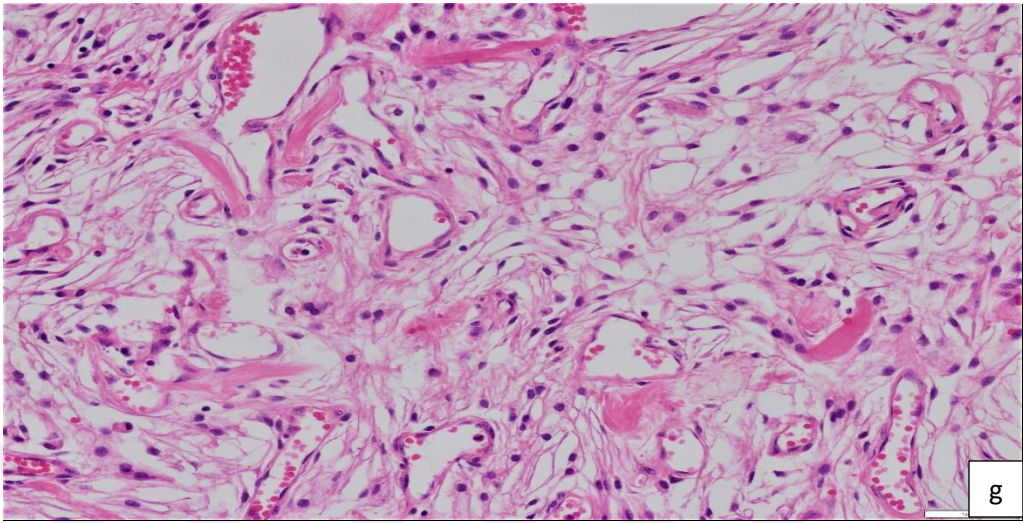
BBA’da 20 üzeri mitoz) ve/veya karsinom, melanom veya sarkom benzeri belirgin malign sitolojik özelliklere sahip alanların bulunmasıdır. Ki-67 proliferasyon indeksi çoğunlukla %20’nin üzerindedir. Bazı vakalarda diffüz anaplazi izlenebilir (49). Nadiren mezenkimal metaplazi ve adenokarsinom benzeri epitelyal metaplazi alanları gözlenebilir (86).

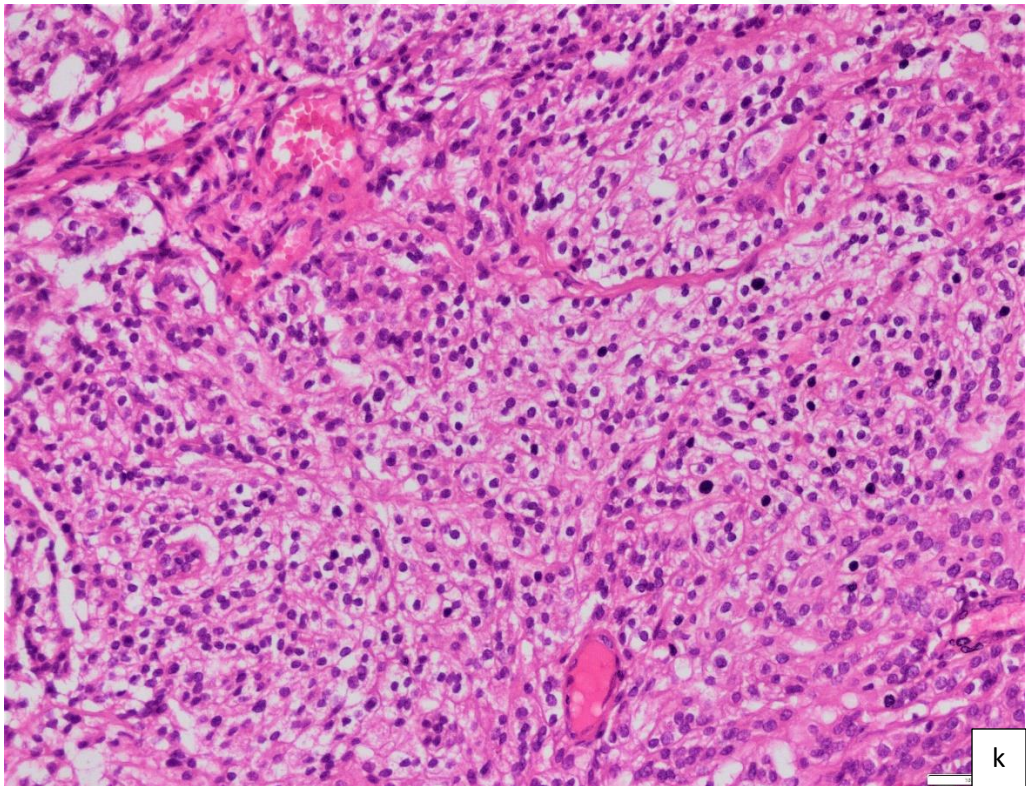
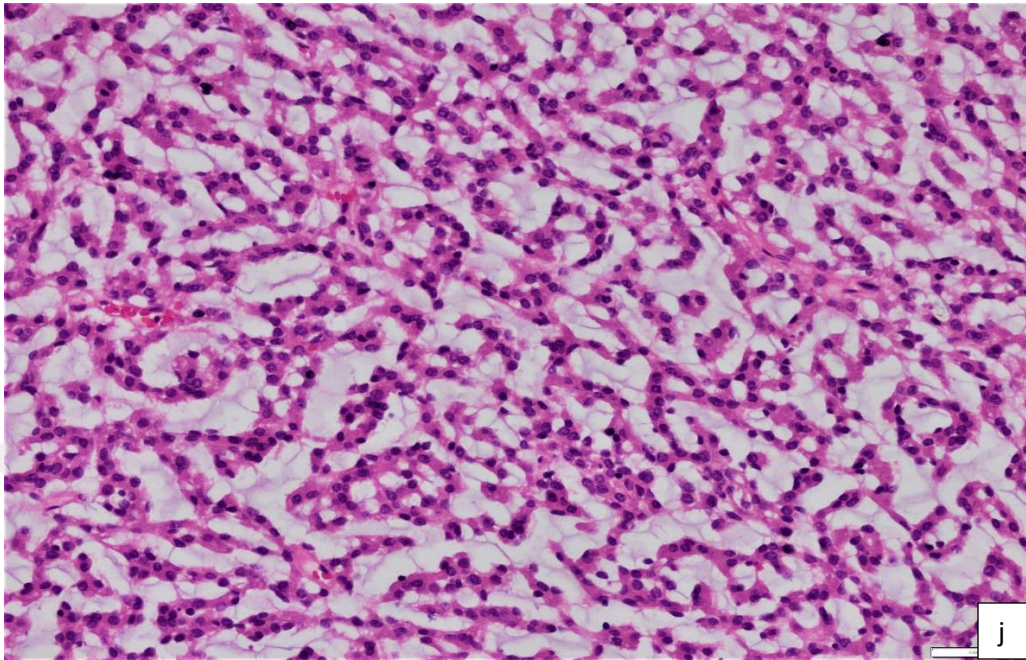
2.9.16. Diğer Morfolojik Varyantlar

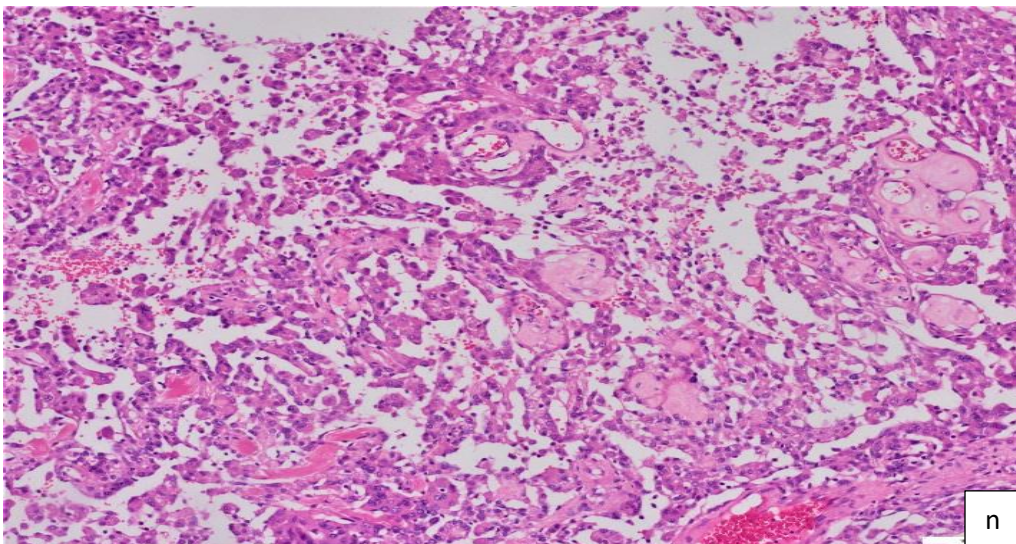
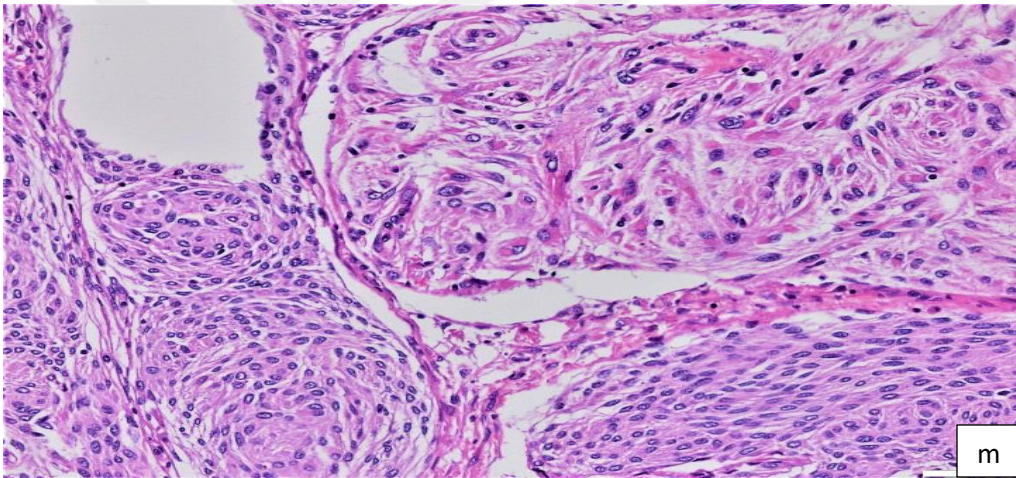
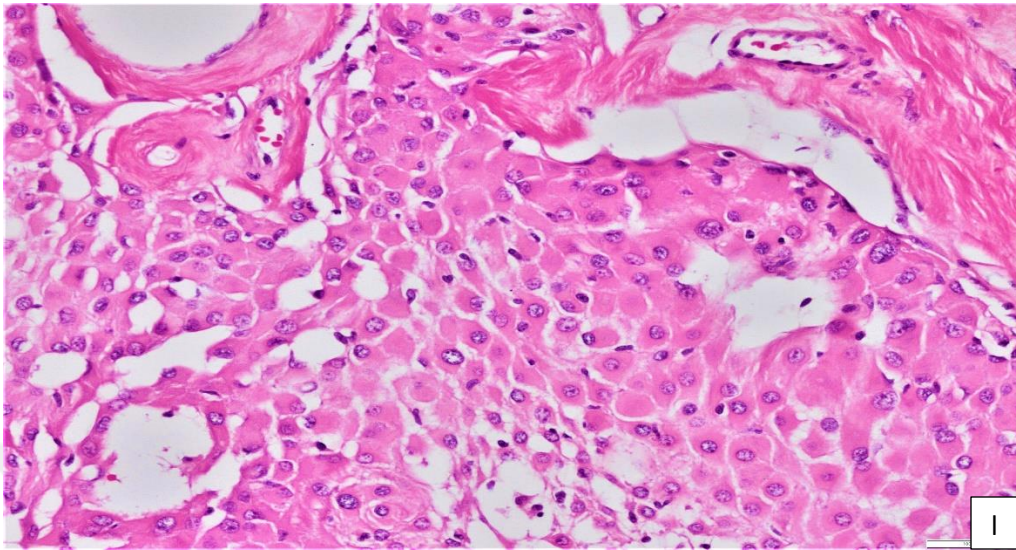
Nadir de olsa literatürde tanımlanmış onkositik, müsinöz, sklerozan, GFAP eksprese eden, rozet formasyonu gösteren, granüloflamentöz inklüzyona sahip, girdapsı-sklerozan özellikler içeren meningiom olguları mevcuttur (49).



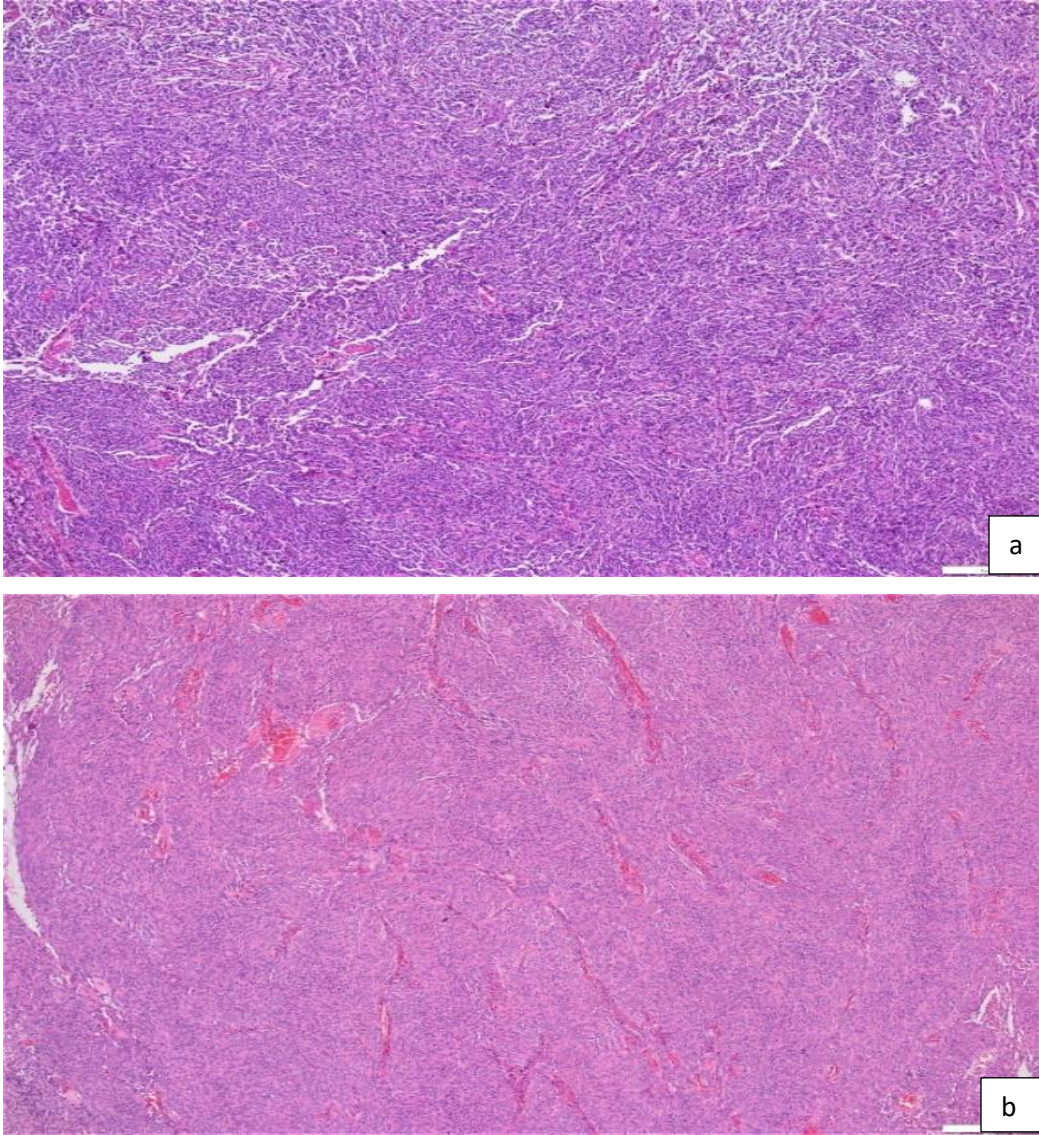


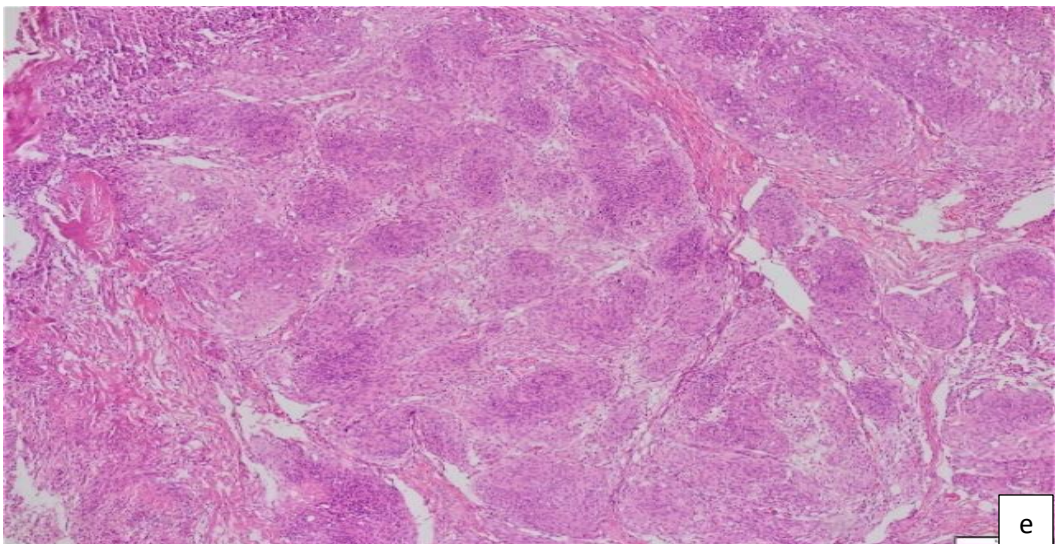
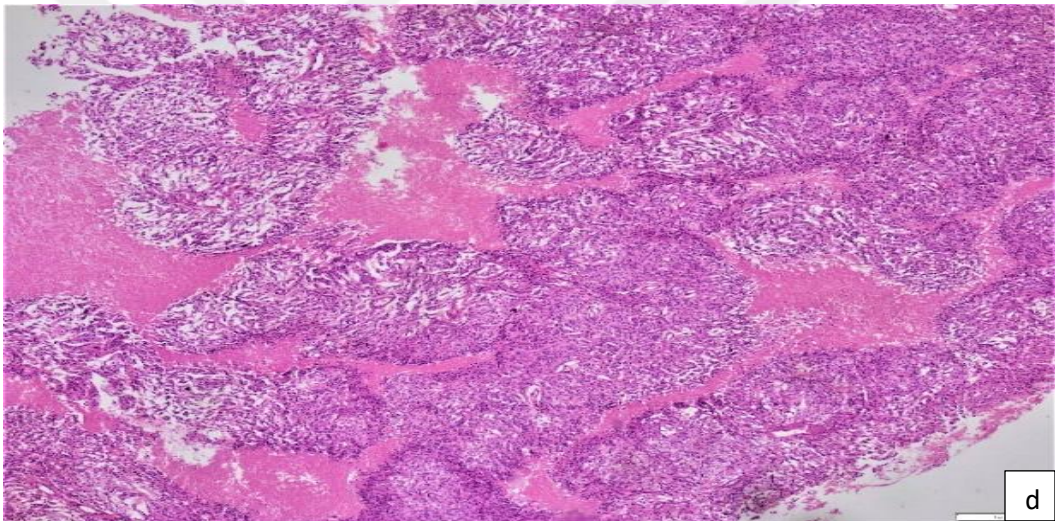
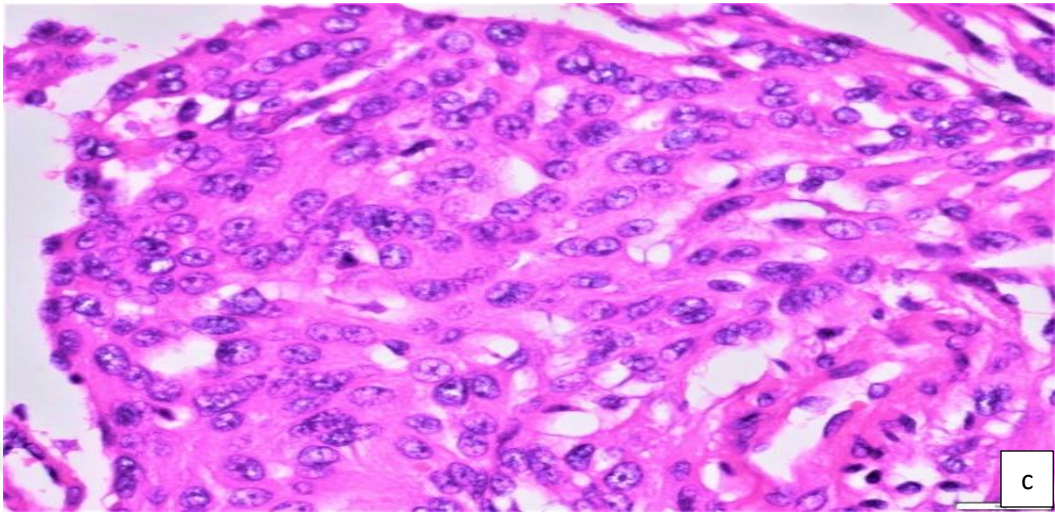


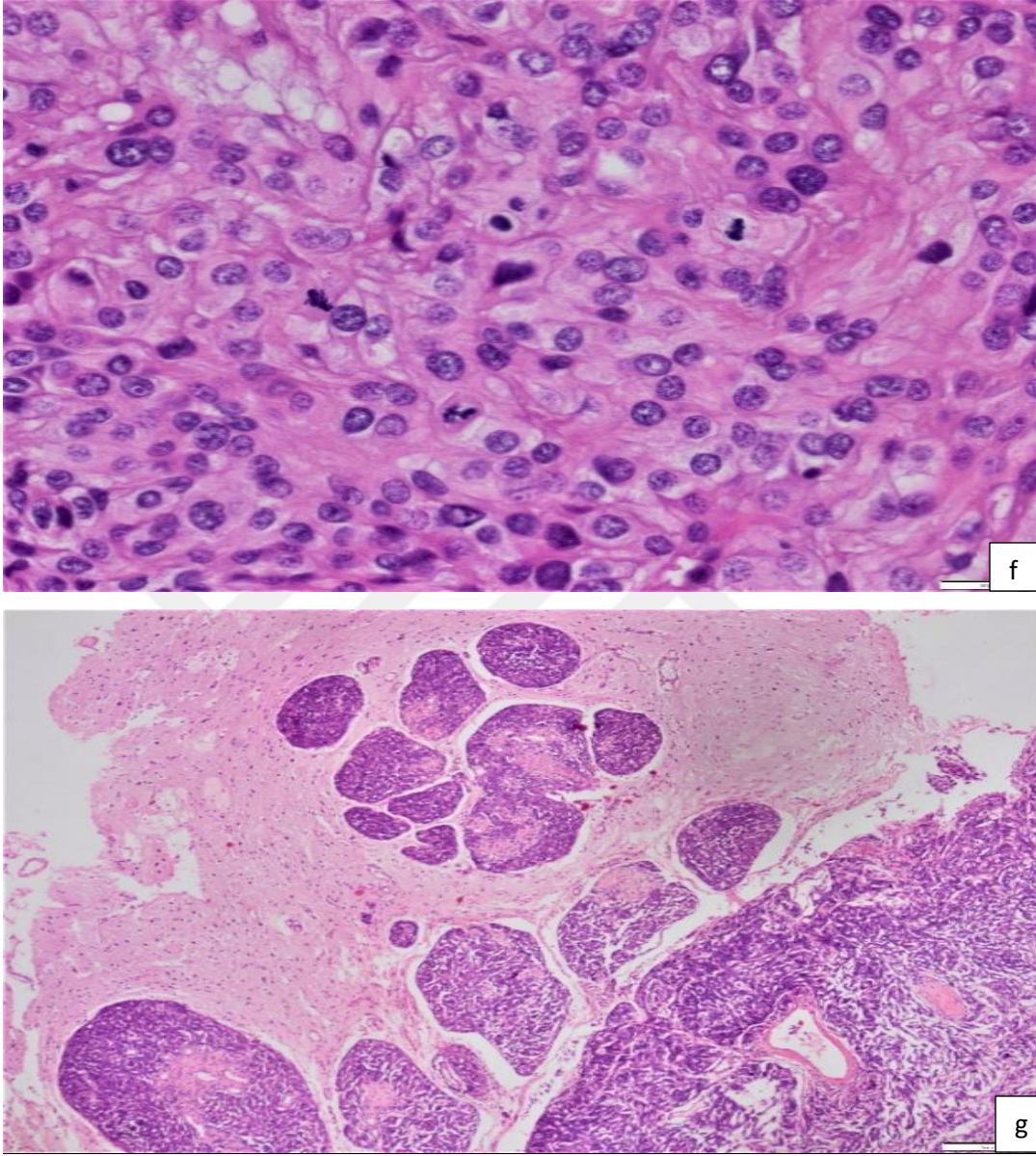




Şekil 2.5. Meningiom histopatolojik alt tipleri (H&E): a) meningotelyal (x100), b) transisyonel (x100), c) fibröz (x100), d) psammomatöz (x100), e) anjiomatöz (x200), f) sekretuar (x200), g) mikrokistik (x400), h) belirgin lenfoplazmositik infiltrasyon içeren (x100), i) metaplastik kemik alanı içeren (x100), j) kordoid (x200), k) berrak hücreli (x200), l) rabdoid (x200), m) fokal rabdoid alan içeren atipik (x200), n) papiller (x100).(AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi)







Şekil 2.6. Meningiomların histopatolojik sınıflamasında kullanılan kriterler: a) selülarite artışı (x40), b) patern kaybı (x40), c) nükleol belirginliği (400), d) nekroz (x40), e) küçük hücre değişikliği (x40), f) mitoz (x400), g) beyin parankim invazyonu (x40). (AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi)

2.10. Histopatolojik Ayırıcı Tanılar

Meningiomun en önemli ve başlıca histopatolojik ayırıcı tanıları soliter fibröz tümör, schwannoma, düz kas tümörleri (leiomyom, leiomyosarkom), epiteloid hemanjiyendozistoma, sinovyal sarkom gibi mezenkimal tümörler, metastatik karsinom, intradural kordoma, leptomeningeal medulloblastom, gliosarkom, melanositik tümörler ve hemanjiyoblastomdur (87, 88).

2.11. İmmunprofil:

Rutin mikroskopi pratiğinde meningiom tanısı için en sık kullanılan immunohistokimyasal belirteçler EMA (Epitelial membran antijeni), PR (Progesteron reseptörü), vimentin ve S100'dür (88, 89).

EMA derece ve alt tipten bağımsız olarak vakaların büyük çoğunluğunda (yaklaşık %90) membranöz ve sitoplazmik boyanma gösterir. Fakat yerleşim yeri ve morfolojik benzerlikleri nedeniyle ayırıcı tanıda yer alan schwannoma ve soliter fibröz tümörde de az oranda EMA pozitifliği görülebildiği akılda tutulmalıdır (88, 90).

Meningotelyal hücrelerin mezenkimal kökeni nedeniyle meningiomlar vimentin ile pozitif immunreaksiyon gösterir (89). Vimentin meningotelyal hücrelerin sitoplazmalarındaki intermediate filamanları boyar (91).

Meningiomlarda ER (Östrojen reseptörü), PR ve AR (Androjen reseptörü) ekspresyonu izlenebilmektedir. Her üç seks hormonu da immunohistokimyasal olarak nükleer boyanma paterni gösterir. Hormon ekspresyon profiline dair yapılan çalışmalarda reseptör ekspresyon durumunun tümör lokalizasyonuna göre farklılık gösterebildiği izlenmiştir. PR ekspresyonu tüm lokalizasyonlarda izlenebilirken, ER ve AR ekspresyonu intrakranial meningiomlara oranla spinal meningiomlarda daha sık görülmektedir ve vakaların çok az bir kısmında fokal olarak eksprese edilmektedir

(92). PR ekspresyonu derece I meningiomlarda daha yaygın iken derece II ve derece III meningiomlarda artan histopatolojik derece ile birlikte azalmaktadır (93).

S100 ekspresyonu nöral krest kökenli hücreler ve nöral krest kökenli olmayan yağ doku, kıkırdak doku ve dendritik hücrelerde izlenir. Meningotelyal hücreler nöral krest kökenli olduğu için meningiomlarda S100 ile sitoplazmik ve/veya nükleer immunreaksiyon izlenir fakat bu boyanma yaygın değildir (88, 94).

SOX10 (SRY (cinsiyet belirleyici bölge)-Box transkripsiyon faktörü 10) nöral krest kökenli hücrelerde pozitiflik gösterebilen bir transkripsiyon faktörüdür. İHK'sal (İmmunohistokimyasal) olarak nükleer boyanma paterni gösterir. Meningotelyal hücrelerin nöral krest kökeni nedeniyle meningiomlarda SOX10 ile yaygın olmayan pozitif immunreaksiyon izlenebilir (94).

Rutin pratikte yaygın bir kullanımı olmasa da meningiomlarda yüksek oranda sst2A ekspresyonu mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda meningiomlar için sst2A'nın sensitivite ve spesifitesinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiş olup, EMA ve PR negatif meningiomlarda bile sst2A pozitifliği görülebildiği belirtilmiştir. Bu yüzden yüksek dereceli ve az diferansiye meningiomlarda ayırıcı tanıda yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. sst2A İHK'sal olarak sitoplazmik ve membranöz boyanma paterni gösterir (95).

Özellikle derece III meningiomlarda fokal olarak AE1/AE3 (Pan-sitokeratin kokteyli) ve CAM5.2 (Sitokeratin 7 ve 8'i içeren düşük molekül ağırlıklı sitokeratin) pozitifliği izlenebilmektedir (89, 96).

Ki-67 proliferasyon indeksi histopatolojik tanı ve derecelendirme kriteri olmasa da derece ile doğru orantılı bir artış gösterir. Özellikle %4'ün üzerinde olması nüks riski açısından uyarıcıdır (3, 89)

2.12. Prediktif ve Prognostik Faktörler

Özellikle derece II ve derece III meningiomlarda en önemli iki prognostik parametre nüks oranı ve genel sağ kalım oranıdır. Bu iki parametreyi etkileyen en önemli faktörler ise tümör rezeksiyonunun kapsamı ve histopatolojik derecedir (49).

2.12.1. Klinik Faktörler

Meningiomlarda prognoz açısından önemli en önemli klinik faktör rezeksiyonun kapsamı ve yeterliliğidir. Total rezeke edilen derece II meningiomların genel sağkalım ve nüksüz sağkalım süreleri subtotal rezeke edilen derece II meningiomlara göre daha uzundur. Derece III meningiomlarda, total rezeksiyon sonrası 5 yıllık nüksüz sağkalım oranı yaklaşık %28 iken, subtotal rezeksiyon sonrası bu oran yaklaşık %0'dır. Klinik olarak cerrahi eksizyonun genişliği ve kapsamının değerlendirilmesinde "Simpson derecelendirme sistemi" kullanılır. Bu derecelendirme sistemine göre hastaların takip sürecindeki tahmini nüks oranları göz önüne alınarak klinik izlem planı oluşturulur (97).

Yaş ve cinsiyet nüks oranı tahmininde güçlü parametreler olmasa da genç erkek hastalarda yüksek dereceli meningiom sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (49).

2.12.2. Histopatoloji ve Derecelendirme

Histopatolojik derece meningiomlardaki en önemli prognostik faktörlerden biridir. Tümör derecesi arttıkça, paralel olarak nüks riskinde artış ve genel sağ kalım süresinde kısalma izlenir (3). Literatür verilerine göre derece I meningiomlarda nüks oranı yaklaşık %7-25, derece II meningiomlarda %29-52, derece III meningiomlarda ise %50-94'tür (49). 10 yıllık genel sağkalım oranları ise derece II meningiomlarda %53, derece III meningiomlarda ise sağkalım bildirilmemiştir. (3). Yine farklı bir

vaka serisinde total rezeke edilen benign meningiom olgularında 20 yıl içerisinde yaklaşık %20 oranında nüks izlendiği bildirilmiştir (98). Yapılan başka bir çalışmada fokal olarak atipik meningiom özellikleri taşıyan fakat atipik meningiom tanı kriterlerini karşılamayan derece I meningiomların nüks ve progresyon oranının atipik özellikler taşımayan derece I meningiom olgularına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (99).

2.12.3. Progesteron Reseptör Durumu

Progesteron reseptör yoğunluğu artan histopatolojik derece ile ters orantılı olarak azalır. Çoğu zaman derece I meningiomlarda daha yoğun, derece III meningiomlarda daha sınırlı bir boyanma izlenir. Progesteron reseptör yoğunluğu derece ile ters orantılı olarak değişim gösterse de yapılan çalışmalarda progesteron reseptörünün tek başına bağımsız bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir (100).

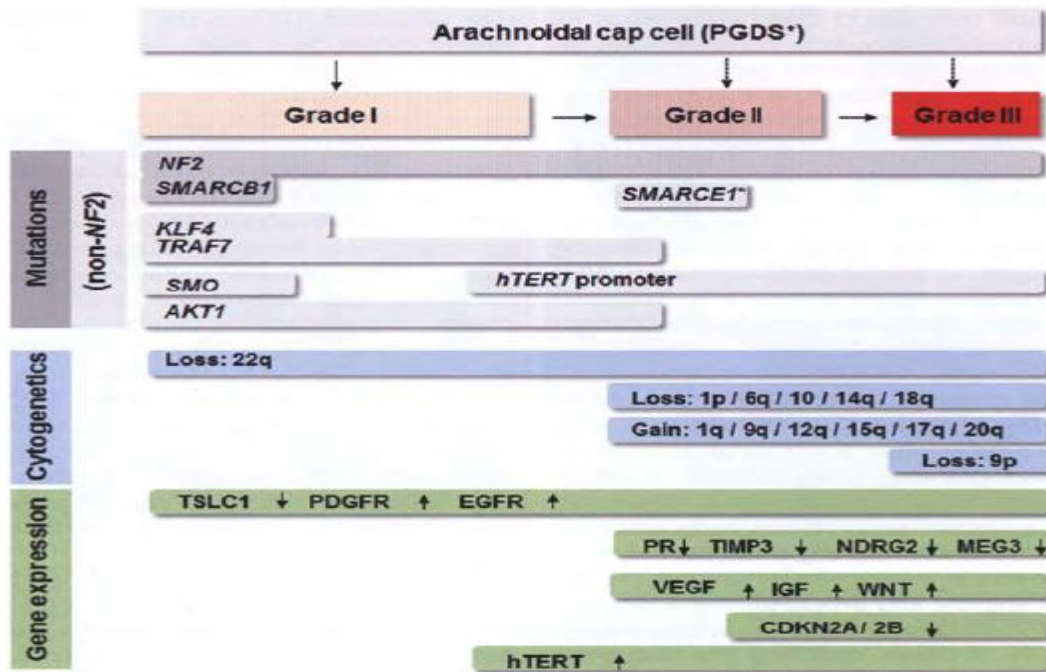
2.13. Genetik Profil

Histopatolojik derece, meningiomlarda tümör davranışının öngörülmesinde ve prognoz tahmininde kullanılan en güçlü parametrelerden biridir. Fakat beklenenin aksine bazı derece I meningiomların daha sık nüks ettiği, bazı derece III meningiomların ise radyoterapi ve cerrahi tedaviye değişken derecede yanıt verdiği bilinmektedir. Bununla ilgili yapılan moleküler bazlı çalışmalarda biyolojik davranışı beklenenden farklı olan vakalarla diğer vakalar karşılaştırıldığında saptanan moleküler değişikliklerin sıklığı ve dağılımında bazı farklılıklar izlenmiştir. Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda meningiom vakalarında derece, prognoz ve nüks oranı ile eşlik eden moleküler değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (101).

Meningiomlarda ilk saptanan genetik değişikliklerden biri kromozom 22 kaybı ve nörofibromatozis tip 2 hastalarında saptanan monozomi 22'dir. Bunun

ardından sporadik vakalarda ve nörofibromatozis tip 2 vakalarında nörofibromin 2 (merlin) proteinini kodlayan 22q12 kromozomundaki tümör suprese edici gende inaktive edici mutasyonlar saptanmıştır. Daha sonra sporadik olguların yaklaşık %50'sinde saptanan ve meningiomlarda görülen en sık mutasyon olan NF2 mutasyonu tanımlanmıştır (1).

Bunun yanında son yıllarda yeni nesil sekanslama yöntemi ile pek çok yeni mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar başlıca TRAF7, *KLF4*^{K409Q}, AKT1, SMO, PIK3CA, NOTCH2, SMARCB1, CHEK2, SMARCE1, POLR2A, CDKN2A, CDKN2B ve TERT promoter mutasyonlarıdır. Vakaların yaklaşık %80'i bu genetik değişikliklerden en az birini içermektedir (1, 7) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Meningiom tümörögenез ve progresyonuna ait genetik model: mutasyonlar gri ile işaretlenmiştir. Açık gri işaretli mutasyonlar NF2 mutasyonu taşımayan meningiomlardaki mutasyonları göstermektedir. Sitogenetik aberrasyonlar mavi ile işaretlenmiştir. Gen ekspresyon değişiklikleri yeşil ile işaretlenmiştir (49).

2.13.1. NF2 Mutasyonu

NF2 mutasyonu sporadik meningiomların yaklaşık %50'sinde izlenir. NF2 geni leptomeningeal hücre proliferasyonunun kontrolünde önemli bir rol oynar. NF2 genindeki biallel kayıp genin kodladığı merlin proteininin üretiminde kayba sebep olur. Bu mutasyon, genellikle derece I meningiomlarda görülmekle birlikte, yüksek dereceli meningiomlarda da izlenir (7).

Merlin proteininde kayıp veya azalma olan vakaların çoğunda morfolojiye iğsi görünümde meningotelyal hücrelerin eşlik ettiği izlenmiştir. Yapılan çalışmalarda iğsi morfolojinin izlendiği transisyonel ve fibröz meningiomların yaklaşık %80'inde, anterior kafa tabanına yerleşmiş meningotelyal meningiomların ise sadece %28,5'inde NF2 ekspresyonunda azalma izlenmiştir (7). Yine sekretuar meningiomların sadece %1'inde NF2 mutasyonu saptanmıştır (101).

Yapılan bazı çalışmalarda NF2 mutasyonu taşıyan meningiomların taşımayanlara göre daha yüksek nüks riskine ve daha kötü prognoza sahip olabileceği bildirilmiştir (1, 102).

Oldukça nadir görülen ailesel meningiomların büyük kısmında da NF2 mutasyonu izlenmektedir (7).

2.13.2. *KLF4*^{K409Q} Mutasyonu

Meningiomların yaklaşık %9'u *KLF4*^{K409Q} mutasyonu taşır ve bu vakaların büyük kısmını derece I meningiomlar oluşturur. Özellikle sekretuar meningiomlar için oldukça tipik bir mutasyondur (7). İyi prognoz ile ilişkilidir (1).

2.13.3. TRAF7 Mutasyonu

TRAF7 mutasyonu meningiomların yaklaşık %14,5-20'sinde görülür. Meningiomlar için oldukça spesifik bir mutasyondur. İyi prognoz ile ilişkilidir. Sekretuar meningiomların neredeyse tamamı KLF4 mutasyonu ile birlikte TRAF7 mutasyonu taşır. Bunun yanında NF2 mutasyonu sekretuar meningiomlarda hemen hiç görülmez (1, 7).

2.13.4. AKT1 Mutasyonu

AKT1 mutasyonu çoğunlukla meningotelyal meningiomlarda izlenmekle birlikte nadiren yüksek dereceli meningiomlarda da saptanmıştır. NF2, KLF4 ve SMO mutasyonları ile bir arada bulunmaz. Fakat TRAF7 mutasyonu taşıyan meningiomların üçte birine AKT1 mutasyonu da eşlik eder. AKT1 mutasyonu PI3K/AKT/mTOR (Fosfatidilinozitol 3-kinaz/ AKT serin/treonin kinaz 1/ Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) onkojenik sinyal yolağını aktive ederek etki gösterir. Çoğunlukla kafa tabanı yerleşimli meningiomlarda izlenir. Daha düşük nüks oranı ve daha iyi prognoz ile ilişkilidir (1, 7).

2.13.5. SMO Mutasyonu

NF2 mutasyonu içermeyen meningiomların yaklaşık %1-5'inde izlenir. TRAF7 mutasyonu ile hemen hiç birlikte bulunmaz. SMO mutasyonu taşıyan meningiomlar çoğunlukla derece I meningotelyal meningiomdur. Daha çok medial anterior kafa tabanında yerleşim gösteren meningiomlarda görülme eğilimindedir. p.Leu412Phe hot spot mutasyonu yüksek tümör volümü ve artmış nüks riski ile ilişkili bulunmuştur (103).

2.13.6. PIK3CA Mutasyonu

PIK3CA, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının bir üyesidir. PIK3CA mutasyonu meningiomların yaklaşık %4-7'sinde izlenir. NF2, AKT1 ve SMO mutasyonları ile eş zamanlı olarak bulunmaz. Fakat çoğunlukla TRAF7 mutasyonu ile birlikte dir. Bazı hot spot mutasyonları kötü prognoz ile ilişkili olsa da çoğunlukla meningotelyal ve fibröz meningeom gibi derece I meningiomlarda izlenir (103).

2.13.7. POLR2A Mutasyonu

Meningiomların yaklaşık %6'sında izlenir. Mutasyonu taşıyan meningeomların çoğu meningotelyal morfolojide olup sıklıkla tuberkulum sella veya kafa tabanı yerleşim gösterir. Çoğunlukla derece I meningeomlarda saptanır ve düşük nüks oranı ile ilişkilidir (103).

2.13.8. NOTCH2 Mutasyonu

Meningiomlarda aktive NOTCH2 aşırı ekspresyonu tetraploidi ve kromozomal instabilite ile ilişkilidir. Fakat meningeom patogenezindeki asıl mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (103).

2.13.9. SMARCB1 ve SMARCE1 Mutasyonları

Oldukça nadir görülen mutasyonlar olup, bazı alt birimleri kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca immunohistokimyasal olarak SMARCE1 ekspresyon kaybının gösterilmesi berrak hücreli meningeom tanısı için oldukça spesifiktir (103).

2.13.10. CHEK2 Mutasyonu

Meningiomlarda 22q12.1 kromozom lokusundaki CHEK2 mutasyonu kromozomal instabilite ile ilişkilidir. 22q12 kromozomundaki NF2 mutasyonu ile eş zamanlı olarak bulunabilir. Bu birliktelik kötü prognoz ile ilişkilidir (103).

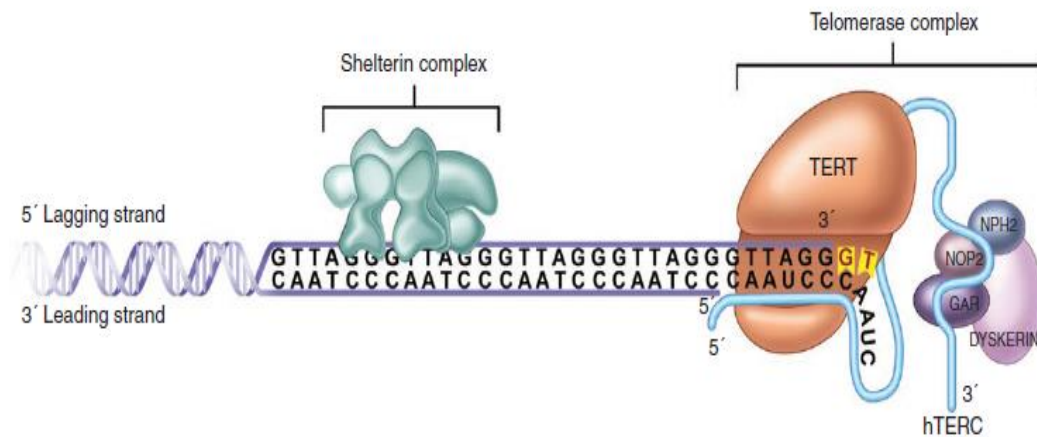
2.13.11. CDKN2A ve CDKN2B Mutasyonları

CDKN2A geni p16^{INK4a} (Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A) ve p14^{ARF} (ARF tümör supresör protein) tümör supresör proteinlerini kodlar. p16^{INK4a} proteini hücre siklusunun ilerlemesini ve hücre bölünmesini engelleyen CDK4 (Siklin bağımlı kinaz 4) ve CDK6 (Siklin bağımlı kinaz 6) proteinlerine bağlanır. p14^{ARF} proteini G1 (Hücre bölünmesinde interfaz evresi) fazında hücre bölünmesini kontrol eder ve p53 proteininin işlevselliğinin devamlılığını sağlar. CDKN2B geni CDK4 ve CDK6 proteinlerine bağlanarak hücre siklusunun ilerlemesini durduran p15^{INK4b} (Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B) proteinini kodlar. Meningiomlarda CDKN2A ve CDKN2B genlerindeki mutasyon veya delesyon çoğunlukla anaplastik histomorfoloji ve kötü prognoz ile ilişkilidir (103).

2.13.12. TERT Promoter Mutasyonu

Telomerler, ökaryotik kromozomların uç kısımlarında bulunan ve kromozomları rekombinasyon, füzyon ve yıkım gibi anormal durumlara karşı koruyan bölgelerdir (104, 105). Genomik stabilizasyondan sorumludurlar. TTAGGG tekrar dizilerinden oluşurlar (104, 106). Memelilerde telomer yapısı dört ana komponentten oluşur. Bunlar; kromatin düzenleyiciler, telomer bağlayıcı proteinler, DNA tamir proteinleri ve telomeraz komponentidir (106). Hücre replikasyonu sırasında kromozom uç kısımlarındaki telomerik bölgeler tam olarak replike olmaz, böylece her hücre bölünmesinde telomer uzunluğunda azalma meydana gelir (105).

Telomeraz enzimi ribo n kleoprotein yapısında olup, TERT (telomerase reverse transcriptase) ve TERC (telomeraz RNA (Ribonükleik asit) komponent) olmak üzere iki ana alt birimden oluşur ( ekil 2.8). Ayrıca telomeraz enzimi Est1A ve Est1B gibi birtakım yardımcı fonksiyonel proteinler de içerir (105, 108). TERT, telomeraz enziminin katalitik alt birimini olu urtmakta olup, transkripsiyonel regülasyon işlevi sayesinde telomeraz enzim aktivitesini sınırlayıcı etki gösterir. Telomeraz sınırlı proliferatif kapasiteye sahip somatik hücrelerinde sessizdir, bu durum telomerlerin her hücre bölünmesinde kısılmasına neden olur. Bu durum zamanla telomer boyutunun kritik şekilde azalmasına ve replikatif ya lanmaya sebep olur (104). Fakat bunun yanında, telomeraz enzimi tek hücreli organizmalarda, memeli germ hücrelerinde ve hematopoietik hücrelerde aktif olarak bulunur ve hücre bölünmesi sonrası bu hücre gruplarında telomer uzunluğunun büyük oranda korunmasını sa lar (104, 105).



50

Telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi bazı tümör grupları, yaşlanma ilişkili hastalıklar ve erken yaşlanma sendromları gibi birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynar (104, 106).

Literatürde, telomerazın sınırsız bölünme potansiyeli sergileyen hücrelerdeki aktivitesini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (105, 107). Kanserlerin %90'ından fazlasında telomeraz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (104).

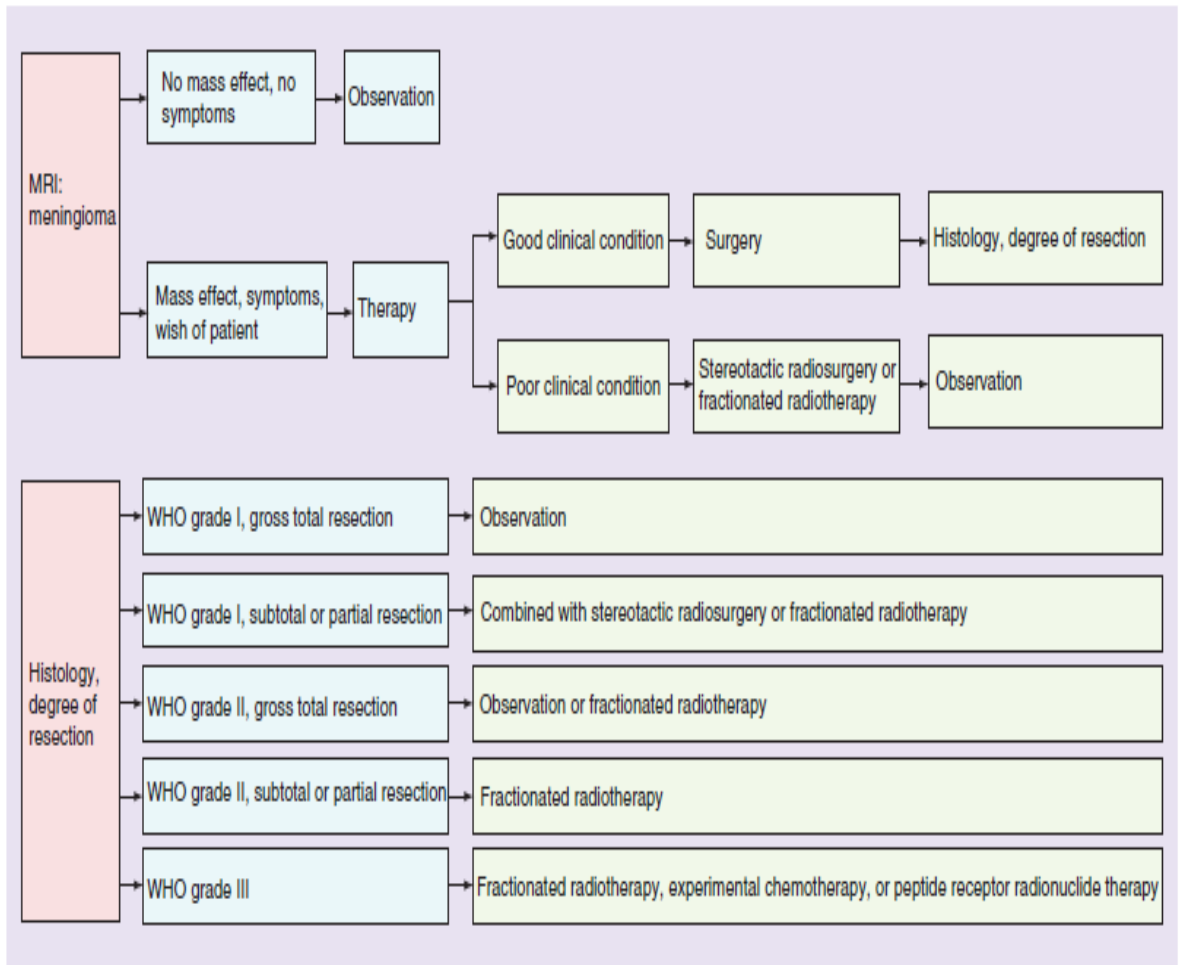
Kanser hücrelerinde telomeraz reaktivasyonunu ve ekspresyonunu artıran temel mekanizmalardan biri TERT promoter mutasyonudur (109). TERT promoter mutasyonu ilk defa 2013 yılında melanomlarda tanımlanmıştır. Melanomlar üzerinde yapılan bu çalışmalarda, TERT promoter mutasyonunun sitidin-timidin transisyonuna neden olduğu görülmüştür. Bu transisyon “chr5, 1, 295, 228 C>T” ve “chr5, 1, 295, 250 C>T” olmak üzere iki farklı hot spot alanda tanımlamış olup, bu hot spot alanlar sırasıyla C228T ve C250T olarak isimlendirilmiştir (110).

TERT promoter mutasyonu çok sayıda tümör grubunda görülebilmekle birlikte, en sık görüldüğü tümör grupları santral sinir sistemi tümörleri, mesane tümörleri, tiroid tümörleri ve malign melanomdur (109). TERT promoter mutasyonunun tanımlandığı başlıca santral sinir sistemi tümörleri ise glioblastom, astrositom, oligoastrositom, medulloblastom, ependimom ve meningiomlardır. Çoğu tümör grubunda agresif klinik seyir ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (103, 108).

Meningiomlarda ise TERT promoter mutasyonu oldukça yeni tanımlanan ve yüksek histopatolojik derece, artmış nüks riski, artmış progresyon riski ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülen moleküler değişikliklerden biridir (1, 111).

2.14. Tedavi

Meningiomlarda güncel tedavi seçenekleri gözlem ve semptomatik tedavi, cerrahi tedavi, radyoterapi ve sistemik kemoterapiden oluşmaktadır (4, 112). Uygun tedavi seçimi hastanın klinik durumu, lezyonun yerleşim yeri, cerrahi yöntemler ile ulaşılabilirliği, histolojik derecesi, nüks ve progresyon durumuna dayanarak oluşturulmuş tedavi protokollerine göre yapılır (3) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Avrupa Nöro-onkoloji topluluğu meningiom takip ve tedavi algoritması (51).

2.14.1. Gözlem ve Semptomatik Tedavi

Meningiomlarda öncelikli tedavi yöntemi cerrahi yaklaşım olsa da klinik ve radyolojik özellikleri uygun olan seçilmiş hastalarda ilk planda “bekle ve gör” yöntemi uygulanabilmektedir. Tümör çapının 2,5 cm’den küçük olması, hastada nörolojik semptom olmaması, MR’da düşük sinyal yoğunluğunun olması ve BT’de kalsifikasyonların varlığı literatürde “bekle ve gör” yöntemi için tanımlanmış majör kriterlerdir (97, 113).

Hastalar ekzojen hormon kullanımı açısından (özellikle siproteron asetat) dikkatlice sorgulanmalıdır. Akne, hirsutizm, alopesi gibi durumlarda ve transseksüel bireylerde cyproterone acetate siproteron asetat reçete edilebilmektedir (4). Bu gibi durumlarda hormon tedavisinin kesilmesi tümör boyutunda stabilizasyona veya gerilemeye katkı sağlayabilmektedir (114, 115). Ayrıca bazı gebelerde doğum sonrası dönemde tümör boyutunda azalma ve regresyon olduğu bildirilmiştir (116).

Meningiomlarda; peritümöral ödem ve kitle etkisine bağlı gelişebilecek nörolojik defisitleri önleyebilmek için semptomatik tedavi olarak intravenöz veya oral steroid tedavisi uygulanmaktadır. Bu tedavi cerrahi öncesi dönemde geçici olarak tercih edilmektedir (4). Epileptik semptomları olan hastalarda ise steroid tedavisine ek olarak cerrahi öncesi dönemde geçici olarak antiepileptik tedavi uygulanır. Çoğu hastada cerrahi sonrası epilepsi gerilemekte veya kaybolmaktadır; fakat az oranda hasta grubunda epilepsi cerrahi sonrasında uzun dönem devam edebilmektedir (117).

2.14.2. Cerrahi Tedavi

Meningiomlarda cerrahi tedavi en sık kullanılan ve çoğu zaman ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Bununla birlikte bazı sınırlılıkları vardır. Rezeksiyonun genişliği tümörün lokalizasyonuna ve tümörün komşuluğundaki dural venöz sinüslere, arterlere, kranial sinirlere ve beyin parankimine invazyon durumuna göre değişkenlik gösterir (3).

Anatomik yerleşim cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde çok önemlidir. Konveksite yerleşimli meningiomlara ulaşmak ve rezeke etmek çok daha kolaydır. Fakat konveksite yerleşimli meningiomlar vakaların sadece altıda birini oluştururlar (3). Parasagittal yerleşimli tümörler yüzeysel yerleşimlidir; fakat sagittal sinüsü de içerebildiği ya da invaze edebildiği için eksizyonları daha zordur. Ayrıca, bazı durumlarda hava embolisi riski, yüksek hacimli kan kaybı veya akut postoperatif sinüs trombozu sebebiyle tümörün sinüs içerisindeki kısmı eksize edilemez. Son yıllarda endonazal yöntemle uygulanan endoskopik cerrahi tekniklerin gelişmesi ile anterior orta hat kafa tabanı yerleşimli meningiomlar çok daha kolay şekilde opere edilebilmektedir (3, 118).

Meningiomlarda prognoz, sağ kalım süresi ve nüks riskini belirleyen önemli parametrelerden biri cerrahi eksizyonun genişliği ve yeterliliğidir. Cerrahi eksizyonun kapsamı intraoperatif süreçte makroskopik olarak veya postoperatif dönemde radyolojik olarak değerlendirilir. Bu değerlendirmenin skorlanması için “Simpson derecelendirme sistemi” kullanılmaktadır. Simpson derecelendirme sistemi beş dereceden oluşur. Derece 1 tümörün ilişkili olduğu dura ve kemik yapıları ile birlikte total eksizyonunu, derece 2 dural koagülasyon ile birlikte tümörün total eksizyonunu, derece 3 dural eksizyon veya koagülasyon olmaksızın tümörün total eksizyonunu, derece 4 subtotal tümör rezeksiyonunu, derece 5 ise insizyonel biyopsileri tanımlar (3, 4, 119) (tablo 2.2).

Tablo 2.2. Simpson derecelendirme sistemine göre rezeksiyon genişliğinin değerlendirilmesi (3).

Simpson Rezeksiyon Derecesi	Açıklama
Derece 1	İlişkili olduğu dura ve kemik yapıları ile tümörün total eksizyonu
Derece 2	Dural koagülasyon ile birlikte tümörün total eksizyonu
Derece 3	Dural eksizyon veya koagülasyon olmaksızın tümörün total eksizyonu
Derece 4	Subtotal tümör rezeksiyonu
Derece 5	İnsizyonel biyopsi

Total rezeke edilmiş Simpson derece 1, 2 ve 3 meningiomlarda nüks oranı subtotal rezeke edilmiş Simpson derece 4 meningiomlardan daha düşüktür (3).

Total rezeke edilmiş (Simpson derece 1, 2 veya 3) derece I meningiomlar için rutin radyolojik yöntemler ile takip önerilirken; kısmi rezeke edilmiş (Simpson derece 4 veya 5) derece I tümörler ve daha yüksek histolojik dereceli tümörlerde (derece II veya III), nüksü geciktirmek veya önlemek için adjuvan tedavi önerilmektedir (3, 97).

Sonuç olarak; meningiomlarda tümörün nüks riskini belirleyen en önemli parametrelerden birisi cerrahi eksizyonun genişliği ve kapsamıdır.

2.14.3. Radyoterapi

Meningiomların tedavisinde radyoterapinin iki majör kullanım yeri vardır. İlk postoperatif adjuvan tedavi ve nüks tedavisi, ikincisi ise bazı klinik durumlarda

cerrahi yerine ilk tercih olarak kullanılan fraksiyone eksternal radyoterapi ve stereotaktik radyoterapidir (3).

Meningiomların tedavisinde cerrahi ilk seçenek olsa da; tuberkulum sella, anterior klinoid, dorsum sella, kavernöz sinüs, posterior klinoid ve üst petroklival bölge gibi kafa tabanı yerleşimli ve önemli nörovasküler yapılar ile yakın birlikteliği olan meningiomlarda cerrahi olarak bölgeye ulaşımın zorluğu ve yüksek komplikasyon riski nedeniyle radyoterapi ilk seçenek olarak kullanılabilir. Aynı zamanda cerrahi tedavi için genel durumu uygun olmayan hastalarda da radyoterapi ilk tedavi seçeneği olarak uygulanabilmektedir. Stereotaksik radyoterapi ve radyocerrahi uygulanan hastaların 5 yıllık klinik takiplerinde yaklaşık %85-100 oranında yüksek tümör kontrol oranları bildirilmiştir (97, 120). Fakat cerrahi yerine radyoterapi ile tedavi edilen vakaların dezavantajlarından biri çoğu zaman biyopsi yapılamamasıdır. Dolayısıyla bu tedavi yöntemi uygulandığında, histolojik derecelendirme ve daha ileri tetkikler için doku elde edilemeyeceği unutulmamalıdır (3).

Adjuvan radyoterapinin başlıca kullanım amacı progresyonu önlemek ve nüks riskini azaltmaktır. Özellikle derece II ve derece III tümörler için total rezeksiyon sonrası bile belirgin bir nüks riski mevcuttur. Yapılan bazı izlem çalışmalarında derece II ve derece III meningiomlarda adjuvan radyoterapi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında radyoterapi alan grupta nüks oranının daha düşük olduğu izlenmiştir (3).

Avrupa Nöro-Onkoloji Topluluğu Meningiom Takip ve Tedavi Rehberine göre subtotal rezeke edilmiş derece I meningiomlarda, total eksize edilmiş bazı derece II meningiomlarda, subtotal eksize edilmiş derece II meningiomlarda ve tüm derece III meningiomlarda adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Ayrıca nüks meningiom vakalarında da radyoterapi tedavi seçenekleri arasındadır (4, 51).

Kranial radyoterapinin uzun dönemde bazı yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bunlardan en sık görülenleri progresif lökoensefalopati, arterit, hipotalamo-pitüiter

sistem yetersizliği, optik nörit ve sekonder santral sinir sistemi tümörleridir. Radyoterapiye sekonder en sık gelişen santral sinir sistemi tümörü meningiomdur. Bu vakaların büyük bir kısmını derece I meningiomlar oluşturur (22).

2.14.4. Takip

İleride oluşabilecek olası nörolojik sorunların zamanında saptanması, nüks ve progresyon gösteren vakaların zamanında tespit edilebilmesi ve uygun tedavi rejimlerinin uygulanabilmesi için düzenli bir takip sistemi gereklidir. Fakat; meningiomlarda henüz tüm dünyaca kabul görmüş bir takip şeması bulunmamaktadır. Avrupa Nöro-Onkoloji Topluluğu Meningiom Takip ve Tedavi Rehberi derece I meningiomlar için ilk beş yıl yılda bir, beş yıldan sonra iki yılda bir, derece II meningiomlar için ilk beş yıl altı ayda bir, beş yıldan sonra yılda bir, derece III meningiomlar için ise süresiz olarak üç-altı ayda bir kontrol önermektedir (51).

2.14.5. Sistemik Kemoterapi

Güncel tedavi rehberlerine göre nüks meningiom vakalarında yeniden cerrahi eksizyon ve/veya radyoterapi uygulanır. Fakat; hastanın klinik durumu ve imkanlar nedeniyle cerrahi tedavi veya radyoterapinin uygun olmadığı durumlarda ikinci planda sistemik kemoterapi tercih edilebilmektedir. Sistemik kemoterapi ile ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur ve çalışmaların çoğu retrospektif, gözlemsel veya küçük tek merkezli kohort araştırması şeklindedir. Büyük çaplı prospektif çalışmalar oldukça azdır (3).

Meningiomların sistemik tedavisinde kullanılan temel kemoterapötik ilaçlar hidroksiüre, hormonoterapi ajanları, IFN-alfa (İnterferon-alfa), somatostatin reseptör agonistleri ve VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) antagonistleridir (4).

Hidroksiüre ilk olarak myeloproliferatif hastalıklar ve kronik myeloid lösemi tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiş bir ribonükleotid redüktaz inhibitörüdür (121). Meningiomlarda yapılan bazı klinik çalışmalarda, hidroksiüre tümörü stabilize edici bir aktivite gösterse de bu etki henüz net olarak doğrulanamamıştır. Bazı yazarlar bu etkinin ilaca direnç genlerinin ekspresyon düzeyi ile ilişkili olabileceğini savunmaktadır. Bununla ilgili olarak bir çalışmada, hidroksiüre kullanan ve uzun vadede fayda gören vakalarda mRNA (Mesajcı Ribonükleik asit) analizinin kemoterapiye duyarlılığı öngörmede yardımcı olduğu bildirilmiştir (4).

Literatürde; somatostatin (özellikle sst2A alt tipi), büyüme hormonu, östrojen ve progesteron hormon reseptörlerinin meningiomlarda geniş bir spektrum şeklinde eksprese edilebildiği gösterilmiştir. Progesteron reseptör ekspresyonu özellikle çoğu derece I meningiom vakasında yaygın olarak izlenirken, östrojen reseptör ekspresyonu meningiomlarda çok sınırlıdır. Hormon reseptörü inhibitör ve analoglarının meningiom tedavisi üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan klinik çalışmalar bu ajanların meningiom tedavisinde belirgin bir etki göstermediğini ortaya koymuştur (3, 121).

Tamoksifen (selektif östrojen reseptör modülatörü) ile tedavi edilen 21 meningiom olgusunun incelendiği retrospektif bir seride, 31 aylık izlem sürecinde sadece 1 hastada tamoksifene yanıt izlenirken, 10 hastada progresyon izlenmiştir (122).

Mifepriston tedavisinin etkinliği ile ilgili cerrahi olarak rezeke edilemeyen primer ve nüks toplam 164 meningiom vakası üzerinde yapılan geniş kapsamlı randomize prospektif bir faz III çalışmada, mifepriston ile tedavi edilen grupta genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (123).

Literatürde, IFN-alfa'nın nüks meningiom vakalarında tümörün stabilize edilmesi ve küçültülmesinde faydalı olabildiği belirtilmiştir (4). 93 meningiom vakasının incelendiği bir çalışmada immunohistokimyasal yöntemle interferon-alfa

reseptör pozitifliği saptanan vakaların daha düşük dereceli oldukları ve nüks oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır(124).

Somatostatin analoglarının meningiom tedavisindeki etkinliğine yönelik yapılan prospektif bir faz II çalışmada 9 adet yüksek dereceli (derece II ve derece III) nüks meningiom olgusuna oktreotid (somatostatin analogu) uygulanmıştır. Tedavi ve takip sonrası hastalarda radyolojik olarak anlamlı bir yanıt görülmemiştir (125).

VEGF, neredeyse tüm meningiomlarda upregüle olur ve neovaskülarizasyon, tümör büyümesi ve ödem ile ilişkilidir (126). Günümüzde VEGFR inhibitörleri gliomlar gibi pek çok tümör grubunda hedefe yönelik tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Meningiomlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda sunitinib ve bevacuzimab gibi VEGFR inhibitörlerinin nüks derece II ve derece III meningiomlarda progresyonsuz sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir (4). Nüks ve progresyon gösteren atipik ve anaplastik meningiom vakalarında sunitinib etkisini araştırmak üzere yapılan bir faz II çalışmada 36 vakanın %42'sinde 6. ayda herhangi bir progresyon izlenmemiş ve sunitinibin atipik ve anaplastik meningiomlarda efektif olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir (126).

PDL-1 (Programlı ölüm ligandı-1) pozitif hücre infiltrasyonu gösteren yüksek dereceli meningiomlar immunoterapiden fayda görebilirler. Anti PD-1 (Programlı ölüm-1) antagonistleri olan pembrolizumab ve nivolumab'ın nüks eden veya yüksek dereceli meningiomlarda etkinliği ile ilgili devam eden güncel klinik çalışmalar mevcuttur (4).

Ayrıca, everolimus ve temsirolimus gibi m-TOR inhibitörlerinin ve tirozin kinaz reseptör ailesinden olan pek çok PDGFR (Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü), EGFR (Epidermal büyüme faktörü reseptörü)ve VEGFR (Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü) antagonistinin meningiom tedavisindeki etkinlikleri ile ilgili devam eden, henüz sonuçlanmamış çalışmalar mevcuttur (127).

Meningiomun moleküler özellikleri ile ilgili ve bu moleküler özelliklerle ilişkili potansiyel hedefe yönelik tedavi seçeneklerine yönelik çalışmalar hala devam

etmektedir. NF2 mutasyonu taşıyan meningiomlarda hedefe yönelik tedavi ajanı olarak vismodegibin etkinliğine yönelik klinik çalışma hala devam etmektedir (3).

TERT promoter bölgesi içerisinde yer alan ETS (E-26 transformasyon spesifik transkripsiyon faktör ailesi) TERT'in transkripsiyonel aktivasyonunda artışa neden olarak telomer boyutunun uzunluğunun korunmasına neden olur (1). Bu yüzden, ileride keşfedilebilecek ETS inhibitörü ajanlar TERT'in transkripsiyonel aktivasyonunu kontrol altına alarak TERT promoter mutasyonu taşıyan meningiomların hedefe yönelik tedavisinde faydalı olabilir (128).

Özetle, günümüzde meningiom tedavisinde etkili sistemik kemoterapi rejimleri mevcut değildir. Sistemik kemoterapi nüks eden vakalarda cerrahi tedavi ve radyoterapi şansı olmayan hastalar için ikinci planda tercih edilmektedir (3). Pek çok tümörde olduğu gibi meningiomlarda da moleküler değişikliklerin tümör davranışı ile ilişkisine yönelik çalışmalarda pek çok yeni genetik değişiklik tanımlamıştır. Bu genetik değişiklikler doğrultusunda, hedefe yönelik tedavi ajanlarına ilişkin çalışmalar meningiomların tedavisinde yol almak adına umut verici olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Bu çalışma Akdeniz Üniversite Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (24.04.2019 tarihli, 360 nolu karar) yapılmıştır.

3.2. Olgu Seçimi

Çalışmamıza, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01.01.2007-28.02.2019 tarihleri arasında meningeom tanısı almış 165 olgu dahil edildi. Bu olgulara ait tüm H&E preparatlar ışık mikroskopunda incelenip DSÖ SSS tümörleri 2016 sınıflamasına göre yeniden derecelendirme ve histolojik alt tiplendirme yapıldı. Daha sonra, olgular derece I, derece II ve derece III meningeom olarak 3 ana gruba ayrıldı. Real-time PCR yöntemi için blok seçimi yeterli tümör dokusu içeren, atipi kriterlerinin daha yaygın ve belirgin olarak izlendiği, kanama, nekroz ve koter artefaktının en az görüldüğü bloklardan yapıldı. Tümör dokusunun sınırlı olduğu (fibrozis, hyalinizasyon vb. nedenlerle) veya farklı morfolojilerin bir arada izlendiği (fokal rabdoid/papiller alanlar içeren atipik meningeom) bazı vakalarda blok üzerinde alan işaretlemesi yapıp, Real-time PCR işaretli alanlara uygulandı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, cerrahi sonrası radyolojik görüntülemeye rezidü tümör varlığı, ölüm tarihleri, ulaşılabildiği kadarı ile ölüm sebepleri, nüks ve progresyon durumu ve nüks vakalarda ilk tanı ve ilk nüks tarihi hastane bilgi sistemi, sağlık bakanlığı ölüm bildirim sistemi ve ulaşılabildiği kadarıyla telefon ile hasta ve hasta yakınlarından öğrenildi.

3.3. Histopatolojik Tanı Kriterlerinin Değerlendirilmesi

- Selülarite artışı:** var/yok olarak değerlendirildi.
- Patern kaybı:** var/yok olarak değerlendirildi.
- Nükleol belirginliği:** var/yok olarak değerlendirildi.
- Nekroz:** var/yok olarak değerlendirildi.
- Küçük hücre değişikliği:** var/yok olarak değerlendirildi.
- Mitoz:** 40'lık objektifte 10 BBA'da sayılarak elde edildi.
- Beyin parankim invazyonu:** var/yok olarak değerlendirildi.

3.4. Real-time PCR Yöntemi

Formalinle Fikse Olmuş Parafine Gömülü Dokulardan (FFPE) DNA İzolasyonu

1. FFPE Dokusundan DNA izolasyonuna spesifik kit (Exegene™ Cell SV Mini Kit; GeneAll) kullanılarak kit prosedürüne göre DNA izolasyon işlemleri yapıldı.
2. Belirlenen tümör bloklarından 6-7 mikron kalınlığında 6 lam kesit alındı. Tümör alanları lam üzerinden kazındı.
3. Deparafinizasyon: Kazınan alanlar steril 2 ml.lik santrifüj tüpüne konuldu. Üzerine 1 ml. ksilol eklendi. Kısa vorteks yapıldıktan sonra 13000 rpm e ayarlı mikrosantrifüjde 5 dakika santrifüj yapıldı. Süpernant atıldı. Bu işlem bir kez daha tekrarlandı. Santrifüj sonunda süpernatant atıldı. Son basamak olarak, santrifüj tüpüne 1 ml. Absolu alkol konuldu ve 13000 rpm de 5 dakika santrifüj yapıldı. Süpernatant atıldı. Alkolün uçması için, tüplerin ağzı açık bir şekilde oda ısısında 15 dakika kurumaya bırakıldı.
4. Dokunun parçalanması aşaması: Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra, kit içinde bulunan CL buffer' dan 180 µl ve Proteinaz K solüsyonundan

20 µl santrifüj tüpündeki dokuya eklendi. İyice vortekslendikten sonra 56°C de gece boyu inkübasyona bırakıldı.

5. Ertesi gün DNA eldesi aşaması: Dokunun bulunduğu tüpler kısa bir santrifüj yapıldıktan sonra üzerine kit içinde bulunan BL buffer'dan 200 µl konuldu. Vorteks ile BL bufferın iyice karıştırılması sağlandı. Tüpler 70 °C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda kısa santrifüj yapıldı. Üzerine 200 µl absolü alkol eklendi. Vorteks yapıldı. Elde edilen karışım, kit içinde bulunan kolonlara aktarıldı. 8500 rpm de 1 dakika santrifüj yapıldı. Kolonlar temiz tüp içine alındı. Kolon üzerine, kit içinde bulunan BW solüsyonundan 600 µl konuldu. 8500 rpm de 1 dakika santrifüj yapıldı. Kolon temiz tüpe alındı. Kolon üzerine, kit içinde bulunan TW solüsyonundan 700 µl konuldu. 8500 rpm de 1 dakika santrifüj yapıldı. Kolonlar temiz tüpe alınarak 13000 rpm de 2 dakika santrifüj yapılarak TW solüsyonu iyice kolondan uzaklaştırıldı.
6. DNA elüsyon aşaması: Kolonlar temiz santrifüj tüpüne alındı. Kolonlara, kit içerisinde bulunan AE bufferdan 100 µl eklendi ve oda ısında 5 dakika inkübasyon yapıldıktan sonra 13000 rpm de 2 dakika santrifüj yapılarak DNA eldesi tamamlandı.
7. Nanodrop kullanılarak DNA miktarı ve kalitesi ölçüldü.
8. Elde edilen DNA'lar, -20°C de saklandı.

Real-Time PCR

Hedef Diziler:

TERT Geni C228T mutasyonu:

Mutant Dizi: GTCCCCGGCCCAGCCACT

Yabanıl (Wild) dizi: GTCCCCGGCCCAGCCACC

TERT Geni C250T mutasyonu:

Mutant Dizi: CGCCCCGTCCCGACCCATT

Yabanil (wild) Dizi: CGCCCCGTCCCGACCCATC

Prob:

FAM-AGCCCCTCCCCTTCCTTTCCG-BHQ1

Reverse: ACTCGCGCCGCGAGGAGA

Allel Spesifik Real-time PCR Prensibi;

Allele özgü primerler, sadece primerin 3 ucundaki mutasyon dönüşüm bazına tamamladıysa, PCR amplifikasyonuna izin vermek için, uygun PCR yazılım kullanılarak tasarlanmıştır. Primerler, Primer Blast arama motorunu kullanarak spesifitesi araştırılmıştır. Hedef mutasyona özgü baz değişimi örnek DNA'sında mevcut ise PCR çoğalma işlemi gerçekleşir ve master miks içerisinde bulunan hibridizasyon probu ile Real-time PCR cihazı bu çoğalmaların varlığını çoğalma eğrisi olarak yazılımında gösterir.

Her bir mutasyon için ayrı ayrı olmak üzere aşağıdaki PCR kurulumu ile reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir.

10ul----- 2X Real Time Master PCR Miks

4ul-----5X TERT C228T Primer Prob Miks) (Oligomer-Türkiye)

4ul-----5X TERT C250T Primer Prob Miks) (Oligomer-Türkiye)

50ng-----Örnek DNA'sı

Toplam PCR Hacmi: 20uL

Her bir mutasyon için ayrı PCR reaksiyonları kuruldu. Her reaksiyonda pozitif ve negatif kontrol tüpleri de çalışıldı.

Reaksiyonlar Rotor Gene Q (QIAGENE) Real-time PCR cihazında aşağıdaki koşullarda çalışılmış ve analiz edilmiştir.

95°C----15dk

95°C----15sn

62°C----40sn (Okuma: Yeşil ve Sarı kanallarda)



40 döngü

Analiz:

Reaksiyon sonucunda; sarı ve yeşil kanallar kullanılarak değerlendirme yapıldı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile; sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunuldu. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmış, Yates ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Parametrik test varsayımları

sağlanmadığından dolayı iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edildi ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapıldı, daha sonra genel sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek için Cox regresyon analizi yapıldı, elde edilen sonuçlar risk oranları, HR (risk olasılığı) ve %95'lik güven aralığı ile sunuldu. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik, Histopatolojik ve Moleküler Özellikleri

Çalışmaya dâhil edilen toplam 165 hastanın 47'si (%28,5) erkek iken, 118'i (%71,5) kadındır. Hastaların yaş ortalamaları $55,03 \pm 14,26$ yıl olarak hesaplanmıştır. 55 yaşın altında 69 (%41,8), 55 yaş ve üzerinde 96 (%58,2) hasta bulunmaktadır. Tümör lokalizasyonları incelendiğinde vakaların 139'u (%84,8) konveksite, 18'i (%11,0) kafa tabanı, 6'sı (%3,7) spinal bölge yerleşimlidir. 1 (%0,6) tümörün yerleşim yeri bilinmemektedir. Hastaların 28'inde (%18,4) rezidü tümör mevcut olup, 121'inde (%79,6) mevcut değildir. 23 hastada (%13,9) nüks görülmüştür. İlk nüks zamanı ortalama $47,66 \pm 38,40$ ay olarak hesaplanmıştır. En erken nüks 6. ayda, en geç nüks 139. ayda görülmüştür. Progresyon görülen yalnızca 4 hasta (%2,4) mevcuttur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların genel klinik özellikleri

Değişken	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)
Cinsiyet (n:165)		
Erkek	47	28,5
Kadın	118	71,5
Yaş (yıl) (n:165)	55,03±14,26	56 (8-86)
<55 yıl	69	41,8
≥55 yıl	96	58,2
Lokalizasyon (n:164)		
Konveksite	139	84,8
Kafa tabanı	18	11,0
Spinal	6	3,7
Bilinmiyor	1	0,6
Rezidü tümör varlığı (n:152)		
Yok	121	79,6
Var	28	18,4
Bilinmiyor	3	2,0
Nüks varlığı (n:165)		
Var	23	13,9
Yok	142	86,1
İlk nüks zamanı (ay) (n:21)	47,66±38,40	40 (6-139)
Progresyon (n:165)		
Yok	161	97,6
Var	4	2,4

Tablo 4. 2’de hastaların histopatolojik özellikleri gösterilmiştir. Hastalardan 88’i (%53,3) derece I, 66’sı (%40,0) derece II, 11’i (%6,7) derece III’tür. Selülarite artışı 67 hastada (%40,9), patern kaybı 27 hastada (%16,4), nükleol belirginliği 92 hastada (%55,8), küçük hücre değişikliği 69 hastada (%41,8), nekroz 31 hastada (%18,8), beyin invazyonu 15 hastada (%9,1) görülmüştür.

Tablo 4.2. Histopatolojik özellikler

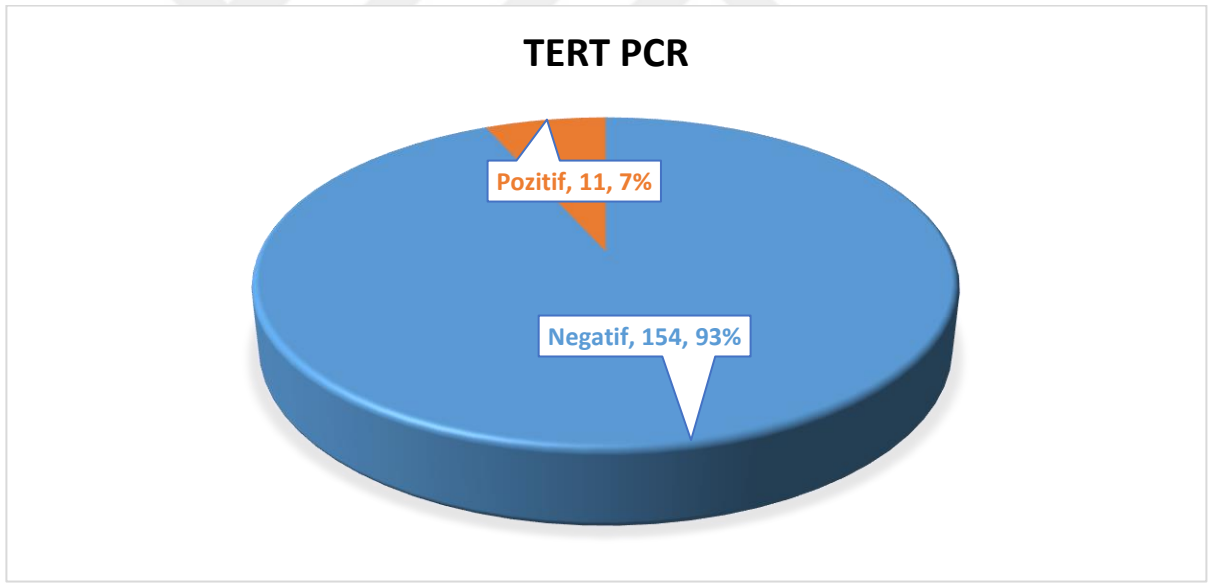
Değişken	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)
Derece (n:165)		
I	88	53,3
II	66	40,0
III	11	6,7
Selülarite artışı (n:165)		
Var	67	40,7
Yok	98	59,3
Patern kaybı (n:165)		
Var	27	16,4
Yok	138	83,6
Nükleol belirginliği (n:165)		
Var	92	55,8
Yok	73	44,2
Küçük hücre değişikliği (n:165)		
Var	69	41,8
Yok	96	58,2
Nekroz (n:165)		
Var	31	18,8
Yok	134	81,2
Beyin invazyonu (n:165)		
Var	15	9,1
Yok	150	90,9

Tablo 4.3'te hastaların moleküler özellikleri gösterilmiştir TERT promoter mutasyonu PCR sonucu negatif olan hasta sayısı 154 (%93,3), pozitif olan hasta sayısı ise 11'dir (%6,7) (Şekil 4.1). TERT promoter mutasyonu taşıyan 11 hastanın hot spot mutasyon dağılımına bakıldığında, 9 hastada (%81,8) C228T kodonunda, 2 hastada (%18,2) ise C250T kodonunda hot spot mutasyon izlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Moleküler özellikler

Değişken	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)
TERT PCR (n:165)		
Negatif	154	93,3
Pozitif	11	6,7
Kodon (n:11)		
C228T	9	81,8
C250T	2	18,2

Şekil 4.1. TERT PCR sonuçları



Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların histopatolojik alt tiplerine baktığımızda sıklık sırasına göre hastaların 62'si (%37,6) atipik meningiom, 36'sı (%21,8) meningotelyal meningiom, 36'sı (%21,8) transisyonel meningiom, 8'i (%4,8) fibröz meningiom, 6'sı (%3,6) rabdoid meningiom, 4'ü (%2,4) psammomatöz meningiom, 3'ü (%1,8) anaplastik meningiom, 3'ü (%1,8) anjiomatöz meningiom, 3'ü (%1,8) berrak hücreli

meningiom, 2'si (%1.2) papiller meningiom, 1'i (%0,06) kordoid meningiom, 1'i (%0,06) sekretuar meningiom alt tipindedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Histopatolojik alt tiplerin dağılımı

Histopatolojik alt tipler (n:165)	n	%
Meningotelyal	36	21,8
Transisyonel	36	21,8
Fibröz	8	4,8
Psammomatöz	4	2,4
Anjiomatöz	3	1,8
Sekretuar	1	0,6
Atipik	62	37,6
Berrak hücreli	3	1,8
Kordoid	1	0,6
Anaplastik	3	1,8
Rabdoid	6	3,6
Papiller	2	1,2

Hastaların sağ kalım oranlarına bakıldığında, 165 hastanın 135'i (%81,8) sağ iken, 30'u (%18,2) ölmüştür. Ölen 30 hastanın 18'i (%60,0) tümör nedenli, 12'si (%40,0) tümör dışı nedenlerle hayatını kaybetmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların sağkalım oranları ve ölüm nedenleri

Sağ kalım (n:165)	n	%
Ölüm	30	18,2
Sağ	135	81,8
Ölüm nedeni (n:30)		
Tümör dışı	12	40,0
Tümör	18	60,0

Hastaların TERT promoter mutasyonu PCR sonuçlarına göre cinsiyet ve yaşları analiz edilmiş ve bulgular tablo 4.6’da gösterilmiştir. TERT promoter mutasyonu negatif olan 154 hastanın 43’ü (%27,9) erkek, 111’i (%72,1) kadındır. TERT promoter mutasyonu pozitif olan 11 hastanın ise 4’ü (%36,4) erkek, 7’si (%63,6) kadındır. TERT promoter mutasyonu PCR sonucuna göre cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak her iki grupta da benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Hastaların yaş ortalamaları TERT promoter mutasyonu negatif olan grupta $55,20\pm14,11$, pozitif olan grupta $52,64\pm16,78$ olarak hesaplanmıştır. 55 yaş ve üzeri hasta oranı TERT promoter mutasyonu negatif olan grupta %58,4, pozitif olan grupta %54,5’tir. Yaş grupları dağılımı ve yaş ortalamaları da TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan gruplar arasında istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. TERTp PCR sonuçlarına göre hastaların sosyodemografik özellikleri

Değişken (n:165)	TERTp PCR (-) (n:154)		TERTp PCR (+) (n:11)		p değeri
	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)	
Cinsiyet					
Erkek	43	27,9	4	36,4	0,800
Kadın	111	72,1	7	63,6	-
Yaş (yıl)	55,20±14,11	56,5 (8-86)	52,64±16,78	56,0 (10-75)	0,678
<55 yıl	64	41,6	5	45,5	0,999
≥55 yıl	90	58,4	6	54,5	-

Ki kare, Mann Whitney U testi, TERTp: TERT promoter mutasyonu

Hastaların TERT promoter mutasyonu PCR sonuçlarına göre genel klinik özellikleri analiz edilmiş ve bulgular Tablo 4.7’de sunulmuştur. TERT promoter mutasyonu negatif olan gruptaki hastaların 26’sında (%18,2), pozitif olan gruptaki hastaların ise 2’sinde (%22,2) rezidü tümör varlığı izlenmiştir. Hastalar lokalizasyonlarına göre incelendiğinde TERT promoter mutasyonu negatif olan gruptaki hastaların 132’si (%86,3) konveksite, 15’i (%9,8) kafa tabanı, 5’i (%3,3) spinal bölge yerleşimi göstermektedir. 1 vakanın (%0,7) ise yerleşim yeri bilinmemektedir. TERT promoter mutasyonu pozitif olan gruptaki hastaların 7’si (%63,6) konveksite, 3’ü (%27,3) kafa tabanı, 1’i (%9,1) spinal bölge yerleşimi göstermektedir. Nüks oranı TERT promoter mutasyonu negatif olan grupta %13,0 (n=20/154), pozitif olan grupta %27,3’tür (n=3/11). İlk nüks zamanı TERT promoter mutasyonu negatif olan grupta ortalama 51,38±40,17, pozitif olan grupta 25,33±12,70 olarak hesaplanmıştır. Progresyon görülme oranı ise TERT promoter mutasyonu negatif olan grupta %1,9 (n=3/153), pozitif olan grupta %9,1’dir (n=1/11). Tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. TERTp PCR sonuçlarına göre hastaların genel klinik özellikleri

Değişken	TERTp PCR (-)		TERTp PCR (+)		p değeri
	n / Ort±sd	% / Ortanca	n / Ort±sd	% / Ortanca	
		(min-maks)		(min-maks)	
Rezidü tümör varlığı (n:152)					
Yok	114	79,7	7	77,8	0,731
Var	26	18,2	2	22,2	-
Bilinmiyor	3	2,1	0	0,0	-
Lokalizasyon (n:164)					
Konveksite	132	86,3	7	63,6	0,157
Kafa tabanı	15	9,8	3	27,3	-
Spinal	5	3,3	1	9,1	-
Bilinmiyor	1	0,7	0	0,0	-
Nüks varlığı (n:165)					
Var	20	13,0	3	27,3	0,384
Yok	134	87,0	8	72,7	-
İlk nüks zamanı (ay) (n:21)	51,38±40,17	41,5 (6-139)	25,33±12,70	18 (18-40)	0,307
Progresyon (n:165)					
Yok	151	98,1	10	90,9	0,243
Var	3	1,9	1	9,1	-

Ki kare, Mann Whitney U testi; TERTp: TERT promoter mutasyonu

Hastaların TERT promoter mutasyonu PCR sonuçlarına göre histopatolojik özellikleri analiz edilmiş ve bulgular Tablo 4.8’de sunulmuştur. TERT promoter mutasyonu negatif olan grupta selülarite artışı 63 hastada (%40,3), patern kaybı 24 hastada (%15,6), nükleol belirginliği 83 hastada (%53,9), nekroz 27 hastada (%17,5), küçük hücre değişikliği 63 hastada (%40,9), beyin invazyonu 14 hastada (%9,1) izlenmiştir. TERT promoter mutasyonu pozitif olan grupta ise selülarite artışı 5 hastada (%45,5), patern kaybı 3 hastada (%27,3), nükleol belirginliği 9 hastada (%81,8), nekroz 4 hastada (%36,4), küçük hücre değişikliği 6 hastada (%54,5), beyin invazyonu 1 hastada (%9,1) görülmüştür. Histopatolojik parametreler ile TERT promoter mutasyon varlığı arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki izlenmemiştir. Tüm vakalar histopatolojik

derecelerine göre gruplandırıldığında, TERT promoter mutasyonu negatif olan grupta en sık derece I (%55,2), pozitif olan grupta ise en sık derece II (%72,7) meningiom izlenmiştir. TERT promoter mutasyonu pozitif olan grupta derece III meningiom görülmemiştir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. TERTp PCR sonuçlarına göre hastaların histopatolojik özellikleri

Değişken	TERTp PCR (-)		TERTp PCR (+)		p değeri
	n	%	n	%	
Selülarite artışı (n:165)					
Var	63	40,3	5	45,5	0,997
Yok	91	59,3	6	54,5	-
Patern kaybı (n:165)					
Var	24	15,6	3	27,3	0,555
Yok	130	84,4	8	72,7	-
Nükleol belirginliği (n:165)					
Var	83	53,9	9	81,8	0,137
Yok	71	46,1	2	18,2	-
Nekroz (n:165)					
Var	27	17,5	4	36,4	0,252
Yok	127	82,5	7	63,6	-
Küçük hücre değişikliği (n:165)					
Var	63	40,9	6	54,5	0,569
Yok	91	59,1	5	45,5	-
Beyin invazyonu (n:165)					
Var	14	9,1	1	9,1	0,999
Yok	140	90,9	10	90,9	-
Derece (n:165)					
I	85	55,2	3	27,3	0,093
II	58	37,7	8	72,7	-
III	11	7,1	0	0,0	-

Ki kare testi; TERTp: TERT promoter mutasyonu

TERT promoter mutasyonu PCR sonuçlarına göre histopatolojik alt tip dağılımı analiz edildiğinde TERT promoter mutasyonu negatif olan grupta en yüksek oranda görülen alt tiplerin sırası ile atipik, meningotelyal ve transisyonel meningiom olduğu görülmektedir. TERT promoter mutasyonu pozitif olan grupta ise 3 histopatolojik alt tip görülmektedir. Bu alt tipler sıklık sırasına göre atipik, meningotelyal ve transisyonel meningiomdur ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. TERTp PCR sonuçlarına göre histopatolojik alt tipler

Histopatolojik alt tip (n:165)	TERTp PCR (-) (n:154)		TERTp PCR (+) (n:11)		p değeri
	n	%	n	%	
Meningotelyal	35	22,7	1	9,1	0,792
Transisyonel	34	22,1	2	18,2	-
Fibröz	8	5,2	0	0,0	-
Psammomatöz	4	2,6	0	0,0	-
Anjiomatöz	3	1,9	0	0,0	-
Sekretuar	1	0,6	0	0,0	-
Atipik	54	35,1	8	72,7	-
Berrak hücreli	3	1,9	0	0,0	-
Kordoid	1	0,6	0	0,0	-
Anaplastik	3	1,9	0	0,0	-
Papiller	2	1,3	0	0,0	-
Rabdoid	6	3,9	0	0,0	-

Ki kare testi; TERTp: TERT promoter mutasyonu

TERT promoter mutasyonu negatif olan hastaların %18,8'i (n=29) pozitif olan hastaların %9,1'i (n=1) ölmüştür. TERT promoter mutasyonu negatif olan grupta ölmüş olan 29 hastanın 18'i (%58,6) tümör nedeni ile, 12'si (%41,4) ise tümör dışı

nedenlerle ölmüştür. TERT promoter mutasyonu pozitif olan grupta sadece 1 hasta ölmüş olup, ölümü tümör nedenlidir ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların sağkalım, ölüm nedeni ve TERTp PCR sonuçlarının karşılaştırmalı tablosu

Değişken	TERTp PCR (-)		TERTp PCR (+)		p değeri
	n	%	n	%	
Sağ kalım (n:165)					
Ölüm	29	18,8	1	9,1	0,686
Sağ	125	81,2	10	90,9	-
Ölüm nedeni (n:30)					
Tümör dışı	12	41,4	0	0,0	0,999
Tümör	17	58,6	1	100,0	-

Ki kare testi; TERTp: TERT promoter mutasyonu

Hot spot mutasyon dağılımına baktığımızda, C228T kodonu taşıyan 9 hastanın 4'ü erkek, 5'i kadın iken, C250T kodonu taşıyan 2 hastanın 2'si de kadındır. Yaş ortalaması C228T kodonunda $53,56 \pm 18,24$, C250T kodonunda $48,50 \pm 10,60$ 'dır. C228T kodonu taşıyan hastalardan 5'i 55 yaş ve üzerinde iken C250T kodonu taşıyan 2 kişinin biri 41, diğeri 56 yaşındadır. C228T kodonundaki nüks oranı %33,3 ($n=3/11$) iken C250T kodonu olan 2 kişide nüks olmamıştır. C228T kodonundaki ölüm oranı %11,1 ($n=1/11$) iken C250T kodonu taşıyan 2 kişi de sağdır. C228T kodonunda progresyon oranı %11,1 ($n=1/11$) iken C250T kodonu olan 2 kişide de progresyon görülmemiştir. C228T kodonu taşıyan 9 hastanın 1'i (%11,1) derece I, 8'i (%88,9) derece II'dir. C250T kodonu olan 2 kişi ise derece I'dir. Lokalizasyon açısından incelendiğinde C228T kodonu taşıyan 9 hastanın 6'sı (%66,7) konveksite, 2'si (%22,2) kafa tabanı, 1'i (%11,1) spinal bölge yerleşimlidir. C250T kodonu taşıyan 2 kişinin ise 1'i (%50) konveksite, diğeri ($n=1$, %50) kafa tabanı yerleşimlidir. Her iki kodon için

de incelenen ve karşılaştırılan tüm bu parametrelerde istatistiksel açıdan farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kodonlara göre hastaların klinikopatolojik özellikleri

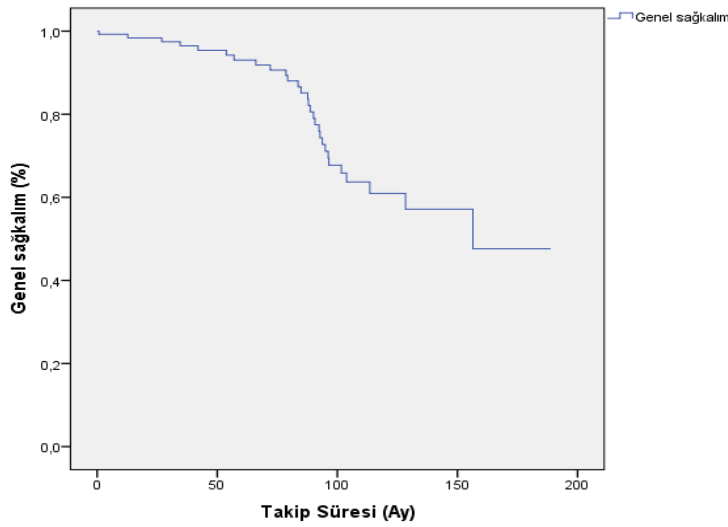
Değişken	C228T (n:9)		C250T (n:2)		p değeri
	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)	
Cinsiyet					
Erkek	4	44,4	0	0,0	0,491
Kadın	5	55,6	2	100,0	-
Yaş (yıl)	53,56±18,24	56 (10-75)	48,50±10,60	48,5 (41-56)	0,436
<55 yıl	4	44,4	1	50,0	0,999
≥55 yıl	5	55,6	1	50,0	-
Nüks varlığı					
Var	3	33,3	0	0,0	0,999
Yok	6	66,7	2	100,0	-
Sağkalım					
Ölüm	1	11,1	0	0,0	0,999
Sağ	8	88,9	2	100,0	-
Derece					
I	1	11,1	2	100,0	0,055
II	8	88,9	0	0,0	-
III	0	0,0	0	0,0	-
Progresyon varlığı					
Yok	8	88,9	2	100,0	0,999
Var	1	11,1	0	0,0	-
Lokalizasyon					
Konveksite	6	66,7	1	50,0	0,999
Kafa tabanı	2	22,2	1	50,0	-
Spinal	1	11,1	0	0,0	-
Bilinmiyor	0	0,0	0	0,0	-

Ki kare, Mann Whitney U testi

4.2. Hastaların Sağkalım Analizi Sonuçları

Şekil 4.2’de çalışmaya katılan hastaların genel sağkalım oranları gösterilmiştir. Tüm hastalarda sağkalım süresi 141,60 ay (128,00-155,20) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.2) (Tablo 4.12).

Şekil 4.2. Hastaların genel sağkalımı

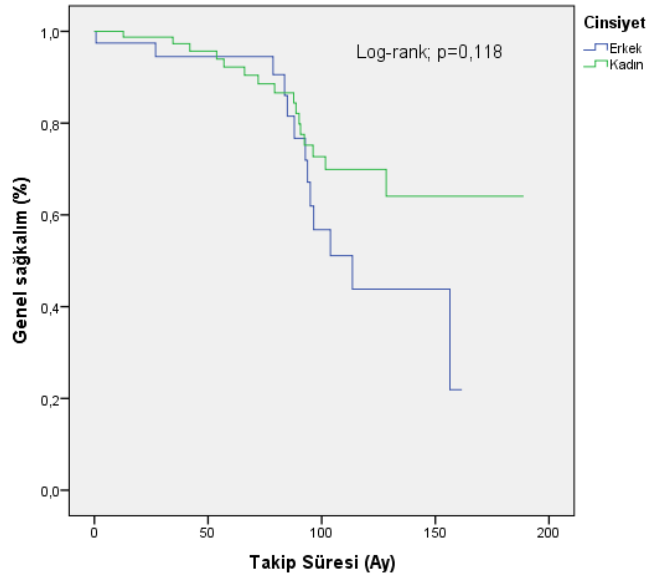


Tablo 4.12’de hastaların sosyodemografik özelliklerine göre sağkalım analiz sonuçları sunulmuştur. Erkeklerde sağkalım süresi 118,43 ay (101,87-134,99), kadınlarda 151,31 ay (135,79-166,83) olarak hesaplanmıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.3). Yaş gruplarına göre yapılan sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. 55 yaşından küçük hastalarda sağkalım süresi 155,82 ay (136,20-175,44) 55 yaş ve üzerinde sağkalım süresi 116,73 (102,69-130,83) olarak hesaplanmıştır. 55 yaş ve üzerindeki hastalarda sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.4) (Tablo 4.12).

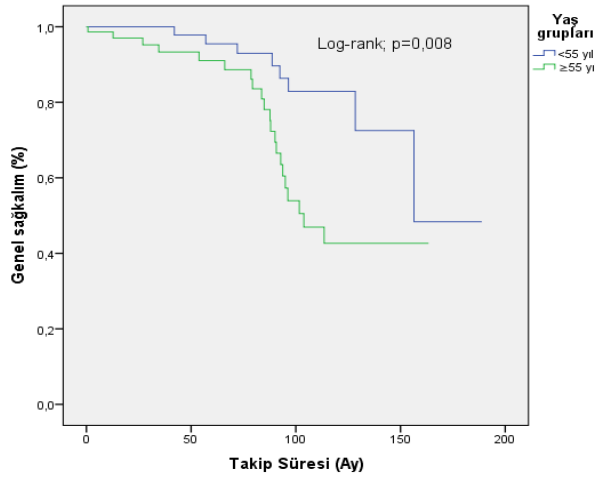
Tablo 4.12. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre sağkalım analizi

	Ortalama sağkalım (ay)	STD ERR	%95 GA Alt sınır	%95 GA Üst sınır	p değeri
Genel	141,60	6,93	128,00	155,20	-
Cinsiyet					
Erkek	118,43	8,44	101,87	134,99	0,118
Kadın	151,31	7,91	135,79	166,83	-
Yaş grupları					
<55 yıl	155,82	10,00	136,20	175,44	0,008
≥55 yıl	116,73	7,16	102,69	130,77	-

Şekil 4.3. Cinsiyete göre genel sağkalım



Şekil 4.4. Yaş gruplarına göre sağkalım



Nüks olan hastalarda sağkalım süresi 140,67 ay (114,13-167,20), nüks olmayan hastalarda 129,03 ay (118,05-140,01) olarak hesaplanmıştır. Progresyon gösteren hastalarda sağkalım süresi 134,71 ay (97,24-172,17), progresyon göstermeyen hastalarda sağkalım süresi 143,96 ay (130,36-157,57) olarak hesaplanmıştır. Rezidü tümör olmayan hastalarda sağkalım süresi 129,45 ay (118,16-140,74) rezidü tümör olan hastalarda 129,16 ay (108,82-149,51), rezidü tümör durumu bilinmeyen hastalarda 140,80 ay (74,22-207,37) olarak hesaplanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların genel klinik özelliklerine göre sağkalım analizi

	Ortalama sağkalım (ay)	STD ERR	%95 GA Alt sınır	%95 GA Üst sınır	p değeri
Nüks varlığı					
Var	140,67	13,53	114,13	167,20	0,903
Yok	129,03	5,60	118,05	140,01	-
Progresyon varlığı					
Yok	143,96	6,94	130,36	157,57	0,779
Var	134,71	19,11	97,24	172,17	-
Rezidü tümör varlığı					
Yok	129,45	5,75	118,16	140,74	0,950
Var	129,16	10,38	108,82	149,51	-
Bilinmiyor	140,80	33,96	74,22	207,37	-

Tablo 4.14’te hastaların histopatolojik ve moleküler özelliklerine göre sağkalım analiz sonuçları gösterilmiştir. Histopatolojik alt tiplere göre en uzun sağkalım süresi transisyonel tipte, en kısa sağkalım süresi rabdoid tiptedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Histopatolojik dereceye göre yapılan sağkalım analizinde derece I meningiomlarda sağkalım süresi 148,70 ay (131,40-165,99), derece II meningiomlarda 132,24 ay (117,03-147,45), derece III meningiomlarda 82,14 ay (37-94-126,34) olarak hesaplanmıştır. Sağkalım süreleri derece I’de en uzun, derece III’te en kısa bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Beyin invazyonu olanlarda ve TERT promoter mutasyonu pozitif olanlarda sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Histopatolojik özelliklere göre yapılan analiz sonuçlarına göre selülarite artışı olanlarda, patern kaybı olanlarda, nükleol belirginliği olanlarda, nekroz olanlarda, küçük hücre değişikliği olanlarda olmayanlara göre sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların histopatolojik ve moleküler özelliklerine göre sağkalım analizi

	Ortalama sağkalım (ay)	STD ERR	%95 GA Alt sınır	%95 GA Üst sınır	p değeri
Histopatolojik alt tipler					
Atipik	130,82	8,02	115,09	146,54	0,125
Meningotelyal	131,82	8,04	116,05	147,60	-
Transisyonel	163,98	12,66	139,15	188,81	-
Fibröz	112,80	19,09	75,38	150,23	-
Diğer alt tipler	108,30	12,37	84,05	132,55	-
Derece					
I	148,70	8,82	131,40	165,99	0,002
II	132,24	7,75	117,03	147,45	-
III	82,14	22,55	37,94	126,34	-
Histopatolojik özellikler					
Selülarite artışı					
Var	126,56	7,76	111,34	141,78	0,580
Yok	147,53	8,72	130,44	164,62	-
Patern kaybı					
Var	123,19	12,36	98,96	147,42	0,563
Yok	144,32	7,46	129,68	158,95-	-
Nükleol belirginliği					
Var	124,56	7,12	110,59	138,54	0,304
Yok	150,75	9,36	132,39	169,11	-
Nekroz					
Var	124,05	11,25	101,99	146,11	0,665
Yok	144,11	7,85	128,72	159,51	-
Küçük hücre değişikliği					
Var	128,73	7,09	114,83	142,63	0,873
Yok	139,01	9,79	119,82	158,20	-
Beyin invazyonu					
Var	106,43	15,14	76,74	136,12	0,215
Yok	143,66	7,18	129,57	157,74	-
TERTp PCR					
Negatif	140,23	7,20	126,11	154,35	0,563
Pozitif	137,72	21,41	95,75	179,69	-

Hastaların genel sağkalımını etkileyen faktörler Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve ardından anlamlı çıkan parametrelerle multivariate Cox regresyon analizi yapılmıştır. 55 yaş ve üzerindeki hastalarda hastalıktan ölüm olasılığı 55 yaşın altındaki hastalara göre 2,88 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Derece III hastalarda derece I hastalara göre ölüm olasılığı 4,43 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Histopatolojik alt tiplere göre yapılan analizde ise rabdoid meningiomlarda atipik meningiomlara göre ölüm olasılığı 61,67 kat, anaplastik meningiomlarda ise 3,048 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer bağımsız değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Anlamlı çıkan parametreler çoklu regresyon analizi ile incelendiğinde yalnızca yaş gruplarındaki anlamlı farkın devam ettiği, diğer parametrelerdeki farkın kaybolduğu görülmüştür. Multivariate analiz sonuçlarına göre 55 yaş ve üzerindeki hastalarda ölüm olasılığı 55 yaşın altındaki hastalara göre 0,28 kat daha fazladır ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Genel sağkalımı etkileyen faktörler-Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet				
Erkek	1,78 (0,85-3,70)	0,123	-	-
Kadın	1	-	-	-
Yaş grupları				
<55 yıl	1	-	1	-
≥55 yıl	2,88 (1,27-6,51)	0,011	0,282	0,010
Nüks varlığı				
Var	1	-	-	-
Yok	1,05 (0,44-2,51)	0,903	-	-
Derece				
I	1	-	1	-
II	0,98 (0,43-2,24)	0,972	<0,001	0,927
III	4,43 (1,67-11,82)	0,003	1,120	0,903
Beyin invazyonu				
Var	1,93 (0,67-5,58)	0,223	-	-
Yok	1	-	-	-
Nekroz				
Var	1,20	0,665	-	-
Yok	1	-	-	-
Histopatolojik alt tipler				
Atipik	1	-	1	-
Meningotelyal	0,788	0,689	<0,001	0,925
Transisyonel	0,613	0,458	<0,001	0,927
Fibröz	1,818	0,442	0,001	0,938
Anaplastik	3,048	0,043	0,001	0,938
Rabdoid	61,673	<0,001	0,008	0,959
Papiller	<0,001	0,980	<0,001	0,912
Diğer	0,856	0,841	<0,001	0,925
TERTp PCR				
Negatif	1	-	-	-
Pozitif	0,55 (0,07-4,13)	0,569	-	-
Progresyon varlığı				
Yok	1	-	-	-
Var	1,23	0,780	-	-
Rezidü tümör varlığı				
Yok	1,051	0,950	-	-
Var	0,897	0,962	-	-
Bilinmiyor	1	-	-	-
Lokalizasyon				
Konveksite	1	-	-	-
Kafa tabanı	1,699	0,334	-	-
Spinal	0,000	0,980	-	-
Bilinmiyor	3,617	0,213	-	-

Tablo 4.16. TERT promoter mutasyonu pozitif hastaların klinik özellikleri

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Rezidü	Nüks	Progresyon	Ölüm
11	54	Erkek	Konveksite	yok	yok	yok	yok
31	75	Kadın	Konveksite	bilinmiyor	yok	yok	yok
33	56	Kadın	Konveksite	yok	yok	yok	yok
56	41	Kadın	Kafa tabanı	var	syok	yok	yok
66	68	Erkek	Konveksite	var	var	var	yok
77	56	Kadın	Kafa tabanı	yok	yok	yok	yok
103	61	Erkek	Spinal	bilinmiyor	yok	yok	yok
107	49	Kadın	Kafa tabanı	yok	var	yok	yok
125	10	Erkek	Konveksite	yok	yok	yok	yok
130	52	Kadın	Konveksite	yok	var	yok	var
142	57	Kadın	Konveksite	yok	yok	yok	yok

Tablo 4.17. TERT promoter mutasyonu pozitif hastaların histopatolojik özellikleri

Vaka	Derece	H.P.	Sel.	P.K.	N.B.	Nekroz	K.H.D.	Mitoz	B.İ.
11	2	atipik	var	var	var	var	var	5	yok
31	2	atipik	var	var	var	var	var	11	yok
33	1	transisyonel	yok	yok	var	yok	var	2	yok
56	1	transisyonel	yok	yok	yok	yok	var	2	yok
66	2	atipik	yok	yok	var	var	yok	7	yok
77	2	atipik	var	yok	var	yok	var	1	yok
103	2	atipik	var	yok	var	yok	var	5	yok
107	1	meningotelyal	yok	yok	var	yok	yok	1	yok
125	2	atipik	yok	yok	var	yok	yok	5	yok
130	2	atipik	var	yok	yok	var	yok	4	var
142	2	atipik	yok	var	var	yok	yok	4	yok

H.P.: Histopatolojik özellikler; Sel.: Selülarite artışı; P.K.: Patern kaybı; N.B.: Nükleol belirginliği; K.H.D.: Küçük hücre değişikliği; B.İ.: Beyin invazyonu

Tablo 4.18. TERT promoter mutasyonu pozitif hastaların moleküler özellikleri

Vaka	TERT PCR	Kodon
11	pozitif	C228T
31	pozitif	C228T
33	pozitif	C250T
56	pozitif	C250T
66	pozitif	C228T
77	pozitif	C228T
103	pozitif	C228T
107	pozitif	C228T
125	pozitif	C228T
130	pozitif	C228T
142	pozitif	C228T

5. TARTIŞMA

DSÖ SSS tümörleri 2016 sınıflamasında özellikle glial tümörlerde histopatolojik ve moleküler özelliklerin bir arada kullanıldığı entegre sınıflandırma sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Bunun nedeni son zamanlarda bazı tümörlerde saptanan genotipik özelliklerin tanı ve prognozdeki yerinin çok daha net tanımlanmış olmasıdır. Meningiomlarda ise moleküler özelliklerin histopatolojik derece ile korelasyonuna ve önemine ilişkin henüz yeterince araştırma mevcut değildir. Ayrıca meningiomlarda gerek nüks ve progresyonu öngörme gerekse sağ kalım tahmininde bulunma konusunda majör rol oynayabilecek moleküler özelliklerin yeri henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (1).

Meningiomlarda nüks riskini belirleyen ve prognostik öneme sahip olan en önemli 2 majör parametre tümörün histopatolojik derecesi ile cerrahi işlemin kapsam ve yeterliliğidir (3).

Histopatolojik derece ve nüks oranı arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde 5 yıllık nüks oranı total rezeke edilen derece I meningiomlarda %10, derece II meningiomlarda %50, derece III meningiomlarda ise yaklaşık %80 olarak belirtilmiştir (1). Alkemade ve ark.'nın yaptıkları geniş çaplı bir retrospektif çalışmada total rezeke edilmiş 137 derece I meningiom vakasında beş yıllık nüks oranı %9,7 olarak bulunmuştur (129). Yine Adeberg ve ark.'nın 62 derece II meningiom ve 23 derece III meningiom vakası üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5 yıllık nüksüz sağkalım oranları yaklaşık olarak sırası ile %50 ve %13 olarak bulunmuştur. 5 yıllık genel sağkalım oranları ise derece II meningiomlarda %81 ve derece III meningiomlarda %53 olarak saptanmıştır (130). Özetle, literatür verileri, histopatolojik derecenin nüks tahmini için kullanılabilecek etkin parametre olabileceğini göstermektedir.

Meningiomlarda cerrahi işlemin kapsamı ve yeterliliği ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, total eksize edilmiş Simpson derece 1,2 ve 3 tümörlere göre, subtotal eksize edilmiş Simpson derece 4 tümörlerde hastalıksız sağ kalımın

belirgin derecede daha düşük olduğuna dair bulgular mevcuttur. Oya ve ark.'nın 240 hastaya ait 248 derece I meningiom materyali ile yaptığı retrospektif çalışmada Simpson rezeksiyon derecesi 4 olan (subtotal rezeksiyon) vakaların nüksüz sağ kalım süreleri Simpson rezeksiyon derecesi 1, 2 ve 3 olan (total rezeksiyon) vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur. Simpson rezeksiyon derecesi 1, 2 ve 3 olan derece I meningiomlar arasında ise nüksüz sağ kalım süreleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (131). Nanda ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada 458 derece I meningiom vakası değerlendirilmiştir. Simpson rezeksiyon derecesi 1 ve 2 olan vakalardaki nüksüz sağ kalım süresinin Simpson rezeksiyon derecesi 3 ve 4 olan vakalardaki nüksüz sağ kalım süresine göre belirgin şekilde daha uzun olduğu izlenmiştir (132). Yine Materi ve ark.'nın 2021 yılında meningiomlarda subtotal rezeksiyon ile nüks ve büyüme hızı arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları çalışmada 796 derece I meningiom vakası içerisinde subtotal rezeksiyon yapılan 181 hasta tespit edilmiştir (%22,7). Analize 141 hasta katılmış olup, 74 hastada (%52) nüks izlenmiştir. Ortalama nüks süresi 14 ay olarak hesaplanmıştır (133). Bunun yanında literatürdeki diğer çalışmalara da bakıldığında total rezeksiyon edilen derece I meningiomlarda nüks oranı yaklaşık %10 olarak belirtilmiştir (1). Bu veriler meningiomlarda “rezidü tümör varlığının” nüks oranı ve nüks süresini etkileyen majör parametrelerden biri olduğunu göstermektedir.

Son zamanlarda özellikle yeni nesil sekanslama yönteminin de gelişmesiyle birlikte meningiomlarda histopatolojik derece ve cerrahi işlemin yeterliliğine ek olarak prognoz ile ilgili olabilecek bazı yeni genetik değişiklik tespit edilmiştir (3). Yapılan çalışmalarda bu değişikliklerden bazılarının daha iyi prognoz ile, bazılarının ise daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Daha düşük nüks ve progresyon riski ile ilişkili başlıca genetik değişikliklerin TRAF7, SMO, KLF4, POLR2A ve PIK3CA, daha yüksek nüks ve progresyon riski ile ilişkili başlıca genetik değişikliklerin ise SMARCB1, SMARCE1, BAP1, CDKN2A ve CDKN2B, CHEK2 ve TERT promotor mutasyonları olabileceği belirtilmiştir. Meningiomlarda yeni saptanan NOTCH2 mutasyonu gibi bazı genetik değişikliklerin ise

meningiomlardaki etki mekanizmaları ve nüks, progresyon ve sağkalım üzerine etkileri ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır (103).

TERT promoter mutasyonu melanom, tiroid kanseri, hepatoselüler karsinom, glial tümörler ve mesane tümörleri gibi pek çok tümör çeşidinde tanımlanmış olup, bu tümör çeşitlerinde agresif biyolojik davranış ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür (103, 108). TERT promoter mutasyonunun meningiomların biyolojik davranışı üzerindeki etkisine baktığımızda ise, literatürde bu konuda yapılmış az sayıda yeni çalışma mevcuttur. Çalışmalarda elde edilen bazı veriler birbiriyle uyumsuzluk gösterse de, elde edilen sonuçlar genel olarak TERT promoter mutasyonu varlığının yüksek histopatolojik derece, artmış nüks ve progresyon riski, daha kısa genel sağkalım süresi ve daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini işaret etmektedir (1, 111, 134).

Meningiomlarda TERT promoter mutasyonu varlığı ve yüksek histolojik derece ile ilişkisi literatürde ilk defa 2013 yılında Koelsche ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada 91 adet derece I meningeom vakasının hiçbirinde TERT promoter mutasyonu saptanmamış olup, 49 derece II meningeom vakasının 2'sinde, 37 derece III meningeom vakasının 6'sında TERT promoter mutasyonu saptanmıştır ve histolojik derece arttıkça TERT promoter mutasyon sıklığının da arttığı sonucuna varılmıştır (8).

Ardından 2014 yılında Goutagny ve ark. meningeom tanılı 73 hasta ile yaptıkları çalışmada nüks göstermeyen, progresyon olmaksızın nüks gösteren ve progresyon gösteren vakalardan oluşan üç ayrı hasta grubu oluşturmuşlardır. Daha sonra tüm vakalarda TERT promoter mutasyon durumu değerlendirilmiştir. 73 hastanın 6'sında (%8) TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan vakalarda klinik ve moleküler özellikler arasında belirgin bir fark izlenmemiştir. Ancak sadece progresyon oranları arasında belirgin bir fark görülmüştür. TERT promoter mutasyonu taşıyan 6 vakadan 5'inde (%88), TERT promoter mutasyonu taşımayan 67 vakadan 13'ünde (%19) progresyon varlığı

dikkati çekmiştir. Bu bulgular ile TERT promoter mutasyonunun meningiomların progresyonunda majör bir rol alıyor olabileceği sonucuna varılmıştır (111).

2016 yılında Sahm ve ark.'nın meningiomlarda TERT promoter mutasyonunun nüks riski ile ilişkisine yönelik yaptıkları çalışmada 119 derece I, 88 derece II ve 44 derece III meningiom vakası olmak üzere toplam 252 vaka incelenmiş olup, 252 vakadan 16'sında (%6,4) TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. Mutasyonun derecelere göre dağılımına bakıldığında derece I meningiomların %1,7'sinde, derece II meningiomların %5,7'sinde ve derece III meningiomların ise %20'sinde TERT promoter mutasyonu izlenmiştir. Ortalama nüks süresi TERT promoter mutasyonu negatif vakalarda 179,0 ayken, TERT promoter mutasyonu pozitif vakalarda 10,1 ay olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonrasında TERT promoter mutasyonunun yüksek histolojik derece ve daha kısa nüks süresi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (5).

M.Lu ve ark.'nın 2018 yılında yaptığı bir meta-analizde meningiom tanılı 532 hastada TERT promoter mutasyonunun prognostik önemi incelenmiştir. Vakaların %26'sı derece I, %40'ı derece II ve %34'ü derece III meningiomlardan oluşmakta olup, vakaların %42'sinde nüks izlenmiştir. Total rezeke edilen vaka oranı %76'dır. Vakaların 44'ünde (%8) TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. Derece I vakaların %1'inde, derece II vakaların %6'sında, derece III vakaların %14'ünde mutasyon saptanmıştır. İstatistiksel analizler sonucunda TERT promoter mutasyonunun daha kısa genel sağ kalım süresi ve daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (9).

Biczok ve ark.'nın 2018'de yaptığı retrospektif çalışmada 72 atipik (derece II) meningiom ve 15 anaplastik (derece III) meningiom vakasından oluşan 87 hastada TERT promoter mutasyonunun prognoz ile ilişkisi incelenmiştir. Atipik meningiom vakalarının 4'ünde (%5,5), anaplastik meningiom vakalarının ise 2'sinde (%13,3) TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. Ayrıca TERT promoter mutasyonu taşıyan vakalarda nüksüz sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin, mutasyon taşımayan gruba göre anlamlı ölçüde daha kısa olduğu izlenmiştir (134).

Spiegel ve ark.'nın 2018 yılında TERT promoter mutasyonunun meningiomlarda hücre ölümsüzlüğü ve kötü prognoz ile ilişkisine yönelik yaptıkları çalışmada 110 meningiom vakası incelenmiştir. Vakaların 32'si derece I, 75'i atipik, 21'i anaplastik meningiom olarak sınıflandırılmıştır. Tüm vakaların 8'inde (%7,2), anaplastik meningiomların ise 4'ünde (%19)'unda TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. TERT promoter mutasyonu taşıyan vakalarda genel sağ kalım süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. Ayrıca, yapılan çoklu değişken analizleri sonucunda TERT promoter mutasyonu meningiomlarda kullanılabilecek bağımsız prognostik faktörlerden biri olarak değerlendirilmiştir (128).

Özetle, daha önce yapılan az sayıda çalışmada meningiomlarda TERT promoter mutasyon varlığının daha yüksek derece, daha yüksek nüks ve progresyon oranı, daha kısa nüks zamanı ve daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Fakat bunula birlikte, gerek çalışmalardaki yüksek dereceli meningiom vaka sayılarının kısıtlı olması, gerekse TERT promoter mutasyonu taşıyan gruptaki vaka sayılarının az olması nedeniyle daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmek için meta-analizlere ve yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu da belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda 88 derece I, 66 derece II ve 11 derece III meningiom olmak üzere toplam 165 vaka incelenmiştir. Tüm vakaların 11'inde (%7) TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. Bu oran daha önceki literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir (111, 128, 134). TERT promoter mutasyonunun derecelere göre dağılımına bakıldığında ise, derece I meningiomların 3'ünde (%3,4), derece II meningiomların 8'inde (%12,1) mutasyon izlenirken, 3'ü anaplastik olmak üzere 11 derece III meningiom vakasının hiçbirinde mutasyon saptanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki derece I meningiomlarda izlenen TERT promoter mutasyon oranı literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir (5, 9, 128, 134, 135). Bununla birlikte, derece II meningiomlarda izlenen TERT promoter mutasyon oranı literatürde belirtilen orana (%5-8) göre bir miktar daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, literatür verilerinden farklı olarak derece III meningiom vakalarımızın hiçbirinde TERT promoter mutasyonu saptanmamıştır.

Bunun en olası nedeninin 11 derece III meningiom vakası içinde sadece 3 anaplastik meningiom bulunması olduğu düşünülmüştür. Çünkü daha önce yapılan bazı çalışmalarda TERT promoter mutasyonu derece III meningiomer içinde anaplastik meningiomerda saptanmış olup, papiller ve rabdoid meningiomerda görülmemiştir (136).

Çalışmamızda TERT promoter mutasyonu taşıyan vakaların 3'ünde (%27,3) nüks, 1'inde (%9,1) progresyon görülürken, TERT promoter mutasyonu taşımayan vakaların 20'sinde (%13) nüks, 3'ünde (%1,9) progresyon görölmüştür. TERT promoter mutasyonu taşıyan ve progresyon gösteren 1 vaka konveksite yerleşimli olup, ilk operasyon sonrası kontrol BT'de rezidü tümör varlığı izlenmiştir. Nüks eden fakat progrese olmayan diğeri 2 vakada ise ilk operasyon sonrası rezidü tümör mevcut değildir. Vakalardan biri konveksite, diğeri kafa tabanı yerleşimlidir. Mutasyon taşıyan grupta nüks oranı 2,1 kat, progresyon oranı ise 4,8 kat daha fazla olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vakaların ilk nüks zamanlarına bakıldığında ise, ilk nüks zamanı TERT promoter mutasyonu taşıyan grupta, taşımayan gruba göre 2,02 kat daha kısa bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Genel sağ kalım analizinde de TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan grupların genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, daha önce yapılan çalışmalarda nüks oranı, progresyon oranı, ilk nüks zamanı ve genel sağkalım süresi ile TERT promoter mutasyon varlığı arasında değişen oranlarda anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (111, 128, 134, 135). Çalışmamızda nüks oranı, progresyon oranı, ilk nüks zamanı ve genel sağkalım süresi ile TERT promoter mutasyon varlığı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının en olası nedeninin TERT promoter mutasyonu taşıyan gruptaki vaka sayısının azlığı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızdaki derece III meningiom vaka sayısının oldukça az olması (11 vaka, %7) ve bu grupta mutasyon taşıyan vaka saptanamaması da mutasyon taşıyan grupta incelenen klinikopatolojik verilerle ilgili istatistiksel analizi sınırlandıran bir faktör olmuştur. Her iki grup arasında incelenen bu parametreler ile ilgili daha doğru ve

anlamli istatistiksel veriler elde etmek için daha büyük örneklem sayıları ile yapılacak daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce yapılmış olan bazı çalışmalarda TERT promoter mutasyonu ile nüks oranı ve erken nüks süresi arasında istatistiksel olarak anlamli bir ilişki saptanmıştır (5, 128, 137). Fakat Goutangy ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise TERT promoter mutasyonu varlığının nüks ile değil, progresyon ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (111). Bizim alışmamızda ise nüks oranı ve ilk nüks zamanı ile TERT promoter mutasyonu arasında anlamli istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda 23 vakada nüks izlenmiş olup, bu vakalardan 3'ünde (%13,04) TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. TERT promoter mutasyonu saptanmayan fakat nüks eden vakaların klinikopatolojik özelliklerine bakıldığında, bu 20 vakanın 7'si derece I, 9'u derece II, 4' derece III meningiomdur. Derece I meningiomların 3'ünde rezidü tümör mevcuttur. 2'sinin yerleşimi spinal bölge, 1'inin yerleşimi kafa tabanı, 4'ünün yerleşimi konveksitedir. Nüks eden fakat TERT promoter mutasyonu taşımayan 9 derece II meningiomun ise 2'si kafa tabanı yerleşimli olup, 5'inde rezidü tümör varlığı mevcuttur. Nüks eden fakat TERT promoter mutasyonu taşımayan 4 derece III vakanın 3' anaplastik, 1'i papiller meningiom tanılıdır. Vakalardan birinin lokalizasyonu ve rezidü tümör varlığı ile ilgili bilgilere ulaşılamamıştır. Diğer üç vakanın özelliklerine bakıldığında ise ilkinde kafa tabanı yerleşimi ve rediz tümör varlığı, ikincisinde konveksite yerleşimi ve rezidü tümör varlığı izlenmiştir. nc vakada ise rezidü tümör izlenmemiş olup, konvesite yerleşimi mevcuttur. Yaş ve cinsiyet dağılımına bakıldığında TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan nüks vakalar arasında anlamli bir fark izlenmemiştir. Sonuç olarak, nüks eden fakat TERT promoter mutasyonu izlenmeyen vakaların 13' derece II veya derece III meningiom tanılı olup, nüks riski daha yüksek grupta yer almaktadır. Ayrıca derece II meningiom tanılı 9 vakanın 6'sında, derece III meningiom tanılı 4 vakanın 2'sinde ve derece I meningiom tanılı 7 vakanın 4'ünde rezidü tümör varlığı ve kafa tabanı yerleşimi gibi nüks riskini artıracı klinik özellikler mevcuttur.

Daha önce yapılan çalışmalarda meningiomlarda TERT promoter mutasyonu ile progresyon arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Goutangy ve ark. TERT promoter mutasyonu taşıyan 6 vakadan 5'inde (%83), Juratli ve ark. da aynı şekilde TERT promoter mutasyonu taşıyan 6 vakadan 5'inde (%83) progresyon saptamıştır. Juratli ve ark.'nın yaptığı çalışmada progrese olan ve TERT promoter mutasyonu taşıyan 5 vakanın 4'ü derece III, 1', derece II'dir. Goutangy ve ark.'nın yaptığı çalışmada da progrese olan ve TERT promoter mutasyonu taşıyan 5 vakanın 4'ü derece III, 1'i, derece II'dir (111, 135). Çalışmamızdaki TERT promoter mutasyonu taşıyan vakalardaki progresyon oranı (%9.1; 1/11), literatürdeki diğer çalışmalara göre (yaklaşık %83) belirgin olarak daha düşük bulundu. Bunun temel nedeni çalışmamızdaki toplam derece III meningeom vaka sayısının diğer çalışmalara göre çok daha az olması olabilir. Çünkü, daha önce yapılan çalışmalarda TERT promoter mutasyonu taşıyan ve progrese olan vakaların büyük kısmını (yaklaşık %80'i) derece III meningiomlar oluşturmaktadır (111, 135). Bizim çalışmamızda 3'ü anaplastik olmak üzere toplam 11 adet derece III meningeom vakasının hiçbirinde TERT promoter mutasyonu saptanmamışken, Juratli ve arkadaşlarının çalışmasında 26 derece III meningeom vakasından 4'ünde (%15,3), Goutangy ve arkadaşlarının çalışmasında ise 22 derece III meningeom vakasından 4'ünde (%18,1) TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamızın aksine, bu iki çalışmada derece III meningeom sayısının fazla olması hem TERT promoter mutasyonu taşıyan hem de progresyon gösteren daha çok vakanın saptanmasını ve istatistiksel olarak progresyon oranı ile ilgili daha sağlıklı bir değerlendirme yapılmasını sağlamış olabilir.

Çalışmamızda TERT promoter mutasyonu taşıyan ve progresyon gösteren vakamızın histopatolojik tanısı derece II atipik meningeomdur. Literatürde TERT promoter mutasyonu taşıyan ve progresyon gösteren vakalar içerisinde derece II meningeom oranına baktığımızda (yaklaşık %16), bu oranın bizim çalışmamızdaki orandan (%9.1) bir miktar yüksek olduğunu, fakat aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemledik. Fakat, hem daha önce yapılan çalışmalarda hem de bizim

çalışmamızda TERT promoter mutasyonu taşıyan ve progresyon gösteren derece II meningiom vaka sayısının az olması bu karşılaştırmanın güvenilirliğini sınırlamış olabilir.

Literatürde derece III meningiomlarda TERT promoter mutasyonu varlığını inceleyen çoğu çalışmada derece III meningiom vakalarının histopatolojik alt tipi belirtilmemiştir. Histopatolojik alt tipin belirtildiği çalışmalarda ise çoğu zaman sadece anaplastik meningiom olguları değerlendirmeye alınmış olup, rabdoid ve papiller meningiom vakaları çalışmanın dışında tutulmuştur. 2018’de Peyre ve ark.’larının yaptığı çalışmada 57 anaplastik meningiom vakasında TERT promoter mutasyon varlığının prognoz üzerine etkisi incelenmiştir. Vakaların 28’i de-novo, 29’u ise sekonder anaplastik meningiom vakası olarak sınıflandırılmıştır. Derece III rabdoid ve papiller meningiom vakaları çalışmaya dahil edilmemiştir. 57 vakanın 8’inde (%14) TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. De-novo anaplastik meningiomların 5’inde (5/28), sekonder-progresif anaplastik meningiomların 3’ünde (3/29) mutasyon saptanmıştır. TERT promoter mutasyonu ile de-novo ve sekonder anaplastik meningiom alt gruplarının prognozları arasında anlamlı bir fark bulunmamış olup, de-novo ve sekonder anaplastik meningiom alt grupları ve TERT promoter mutasyon durumu ile ilgili yapılacak ek çalışmaların daha aydınlatıcı olabileceği vurgulanmıştır (138). Ardından 2020 yılında Maier ve ark. 20’si primer, 20’si sekonder toplam 40 adet derece III meningiom vakasında TERT promoter mutasyon sıklığını incelemişlerdir. Toplam 7 hastada mutasyon saptanmış olup, bu hastalarda 2’si (%10) primer, 5’i (%25) sekonder derece III meningiom vakalarıdır. Peyre ve ark.’ndan farklı olarak bu çalışmada hastaların 32’si anaplastik meningiom (15 primer, 17 sekonder), 4’ü papiller meningiom (2 primer, 2 sekonder) ve 4’ü rabdoid meningiom (3 primer, 1 sekonder)’dur. Her iki hasta grubunda da mutasyonların tamamı anaplastik meningiom vakalarında görülmüş olup, rabdoid ve papiller meningiom vakalarının hiçbirinde mutasyon saptanmamıştır (139). Özetle, daha önceki çalışmalarda, TERT promoter mutasyonu anaplastik meningiomlarda yaklaşık %13-17 oranında görülürken, papiller ve rabdoid meningiomlarda

tanımlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise 11 adet derece III meningiom vakasının 2'si papiller, 6'sı rabdoid, 3'ü anaplastik alt tipte olup, bu vakaların hiçbirinde mutasyon saptanmamıştır. 3 adet anaplastik meningiom vakasının hiçbirinde mutasyon saptanmamasının en olası nedeni çalışmamızdaki anaplastik meningiom tanılı hasta sayısının azlığı olabilir. Bunun yanında hem tümör heterojenitesi hem de papiller ve rabdoid meningiomların farklı genetik değişiklikler gösterebilemesi de bu sonucu etkilemiş olabilir (135, 136).

Rabdoid ve papiller meningiomların moleküler özellikleri ile ilgili çalışmalara bakıldığında; 2020 yılında Williams ve ark.'nın yüksek dereceli ve progresif meningiomlar üzerinde yaptıkları çalışmada anaplastik meningiomlardan farklı olarak papiller meningiomlarda PBRM1 gen inaktivasyonu ve rabdoid meningiomlarda BAP1 mutasyonu saptanmıştır. Ayrıca hastaları NF2 mutasyonu taşıyan ve taşımayan şeklinde iki gruba ayırdıklarında, TERT promoter mutasyonu taşıyan vakaların daha çok NF2 mutant grupta, PBRM1 ve BAP1 mutasyonu taşıyan vakaların ise NF2 mutant olmayan grupta olduğu gözlenmiştir (136). Yine 2020 yılında Lee ve ark.'nın meningiomların moleküler özellikleri ile ilgili yaptıkları derlemede BAP1 mutasyonunun rabdoid morfoloji ve erken nüks süresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (103). Bu veriler anaplastik meningiom, papiller meningiom ve rabdoid meningioma farklı moleküler özellikler taşıyor olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da 2 papiller meningiom ve 6 rabdoid meningiom vakasının hiçbirinde TERT promoter mutasyonu izlenmedi. Bu durumun olası nedenlerinden biri analiz ettiğimiz papiller ve rabdoid meningiom tanılı hasta sayısının az olması olabilir. Diğer olası neden ise literatürde de belirtildiği gibi papiller ve rabdoid meningiomların TERT promoter mutasyonu taşıması ve son yıllarda tanımlanmış PBRM1 gen inaktivasyonu ve BAP1 mutasyonu gibi farklı moleküler değişiklikler göstermesidir. Fakat; papiller ve rabdoid meningiom vaka sayımızın az olması nedeniyle bu konuda anlamlı bir istatistiksel analiz yapamadık. Literatürde de bu konuda sınırlı hasta sayısı ile yapılmış az sayıda çalışma mevcut olup, rabdoid ve papiller meningiom alt tiplerinde TERT promoter mutasyon durumu ile ilgili sağlıklı bir analiz ve literatür

karşılaştırması için daha fazla sayıda hasta ile yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

TERT promoter mutasyonunda tanımlanmış olan C250T ve C228T hot spot mutasyon alanlarının histopatolojik derece, nüks riski, progresyon riski, ilk nüks zamanı ve genel sağkalım süresi gibi parametreler ile ilişkisine daha önce yapılan az sayıda çalışmada kısmen değinilmiştir. Spiegl ve ark.'nın yaptığı çalışmada 7 vakada TERT promoter mutasyonu saptanmış olup, vakalardan 6'sının C228T mutasyonu, 1'inin ise C250T mutasyonu taşıdığı görülmüştür. Progresyon gösteren bir vakanın derece I materyalinde TERT promoter mutasyonu yokken, derece II ve derece III materyallerinde C228T hot spot mutasyonu saptanmış ve C228T kodonunun meningiomlarda malign progresyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (128). Biczok ve ark.'nın yaptığı çalışmada 6 hastada TERT promoter mutasyonu saptanmış olup, bunların 4'ü C250T ve 2'si C228T'dir. C228T mutasyonu taşıyan vakalarda genel sağkalım süresi daha kısadır. Bunun dışında, her iki hot spot mutasyon bölgesi arasında histopatolojik derece, nüks veya progresyon oranı ile ilgili anlamlı bir fark izlenmemiştir (134). 2018'de Peyre ve ark.'nın yaptığı çalışmada 8 derece III meningiom vakasında TERT promoter mutasyonu saptanmış olup, bu mutasyonlardan 7'si C228T, 1'i C250T hot spot bölgesindedir. Derece III meningiomların primer ve sekonder olarak 2 gruba ayrıldığı bu çalışmada hot spot mutasyon alt tipleri ile primer ve sekonder meningiomlar arasında bir ilişki gözlenmemiştir (138). 2013'te Goutangy ve ark.'nın yaptığı çalışmada 6 meningiom vakasından 5'inde C228T, 1'inde C250T hot spot mutasyonu izlenmiştir. C250T hot spot mutasyonu izlenen vaka progresif bir derece III meningiom vakası olup, C228T hot spot mutasyonu izlenen vakalardan 3'ü derece III, 1'i derece II'dir. Hot spot mutasyon alt tipleri ile vaka özellikleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (111). Juratli ve ark.'nın 2017'de yaptığı çalışmada 6 vakada TERT promoter mutasyonu saptanmış olup, bu vakalardan 3'ünde C250T, 3'ünde C228T hot spot mutasyonu saptanmıştır. Vakaların tümü derece II ve derece III meningiom olup, hot spot mutasyon alt tipleri ve vaka özellikleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (135).

Sahm ve ark.'nın 2016'da yaptığı çalışmada C250T ve C228T hot spot mutasyon alt tipleri arasında klinik ve patolojik özellikler açısından bir fark izlenmemiştir (5). Özetle, literatürde daha önce yapılan çalışmalarda C228T hot spot mutasyonunun az sayıda vakada progresyon ile ilişkili olabileceği vurgulanmakla birlikte, C250T ve C228T hot spot mutasyonu taşıyan vakalar arasında klinik ve patolojik olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Fakat görülme sıklığı olarak baktığımızda C228T hot spot mutasyonunun belirgin olarak daha yüksek oranda izlendiği görülmüştür. Ayrıca hiçbir vakada C228T ve C250T hot spot mutasyonları eş zamanlı olarak izlenmemiştir. Bu nedenle bu iki hot spot mutasyonun birbirini dışlayıcı özellikte olabileceği belirtilmiştir (111). Bizim çalışmamızda ise, 11 TERT promoter mutasyonu pozitif vakadan 9'unda (%81,8) C228T, 2'sinde (%18,2) C250T hot spot mutasyonları saptanmıştır. TERT promoter mutasyonu pozitif tüm atipik meningiomlarda C228T hot spot mutasyonu saptanırken, derece I meningiomların 1'inde C228T, 2'sinde C250T hot spot mutasyonu saptanmıştır. TERT promoter mutasyonu pozitif olup progresyon gösteren tek vakamız atipik meningiom tanılı olup C228T hot spot mutasyonu taşımaktadır. TERT promoter mutasyonu pozitif olup nüks gösteren 2 vakamız atipik meningiom, 1 vakamız meningotelyal meningiom tanılı olup, her üçü de C228T hot spot mutasyonu taşımaktadır. Derece I meningiomlarda nüks göstermeyen diğer 2 vakanın 2'si de C250T hot spot mutasyonu taşımaktadır. Her iki vaka da transisyonel meningiom tanılıdır. Gruplar arasında tümör lokalizasyonu ve yaş dağılımı ile ilgili anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Her iki hot spot mutasyon da daha yaşlı bireylerde görülme eğilimi (>55 yaş) göstermektedir. TERT promoter mutasyonu pozitif olan vakalardan sadece 1 tanesi tümör nedeniyle ölmüş olup, bu vaka C228T kodunu taşımaktadır. Sonuç olarak, çalışmamızda C228T hot spot mutasyonu C250T hot spot mutasyonuna göre 4.5 kat daha sık izlenmiştir. TERT promoter mutasyonu pozitif olan tüm atipik meningiom tanılı, nüks ve progresif vakalarda C228T hot spot mutasyonu saptanmıştır. C250T mutasyonu ise nüks ve progresyon göstermeyen 2 adet derece I transisyonel meningiom vakasında saptanmıştır. Bu bulgular C228T hot spot mutasyonunun daha yüksek histolojik derece, daha yüksek nüks oranı ve daha yüksek

progresyon oranı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Fakat TERT promoter mutasyonu pozitif toplam vaka sayısının 11 olması nedeniyle hot spot mutasyon bölgeleri ile ilgili daha sağlıklı bir karşılaştırma yapabilmek için daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ve meta-analizlere ihtiyaç vardır.

İntratümöral heterojenite, primer tümör içerisinde veya primer tümör ve metastazında farklı tümör hücre alt klonlarının olması durumudur. Farklı alt klonlara bağlı olarak tümörde morfolojik, genetik veya davranışsal birtakım farklılıklar oluşabilmektedir. İntratümöral heterojenitenin meydana gelmesinde 2 farklı teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler kanser kök hücre hipotezi ve klonal evrim/seçilim modelidir. Kök hücre hipotezi, bir tümör hücre grubu içerisinde tümörojenik olan küçük bir kök hücre alt grubu olduğunu öne sürmektedir. Bu alt grup kendi kendine çoğalabilme ve diğer hücre alt gruplarına diferansiye olabilme yeteneğine sahiptir. Fakat; özellikle yüksek genetik heterojeniteye sahip tümörlerde, tümörün sadece tek bir klondan hiyerarşik bir farklılaşma ile oluşma ihtimalinin zayıf olduğu vurgulanmakta ve bu durumun açıklanmasında kök hücre hipotezinin yetersiz olduğu düşünülmektedir. Bu durumu daha iyi açıklayabilmek için ortaya atılan klonal evrim modelinde ise tümörün tek bir hücreden geliştiği, genetik olarak kararsız bir yapıya sahip olduğu ve zamanla ek genetik değişiklikler ve mutasyonlar kazandığı ileri sürülmektedir. Kazanılan yeni genetik değişiklikler tümörde yeni alt klonların oluşmasına sebep olabilmektedir. Eğer yeni oluşan alt klonlar tümörde sayı ve fonksiyon olarak baskın hale gelirse tümörün morfolojik özellikleri ve biyolojik davranışında farklılıklar meydana gelebilir. Tümör içerisindeki bu farklı klonların varlığı uzamsal ve zamansal olarak “spasyal heterojenite” ve “temporal heterojenite” kavramları ile açıklanmaktadır (135, 140, 141).

Spasyal heterojenite, bir tümörün kendi içinde veya eş zamanlı olarak farklı lokalizasyonlarda bulunan odaklarında genetik çeşitlilik göstermesi durumunu ifade eder. Lokal veya sistemik terapi etkisi, farklı lokalizasyonlarda tümör mikro çevresinin ve endokrin uyarı düzeyinin farklı olması gibi nedenler tümörde bu değişikliğe sebep olabilir. Yapılan çalışmalarda bazı örneklerde tümör içerisindeki

farklı morfolojik alanların farklı genetik değişiklikler barındırdığı fakat bazı örneklerde ise farklı morfolojik alanlarda benzer genetik değişiklikler izlendiği görülmüş ve morfolojik farklılığın, her zaman intratümöral heterojenitenin bir yansıması olmayabileceği sonucuna varılmıştır (135, 140). Bizim çalışmamızda ise, 12 adet fokal rabdoid alan içeren atipik meningiom vakası mevcuttur. Fokal rabdoid alan içeren atipik meningiom vakalarından ikisinde TERT promoter mutasyonu saptadık. Bu iki vakada fokal rabdoid morfolojinin yoğunlukta olduğu alanlarda ve diğer atipik meningiom alanlarında ayrı ayrı Real-time PCR yöntemiyle TERT promoter mutasyon durumunu incelediğimizde, atipik meningiom alanlarında mutasyon saptarken, rabdoid morfoloji taşıyan alanlarda mutasyon gözlemlenemedik. Sonuç olarak bu iki vakada tümör içerisindeki farklı morfolojiye sahip alanlarda genetik farklılıklar olabileceği sonucuna vardık. Daha önce yapılan çalışmalarda rabdoid meningiomlarda TERT promoter mutasyonu saptanmaması ve BAP1 mutasyonu tanımlanmış olması da elde ettiğimiz bu sonucu desteklemektedir (136). Sonuç olarak, farklı morfolojiler barındıran tümör dokularından elde ettiğimiz bu bulgular tümör heterojenitesinin mutasyon analizi sonucunu etkileyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle meningiomlarda TERT promoter mutasyonu PCR analizi sırasında fokal papiller ve rabdoid morfolojiye sahip alanların bu inceleme dışında bırakılması sonucun doğruluğunu ve güvenilirliğini artırabilecek bir yaklaşım olabilir.

Temporal heterojenite ise; yeni genetik değişikliklerin primer tümör dönemi ile nüks, progresyon veya metakron metastaz dönemi arasındaki zaman periyodu içinde tümöre eklendiğini ifade eder. Bu ara dönemde tümöre eklenen yeni genetik değişikliklerle nüks eden veya progrese olan tümörün biyolojik davranışında ve tedaviye yanıt düzeyinde değişiklikler izlenebilir (140). Juratli ve ark.'nın 2017 yılında 26 derece III meningiom vakasına ait 64 adet materyal üzerinde TERT promoter mutasyonunun sıklığı ve klinik önemi ile ilgili yaptıkları çalışmada 6 hastada (%23) mutasyon saptanmıştır. Mutasyon taşıyan grupta, taşımayan gruba göre genel sağkalım süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. Ayrıca; mutasyon

taşıyan 6 hastadan 4 'ünde ilk operasyon materyalinde mutasyon saptanmazken, nüks materyalinde mutasyon saptanmıştır. Bu bulgularla, Juratli ve arkadaşları, TERT promoter mutasyonlarının bazı melanom ve hepatoselüler karsinom vakalarında da olduğu gibi, meningiomlarda primer tümör sürecinden nüks sürecine geçiş aşamasında tümöre sonradan eklenebildiği sonucuna varmışlar ve bu durumu yukarıda da bahsedildiği gibi “temporal heterojenite” kavramı ile açıklamışlardır (135). Bizim çalışmamızda da 11 TERT promoter mutasyonu taşıyan meningiom vakasından 3'ünde (%27,2) nüks görülmüş olup, bu 3 vakadan 1'i (%33,3) daha yüksek dereceye progrese olmuştur. Progrese olan vakanın ilk tanısı transisyonel meningiom (derece I) olup, progrese olan materyaldeki tanısı atipik meningiomdur (derece II). Progrese olan vakanın ilk tanı anındaki materyalinde mutasyon izlenmezken, progresyon materyalinde mutasyon saptanmıştır. Yine aynı şekilde diğer 2 nüks vakasından birinde de ilk operasyon materyalinde mutasyon izlenmezken, nüks materyalinde mutasyon saptanmıştır. Hem ilk materyalinde hem de nüks materyalinde TERT promoter mutasyonu saptanan nüks vakanın her iki materyalinde de histopatolojik tanısı meningotelyal meningiomdur (derece I). İlk materyalinde TERT promoter mutasyonu saptanmayan, fakat nüks materyalinde saptanan vakanın ise ilk materyalindeki histopatolojik tanısı “fokal papiller alanlar içeren atipik meningiom (derece II)” iken, nüks materyalindeki tanısı “fokal rabdoid alanlar içeren atipik meningiom'dur (derece II). Bu vakanın ilk operasyon materyalinde PCR analizi için seçilen blokta papiller morfolojiye sahip alanlar ve atipik meningiom alanları ayrı ayrı işaretlendi ve ayrı ayrı PCR çalışıldı. Her iki alanda da mutasyon saptanmadı. Nüks materyalinde de PCR analizi için seçilen blokta rabdoid morfolojiye sahip alanlar ve atipik meningiom alanları ayrı ayrı işaretlendi ve ayrı ayrı PCR çalışıldı. Atipik meningiom alanında TERT promoter mutasyonu saptanırken, rabdoid morfolojiye sahip alanlarda mutasyon saptanmadı. Bu bulgular, mutasyonun tümöre ilk hastalık dönemi ile hastalık nüksü arasındaki süreçte zamanla eklenmiş olabileceğini göstermektedir. Bu durum yukarıda da bahsedildiği gibi “temporal heterojenite” kavramı ile açıklanabilir. Ayrıca Juratli ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi (135) bizim çalışmamızda da progrese olan

vakaların ilk materyallerinde mutasyon saptanmaması TERT promoter mutasyonunun progresyonu öngörme açısından prediktif değerinin düşük olabileceğini göstermektedir. Fakat daha önce Spiegel ve ark.'nın yaptığı çalışmada progrese olan vakaların hem ilk operasyon materyalleri hem de nüks materyallerinde TERT promoter mutasyonu saptanmış ve TERT promoter mutasyonunun progresyonu öngörmede kullanılabilecek bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (128). Literatürde bu konuda kısıtlı hasta sayısı ile yapılmış az sayıda çalışma mevcut olup, bulgular birbiri ile uyum göstermemektedir. Bu nedenle, TERT promoter mutasyonunun progresyonu öngörme açısından prediktif değeri ile ilgili daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar bu konuda daha doğru ve net sonuçlar elde etmemizi sağlayabilir.

Kanserlerin yaklaşık %90'ı fonksiyonel olarak anlamlı düzeyde telomeraz eksprese etmektedir. Aynı zamanda kanserlerin yaklaşık %73'ünde promoter mutasyonu, gen translokasyonu veya DNA amplifikasyonu ile meydana gelen TERT gen değişiklikleri izlenmektedir. Yani, tümör hücresinde TERT ekspresyonunun artmış olması tek başına TERT promoter mutasyonu varlığının bir göstergesi değildir. Bu duruma değişik oranlarda gen translokasyonları veya DNA amplifikasyonları neden olabilmektedir (137). Spiegel ve ark.'nın yaptığı çalışmada TERT mRNA ekspresyonu TERT promoter mutasyonu taşıyan tüm vakalarda izlenirken, aynı zamanda TERT promoter mutasyonu taşımayan vakaların %10'unda da görülmüştür. Progresyon gösteren vakaların 4 'ünde ise TERT promoter mutasyonu negatif olmasına rağmen TERT mRNA düzeylerinin arttığı görülmüştür (128). Bizim çalışmamızda ise progrese olan 4 vakadan 1'inde TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. TERT promoter mutasyonu negatif fakat progresyon gösteren diğer 3 vakamızdaki TERT mRNA ekspresyon düzeyi çalışma kapsamında olmadığı için değerlendirilememiştir. TERT promoter mutasyonu negatif olmasına rağmen progrese olan 3 vakada DNA amplifikasyonu veya gen translokasyonuna sekonder TERT ekspresyonu artmış olabileceği gibi, bu doku örnekleri kötü prognoz ile ilişkili tanımlanmış diğer genetik değişiklikleri de içeriyor olabilir. Ayrıca bu 3 vakanın

diğer klinikopatolojik özelliklerine bakıldığında vakalardan ilkinin histopatolojik tanısı atipik meningiomdur ve mikroskopik incelemede nekroz ve beyin invazyonu izlendi. 2. vakada operasyon sonrası rezidü tümör saptanmıştır. Bu vakanın histopatolojik tanısı atipik meningiom olup, mikroskopik incelemede nekroz izlendi. 3. vakanın histopatolojik tanısı anaplastik meningiom olup, mikroskopik incelemede nekroz izlendi. Vakaların yaş, cinsiyet ve lokalizasyonlarına bakıldığında non-progresif grup ile aralarında anlamlı bir fark görülmedi. Her 3 vakanın da özelliklerine baktığımızda TERT promoter mutasyonu taşımamalarına rağmen yüksek histopatolojik derece ve rezidü tümör varlığı gibi progresyon riskini artıran faktörlere sahip olduklarını gözlemledik. Ayrıca daha önce meningiomların histopatolojik tanı kriterleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda nekrozun daha yüksek progresyon riski ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (72, 76). Çalışmamızda progresyon gösteren fakat TERT promoter mutasyonu negatif olan her 3 vakada da nekroz izlenmiş olup, bu durum nekroz ile artmış progresyon riski arasındaki korelasyonun bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda, atipik meningiom minör ve majör histopatolojik tanı kriterlerinin TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan gruplar arasındaki dağılımına bakıldığında TERT promoter mutasyonu taşıyan 11 vakanın 4'ünde (% 36,4) nekroz izlenirken, TERT promoter mutasyonu taşımayan 154 vakanın 27'sinde (%17,5) nekroz izlenmiştir. TERT promoter mutasyonu taşıyan grupta taşımayan gruba göre 2,08 kat daha sık nekroz izlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TERT promoter mutasyonu taşıyan ve nekroz izlenen 4 vakadan 1'i progresyon gösteren atipik meningiom vakasıdır. Ayrıca TERT promoter mutasyonu taşımayan fakat progresyon gösteren 3 vakadan 2'sinde de nekroz mevcuttur. TERT promoter mutasyonundan bağımsız olarak daha önce meningiomlarda nekrozun prognostik önemi ile ilgili yapılan çalışmalarda nekrozun daha yüksek nüks ve progresyon riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hatta nekroz içeren derece I meningiomların derece II meningiomlarla benzer klinik davranışa sahip olabileceği belirtilmiştir (72, 76). Elde ettiğimiz bulgular ve literatür

bulgularına baktığımızda histopatolojik kriterlerden nekrozun TERT promoter mutasyonu taşıyan ve progresyon gösteren hasta gruplarında daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Bu durum nekrozun artmış progresyon riski ve TERT promoter mutasyon varlığı ile olan ilişkisine bağlı olabilir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda atipik meningiom histopatolojik tanı kriterlerinden beyin invazyonunun TERT promoter mutasyonu taşıyan grupta daha sık izlendiği ve sağkalım süresini kısalttığı istatistiksel olarak gösterilmiştir (134). Fakat bazı çalışmalarda beyin invazyonu ile TERT promoter mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (111). Bizim çalışmamızda ise beyin invazyonu ile TERT promoter mutasyon varlığı arasında ve sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu konuda literatürde henüz az sayıda ve birbiri ile uyumsuz veriler mevcut olup, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ölen hasta sayısı 30 olup, bu rakam tüm vakaların %18,2'sini oluşturmaktadır. Tümör nedeni ölüm sayısı ise 18 olup, tüm ölümlerin %60'ını oluşturmaktadır. Ölen vakaların sadece 1'i TERT promoter mutasyonu taşımaktadır. Bu vaka 52 yaşında kadın hastadır. Tümör konveksite yerleşimli olup, operasyon sonrası rezidü tümör mevcut değildir. Histopatolojik tanısı atipik meningiom olup, mikroskopik incelemede nekroz ve beyin invazyonu mevcuttur. C228T hot spot mutasyonu taşımaktadır. Ayrıca hasta nüks vaka olup, TERT promoter mutasyonu ilk operasyon materyalinde mevcut değilken, 40 ay sonraki nüks materyalinde mevcuttur. Hasta operasyon sonrası 33. Günde ex olmuştur. Tanı ve operasyon sonrası izlenen hızlı progresif klinik seyir operasyon sonrası gelişen komplikasyonların sonucu olabilir. Fakat bunun yanında nüks sırasında yeni eklenmiş olan TERT promoter mutasyonu da hastada izlenen progresif klinik seyrin nedenlerinden biri olabilir. Benzer bir vaka Goutangy ve ark.'nın çalışmasında da bildirilmiştir. Bu çalışmada TERT promoter mutasyonu taşıyan derece II meningiom vakalarından biri operasyondan kısa bir süre sonra ölmüştür (111). Öte yandan, çalışmamızda hayatını tümöre bağlı nedenlerle kaybetmiş olan ve TERT promoter

mutasyonu taşımayan 17 hastanın 5'i derece I, 6'sı derece II, 7'si derece III meningiomdur. Derece I tümörlerin klinikopatolojik özelliklerine baktığımızda 1'inde nüks öyküsü, 1'inde operasyon sonrası rezidü tümör varlığı, 1'inde kafa tabanı yerleşimi mevcuttur. Vakalardan biri ise 80 yaşında kadın hastadır. TERT promoter mutasyonu taşımayan ve ölmüş olan derece I meningiomlarda izlemiş olduğumuz bu özellikler, ölümün derece I tümörler içerisinde bu grupta daha sık görülmesini açıklıyor olabilir.

Meningiomlarda TERT promoter mutasyonu ile yaş arasındaki ilişkiye bakıldığında Goutangy ve ark.'nın yaptığı çalışmada TERT promoter mutasyonu taşıyan grupta, taşımayan gruba göre ortalama tanı yaşında anlamlı bir fark olmasa da mutasyon taşıyan grupta hafif bir yükseklik görülmüştür (111). Sahm ve ark.'nın yaptığı çalışmada TERT promoter mutasyonu taşıyan grupta ortalama tanı yaşı 63 iken, mutasyon taşımayan grupta 56'dır (5). Peyre ve ark.'nın yaptığı çalışmada de-novo vakalarda ortalama tanı yaşı 67 iken, progresif vakalarda ortalama tanı yaşı 53 olarak bulunmuştur (138). Juratli ve ark.'nın yaptığı çalışmada TERT promoter mutasyonu ve yaş arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (135). Spiegl ve ark.'nın yaptığı çalışmada 63 yaş üstü hastalarda genel sağ kalımın daha kısa olduğu görülmüştür (128). Biczok ve ark.'nın yaptığı çalışmada TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan gruplar arasında ortalama tanı yaşında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, TERT promoter mutasyonu taşıyan grupta ortalama tanı yaşında hafif bir yükseklik mevcuttur (134). Maier ve ark.'nın yaptığı çalışma her iki grup arasında tanı yaşı ile ilgili anlamlı bir fark görülmemiştir (139). Özetle, literatürde meningiomlarda TERT promoter mutasyonu ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fakat TERT promoter mutasyonu taşıyan grupta az da olsa ortalama tanı yaşı daha yüksek bulunmuş ve yaşlı hastalarda prognoz daha kötü seyredebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı 55 olup, daha önce yapılmış olan çalışmalarda ortalama tanı yaşı ile arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. TERT promoter mutasyonu taşıyan vakaların ortalama tanı yaşı 52, mutasyon taşımayan vakaların

ortalama tanı yaşı ise 55'tir. Her iki grup arasında ortalama tanı yaşı açısından istatistiksel bir fark olmamakla birlikte, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak mutasyon taşıyan grubun tanı yaşının biraz daha düşük olduğu izlenmiştir. Literatür ile karşılaştırıldığında; çalışmamızda TERT promoter mutasyonu taşıyan grubun ortalama tanı yaşı ile daha önce yapılmış olan çalışmalardaki ortalama tanı yaşı arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda, mutasyon taşıyan grupta en genç vaka 10 yaşında, en yaşlı vaka 75 yaşındadır. 10 yaşında olan vakamız atipik meningiom tanılı olup, TERT promoter mutasyonu saptanan tek çocuk vakamızdır. Hot spot mutasyon alt tipi C228T'dir. Tümör parietal lob yerleşimli olup, post operatif rezidü tümör, nüks ve progresyon mevcut değildir. Hala merkezimizde aktif olarak takipte olan hastanın hastanemizde yapılan genetik incelemelerinde genetik bir anomali saptanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda meningiom tanılı ve TERT promoter mutasyonu saptanan çocuk hasta bildirilmemiştir. Bu nedenle meningiom tanılı ve TERT promoter mutasyonu taşıyan çocuk hastalarda tümörün biyolojik davranışı ve histopatolojik özellikleriyle ilgili bir çıkarımda bulunmak için daha fazla sayıda çocuk yaş grubu hastayla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Meningiomlarda TERT promoter mutasyonu ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında Goutangy ve ark.'nın yaptığı çalışmada TERT promoter mutasyonu taşıyan hasta grubunda taşımayan hasta grubuna göre kafa tabanı lokalizasyonu biraz daha sık görülmüştür (%23/%17) (111). Peyre ve ark.'nın yaptığı çalışmada de-novo ve progresif vakalar arasında tümör lokalizasyonu ile ilgili anlamlı bir farklılık görülmemiştir (138). Juratli ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Biczok ve ark.'nın yaptığı çalışmada ve Maier ve ark.'nın yaptığı çalışmada da TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan gruplar arasında tümör lokalizasyonu ile ilgili anlamlı bir fark görülmemiştir (134, 135, 139). Bizim çalışmamızda ise 11 TERT promoter mutasyonu pozitif hastanın 7'si (%63,6) konveksite yerleşimli, 3'ü (%27,3) kafa tabanı yerleşimli, 1'i (%9,1) spinal yerleşimlidir. TERT promoter mutasyonu taşımayan 154 hastanın 132'si (%86,3) konveksite, 15'i (%9,8) kafa tabanı, 5'i (%3,3) spinal yerleşimlidir. İstatistiksel olarak bakıldığında, çalışmamızda

TERT promoter mutasyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bulgularımız daha önce yapılan çalışmalar ile uyum göstermektedir. Bunun yanında, Goutangy ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde (111), çalışmamızda kafa tabanı yerleşimi mutasyon taşıyan grupta taşımayan gruba göre 2.8 kat daha sık izlenmiştir.

Meningiomlarda TERT promoter mutasyonu ve cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında Goutangy ve ark.'nın yaptığı çalışmada TERT promoter mutasyonu taşıyan hasta grubunda kadın/erkek oranı 4/2 (%67) iken, mutasyon taşımayan hasta grubunda 36/31 (%54)'tür (111). Peyre ve ark.'nın yaptığı çalışmada de-novo vakalarda kadın baskınlığı mevcut iken (K/E: 17/11), progresyon gösteren vakalarda erkek baskınlığı görülmüştür (K/E: 10/19) (138). Juratli ve ark.'nın, Biczok ve ark.'nın ve Maier ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan gruplar arasında cinsiyet dağılımında anlamlı bir fark görülmemiştir (134, 135, 139). Özetle daha önce yapılan çalışmalarda meningiomlarda TERT promoter mutasyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır; fakat bazı çalışmalarda TERT promoter mutasyonunun kadın cinsiyette daha sık görülme eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak, bazı çalışmalarda TERT promoter mutasyonu taşıyıp progresyon gösteren vakalarda erkek cinsiyet baskınlığı görülmüştür (111, 138). Bizim çalışmamızda ise mutasyon taşıyan 11 hastadan 7'si (%63,6) kadın, 4'ü (%36,4) erkek olup, kadın/erkek oranı 1,75 olarak hesaplanmıştır. TERT promoter mutasyonu taşıyıp nüks gösteren 3 vakada ise kadın/erkek oranı 2/1'dir. Progresyon gösteren ve TERT promoter mutasyonu taşıyan 1 vakamızın cinsiyeti ise erkektir TERT promoter mutasyonu taşımayan 154 hastadan 111'i (%72,1) kadın, 43'ü (%27,9) erkek olup, kadın/erkek oranı 2,58'dir. Bulgularımızı literatür ile karşılaştırdığımızda cinsiyet ve TERT promoter mutasyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiş olup, bulgularımız literatür verileri ile uyumludur. Bunun yanında bazı çalışmalarda da belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da TERT promoter mutasyonu pozitif vakalarda hafif kadın cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Yine bazı çalışmalarda TERT promoter mutasyonu

taşıyıp progresyon gösteren vakalarda erkek cinsiyet baskınlığı görülmüş olup (111, 138), bizim çalışmamızda da TERT promoter mutasyonu pozitif progresif 1 vaka mevcut olup, cinsiyeti erkektir. Literatür verileri ve çalışma verilerimiz bir arada değerlendirildiğinde, hem TERT promoter mutasyonu taşıyan hem de taşımayan vakalarda hafif kadın cinsiyet baskınlığı görülürken, TERT promoter mutasyonu taşıyıp progresyon gösteren vakalarda ise hafif erkek cinsiyet baskınlığı izlenmiştir. Bu durum, meningiomlarda kadın cinsiyetin daha baskın görülmesine rağmen, erkek cinsiyetin daha yüksek progresyon riskine sahip olduğunun göstergesi olabilir.

TERT promoter mutasyonuna ait hot spot mutasyon alanları C228T ve C250T, TERT promoter bölgesi içinde yer alan ETS bağlanma bölgesinde değişikliğe yol açar. Bu değişiklik TERT'in transkripsiyonel aktivasyonunu yaklaşık 2-4 kat artırır. Telomeraz enziminin katalitik alt birimi olan TERT'in aktivasyonu ile birlikte telomeraz enziminde gerçekleşen tümörojenik aktivasyon, bölünmekte olan tümör hücrelerinde telomer uzunluğunun korunmasında yardımcı bir rol üstlenir (1, 110, 142).

TERT ekspresyonu, TERT promoter mutasyonu ve ETS arasındaki ilişkiye bakıldığında, ETS'yi inhibe edebilecek moleküllerin keşfi TERT promoter mutasyonu taşıyan agresif seyirli meningiomların tedavisinde önemli bir yer tutabilir. Bununla ilgili özellikle son birkaç yıldır gündemde olan ve devam eden çalışmalar mevcuttur. 2018 yılında Spiegl ve ark.'nın meningiomlarda TERT promoter mutasyonunun prognoz ile ilişkisine yönelik yaptıkları çalışmada in-vitro ortamda TERT promoter mutasyonu taşıyan meningiom hücrelerinin ETS inhibitörü YK-4-279'a karşı oldukça duyarlı oldukları görülmüştür. Ayrıca bu hücrelerde TERT promoter aktivasyonunun belirgin şekilde azaldığı izlenmiştir. Bu bulgular ile ETS inhibitörü YK-4-279'un progresif meningiom vakaları için yeni bir tedavi seçeneği olabileceği gündeme gelmiştir (128). Yine 2021 yılında Xue ve ark.'nın tiroid kanserinde ETS inhibitörü YK-4-279'un progresyonu önlemedeki rolü ile ilgili yaptıkları çalışmada ETS inhibitörü YK-4-279'un tümör hücrelerinde TERT ekspresyonunu azalttığını; fakat bunu TERT promoter mutasyonu üzerinden

yapmadığı belirtilmiştir (143). Sonuç olarak son zamanlarda gündeme gelmeye başlayan ETS inhibitörü YK-4-279, TERT promoter mutasyonu taşıyan veya TERT ekspresyon artışı gösteren tümörlerin tedavisi için umut vadeden bir tedavi seçeneği olabilir. İleride YK-4-279 için hedefe yönelik tedavi ajanlarının geliştirilmesi halinde, meningiomlarda TERT promoter mutasyonunun saptanması sadece prognostik öngörü için değil, aynı zamanda etkin tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için de faydalı olabilecektir.



6. SONUÇLAR

Son zamanlarda yeni nesil sekanslama yönteminin de gelişmesi ile birlikte meningiomlarda pek çok yeni moleküler değişiklik saptanmıştır. Fakat bu değişikliklerin meningiomların biyolojik davranışı, histopatolojik özellikleri ve prognozu ile ilişkisi henüz yeterince aydınlatılabilmiş değildir.

TERT promoter mutasyonu meningiomlarda son zamanlarda tanımlanmış yeni moleküler değişikliklerden biridir. Yapılan az sayıda çalışmada meningiomlarda TERT promoter mutasyonunun yüksek histopatolojik derece, artmış nüks riski, artmış progresyon riski ve azalmış genel sağkalım süresi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Fakat TERT promoter mutasyonu taşıyan meningiom olgu sayılarının çoğu çalışmada az olması, elde edilen verilere ait istatistiksel analizlerde sınırlayıcı bir faktör olmuştur. Öte yandan çalışmaların çoğunda TERT promoter mutasyonu progresyon ile ilişkili olarak bulunurken, bazı çalışmalarda histopatolojik derece, nüks ve TERT promoter mutasyonu arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Çalışmamızda meningiom tanılı 165 vaka incelenmiş olup, vakaların 11'inde (%7) TERT promoter mutasyonu saptanmıştır. Çalışmamızda TERT promoter mutasyonu taşıyan grupta taşımayan gruba göre atipik meningiom sıklığı daha fazla olmakla birlikte, yapılan istatistiksel analizler sonucunda TERT promoter mutasyonunun histopatolojik derece arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan hasta grupları arasında nüks oranında anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Fakat mutasyon taşıyan grupta nüks oranı 2,1 kat daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan hasta grupları arasında progresyon oranında anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Fakat mutasyon taşıyan grupta progresyon oranı 4,8 kat daha yüksek bulunmuştur.

TERT promoter mutasyonu taşıyan grupta ilk nüks zamanı TERT promoter mutasyonu taşımayan gruptan 2,02 kat daha kısa bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

TERT promoter mutasyonu taşıyan ve taşımayan gruplar arasında yapılan genel sağkalım analizi sonuçlarına göre her iki grup arasında genel sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Hastaların sağkalım sürelerinin klinikopatolojik özellikler ve TERT promoter mutasyonu ile ilişkisine bakıldığında sağkalım süresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan iki parametre “histopatolojik derece” ve “ileri hasta yaşı” olmuştur. Histopatolojik derece arttıkça sağkalım süresi anlamlı ölçüde azalmıştır. 55 yaş üzerinde de sağkalım süresi anlamlı ölçüde daha kısa bulunmuştur.

Hastaların genel sağkalımını etkileyen faktörlere yönelik yapılan Cox regresyon analizinde ise ölüm olasılığı 55 yaş üzeri hastalarda, derece III tanılı hastalarda ve özellikle rabdoid meningiom ve anaplastik meningiom tanılı hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Anlamlı bulunan parametreler çoklu regresyon analiziyle değerlendirildiğinde yalnızca yaş gruplarındaki anlamlı farkın devam ettiği, diğer parametrelerdeki farkın kaybolduğu görülmüştür.

Çalışmamızda meningiomlarda cinsiyet dağılıma baktığımızda TERT promoter mutasyonundan bağımsız olarak kadın cinsiyet baskınlığı görülmüştür. Progresyon ise erkek cinsiyette daha sık izlenmiştir.

TERT promoter mutasyonu taşıyan vakalarda C228T ve C250T kodonlarının dağılımına bakıldığında C228T kodonunun daha yüksek histopatolojik derece, daha yüksek nüks oranı ve daha yüksek progresyon oranı ile ilişkili olabileceği sonucuna vardık. Histopatolojik alt tip ile kodonlar arasındaki ilişkiye baktığımızda ise C228T kodonu taşıyan vakaların büyük çoğunluğu atipik meningiom tanılı iken (%88,9), 2 adet C250T kodonu taşıyan vakanın 2'si de transisyonel meningiom tanılıdır.

Çalışmamızdaki “fokal rabdoid/papiller alanlar içeren atipik meningiom” tanılı olan ve aynı zamanda TERT promoter mutasyonu pozitif vakalardaki PCR

analizinde rabdoid ve papiller morfoloji taşıyan alanlarda mutasyon saptanmamıştır, bu durum farklı morfolojik alanların farklı moleküler özellikler taşıyabileceğinin bir göstergesi olabilir. Meningiomlarda TERT promoter mutasyonu analizinde daha doğru sonuçlar elde etmek için fokal rabdoid ve papiller alanların PCR değerlendirmesinin dışında tutulması faydalı olabilir.

Özetle; çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre meningiomlarda TERT promoter mutasyonu varlığı ile incelenen klinik ve histopatolojik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Özellikle nüks oranı, progresyon oranı, ilk nüks zamanı ve genel sağkalım süresi ile ilgili istatistiksel verilerimiz literatürdeki pek çok çalışma ile uyum göstermemektedir. Ayrıca sağkalım süresi ile yüksek histopatolojik derece ve ileri hasta yaşı arasında istatistiksel olarak literatür ile de uyumlu olarak anlamlı bir ilişki izlenirken, literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olarak “TERT promoter mutasyonu varlığı”nın genel sağkalımı etkileyen bir faktör olmadığı sonucunu elde ettik. Çalışmamızdaki TERT promoter mutasyonu taşıyan hasta sayısının, mutasyon taşımayan hasta sayısına göre oldukça az olması (11 adet mutasyon pozitif, 154 adet mutasyon negatif vaka) istatistiksel analizi sınırlandıran faktörlerden biri olmuştur. Öte yandan, daha önce yapılan çalışmaların çoğunda anaplastik meningiom tanılı vaka sayısı bizim çalışmamızdan belirgin olarak fazladır. Bu durum, örneklem içinde daha kötü prognostik özelliklere sahip vaka sayısını artırmakta ve incelenen parametrelere ait istatistiksel sonuçları etkileyebilmektedir. Ayrıca daha önce yapılan bazı çalışmalardan elde edilen sonuçların farklılık göstermesinin en olası nedenlerinden biri de TERT promoter mutasyonu pozitif vaka sayısının sınırlı olmasıdır. Bu yüzden, literatür verileri ve bizim çalışmamızdaki veriler bir arada değerlendirildiğinde meningiomlarda TERT promoter mutasyonu varlığı kötü prognoz ile ilişkili görünse de meningioma biyolojik davranışı ve histopatolojik özellikleri ile olan ilişkisinin daha doğru ve net şekilde ortaya konması için daha çok hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca, günümüzde meningiomlarda kullanılabilecek etkin hedefe yönelik tedavi ajanları mevcut olmamakla birlikte, ETS inhibitörü YK-4-279 gibi TERT

promoter aktivasyonunu inhibe edebilecek moleküller özellikle yüksek histopatolojik dereceye sahip ileri yaştaki meningiom vakalarında yarar sağlayabilir. Bu konuda geniş çaplı klinik ve laboratuvar çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.



7. ÖZET

MENİNGİOMLARDA TERT PROMOTER MUTASYONUNUN MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE ARAŞTIRILMASI VE PROGNOSTİK YERİNİN BELİRLENMESİ

Meningiomlarda nüks ve progresyon riskinin belirlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde kullanılan en önemli 2 parametre histopatolojik derece ve cerrahi eksizyonun kapsamıdır. Bu iki majör parametre dışında TERT promoter mutasyonunun meningiomlarda prognostik öneme sahip olabileceğine dair son zamanlarda yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Bizim bu çalışmadaki amacımız, TERT promoter mutasyonunun tümörün biyolojik davranışı ile ilişkisini ve prognostik önemini incelemektir. Bununla birlikte, hedefe yönelik tedavi ajanlarıyla ilgili yapılabilecek çalışmalar için literatüre veri sağlayabilmek de amaçlarımız arasındadır.

Çalışmamızda daha önce merkezimizde tanı almış meningiom tanılı 165 hasta 2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflama kriterlerine göre yeniden değerlendirildi ve Real-time PCR yöntemiyle formalin fikse parafin bloklar kullanılarak TERT promoter mutasyonu varlığı incelendi. Ardından TERT promoter mutasyonu varlığı ile hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildi ve sağkalım analizi yapıldı.

165 hastanın 11'inde (%7) TERT promoter mutasyonu saptandı. Yapılan analizler sonucunda meningiomlarda sağkalım süresi ile yüksek histopatolojik derece ve ileri hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlendi. Bu sonuçlar literatür verileri ile uyum göstermektedir. Fakat TERT promoter mutasyonu varlığı ile nüks oranı, progresyon oranı, ilk nüks zamanı ve genel sağkalım süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca, TERT promoter mutasyonunun istatistiksel olarak genel sağkalımı etkileyen faktörlerden biri olmadığı görüldü. Elde edilen bu sonuçlar literatür ile uyum göstermemektedir. Bunun en olası nedenlerinden biri çalışmamızdaki TERT promoter mutasyonu taşıyan hasta sayısının ve anaplastik meningiom tanılı hasta sayısının az olması

olabilir.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, meningiomlarda TERT promoter mutasyonu varlığının kötü prognoz ile ilişkili olabileceği görülse de, meningiomlardaki prognostik yerinin aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: TERT, promoter, meningiom, nüks, prognoz

8.ABSTRACT

INVESTIGATION OF TERT PROMOTER MUTATION BY MOLECULAR METHODS AND DETERMINATION OF ITS PROGNOSTIC VALUE FOR MENINGIOMAS

The two most important parameters used in determining the risk of recurrence and progression and predicting the prognosis in meningiomas are histopathological grade and extension of surgical excision. In addition to these two major parameters, there are some recent studies show that the presence of TERT promoter mutation may have prognostic importance in meningiomas. Our aim is to examine the relationship between TERT promoter mutation and the biological behavior of the tumor and its prognostic significance in this study. Moreover, providing data to the literature for studies on targeted therapy agents is also our goal for this study.

In this retrospective study, we selected 165 meningioma cases from the Akdeniz University Department of Pathology archive. Tumor slides were reevaluated and regraded according to the criteria of the 2016 WHO (World Health Organization) classification of tumors of the CNS (Central nervous system). Real-time PCR technique was performed on selected FFPE tumor tissues to search for TERT promoter mutation. Then, the relationship between TERT promoter mutation status and clinical and histopathological features of the patients was evaluated and survival analysis was performed.

TERT promoter mutation was detected in 11 (7%) of 165 patients. As a result of the analysis, a statistically significant relationship was observed between survival time and high histopathological grade and advanced patient age in meningiomas. These results were compatible with the literature. However, the relationship between TERT promoter mutation status and recurrence rate, progression rate, time to the first recurrence, and overall survival was not statistically significant contrary to what was pointed out in previous reports. One of the most likely reasons for this situation might

be the low number of patients with TERT promoter mutation and the low number of patients with anaplastic meningioma in our study.

In conclusion, our results showed that the presence of TERT promoter mutation in meningiomas might be associated with poor prognosis. But to elucidate the prognostic importance of TERT promoter mutation and obtain satisfactory statistical results in meningiomas, multicenter studies with large patient series are needed.

Keywords: TERT, promoter, meningioma, recurrence, prognosis

9.KAYNAKÇA

1. Yuzawa S, Nishihara H, Tanaka S. Genetic landscape of meningioma. *Brain Tumor Pathol.* 2016;33(4):237-47.
2. Venur VA, Santagata S, Galanis E, Brastianos PK. New molecular targets in meningiomas: the present and the future. *Current opinion in neurology.* 2018;31(6):740-6.
3. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol.* 2018;14(21):2161-77.
4. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(3):241-9.
5. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(5).
6. McNulty SN, Schwetye K, Goldstein M, Carter J, Schmidt RE, Ansstas G, et al. Analysis of point mutations and copy number variation in Grade II and III meningioma. *Experimental and molecular pathology.* 2018;105(3):328-33.
7. Pereira BJA, Oba-Shinjo SM, de Almeida AN, Marie SKN. Molecular alterations in meningiomas: Literature review. *Clinical neurology and neurosurgery.* 2019;176:89-96.
8. Koelsche C, Sahm F, Capper D, Reuss D, Sturm D, Jones DT, et al. Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol.* 2013;126(6):907-15.
9. Lu VM, Goyal A, Lee A, Jentoft M, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL. The prognostic significance of TERT promoter mutations in meningioma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neuro-oncology.* 2019;142(1):1-10.
10. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2008;67(2):153-71.

11. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. *Brain*. 1922;45(2):282-316.
12. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *Journal of neuro-oncology*. 1996;29(3):197-205.
13. Yamashima T. Human meninges: anatomy and its role in meningioma pathogenesis. *Meningiomas*: Springer; 2009. p. 15-24.
14. Patel N, Kirmi O, editors. *Anatomy and imaging of the normal meninges*. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2009: Elsevier.
15. Weller R. Microscopic morphology and histology of the human meninges. *Morphologie*. 2005;89(284):22-34.
16. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008;67(2):153-71.
17. Hutchings M, Weller RO. Anatomical relationships of the pia mater to cerebral blood vessels in man. *Journal of neurosurgery*. 1986;65(3):316-25.
18. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncology*. 2018;14(21):2161-77.
19. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-oncology*. 2020;22(Supplement_1):iv1-iv96.
20. Larrew T, Eskandari R. Pediatric intraparenchymal meningioma: Case report and comparative review. *Pediatric neurosurgery*. 2016;51(2):83-6.
21. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Family and personal medical history and risk of meningioma. *Journal of neurosurgery*. 2011;115(6):1072-7.
22. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-induced meningiomas: an exhaustive review of the literature. *World neurosurgery*. 2017;97:635-44. e8.
23. Kok JL, Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ, Neggers SJ, van der Pal HJ, et al. Risk of benign meningioma after childhood cancer in the DCOG-LATER

cohort: contributions of radiation dose, exposed cranial volume, and age. *Neuro-oncology*. 2019;21(3):392-403.

24. Maiuri F, Mariniello G, Somma T, Guadagno E, Corvino S, Pagano S, et al. Meningiomas in Premenopausal Women: Role of the Hormone Related Conditions. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:2780.

25. Wang P-f, Ji W-J, Zhang X-h, Li S-w, Yan C-X. Allergy reduces the risk of meningioma: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-6.

26. Jensen-Jarolim E, Achatz G, Turner M, Karagiannis S, Legrand F, Capron M, et al. AllergoOncology: the role of IgE-mediated allergy in cancer. *Allergy*. 2008;63(10):1255-66.

27. Chen F, Wang P, Lan J, Hu M, Zheng J, Li Y, et al. Wireless phone use and adult meningioma risk: A systematic review and Meta-analysis. *British Journal of Neurosurgery*. 2020:1-7.

28. Cardis E, Armstrong B, Bowman J, Giles G, Hours M, Krewski D, et al. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries. *Occupational and environmental medicine*. 2011;68(9):631-40.

29. Kuan A-S, Chen Y-T, Teng C-J, Wang S-J, Chen M-T. Risk of meningioma in patients with head injury: a nationwide population-based study. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2014;77(9):457-62.

30. Fan Z, Ji T, Wan S, Wu Y, Zhu Y, Xiao F, et al. Smoking and risk of meningioma: a meta-analysis. *Cancer epidemiology*. 2013;37(1):39-45.

31. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: a meta-analysis. *Neurology*. 2015;85(15):1342-50.

32. Hirayama R, Kinoshita M, Arita H, Kagawa N, Kishima H, Hashimoto N, et al. Voxel-based lesion mapping of meningioma: a comprehensive lesion location mapping of 260 lesions. *Journal of neurosurgery*. 2017;128(6):1707-12.

33. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, et al. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer*. 2011;117(6):1272-8.
34. Bhat AR, Wani MA, Kirmani AR, Ramzan AU. Histological-subtypes and anatomical location correlated in meningeal brain tumors (meningiomas). *Journal of neurosciences in rural practice*. 2014;5(03):244-9.
35. Hong S, Usami K, Hirokawa D, Ogiwara H. Pediatric meningiomas: a report of 5 cases and review of literature. *Child's Nervous System*. 2019;35(11):2219-25.
36. Huang S, Chen L, Mao Y, Tong H. Primary pulmonary meningioma: A case report. *Medicine*. 2017;96(19).
37. Cahill J, LoBiondo-Wood G, Bergstrom N, Armstrong T. Brain tumor symptoms as antecedents to uncertainty: an integrative review. *Journal of Nursing Scholarship*. 2012;44(2):145-55.
38. Alentorn A, Hoang-Xuan K, Mikkelsen T. Presenting signs and symptoms in brain tumors. *Handbook of clinical neurology*. 2016;134:19-26.
39. Huang RY, Bi WL, Griffith B, Kaufmann TJ, la Fougère C, Schmidt NO, et al. Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas. *Neuro-oncology*. 2019;21(Supplement_1):i44-i61.
40. HORRAX G. Meningiomas of the brain. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1939;41(1):140-57.
41. Starr C, Cha S. Meningioma mimics: five key imaging features to differentiate them from meningiomas. *Clinical radiology*. 2017;72(9):722-8.
42. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseder S, Kickingeder P, Von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro-oncology*. 2017;19(12):1588-98.
43. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Pöschl J, et al. Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(3):347-53.
44. O'leary S, Adams W, Parrish R, Mukonoweshuro W. Atypical imaging appearances of intracranial meningiomas. *Clinical Radiology*. 2007;62(1):10-7.

45. Fathi A-R, Roelcke U. Meningioma. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13(4):337.
46. Kunitatsu A, Kunitatsu N, Kamiya K, Katsura M, Mori H, Ohtomo K. Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features. *Japanese journal of radiology*. 2016;34(7):459-69.
47. Krishnan V, Mittal MK, Sinha M, Thukral BB. Imaging spectrum of meningiomas: a review of uncommon imaging appearances and their histopathological and prognostic significance. *Polish journal of radiology*. 2019;84:e630.
48. Lee JH. *Meningiomas: diagnosis, treatment, and outcome*: Springer Science & Business Media; 2008.
49. A. P, F. S, D.N. L, C. M, H. B, E.J. R, et al. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System Revised 4th Edition*

David N. Louis M, Hiroko Ohgaki P, Otmar D. Wiestler M, Webster K. Cavenee P, editors. *Maestro 38330 Saint-lsmier, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) 69372 Lyon Cedex 08, France; 2016.*
50. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurgical focus*. 2007;23(4):E3.
51. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):e383-e91.
52. Elisabeth J. Rushing MaBKK-D, MD. *DIAGNOSTIC PATHOLOGY: NEUROPATHOLOGY, SECOND EDITION*. B.K. Kleinschmidt-DeMasters FJR, and Tarik Tihan., editor. Canada Elsevier; 2016.
53. Perry A, Lusa EA, Gutmann DH. Meningothelial hyperplasia: a detailed clinicopathologic, immunohistochemical and genetic study of 11 cases. *Brain pathology*. 2005;15(2):109-15.

54. Das DK. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? *Diagnostic cytopathology*. 2009;37(7):534-41.
55. Hwang J, Kong D-S, Seol HJ, Nam D-H, Lee J-I, Choi JW. Clinical and radiological characteristics of angiomatous meningiomas. *Brain tumor research and treatment*. 2016;4(2):94-9.
56. Abedalthagafi MS, Merrill PH, Bi WL, Jones RT, Listewnik ML, Ramkissoon SH, et al. Angiomatous meningiomas have a distinct genetic profile with multiple chromosomal polysomies including polysomy of chromosome 5. *Oncotarget*. 2014;5(21):10596.
57. Vega JEV, Rosenberg AE. Microcystic meningioma of the calvarium: a series of 9 cases and review of the Literature. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(4):505-11.
58. Manwaring J, Ahmadian A, Stapleton S, Gonzalez-Gomez I, Rodriguez L, Carey C, et al. Pediatric microcystic meningioma: a clinical, histological, and radiographic case-based review. *Child's Nervous System*. 2013;29(3):361-5.
59. Tirakotai W, Mennel H-D, Celik I, Hellwig D, Bertalanffy H, Riegel T. Secretory meningioma: immunohistochemical findings and evaluation of mast cell infiltration. *Neurosurgical review*. 2006;29(1):41-8.
60. Louis DN, Hamilton AJ, Sobel RA, Ojemann RG. Pseudopsammomatous meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen: a true secretory meningioma: case report. *Journal of neurosurgery*. 1991;74(1):129-32.
61. Reuss DE, Piro RM, Jones DT, Simon M, Ketter R, Kool M, et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta neuropathologica*. 2013;125(3):351-8.
62. Lal A, Dahiya S, Gonzales M, Hiniker A, Prayson R, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. IgG 4 Overexpression Is Rare in Meningiomas with a Prominent Inflammatory Component: A Review of 16 Cases. *Brain Pathology*. 2014;24(4):352-9.

63. Wang W-H, Lee C-C, Lin S-C, Guo W-Y, Ho DM-T, Chen M-H, et al. Gamma knife radiosurgery for lymphoplasmacyte-rich meningioma. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(7):1110-3.
64. Zhu H-D, Xie Q, Gong Y, Mao Y, Zhong P, Hang F-P, et al. Lymphoplasmacyte-rich meningioma: our experience with 19 cases and a systematic literature review. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2013;6(7):504.
65. Kim T, Kim JW, Ji SY, Kang H, Kim K-M, Kim YH, et al. Intracranial Metaplastic Meningioma: Clinical and Radiological Characteristics of 11 Cases. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2020;63(5):657.
66. Kang J-S, Oh S-H, Lee J-J, Han EM. Metaplastic Spinal Meningioma in the Thoracic Spine: A Case Report and Review of the Literature. *The Nerve*. 2019;5(2):97-9.
67. Ersoz S, Yilmaz ZS, Eyuboglu I, Yazar U. Xanthomatous meningioma: a case report. *Turk Neurosurg*. 2019;29(1):141-4.
68. Soni P, Li S, Sagar S, Prayson RA, Angelov L, Mohammadi AM, et al. Clear cell meningioma: a clinicopathologic study of a rare meningioma subtype in 35 patients. *World Neurosurgery*. 2020;141:e334-e40.
69. Tauziède-Espariat A, Parfait B, Besnard A, Lacombe J, Pallud J, Tazi S, et al. Loss of SMARCE1 expression is a specific diagnostic marker of clear cell meningioma: a comprehensive immunophenotypical and molecular analysis. *Brain Pathology*. 2018;28(4):466-74.
70. Wilson J, Ellis T, Mott R. Chordoid meningioma of the third ventricle: a case report and review of the literature. *Clinical neuropathology*. 2011;30(2):70-4.
71. Choy W, Ampie L, Lamano JB, Kesavabhotla K, Mao Q, Parsa AT, et al. Predictors of recurrence in the management of chordoid meningioma. *Journal of neuro-oncology*. 2016;126(1):107-16.
72. Barresi V, Lioni S, Caliri S, Caffo M. Histopathological features to define atypical meningioma: what does really matter for prognosis? *Brain tumor pathology*. 2018;35(3):168-80.

73. Solanke G, Monappa V, Kudva R. Histopathological spectrum of meningiomas with emphasis on prognostic role of ki67 labelling index. *Iranian Journal of Pathology*. 2020;15(3):197.
74. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2012;5(3):231.
75. Gabeau-Lacet D, Aghi M, Betensky RA, Barker FG, Loeffler JS, Louis DN. Bone involvement predicts poor outcome in atypical meningioma. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(3):464-71.
76. Góes P, Santos BFO, Suzuki FS, Salles D, Stávale JN, Cavaleiro S, et al. Necrosis is a consistent factor to recurrence of meningiomas: should it be a stand-alone grading criterion for grade II meningioma? *Journal of neuro-oncology*. 2018;137(2):331-6.
77. Wu Y-T, Lin J-W, Wang H-C, Lee T-C, Ho J-T, Lin Y-J. Clinicopathologic analysis of rhabdoid meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010;17(10):1271-5.
78. Kepes JJ, Moral LA, Wilkinson SB, Abdullah A, Llena JF. Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: a histologic indication of increased proliferative activity: report of four cases. *The American journal of surgical pathology*. 1998;22(2):231-8.
79. Vaubel RA, Chen SG, Raleigh DR, Link MJ, Chicoine MR, Barani I, et al. Meningiomas with rhabdoid features lacking other histologic features of malignancy: a study of 44 cases and review of the literature. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2016;75(1):44-52.
80. SöylEmEzoğlu F. meningiom Sınıflaması ve Histopatolojik özellikleri. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2011;21:84-90.
81. Kim J-K, Jung T-Y, Jung S, Lee K-H, Kim S-K, Lee EJ. Meningiomas with rhabdoid or papillary components: prognosis and comparison with anaplastic meningiomas. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2016;59(4):357.

82. Perry A, Fuller CE, Judkins AR, Dehner LP, Biegel JA. INI1 expression is retained in composite rhabdoid tumors, including rhabdoid meningiomas. *Modern Pathology*. 2005;18(7):951-8.
83. Wu YT, Ho JT, Lin YJ, Lin JW. Rhabdoid papillary meningioma: a clinicopathologic case series study. *Neuropathology*. 2011;31(6):599-605.
84. Kros J, Cella F, Bakker S, Geuze DP, Egeler R. Papillary meningioma with pleural metastasis: case report and literature review. *Acta neurologica scandinavica*. 2000;102(3):200-2.
85. Avninder S, Vermani S, Shruti S, Chand K. Papillary meningioma: a rare but distinct variant of malignant meningioma. *Diagnostic Pathology*. 2007;2(1):1-4.
86. Patil S, Scheithauer BW, Strom RG, Mafra M, Chicoine MR, Perry A. Malignant meningiomas with epithelial (adenocarcinoma-like) metaplasia: a study of 3 cases. *Neurosurgery*. 2011;69(4):884-92.
87. Barresi V, Caffo M, Branca G, Caltabiano R, Tuccari G. Meningeal tumors histologically mimicking meningioma. *Pathology-Research and Practice*. 2012;208(10):567-77.
88. Boulagnon-Rombi C, Fleury C, Fichel C, Lefour S, Marchal Bressenot A, Gauchotte G. Immunohistochemical approach to the differential diagnosis of meningiomas and their mimics. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2017;76(4):289-98.
89. Ghanghoria S, Sodhiya P, Niranjana V, Argal V, Ghanghoria A. Diagnostic and Prognostic evaluation of meningioma by IHC markers-A study of 100 cases.
90. Abdelzaher E, Mohamed Abdallah D. Expression of mesothelioma-related markers in meningiomas: an immunohistochemical study. *BioMed research international*. 2014;2014.
91. Strouhalova K, Přechová M, Gandalovičová A, Brábek J, Gregor M, Rosel D. Vimentin intermediate filaments as potential target for cancer treatment. *Cancers*. 2020;12(1):184.

92. Portet S, Banor T, Bousquet J, Simonneau A, Flores M, Ingrand P, et al. New insights into expression of hormonal receptors by meningiomas. *World neurosurgery*. 2020;140:e87-e96.
93. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl S, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(10):1033-7.
94. Ng J, Celebre A, Munoz DG, Keith JL, Karamchandani JR. Sox10 is superior to S100 in the diagnosis of meningioma. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology*. 2015;23(3):215-9.
95. Menke JR, Raleigh DR, Gown AM, Thomas S, Perry A, Tihan T. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen. *Acta neuropathologica*. 2015;130(3):441-3.
96. Liu Y, Sturgis CD, Bunker M, Saad RS, Tung M, Raab SS, et al. Expression of cytokeratin by malignant meningiomas: diagnostic pitfall of cytokeratin to separate malignant meningiomas from metastatic carcinoma. *Modern Pathology*. 2004;17(9):1129-33.
97. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert review of neurotherapeutics*. 2018;18(3):241-9.
98. Jääskeläinen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surgical neurology*. 1986;26(5):461-9.
99. Marciscano AE, Stemmer-Rachamimov AO, Niemierko A, Larvie M, Curry WT, Barker FG, et al. Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes. *Journal of neurosurgery*. 2016;124(1):106-14.
100. Perry A, Cai DX, Scheithauer BW, Swanson PE, Lohse CM, Newsham IF, et al. Merlin, DAL-1, and progesterone receptor expression in clinicopathologic subsets of meningioma: a correlative immunohistochemical study of 175 cases. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2000;59(10):872-9.

101. Bi WL, Mei Y, Agarwalla PK, Beroukhi R, Dunn IF. Genomic and epigenomic landscape in meningioma. *Neurosurgery Clinics*. 2016;27(2):167-79.
102. Aboukais R, Zairi F, Baroncini M, Bonne N-X, Schapira S, Vincent C, et al. Intracranial meningiomas and neurofibromatosis type 2. *Acta neurochirurgica*. 2013;155(6):997-1001.
103. Lee YS, Lee YS. Molecular characteristics of meningiomas. *Journal of pathology and translational medicine*. 2020;54(1):45.
104. Bell RJ, Rube HT, Xavier-Magalhães A, Costa BM, Mancini A, Song JS, et al. Understanding TERT promoter mutations: a common path to immortality. *Molecular Cancer Research*. 2016;14(4):315-23.
105. Zvereva M, Shcherbakova D, Dontsova O. Telomerase: structure, functions, and activity regulation. *Biochemistry (Moscow)*. 2010;75(13):1563-83.
106. Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6(8):611-22.
107. Bollmann FM. Targeting ALT: the role of alternative lengthening of telomeres in pathogenesis and prevention of cancer. *Cancer treatment reviews*. 2007;33(8):704-9.
108. Patel B, Taiwo R, Kim AH, Dunn GP. TERT, a promoter of CNS malignancies. *Neuro-oncology advances*. 2020;2(1):vdaa025.
109. Vinagre J, Almeida A, Pópulo H, Batista R, Lyra J, Pinto V, et al. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nature communications*. 2013;4(1):1-6.
110. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*. 2013;339(6122):957-9.
111. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain pathology*. 2014;24(2):184-9.

112. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *Journal of neurosurgery*. 2015;122(1):4-23.
113. Lee EJ, Park JH, Park ES, Kim JH. “Wait-and-see” strategies for newly diagnosed intracranial meningiomas based on the risk of future observation failure. *World neurosurgery*. 2017;107:604-11.
114. Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(6):965-8.
115. Botella C, Coll G, Lemaire J-J, Irthum B. Méningiomes intracrâniens et utilisation prolongée d’acétate de cyprotérone à dose conventionnelle chez la femme: à propos de deux cas de régression tumorale après arrêt du traitement. *Neurochirurgie*. 2015;61(5):339-42.
116. Kerschbaumer J, Freyschlag CF, Stockhammer G, Taucher S, Maier H, Thomé C, et al. Hormone-dependent shrinkage of a sphenoid wing meningioma after pregnancy: case report. *Journal of neurosurgery*. 2016;124(1):137-40.
117. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2016;124(6):1552-61.
118. Zada G, Başkaya MK, Shah MV. Introduction: surgical management of skull base meningiomas. *Neurosurgical focus*. 2017;43(videosuppl2):Intro.
119. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1957;20(1):22.
120. Patibandla MR, Lee C-c, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery of central skull base meningiomas—volumetric evaluation and long-term outcomes. *World neurosurgery*. 2017;108:176-84.
121. Karsy M, Guan J, Cohen A, Colman H, Jensen RL. Medical management of meningiomas: current status, failed treatments, and promising horizons. *Neurosurgery Clinics*. 2016;27(2):249-60.

122. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaeckle KA, Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *Journal of neuro-oncology*. 1993;15(1):75-7.
123. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-blind phase III randomized trial of the antiprogesterone agent mifepristone in the treatment of unresectable meningioma: SWOG S9005. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(34):4093.
124. Gerson G, Silva PG, Soares CEL, Chagas GC, Rangel AR, Rodrigues AK, et al. Meningiomas and the tumor microenvironment: expression of PD-L1 and expression of PD-L1 and interferon-gamma in the prognosis. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2020;56.
125. Simó M, Argyriou AA, Macià M, Plans G, Majós C, Vidal N, et al. Recurrent high-grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2014;73(5):919-23.
126. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, Ligon K, Haidar S, Karimi S, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro-oncology*. 2015;17(1):116-21.
127. Preusser M, Brastianos PK, Mawrin C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(2):106-15.
128. Spiegl-Kreinecker S, Lötsch D, Neumayer K, Kastler L, Gojo J, Pirker C, et al. TERT promoter mutations are associated with poor prognosis and cell immortalization in meningioma. *Neuro-oncology*. 2018;20(12):1584-93.
129. van Alkemade H, de Leau M, Dieleman EM, Kardaun JW, van Os R, Vandertop WP, et al. Impaired survival and long-term neurological problems in benign meningioma. *Neuro-oncology*. 2012;14(5):658-66.
130. Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, von Deimling A, et al. Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas—clinical results in 85 patients treated in a single institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;83(3):859-64.

131. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *Journal of neurosurgery*. 2012;117(1):121-8.
132. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *Journal of neurosurgery*. 2017;126(1):201-11.
133. Materi J, Mampre D, Ehresman J, Rincon-Torroella J, Chaichana KL. Predictors of recurrence and high growth rate of residual meningiomas after subtotal resection. *Journal of neurosurgery*. 2020;134(2):410-6.
134. Biczok A, Kraus T, Suchorska B, Terpolilli NA, Thorsteinsdottir J, Giese A, et al. TERT promoter mutation is associated with worse prognosis in WHO grade II and III meningiomas. *Journal of neuro-oncology*. 2018;139(3):671-8.
135. Juratli TA, Thiede C, Koerner MV, Tummala SS, Daubner D, Shankar GM, et al. Intratumoral heterogeneity and TERT promoter mutations in progressive/higher-grade meningiomas. *Oncotarget*. 2017;8(65):109228.
136. Williams EA, Santagata S, Wakimoto H, Shankar GM, Barker FG, Sharaf R, et al. Distinct genomic subclasses of high-grade/progressive meningiomas: NF2-associated, NF2-exclusive, and NF2-agnostic. *Acta neuropathologica communications*. 2020;8(1):1-10.
137. Miran C, Duun-Henriksen AK, Juratli T, Sahm F, Spiegl-Kreinecker S, Peyre M, et al. Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual patient data meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020;91(4):378-87.
138. Peyre M, Gauchotte G, Giry M, Froehlich S, Pallud J, Graillon T, et al. De novo and secondary anaplastic meningiomas: a study of clinical and histomolecular prognostic factors. *Neuro-oncology*. 2018;20(8):1113-21.

139. Maier AD, Stenman A, Svahn F, Mirian C, Bartek Jr J, Juhler M, et al. TERT promoter mutations in primary and secondary WHO grade III meningioma. *Brain Pathology*. 2021;31(1):61-9.
140. Martelotto LG, Ng CK, Piscuoglio S, Weigelt B, Reis-Filho JS. Breast cancer intra-tumor heterogeneity. *Breast Cancer Research*. 2014;16(3):1-11.
141. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer research*. 2012;72(19):4875-82.
142. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*. 2013;339(6122):959-61.
143. Xue J, Li S, Shi P, Chen M, Yu S, Hong S, et al. The ETS inhibitor YK-4-279 suppresses thyroid cancer progression independent of TERT promoter mutations. *Frontiers in Oncology*. 2021;11.