

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPLE MENİNGİOMLARDA MN1 GEN
OVEREKSPRESYONU VE TİPİK-ATİPİK MENİNGİOMLARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet Cemil ERGÜN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Metin KAPLAN**

**ELAZIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE _____

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Fatih Serhat EROL

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Metin KAPLAN **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca nitelikli bir uzmanlık eğitimi almamız için tüm imkanları bize sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden çokça istifade ettiğim hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatih Serhat EROL'a,

Hekimliği bir sanatkar inceliğiyle yerine getiren, eğitim sürecimin her aşamasında yakın desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Metin KAPLAN'a,

Beyin Cerrahisindeki birçok ilki kendileriyle beraber deneyimlediğim, varlıklarıyla en zor anları bile kolaylaştıran, cerrahi perspektifleriyle renk katan hocalarım Doç. Dr. Bekir AKGÜN'e ve Doç. Dr. Sait ÖZTÜRK'e,

Eğitim sürecimin başında kısa bir süreliğine de olsa çalışma imkanı bulduğum ve tanımaktan büyük onur duyduğum, her daim sevgi ve saygı ile hatırlayacağım Op. Dr. Ömer Batu HERGÜNSEL'e,

Tez çalışmamın nihayete ermesinde önemli katkıları bulunan Prof. Dr. Muhammet ÇALIK ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Onur KAYA'ya,

Bu süreci birlikte geçirdiğim ve kendileriyle çalıştığım için kendimi bahtiyar hissettiğim kıymetli araştırma görevlisi meslektaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Bu uzun ve meşakkatli yolculukta bana sabır gösteren ve sevgileriyle hep yanımda olan geniş ailemin her bir üyesine, eşime ve çocuklarıma sonsuz teşekkür ediyor, şükranlarımı sunuyorum.

Bu tezi, benim uzmanlık eğitimimi bitirmiş olarak en fazla görmek isteyen kişiye, rahmetli babama ve anneme ithaf ediyorum.

Dr. Ahmet Cemil ERGÜN

ÖZET

Meningiomlar araknoidal “cap” hücrelerinden köken alan, biyolojik davranışları çoğunlukla iyi huylu, yavaş büyüyen ekstraaksiyel tümörlerdir. Meningiom tanılı hastaların %10’undan az bir kısmında ise tümör multiple olarak izlenmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 2/1-3/2 oranında daha sık görülürler. Bu tümörlerin etiyolojisinde travma, radyasyon, konjenital faktörler ve bazı malignensilerin predispozisyonu yer alır.

Kromozom 22’de sporadik dengeli t(4:22) translokasyonunun kırık noktasında saptanmış bir gen olan MN1 (meningioma-1) geni, meningioma tümör baskılayıcı geni olarak tanımlanmıştır. Transkripsiyon aktivatörü olduğu düşünülen MN1 geninin hematopoetik sistem maligniteleri gelişiminde de rolü olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu genin meningiomlar ile ilişkisi hala çözülememiştir. Bu çalışmada multiple meningiomlara MN1 gen overekspresyonunun eşlik edip etmediği, diğer solid tipik ve atipik meningiomlar ile karşılaştırılarak multiple meningiomlarda MN1 gen overekspresyonunun etkisinin olup olmadığı ve nasıl bir rol oynadığının araştırılması planlandı.

Çalışmaya 25 multiple meningiom, 25 tipik meningiom ve 19 atipik meningiom hastası dahil edildi. Bu üç grup; MN1 geni over ekspresyonu, yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri ve büyüklüğü, epileptik nöbet ve tümörün histopatolojik alt tipi yönleriyle incelendi. Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın 49’u kadın, 20’si erkekti. İncelenen hastaların yaş ortalaması 59, ortalama tümör büyüklüğü ise 38x41 mm izlendi. Tümörün yerleşim yeri açısından 3 grupta da en fazla konveksite yerleşimi görüldü ve 9 hastada nöbet şikayeti mevcuttu. Hastaların 22’si WHO grade II, 47’si WHO grade I özellikteydi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamızın sonucunda kadın cinsiyette MN1 geni ekspresyonu anlamlı bulunmakla beraber multiple, atipik ve tipik meningiomlarda MN1 geni overekspresyonu skoruna göre yapılan değerlendirmelerde anlamlı bir farklılık izlenmedi. Hasta grupları ve MN1 geni ekspresyonu arasında istatistiksel olarak korelasyon görülmemiş olsa da çalışmamızdaki hastaların %62,3’ünde MN1 geni ekspresyonu gözlenmesi, meningiom gelişiminde MN1 geninin rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak farklı çalışmalarla MN1 geni ile meningiom arasındaki

ilişki daha iyi anlaşılacak ve bu çalışmalar hastalığın seyri ile tedavi algoritmalarında yeni değerlendirmelere yön verecektir.

Anahtar kelimeler: Meningiom, Multiple meningiom, MN1 geni



ABSTRACT

MN1 GENE OVEREXPRESSION IN MULTIPLE MENINGIOMA AND COMPARISON WITH TYPICAL-ATYPIC MENINGIOMAS

Meningiomas are slow-growing extraaxial tumors originating from arachnoidal cap cells, whose biological behavior is mostly benign. Less than 10% of patients with meningioma are followed as multiple. They are seen more frequently in women than in men at the rate of 2/1-3/2. The main causes considered in the etiology include trauma, radiation, congenital factors and predisposition of some malignancies.

The MN1 (meningioma-1) gene, which is a gene detected at the break point of sporadic balanced t(4:22) translocation on chromosome 22, has been defined as the meningioma tumor suppressor gene. There are studies suggesting that the MN1 gene, which is thought to be a transcription activator, also plays a role in the development of hematopoietic system malignancies. However, the relationship of this gene with meningiomas has still not been resolved. In this study, it was planned to investigate whether MN1 gene overexpression accompanies multiple meningiomas, whether MN1 gene overexpression has an effect in multiple meningiomas and what kind of role it plays by comparing it with other solid typical and atypical meningiomas.

25 patients with multiple meningiomas, 25 typical meningiomas and 19 atypical meningiomas participated in the study. These three groups are; MN1 gene overexpression, age, gender, location and size of the tumor, epileptic seizure, and histopathological subtype of the tumor were examined. Of the 69 patients included in the study, 49 were female and 20 were male. The mean age of the patients examined was 59, and the mean tumor size was 38x41 mm. In terms of location of the tumor, the most convexity location was seen in all 3 groups and 9 patients had seizure complaints. Twenty-two of the patients were WHO grade II and 47 were WHO grade I. Obtained data were compared statistically.

As a result of the study, although MN1 gene expression was significant in female gender, no significant relationship could be established in the evaluations made according to the MN1 gene overexpression score in multiple, atypical and typical meningiomas. Although there was no statistical correlation between patient groups and MN1 gene expression, the MN1 gene expression was observed in 62.3% of the patients in our study, suggesting that the MN1 gene may have a role in the development of

meningioma. It is thought that the relationship between the MN1 gene and meningioma will be better understood with different studies to be done and these studies will guide new evaluations in the course of the disease and treatment algorithms.

Keywords: Meningioma, Multiple meningioma, MN1 gene



İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Meningiomlar	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.3. Etiyoloji	3
1.1.4. Meningiomlar ve Genetik Değişiklikler	6
1.1.5. Patoloji	7
1.1.6. Yerleşim Yerleri Ve Klinik Bulgular	11
1.1.7. Radyoloji	15
1.1.8. Tedavi	18
1.1.9. Rekürrens ve Sağkalım	21
1.1.10. Multiple Meningiomlar	22
1.2. MN1 Geni	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Olgular	26
2.2. İmmunohistokimyasal Yöntem	26
2.3. İstatistiksel Analiz	30
3. BULGULAR	31
3.1. Cinsiyet ve MN1 geni overekspresyonu	31
3.2. Hasta yaşı ve MN1 geni overekspresyonu	31
3.3. Tümör büyüklüğü ve MN1 geni overekspresyonu	31
3.4. Tümörün Yerleşim Yeri ve MN1 geni overekspresyonu	32

3.5. Nöbet ve MN1 geni overekspresyonu	33
3.6. Tümör derecesi ve MN1 geni overekspresyonu	34
3.7. Soliter-Multiple Meningiom ve MN1 geni overekspresyonu	34
4. TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZGEÇMİŞ	56



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	WHO 2016 sınıflamasına göre Meningiomların alt tipleri, grade belirleme kriterleri, görülme sıklığı ve nüks oranları	9
Tablo 2.	Yaşargil'in meningioma sınıflandırması	12
Tablo 3.	Meningiomların anatomik sınıflandırılması	12
Tablo 4.	Simpson derecelendirme sistemi	21
Tablo 5.	Gruplar arası cinsiyet dağılımına göre MN1 geni overekspresyon durumu	31
Tablo 6.	Hastaların yaş ve tümör büyüklüğü verileri	32
Tablo 7.	Hastaların tümör lokalizasyonları	33
Tablo 8.	Sık görülen tümör lokalizasyonları ve MN1 ekspresyon özelliği	33
Tablo 9.	Hastalarda epilepsi gelişme oranları	34
Tablo 10.	WHO grade I ve II tümörlerde MN1 geni overekspresyon skorları	34
Tablo 11.	Soliter ve multiple meningiomlu hastaların MN1 geni ekspresyon oranları	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Falks meningiomuna ait kontrastsız beyin BT görüntüleri	16
Şekil 2.	Multiple meningiomlu bir olgumuza ait MR görüntüleri	17
Şekil 3.	Tipik meningiom mikroskopik görüntüsü	27
Şekil 4.	Atipik meningiom mikroskopik görüntüsü	28
Şekil 5.	MN1 overekspresyonu Skor 0.	28
Şekil 6.	MN1 overekspresyonu Skor 1.	29
Şekil 7.	MN1 overekspresyonu Skor 2.	29
Şekil 8.	Hasta gruplarının MN1 geni overekspresyon oranları	35

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADC	: Aşıkâr Diffüzyon Katsayısı
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetik Asit
Gy	: Gray
H&E	: Hematoksilen-Eozin
İV	: İntravenöz
K/E	: Kadın/ Erkek
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MEN 1	: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1
MN1	: Meningioma-1
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF 2	: Nörofibromatozis Tip 2
NF	: Nörofibromatozis
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ

Meningiomlar araknoidal “cap” hücrelerinden köken alan, biyolojik davranışları çoğunlukla iyi huylu, yavaş büyüyen ekstraaksiyel tümörlerdir. Her zaman için anatomistlerin, patalogların ve cerrahların ilgisini çeken bir konu olan meningiomlar, nöroşirürji pratiğinde sık karşılaşılan bir durumdur ve tüm Santral Sinir Sistemi (SSS) tümörlerinin %37,1’ini oluşturur (1). Meningiom tanılı hastaların %10’undan az bir kısmında ise tümör multiple olarak izlenmektedir (2). Kadınlarda erkeklere göre 2/1-3/2 oranında daha sık görülürler. Etiyolojide düşünülen başlıca nedenler arasında travma, radyasyon, konjenital faktörler ve bazı malignensilerin predispozisyonu yer alır (3). Semptomatik olmadan insidental olarak da saptanabilen meningiomların klinik yansımaları arasında en sık baş ağrısı ve ekstremitte parezileri görülmektedir. Bu semptomlar dışında nöbetler, kafa içi basınç artışı semptomları, kişilik değişiklikleri ve çeşitli fokal nörolojik defisitler meningiom kliniğinde yer alır. Bu tümörlerin prognozunda yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, tümörün boyutları, çevre dokulara lokal invazyonu, histopatolojik grade ve cerrahi rezeksiyon derecesi önemli faktörlerin başında gelmektedir.

Meningiomların büyük kısmı histopatolojik olarak benign olmalarına rağmen agresif bir progresyon da gösterebilmektedirler. Bu bağlamdaki en kapsamlı sınıflandırmalar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1979, 1997, 2000, 2007 ve 2016 yıllarında yapılmıştır. Bu sınıflamalarda agresif büyüme potansiyeli, hücre tipi ve klinik, biyolojik aktivite, moleküler düzeydeki genetik değişkenlerin tespiti gibi kriterler esas alınmıştır. Bütün bunlar tümörlerin davranış biyolojisi kavramını ortaya çıkarmış ve bu yönde çalışmalar başlatılmıştır. Son yıllarda biyoteknolojideki gelişmeler olayı daha geniş anlamda inceleme olanağı vermiştir. Elektron mikroskopisinin yaygınlaşması, DNA eldesinin ve çoğaltılmasının gelişmesi, immünohistokimyasal tekniklerin ilerlemesi sonucu intraselüler ve ekstraselüler yapıların ayrıntılı analizi, proteinlerin yapısı, fonksiyonları ve genlerin ekspresyonları daha iyi tespit edilip anlaşılmaya başlanmıştır. Genetik ve moleküler epidemiyolojik çalışmalarda bu gelişmelerin, gelecekte meningiomların oluşumunun anlaşılmasında, riskli grupların belirlenmesinde ve etkin tedavi stratejilerinin oluşturulmasında önemli rol oynayacağı aşikardır. Ancak günümüzde bu çalışmalara

rağmen bazı hastalarda meningiomların neden multiple olduğuna dair net bir görüş henüz ortaya konulamamıştır.

İlk olarak meningiomalı bir hastada sporadik dengeli t(4;22) translokasyonunun kırık noktasında saptanmış bir gen olan MN1 (meningioma-1) geni, kromozom 22'de meningioma tümör baskılayıcı geni olarak tanımlanmıştır. Transkripsiyon aktivatörü olduğu düşünülen MN1 geninin hematopoetik sistem maligniteleri gelişiminde de rolü olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır (4). Fakat bu genin meningiomlar ile ilişkisi tam olarak tartışılmamıştır.

Bu çalışmada multiple meningiomlara MN1 gen overekspresyonunun eşlik edip etmediği, diğer solid tipik ve atipik meningiomlar ile karşılaştırılarak multiple meningiomlarda MN1 gen overekspresyonunun olup olmadığı ve nasıl bir rol oynadığının araştırılması amaçlandı.

1.1. Meningiomlar

1.1.1. Tarihçe

Meningiomların ilk açık tanımını 1614 yılındaki bir otopsi vakasında, yuvarlak, orta büyüklükteki bir tümörün beyin parankimi ile bağlantılı olmadığını ve çıkarıldığı zaman bir kavitasyon oluşturduğunu bildirerek Felix Platter yapmıştır (5). Antonie Luis'in 1723'te "Dura mater mantarı" olarak isimlendirdiği bu tümörü, 1854 yılında Sir James Paget "myeloid tümör" olarak adlandırmıştır. Daha sonraki yıllarda Golgi, tümörün mezenkimal orjininden hareketle "endotelyoma" tanımının daha uygun olacağını düşünmüştür. Modern anlamda "meningiom" isminin tanımlanarak literatüre kazandırılması ise 1922 yılında Harvey Cushing tarafından gerçekleştirilmiştir (6).

Meningiomun tedavisindeki ilk cerrahi girişim 1743 yılında Heister tarafından gerçekleştirilmişse de, hasta kısa zamanda enfeksiyondan kaybedilmiştir. İlk başarılı meningiom ameliyatı ise 35 yaşında sol olfaktör oluk meningiomlu bir hastaya 1885 yılında Francesco Durante tarafından gerçekleştirilmiştir. Tümörü 70 gram ağırlığında, elma büyüklüğünde tarif edilen bu hasta 11 yıl sonra tümörün tekrarlamaşı ile ikinci kez ameliyat edilmiştir (7). Meningiom cerrahisinin öncüleri ve geliştiricileri olarak Harvey Cushing, Walter Dandy, Beniamino Guidetti gibi isimler kabul

edilmekle beraber, özellikle Yaşargil tarafından mikrocerrahinin tanımlanmasından sonra daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (8).

1.1.2. Epidemiyoloji

Meningiomlar tüm SSS tümörlerinin %20-37'sini oluşturmaktadır. (9, 10, 11). Nöro-görüntülemenin yaygın kullanımındaki artış, meningiomların rapor edilen görülme sıklığında şüphesiz bir artışa sebep olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre yıllık insidansı 100.000'de 8,33'tür. Görülme sıklığı farklı toplumlarda değişik dağılım oranları gösterebilmektedir. Örneğin Japonyada tüm intrakranial tümörlerin %27'sini oluştururken Amerikada bu oran %36.8 olarak bildirilmiştir. ABD'de yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda en yüksek insidans siyah ırkta saptanmıştır (9, 10).

İrksal ve coğrafik farklılıkların olduğunu gösteren çalışmalar olsa da genel olarak tüm alt tipleri göz önüne alındığında kadın cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Yirmi yaş altında insidans hızları olarak Kadın/ Erkek (K/E) oranı neredeyse eşit iken 35-54 yaş arası popülasyonda, kadınlarda 3 kat daha yüksek görülmektedir. Her iki cinsiyette insidansın yaşla beraber arttığı görülmüştür. Tanı anında yaş ortalaması ABD'de 66, İngiltere'de 62 yaş olarak saptanmıştır (10). Hindistanda yapılan bir çalışmada ise K/E oranı 2, tanı anında yaş ortalaması 48 olarak bildirilmiştir (11). Çocuklarda ise yıllık insidans milyonda 1,32 olarak rapor edilmiş olup 1,2-1,9 kat erkek baskınlığı görülmüştür. Pediatrik meningiomlar tüm meningiomların %2'sinden azını oluşturmaktadır. Çocuklarda meningiomlar genellikle Nörofibromatozis (NF) ile birliktedir ve özellikle NF tip 2 hastalarının yaklaşık %50'sinde meningiom gelişir (12). Pediatrik meningiomlar daha fazla spinal yerleşimli olmaları ve erkek baskınlığı göstermeleri ile yetişkin meningiomlardan farklılık gösterir. Bu bağlamda yapılan bazı çalışmalarda erkek cinsiyet ve erken yaşın yüksek WHO (Dünya Sağlık Örgütü) grade'i ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (13).

1.1.3. Etiyoloji

Meningiom etiyojisinde tarihsel olarak ortaya atılan ilk etiyojik faktör kafa travmalarıdır. Cushing 1930'lu yıllarda kafa travmasının önemli bir etiyojik faktör olduğunu öne sürmüş, daha sonra Anneger ve arkadaşları 2953 kafa travmalı hastada

prospektif izlem çalışmasında meningiomlar da dahil olmak üzere herhangi bir intrakranial tümör görülmesi açısından risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir (14).

Meningiom etiyolojisinde bilinen en önemli predispozan faktör ise radyasyondur. İyonize radyasyon kromozomlarda kırıklara yol açarak tümör oluşumuna neden olmaktadır. İsrail'e 1949-1960 yılları arasında göç eden ve tinea kapitis nedeniyle radyoterapi alan yaklaşık 11000 çocuk retrospektif olarak baş ve boyun tümörü insidansı yönünden incelenmiştir. Meningiom insidansının radyoterapi alan grupta kontrol grubuna göre 4 kat fazla olduğu saptanmış (15) ve bu çocuklarda meningiom insidansı 9.5/100.000 olarak bildirilmiştir (16). Hiroşima atom bombası mağdurları arasında popülasyona dayalı yapılan bir çalışmada meningiom insidansı 8,7/100.000 bildirilmiş, lokalizasyona göre sınıflandırıldığında patlama bölgesine yakın olanlarda insidans çok daha yüksek bulunmuştur (17). Sellar ve parasellar yerleşimli lezyonların radyasyon tedavisi sonucunda temporal yerleşimli meningiomların geliştiği farklı zamanlı çalışmalarda bildirilmiştir (18). Geçmişte yüksek doz çekim yapılan tam ağız dış röntgeni öyküsü olan kişilerde meningiom insidansı daha yüksek bulunmuştur (19). North American Childhood Cancer Survivor Study verilerine göre 30-44 Gray (Gy) (20) ve British Childhood Cancer Survivor Study verilerine göre 20 Gy (21) radyasyon maruziyetlerinde göreceli olarak artmış meningiom riski ortaya çıktığı gösterilmiştir. 2013 yılında yapılan ve 150.000'den fazla çocukluk çağı kanseri hastalarını içeren 14 kohort çalışmasının sistematik incelenmesinde, kranial radyoterapi alan çocukluk çağı kanseri hastalarının daha sonraki SSS tümörleri için daha yüksek bir risk taşıdığı bildirilmiştir (22). Kafatasına iyonize radyasyon uygulanması, meningiom gelişimini 6 ila 10 kat artırarak net bir doz-cevap ilişkisi belirtilmeden, meningiom gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (23). Radyasyona bağlı meningiomlar daha agresif davranışa sahip olma eğiliminde olup nüks oranları daha fazladır ve sporadik meningiomlara göre multifokal olma olasılığı daha yüksektir (19, 24).

Kadın-erkek arasında insidans farkı görülmesi meningiom patogenezinde seks hormonlarının ve reseptörlerinin etkili olduğunu düşündürmüştür, bunun nedeninin seks kromozomları üzerindeki genlerden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalarda meningiom ile meme kanseri, uterus fibroidleri ve endometriozis arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve bu ilişkide hormonların rolü açıkça

belirtmiştir (25). Özellikle meme kanseri ile birlikte görülme insidansının arttığı, gebelikte ve mensturasyonun luteal fazında meningiom hacminde artış olduğu bulunmuştur (26, 27). Meningiomlarda östrojen, progesteron, androjen reseptörleri ile ilgili çalışmalar yapılmış, progesteron reseptör pozitifliği %40-100 arasında bulunmuştur. Hayvan deneylerinde yapılan progesteron reseptör antagonistinin (mifepriston) tümör hacminde azalmayı sağladığı gösterilmiştir (28). Progesteron tümör büyümesinde önemli rol almakla birlikte özellikle benign meningiomlarda daha sık görülür. Tümör diferansiyasyonu ile ilişkili olduğu belirlendikten sonra, progesteron reseptör varlığının iyi prognostik faktör olduğu kabul görmüştür. Androjen ve östrojen reseptörleri ile ilgili anlamlı herhangi bir sonuç elde edilememiştir (29). Meningiom gelişiminin oral kontraseptif, çocuk sayısı, emzirme veya menarş yaşı ile ilişkisi olduğunu gösteren kanıtlar sınırlıdır. Yakın zamanda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında premenopozal kadınlarda oral kontraseptif kullanımının meningiom gelişme riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğu, fakat üreme değişkenleri arasında bir ilişki olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (30, 31).

Meningiomlarda genetik yatkınlık olup olmadığı ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup predispozan kalıtsal ailesel sendromlarıyla ilişkisi bildirilmiştir. Bunlardan en sık görüleni otozomal dominant NF tip 2 olup meningiom hastalarının <%1'inde görülür (32). Bazı çalışmalarda Turner Sendromu ve Werner Sendromunu meningiom gelişimi için predispozan faktör olarak bildirilmişlerdir (33, 34). Meningiomla ilişkili bildirilen diğer sendromlar von Hippel-Lindau, Li-Fraumeni, Cowden hastalığı, Gorlin ve Multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1)'dir (35).

Cep telefonu gibi mikrodalga yayıcı birçok cihazın gündelik hayatımızdaki kullanımında büyük bir artış izlenmektedir. Yapılan araştırmalarda meningiom veya diğer beyin tümörü gelişiminde yayılan bu dalgaların nedensel bir faktör olarak potansiyel rolü hala netlik kazanmamıştır. Popülasyon temelli bir vaka kontrol çalışmasında 2708 gliom ve 2409 meningiom vakası değerlendirilmiş, cep telefonu kullanımı ile meningiom gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Fakat bu çalışmada, 10 yıldan fazla bir süredir cep telefonu kullananlarda glioma görülme sıklığında artış olabileceği bildirilmiştir (36).

Obezitenin yüksek östrojen düzeyleri ve diğer büyüme faktörleri ile ilişkisi göz önüne alınarak, meningiom gelişimi ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif bir ilişki olduğu çeşitli gözlemsel çalışmalarla bildirilmiştir (37, 38). Sigara, alkol ve obezite faktörlerini beraber değerlendiren İngiltere’de yapılmış bir çalışmada 50-65 yaş arası 1,3 milyon kadın incelendiğinde, sigara ve alkolün meningiom gelişimi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı, VKİ 30 ve üstü olan hastalarda meningiom gelişiminin anlamlı olarak artmış olduğu bildirilmiştir (39).

Tüm çalışmalara rağmen meningiom olgularının çoğunda etiyoloji belirsizdir. Bu durumun etiyolojiye dair çalışmaların, meningiomların selim seyri nedeniyle diğer malign beyin tümörlerine kıyasla daha geri planda kaldığından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Genetik ve moleküler çok merkezli, geniş serili çalışmaların artması meningiomları daha iyi anlamamızı, riskli grupları belirleyebilmemizi, etkin tedavi stratejilerini oluşturabilmemizi ve engelleyici önlemler alabilmemizi sağlayacaktır.

1.1.4. Meningiomlar ve Genetik Değişiklikler

Günümüzde hızla kullanıma giren yeni nesil gen dizileme tekniklerinin normal-tümör çiftlerinin analizlerinde kullanılması ile genetik değişiklikler daha kapsamlı tespit edilebilir hale gelmiştir. Bu bağlamda meningiomlarda bir çok kompleks genetik değişiklik tespit edilmiştir.

Meningiomlardaki genetik değişikliklerin tespiti, 1970’li yıllarda floresan boyama yöntemleri ile 22. kromozomun kaybı gösterilerek başlamıştır. Bu yıllarda meningiomların çoğunluğunda kromozom 22q12 bölgesinde delesyon mevcut olduğu ve bu bölgenin NF 2 tümör baskılayıcı geninin bulunduğu lokus olduğu tespit edilmiştir (40). NF2 süpresör geninin inaktivasyonu ile birlikte kromozom 22q’nun heterozigosite kaybı meningiomlarda en sık görülen genetik değişiklik olup %40-70 oranında tespit edilmiştir (41). Kromozom 1p delesyonunun meningiomlarda önemli bir diğer prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (42). Kromozom 14 deki kayıplar kromozom 22 ve 1 den sonra en sık görülen üçüncü genetik değişikliktir. Benign meningiomlarda 14q kaybının rekürrensde belirleyici olabileceği gösterilmiştir (43). Bunların dışında; 6q, 9p, 10q, 18q kromozom kayıpları, 1q, 6q, 12q, 17q, 20q gen amplifikasyonları gibi genetik anomalilerin meningiomlarla ilişkisi gösterilmiştir. Bunlardan 22q kaybı, NF2 mutasyonları benign meningiomlarda görülürken, 1q, 9q,

12q, 15q, 17q, 20q gen amplifikasyonu ile 1p, 6q, 14q, 18q kromozom kayıpları atipik meningiomlarda görülmektedir (44).

Yeni nesil dizileme teknikleri ile meningiomların komplike genetik alt yapıları tanımlanarak, klinik seyri ve nüks riskinin tümörün moleküler profili ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında genel olarak meningiomlar, NF 2 mutasyonu taşıyanlar grubu (NF 2 kaybı ve/veya NF 2 mutasyonu dışında mutasyon olmayan) ve NF 2 mutasyonu taşımayanlar grubu (KLF4, TRAF7, AKT1, POLR2A, TERT, SMO ve PIK-3CA) olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir (45, 46). 2016 yılında 7 araştırmayı inceleyen bir meta analiz çalışmasında 553 meningiom olgusunda genetik altyapı ve klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki analiz edilmiş, meningiomların %55'inde NF 2 anomalisi gözlemlendiği bildirilmiştir. NF 2 mutasyonu taşıyan olguların %97'sinde NF 2 kaybı izlenmiştir (47). NF 2 kaybı olan meningiomların WHO evresi tipik olarak daha yüksektir (II veya III) ve daha yüksek tümör nüks oranına sahiptir (48). Literatür incelendiğinde MN 1 geninin meningiom gelişimi ve klinikopatolojik özellikler ile olan ilişkisine dair net bir bilgi ise bulunmamaktadır.

1.1.5. Patoloji

Meningiomlar meninkslerden gelişen, yavaş büyüyen genel olarak benign olan iyi sınırlı elastik kıvamlı ve/veya sert tümörlerdir. Meningotelyal araknoid cap hücreleri en çok araknoid villuslarında bulunmakla birlikte intrakraniyal ve intraspinal araknoid membranlarda ve tela koroideada da bulunurlar, bu nedenle nadiren de olsa beyin ventrikülleri ve baş boyun bölgesi yumuşak dokusu gibi dura ile bağlantısı olmayan meningiomlar da görülebilmektedir (49, 50). Makroskopik olarak iyi sınırlı lobular formda bulunurlar. Mikroskopik olarak ise genel manada hücresel proliferasyon meningiomun derecesiyle orantılı olarak artar. Tümör proliferasyonu, mitoz oranı ve Ki-67 indeksi ile genellikle koreledir. Ki-67, hücre siklusunda proliferasyon aşamasında bulunan nükleer bir protein olup uzun yıllardır kullanılan bir proliferasyon indeksi olmasına karşın laboratuvarların kullandıkları teknikler ve yorumlamadaki önemli farklılıklar nedeni ile atipik ve malign meningiom için net rakamlar verilememektedir. Bununla birlikte meningiomları değerlendirmede yol gösterici olarak yaygın kullanılmaktadır. Günümüzde mikroskopta on büyük büyütme

alanında (0,16 milimetrekare) 4'ün altında mitoz içeren meningiomlar grade I, 4-19 mitoz içeren meningiomlar grade II, 20 ve üstünde mitoz içeren meningiomlar grade III olarak tanımlanır (51).

Meningiomların histopatolojisinde WHO sınıflaması kullanılmaktadır. 1979 yılında WHO tarafından sinir sistemi tümörleri sınıflandırılmış, meningiomlar yedi alt tip olarak belirtilmiştir. Bunlar; meningotelyomatöz, fibröz, transizyonel, psammomatöz, angiomatöz, hemangioblastik, hemamgioperisitik tiplerdir. Ardından aynı sınıflamaya yüksek dereceli lezyonlar olarak papiller ve anaplastik meningiomlar da eklenmiştir. 1993 yılında kordoid, sekretuar, mikrositik berrak hücreli, lenfoplazmasitik hücreden zengin ve metaplastik meningiom alt tipleri eklenmiş, hemangioperisitomlar meningiom grubundan çıkartılmıştır. 2000 yılında sınıflama revize edilerek rabdoid meningiomlar gruba eklenmiş ve atipik-anaplastik meningiom kriterleri daha net tanımlanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında yeni bir histolojik moleküler yaklaşım benimseyip SSS tümörleri sınıflamasını revize ederek günümüzde kullandığımız son haliyle yayımlamıştır. Bu sınıflamada beyin invazyonu atipik meningiom kriteri olarak kabul edilmiştir. Tablo 1'de 2016 yılında WHO tarafından yayımlanan santral sinir sistemi tümörlerinin histolojik sınıflamasında meningiomların alt tipleri ve kriterleri belirtilmiştir (51).

Tablo 1. WHO 2016 sınıflamasına göre Meningiomların alt tipleri, grade belirleme kriterleri, görülme sıklığı ve nüks oranları (51).

WHO Grade	Histopatolojik Alt Tip	Grade Belirleme Kriterleri	Görülme Sıklığı	Nüks Oranı
GRADE I	Meningotelyomatöz			
	Fibröz			
	Transizyonel			
	Psammomatöz	-Düşük mitotik oran; <4	%80-85	%7-25
	Angiomatöz	(Mikroskopta on büyük büyütme alanında 4'den az)		
	Mikrokistik	-Beyin İnvazyonu yok		
	Sekretuar			
	Lenfoplazmasitik			
GRADE II	Kordoid	Mitotik oran 4-19	%15-20	%30-50
	Berrak Hücreli	veya Beyin invazyonu varlığı veya aşağıdakilerden 3 ya da daha fazlasının varlığı		
	Atipik	-Nekroz -Patern kaybı -Belirgin Nükleolus -Hücresellikte belirgin artış -Küçük hücreli komponentin varlığı		
GRADE III	Papiller	Mitotik oran: ≥ 20	%1-2	%50-94
	Rabdoid	veya		
	Anaplastik (Malign)	Papiller ya da rabdoid alt tipler		

Grade 1 meningiomlar yavaş büyürler ve tüm meningiomların %80'ninden fazlasını kapsarlar (52). Meningiomların alt tiplerinin birçoğu ortak klinik davranışa sahiptir. Meningotelyal, fibroblastik ve transizyonel tipler diğer alt tiplere göre daha sık görülürler. Benign meningiomların total cerrahi rezeksiyon sonrası beş yılda tekrarlama olasılığı yaklaşık %5 civarındadır (53).

Grade 2 meningiomlar yaklaşık %15-20'lik bir kısmı kapsamaktadır (52). Histopatolojik olarak atipik meningiom tanısı yüksek mitotik oran (Onluk büyük büyütme alanında 4-19 mitoz), beyin invazyonu varlığı veya spontan ya da geografik nekroz, patern kaybı, tabaka tarzı büyüme, belirgin nükleolus, hücresellikte belirgin

artış ve küçük hücreli komponentin varlığını içeren beş bulgudan üç veya daha fazlasının bulunmasıyla konur (54). Nükleer atipi sıklıkla dejeneratif değişikliklerin bir sonucu olduğundan, atipik meningiom tanısında ya da lezyonun derecesinin belirlenmesinde anlamlı değildir (54). Atipik meningiomların beş yıllık rekürrens riski total rezeksiyon sonrasında bile yaklaşık %40 olarak belirtilmektedir. Tümörde kemik invazyonunun varlığı artmış nüks oranları ile ilişkilidir (53).

Berrak hücreli meningiom poligonal hücrelerden oluşan berrak sitoplazmalı ve sitoplazmasında glikojen vakuolleri bulunan, belirgin interstisyel kollajen üretimi ile karakterize meningiom alt tipidir. Hücre sitoplazmasında PAS (Periodik asid schiff) + materyal bulunur. Genellikle genç yaş bireylerde, serebellopontin köşede ve özellikle kauda equina'da saptanan, nadir de olsa BOS içinden ekilme tipi metastaz yapabilen, agresif seyirli lezyonlardır. Kordoid meningiomlar ise vakuollu hücrelerin bulunması, hücrelerin sıralanarak eosinofilik diziler yapması ve lobüler paternin bulunması ile kordomaya benzeyen tümörlerdir (53).

Anaplastik (malign) meningiomlar tüm meningiomların yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır (52). Bu tümörler, “de novo” malign olarak ortaya çıkabileceği gibi önceki bir benign meningioma ya da atipik bir meningioma malign transformasyonu ile de oluşabilirler. Malign meningiom tanısı, atipik meningiom kriterlerine ek olarak sarkom, karsinom veya melanom benzeri sitolojik özellikler ve/veya on büyük büyütme sahasında 20 veya daha fazla mitoz olmasıyla konur (54). Cerrahi sonrası %50-80 oranında rekürrens gösterdikleri bildirilmiştir. Anaplastik meningiomlar agresif seyirli ve genellikle ölümle sonuçlanan bir prognoza sahip olup rezeksiyonu büyüklüğüne bağlı olarak ortalama hayatta kalma süreleri <2 yıl ile 5 yıl arasında değişmektedir (56). Atipik ve malign meningiomlar arasındaki sınırın belirlenmesi kimi olgularda oldukça zor veya belirsiz olabilir. Papiller meningiomlar hipersellüler olup tümörün bir kısmını perivasküler psödopapiller yapılar oluşturur. Çocuklarda sık görülürler ve sık lokal invazyon yaparlar, rekürrens oranları yüksektir (52). Bu tip meningiomlarda %55'in üzerinde nüks, en sık akciğere olmak üzere %20 metastaz olduğu bildirilmiştir (57). Meningiomlar oldukça nadir ekstrakranial metastaz yaparlar. Ekstrakranial metastaz oranı 1/1000 olarak bildirilmiştir. Çoğunlukla metastaz akciğere olur ve malign meningiomların metastaz yapma sıklığı daha fazladır. Nadir olarak primer ekstrakranial meningiomlara da rastlanılabilir.

Skalpde, orbitada, paranasal sinüslerde, orta kulakta, kraniumda; daha nadir olarak parotisde, boyunda, parafaringeal bölgede ve mediastende yerleşmiş meningiomların varlığı bildirilmiştir (58,59). Ektopik meningiom oluşumunun nedeninin multipotent mezenkimal hücreler olduğu veya embriyogenezde kafatasının füzyon bölgelerindeki araknoidin aşırı migrasyonu olduğu düşünülmüştür.

1.1.6. Yerleşim Yerleri Ve Klinik Bulgular

Meningiomlar yerleşim yeri, büyüklüğü ve tümör çevresindeki ödem boyutu nedeni ile oldukça farklı nörolojik semptomlarla prezente olabileceği gibi hiç bir semptom oluşturmada insidental olarak da tespit edilebilirler.

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ve özellikle baş ağrısı gibi yaygın bir semptom için birçok hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılması, meningiomların insidental tespitini artırmıştır. Bir meta-analiz çalışmasında Beyin MRG'lerinde elde edilen veriler değerlendirilmiş, en sık görüntülenen insidental neoplazinin meningiom olduğu sonucuna varılmıştır (60). Postmortem bir çalışmada 10.000'in üzerinde otopsi değerlendirilmesi neticesinde insidental meningiom sıklığı %2,3 olarak bildirilmiş, bunların %94,4'ünün 3 cm'den küçük, %59,3'ünün de 1 cm'den küçük olduğu belirtilmiştir (61).

Genellikle yavaş büyüyen tümörler olduğu için geç semptom verebilen meningiomların klinik yansımaları arasında en sık baş ağrısı ve ekstremita parezileri görülmekle beraber nöbetler, kafa içi basınç artışı semptomları, kişilik değişiklikleri ve çeşitli fokal nörolojik defisitler de görülebilir. Klinik semptom ve bulgular büyük oranda yerleşim yeri ile ilişkilidir. Yerleşim yerlerine göre farklı klinik tablo oluşturmaları, insidansı ve farklı cerrahi yaklaşımlarla tedavi edilmeleri, meningiomların yerleşim yerlerine göre sınıflandırılmasını zorunlu kılmıştır. Yaşargil 1966 yılında meningiomları yerleşim yerlerine göre Tablo 2'de gösterildiği gibi adlandırıp sınıflandırmıştır (62). Buna ek olarak Tablo 3'de belirtilen anatomik sınıflama da güncel olarak kullanılmaktadır (63). Bu sınıflamalar doğrultusunda meningiomların lokalizasyonlarına göre dağılımı yaklaşık olarak %19-35 konveksite, %17-25 parasagittal/falks, %10 multiple, %7-17 sfenoid kanat, %6-9 tuberkulum sella, %2,5 intraventriküler, %2,5 infraorbital ve %4 diğer bölgeler olarak belirtilebilir (63, 64).

Tablo 2. Yaşargil'in meningioma sınıflandırması (62).

A- BAZAL MENİNGİOMLAR			B- FİSSURAL MENİNGİOMLAR
1- Median	2- Paramedian	3-Lateral	Falsin
Olfaktör oluk	Orbital Tavan	Dış Sfenoid Kanat	Tentorial
Tuberkulum Sella	İç Sfenoid Kanat	Sfenoorbital	Falkotentorial
Dorsum sella	İntrakavernöz	Sfenotemporal	Silvian
Klivus	Kavum Mekkel	Sfenofrontal	
For. Magnum	Serebellopontin	Sfenosilvian	
C-DORSAL MENİNGİOMLAR			D-İNTRAVENTRİKÜLER
1- Supratentorial		2- İnfratentorial	Lateral ventriküler
a-Parasagittal	b-Paramedian	Median	3. Ventrikül
Frontal	Frontal	Paramedian	4. Ventrikül
Santral	Santral	Lateral	
Parietal	Parietal		E- ORBİTAL
Oksipital	Oksipital		
	Temporal		F- KALVARİAL

Tablo 3. Meningiomların anatomik sınıflandırılması (63).

1- Konveksite Meningiomları	A- Parasagittal ve Fals Meningiomları	
	B- Serebral Konveksite Meningiomları	
	C-Falkotentorial Meningiomlar	
	D- Serebellar Konveksite Meningiomları	
2-Kafa Kaidesi Meningiomları	A- Ön Fossa Meningiomları	Olfaktör Oluk Meningiomları Tuberkulum Sella Ve Planum Sfenoidale Meningiomları Optik Sinir Kılıfı Meningiomları Lateral Ön Fossa Meningiomları
	B- Orta Fossa Meningiomları	Lateral Orta Fossa Meningiomları Sfenoid Kanat Meningiomları Kavernöz Sinüs Meningiomları
	C-Arka Fossa Meningiomları	Tentoryum Meningiomları Serebellopontin Köşe Meningiomları Petroklival Meningiomlar Foramen Magnum Meningiomları Juguler Foramen Meningiomları
	A- İntraventrüküler Meningiomlar	
	B- Spinal Meningiomları	
3-Diğerleri		

Konveksite meningeomları kafa kaidesi durası ile ilişkisiz, venöz sinüsleri invaze etmemiş meningeomlardır, beynin üst dış yüzeyinden kaynaklanırlar. Bulundukları lokalizasyona bağlı olarak baş ağrısı, nöbet, kol ve bacaklarda güçsüzlük ve mental bozukluklar ile klinik verebilirler. Frontal lob meningeomlarında depresif semptomlar, kişilik değişikliği gibi psikolojik semptomlar ortaya çıkabilir (65).

Temporal lob meningiomları epilepsi yapabileceği gibi temporal kemik tutulumunda işitme kaybı, ataksi, vertigo gibi semptomlara da yol açabilirler (66).

Parasagittal meningiomlar superior sagittal sinüsle ilişkilidirler ve konveksite durası ile falks arasında bulunurlar. Sinüs lümeni sıklıkla invazedir. Yerleşimlerinin süperior sagittal sinüsün 1/3 ön, 1/3 orta ve 1/3 arkasında oluşuna göre kendi içinde üç gruba ayrılırlar. Ön kısımda yerleşenler genellikle kafa içi basınç artışı bulguları ile beraber bilinç değişiklikleri, kişilik değişikliği, nöbet, ataksi ve idrar inkontinansı ile semptom verirlerken, orta kısımda yerleşenler karşı taraf alt ekstremiteden başlayan nöbetler ve ilerleyici karakterde hemiparezi ile ortaya çıkarlar. 1/3 arka kısımda lokalize olanlarda görme bozuklukları, kafa içi basınç artışı belirtileri daha sık, epileptik nöbetler ise nispeten daha az görülür. Falks meningiomları köken aldığı bölgeye göre (ön, orta ve arka) adlandırılırlar. Falksın krista galli ve koroner sütür arasındaki kısmından köken alan ön falks meningiomaları büyük boyutlara ulaşana kadar bulgu vermezler. En sık görülen bulgular baş ağrısı, görme kaybı, kişilik değişikliği, ilerleyici demansiyel tablo ve apati gibi bulgulardır. Orta falks meningiomaları ise koroner ve lambdoid sütür arasındaki alandan köken alır ve tipik belirtisi fokal nöbetlerdir. Lambdoid sütür ile torkuler herofili arasından çıkan meningiomalara arka falks meningiomaları denir ve genellikle baş ağrısı ve görme alanı defektleri ile klinik verirler (67).

Sfenoid kanat meningiomları, sfenoid kanattaki anatomik lokalizasyonuna göre bulgu verirler. Sfenoid kanatın lateral kısmı konveksite ile yakınlık gösterirken, medial kısmı internal karatid arter (kavernöz, klinoid ve supraklinoid segmentleri), kavernöz sinüs, kiazma ve optik sinir ile yakın ilişki gösterir. Lateral yerleşimli bir sfenoid kanat meningiomu, konveksite meningiomuna benzer bir klinik gösterirken, medial yerleşimli olanlar kafa tabanı meningiomu gibi klinik verirler (68).

Olfaktör oluk meningiomlarında mental bozukluk (en sık başvuru semptomu) baş ağrısı, görme bozukluğu, anosmi/hiposmi ve nöbetler görülebileceği gibi %12 insidental olarak da saptanabilirler (69).

Tüberkulum sella meningiomları planum sfenoidale veya diyafragma selladan kaynaklanabilirler. Optik sinir basısına bağlı optik atrofi nedeni ile oluşan tek veya çift taraflı görme kaybı ve görme alan defektleri, yavaş ilerleyen bitemporal hemianopsi

sık karşılaşılan bulgulardır. Meningiominun sellanın posterioruna doğru büyümesiyle pitüiter bozukluklar ve bazen de okulomotor sinir lezyonu ortaya çıkabilir (70).

Kavernöz sinüs meningiimleri sinüs içinden başlayıp dışarı yayılabilecekleri gibi, kavernöz sinüsü dışarıdan da invaze edebilirler. Klinik bulgular olarak 3., 4., 6. kranial sinirlerin ve 5. kranial sinirin 1. ve 2. dallarının basıya bağlı denervasyon bulguları, yavaş gelişen tek taraflı egzoftalmi, temporal kemikte ekzositoz, Talosa Hunt Sendromu (kavernöz sinüs trombozu veya lezyonlarına bağlı oftalmopleji, alın kısmında duyu kaybı) görülebilir (71).

Serebellopontin köşe meningiimleri genellikle BOS sirkülasyonunu bozarak obstrüktif hidrosefaliye neden olabilirler. Anteromedial yerleşimli olanlar 5. ve 8. kranial sinir basısına bağlı olarak işitme kaybı, tinnitus ve trigeminal nevraljiye neden olabilirler. Posterolateral yerleşimli meningiimler alt kranial sinirlere, serebellum ve pons basısına bağlı olarak da dengesizlik, yutma güçlüğü, baş dönmesi, ataksi gibi klinik bulgulara neden olabilirler (72).

Petroklival yerleşimli meningiimler beyin sapı, ventral pons basısı yaparak spastik parezi, kranial sinir paralizilerine, yutma güçlüğü, papil ödem, obstrüktif hidrosefaliye yol açabilirler (73).

Foramen magnum meningiimlerinde tek taraflı boyun ağrısı, Lhermitte fenomeni, 11. sinir tutulumuna bağlı soğuk dizestezi, ilerleyici motor ve duysal kayıplar karşılaşılan semptomlardır. Daha nadir olarakta alt kranial sinir parezileri, Horner sendromu, sfinkter tonus kusurları, solunum güçlüğü ve nistagmus da görülebilir (74).

Orbital meningiimler optik sinir kılıfından kaynaklananlar primer optik meningiimler olarak, orbita çevresindeki dural yapılardan köken alan orbita içine doğru büyüyenler ise sekonder orbital meningiom olarak adlandırılırlar. Çocukluk çağında daha sık görülürler ve en sık semptom görme kaybıdır. Tüm orbital tümörlerin %9'unu oluştururlar (75).

İntraventriküler meningiimler, tüm meningiimler içinde %2 görülürler. Koroid pleksus veya tela koroidea'dan orijin alırlar. İntraventriküler meningiimlerin %80'i lateral ventrikül orijinlidir ve sıklıkla lateral ventrikülün trigonuna yerleşir. Trigon yerleşimlilerde baş ağrısı, kusma, konuşma bozuklukları, homonim hemianopsi ve sensorimotor hemipareziler görülürken, 3. ventrikül

meningiomalarında ise papil ödemi, kusma, hipotalamik bozukluklar görülür. 4. ventrikül meningiomalarında BOS akımının engellenmesine bağlı hidrosefali bulguları ortaya çıkar (76).

Spinal meningiomlar tüm meningiomlar içinde yaklaşık %10 sıklıkta görülüp servikal, torakal, lomber veya kranioservikal yerleşimli olabilirler. Genellikle intradural ekstrapedüller lokalizasyonda olup, seviyelerine göre farklı klinik verirler. En sık klinik semptomları ağrı, motor veya yürüyüş bozuklukları, pareteziler ve duyuşsal defisitlerdir (77).

1.1.7. Radyoloji

Görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik gelişmelerin sunduğu yenilikler, meningiomların tanı, tedavi ve takip süreçlerinin değerlendirilmesinde bize önemli olanaklar sağlamaktadır. Bu bağlamda meningiomların biyolojik davranışlarını ön görmeye yönelik; kalsifikasyon varlığı, tümörün başlangıç boyutu, peritümoral ödem varlığı, heterojen kontrastlanma, düzensiz tümör şekli ve net olmayan tümör-beyin sınırı gibi çeşitli radyolojik özellikler tanımlanmıştır (78).

Meningiom tanısında direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, selektif serebral anjiyografi radyolojik olarak kullanılabilecek tetkiklerdir. Bunlardan beyin BT ve beyin MRG ile %90'nın üzerinde doğru tanı konulabilmektedir (79).

Direk grafiler tarihsel niteliği dışında artık meningiomların tanısında veya takibinde kullanılmamaktadır. Tarihsel olarak bakmak gerekirse hiperostoz ve litik bölgeler, geniş meningeal arter olukları, kalsifikasyon, kitle etkisine bağlı kalsifiye pineal bez veya koroid pleksusun yer değiştirmesi görülebilir (80).

Bilgisayarlı beyin tomografisinde kontrastsız tetkiklerde meningiom beyin parankime göre hafif hiperdens (%70-75), izodens (%5-25) ve %1-5 arasında hipodens saptanır. Dural yüzeye doğru geniş tabanlı, yuvarlak, düzgün kenarlı geniş bir kaideye oturmuşlardır. Beyin BT'de tümör içi kalsifikasyon alanları ve tümörün kemikle olan ilişkisi net izlenebilmekte ve kontrastlı serilerde %90'nın üzerinde yoğun ve uniform kontrastlanma göstermektedir. Peritümöral ödem %60 oranında görülür (81) (Şekil 1).

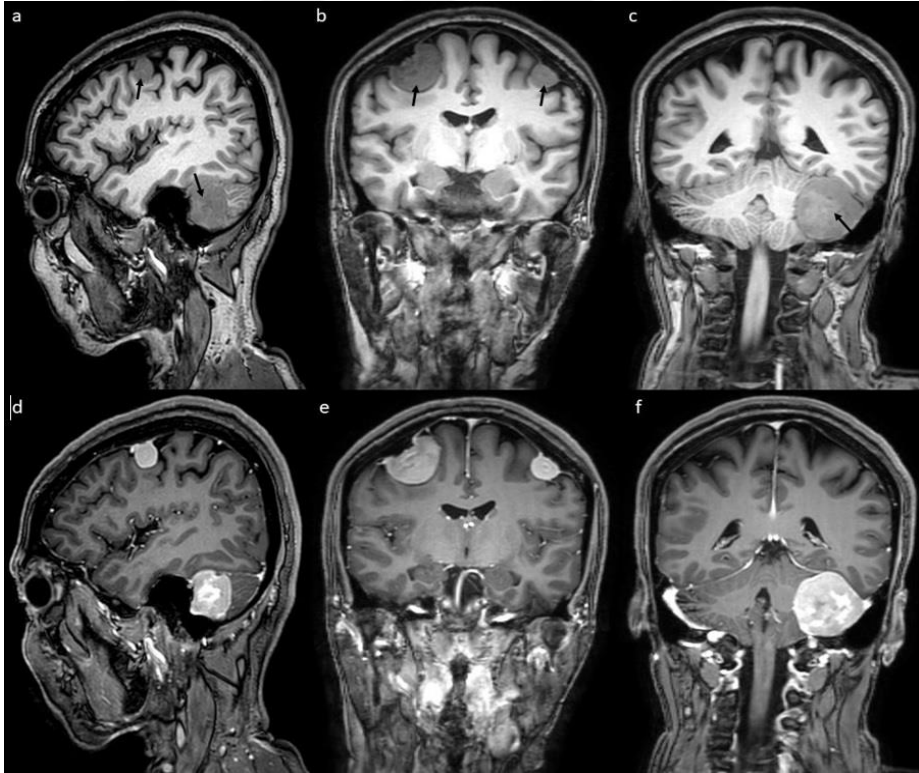


Şekil 1. Fals menenjiomuna ait kontrastsız beyin BT görüntüleri a) sagittal, b) koronal, c) aksiyel kesit görüntülerinde hiperdens, sınırları düzgün lezyon izlenmektedir.

Tümör içi nekroz ve kistik alanlar bulunması heterojen kontrastlanmaya neden olabilir. Menenjiomlarda tümörün hızlı büyümesini veya agresif davranışını gösterebileceği düşünülen kist oluşumunun nedenleri arasında tümör hücrelerinin doğrudan sıvı salgılaması, kistik dejenerasyon, tümör içine kanamanın absorpsiyonu veya iskemik nekroz gibi teoriler öne sürülmüştür (82). Kistik menenjiomların tüm intrakranial menenjiomların %1,7 ile %11,7'sini oluşturduğu ve bu menenjiomlarda atipik menenjiom sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (83). Ödem miktarı ile tümörün büyüklüğü arasında doğrudan bir korelasyon yoktur. Yoğun ödem olması, menenjiomun daha agresif davranışlı olduğunu gösterebilmekle beraber menenjiomların histolojik alt tipleri ile peritümoral ödem arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (84).

Superior sagittal sinüs obstrüksiyonu, venöz kollateralleri değerlendirme ve tümörün damarsal yapılarını ayrıntılı görüntülemek için BT anjiyografi ve venografi ameliyat öncesi değerlendirmelerde yardımcı tetkikler olarak öne çıkmaktadır (85). Sellar menenjiomların hipofiz adenomlarından tanısal ayrımı için ise dual enerji BT umut verici bir potansiyele sahiptir (86).

Magnetik rezonans görüntülemesinde meningiomların %60'ı T1 ağırlıklı incelemelerde gri cevhere göre izointens, %30'u hipointens görülürler. Meningiom çevresinde beyin parankimi ile tümör sınırını belirleyen peritümöral rim diye adlandırılan beyin omurilik sıvısı (BOS) birikimi vardır. İntravenöz (IV) kontrast madde tutulumu meningiomlarda MRG'de %95'in üzerinde sıklıkla heterojen olarak izlenmektedir (87). MR'da meningiomlar için karakteristik olduğu kabul edilmekle birlikte patognomonik olmayan, başka intrakranial patolojilerde de görülebilen dural kuyruk (dural tail) görünümüne olguların %35-80'inde rastlanılır. MRG'nin 3 ayrı anatomik planda yapılabilmesi, kemik artefaktının bulunmaması ve doku rezolüsyonunun diğer tetkiklerden daha yüksek olması, tümör lokalizasyonunu ve etraf dokular ile ilişkisini daha net olarak ortaya koymaktadır. Beyin MR anjiyografi ve venografi tümörün vaskülarizasyonunu ve komşu venöz sinüslerle olan ilişkisini göstermek açısından önemli ek görüntüleme yöntemleridir (Şekil 2).



Şekil 2. Multiple meningiomlu bir olgumuza ait MR görüntüleri; T1 kontrastsız serilerde hipointens izlenen sağ ve sol parietal lopta ve sol serebellumda oklarla gösterilmiş lezyonların (a, b, c), T1 Kontrastlı serilerde diffuz kontrastlandığı izlenmektedir (d, e, f).

Meningiömları bazı olgularda konvensiyonel MRG sekansları kullanarak malign intraaksiyel tümörlerle ayırt etmek zor olabilmektedir. Perfüzyon ağırlıklı MRG ile bölgesel serebral kan akımlarının oranlarının hesaplanması ve sinyal yoğunluğu-zaman eğrilerinin oluşturulmasının bu ayırımı yapılmasına katkı sağlayacağı yönünde yayınlar bulunmaktadır (88). Ayrıca MR spektroskopisi ile de meningoömların bazı karakteristik özellikleri belirlenebilmektedir. Meningioömlarda alanin, glutamat/glutamin ve kolin artışı, buna karşın kreatinin ve N-asetil taşıyan bileşiklerde ve lipidlerde azalma saptanmıştır. Kolin/Kreatinin oranı proliferatif potansiyeli yansıtabilmekte ve de spektroskopideki 1.5 ppm'deki Ala piki meningoöm olma olasılığını düşündürmektedir (89). Başka bir çalışmada diffüzyon ağırlıklı MRG'de özellikle atipik meningoömlarda düşük Aşikâr Diffüzyon Katsayısı (ADC) değerlerinin gözleendiği bildirilmiş, bu durumun tipik-atipik meningoöm ayırımında tanıya katkı sağlayacağı belirtilmiştir (90).

Fonksiyonel MRG ise kritik fonksiyonlardan sorumlu kortikal yapılara komşu meningoömların cerrahiye uygun olup olmadığının belirlenmesinde ve cerrahi öncesi planlamada, kortikal yapıların tanımlanmasını ve motor, duysal ve bilişsel bölgelerin haritalanmasını sağlayarak planlamada önemli bilgiler vermektedir.

Dijital selektif anjiyografilerde (DSA) bu tümörlerin vasküler özelliklerine bağılı olarak arteriel ve venöz fazdaki görüntülerde tümör boyanması ve kitle etkisine bağılı olarak fizyolojik damarlardaki yer değıştirmeler görülür, genişlemiş dural besleyicilerin “güneş ışınları” paterni tipiktir. Anjiografinin venöz sinüsleri göstermesi, sinüsün tümör tarafından baskılanmış ya da invaze edildiğı durumların değılendirilmesinde önemli katkı sağlar. Ayrıca DSA büyük ve hipervaskülerize meningoömlarda embolizasyon amacıyla da uygulanabilir. Tümörün besleyicileri endovasküler olarak kapatılarak yapılacak cerrahi girişimin süresini kısaltmakta ve peroperatif kan kaybını azaltmaktadır (91).

1.1.8. Tedavi

Meningioömlardaki geniş histopatolojik spektrum, nükleer ploemorfizm, mitotoik aktivite, nekroz, invazyon derecesi gibi değışkenlerle birlikte hasta yaşı, klinik özellikler, tümör lokalizasyonu ve büyüklüğü, ek hastalık hikayesi gibi birçok faktör değılendirilerek meningoömların tedavi seçeneklerine karar verilmektedir (92).

Asemptomatik olan ve insidental saptanan meningiom olguları sıklıkla yavaş büyüme paterni göstermekte ve yıllık büyüme oranı genelde 1 cm³'ü geçmemektedir (93). İleri yaş ve asemptomatik meningiom hastalarında “gözle ve bekle” seçeneği önerilmektedir (94). Ayrıca boyutları 3 cm’den küçük, ameliyat riski yüksek olan ileri yaş hastalarda ve ulaşılması zor yerleşimli meningiomlarda da kontrol görüntülemeler ile yakın takip önerilmektedir. Semptomatik olan veya takiplerinde tümör boyutlarında artış tespit edilen hastalarda tedavi süreci başlatılmalıdır. Meningiomların tedavisinde standart ve en etkili tedavi yöntemi cerrahi tedavi olmakla beraber ameliyatın yüksek risk taşıdığı olgularda radyasyon tedavisi önemli bir tedavi seçeneğidir (95).

Meningiomların primer tedavisi total tümör eksizyonunu amaçlayan cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavideki hedef, tümörün mümkün olduğunca rezeke edilip mevcut bası etkisinin ortadan kaldırılması ve rekürrensin en aza indirilmesidir. Cerrahi karar hastanın yaşı, klinik semptomları, preoperatif performans skoru ve yapılabilecek rezeksiyon miktarı değerlendirilerek verilmelidir. Cerrahi tedavi aynı zamanda histolojik bir teşhis imkanı sağlar (92). Güncel klavuzlar tümörün derecesi ve Simpson tarafından oluşturulan meningiom rezeksiyon miktarına bağlı olarak kademeli tedavi önermektedir. Avrupa Nöroonkoloji Derneği’nin 2016 klavuzunda meningiomların basamaklı tedavi önerisi Tablo 4’de gösterilmiştir (95).

Tablo 4. Meningiomlarda Cerrahi Sonrası Tedavi Yönetim Algoritması (Avrupa Nöroonkoloji Derneği 2016 Klavuzu) (95).

WHO GRADE	REZEKSİYON	ADJUVAN TEDAVİ	TAKİP
WHO Grade I	Simpson grade I-III	Gözlem	3 ay, 5 yıl boyunca yılda bir, sonra 2 yılda bir
	Simpson Grade IV-V	Radyocerrahi	
WHO Grade II	Simpson grade I-III	Gözlem veya Fraksiyone radyoterapi	3 ay, yılda iki kez 5 yıl, sonra yılda bir
	Simpson Grade IV-V	Fraksiyone radyoterapi	
WHO Grade III	Tüm simpson grade’leri	Fraksiyone radyoterapi (Ek deneysel tedaviler)	Her 3-6 ayda bir

Günümüzde meningiomların tedavisinde artık sadece tümörü çıkarmak yeterli görülmeyip, bununla birlikte hastanın yaşam kalitesinin de iyi düzeyde tutulması asıl hedef haline gelmiştir. Bazı çalışmalarda kafa kaidesi meningiom cerrahisi geçirmiş

hastalarda post operatif morbiditenin %86 ya kadar çıktığı ve sürekli bakım ihtiyacı olan hastaların azımsanmayacak oranda olduğu bildirilmiştir (96). Bu yönüyle değerlendirildiğinde kafa kaidesi yerleşimli ve büyük venöz sinüs infiltrasyonu olan 3 cm'den küçük meningiomlarda radyocerrahi ilk tedavi seçeneği olabilmektedir (97). Primer veya adjuvan radyoterapi sıklıkla meningioma total rezeksiyonunun mümkün olmadığı, kötü klinik tablo ve ek morbiditesi olan hastalarda, karmaşık morfolojiye sahip veya cerrahi erişimi zor bölgelere yerleşmiş meningiomlarda ön plana çıkmaktadır (95). Radyocerrahi, gelişen teknoloji ile kritik alanlara etkin dozun daha az yan etki ile uygulanmasını sağlayarak daha geniş kullanım alanı bulmaktadır.

Anterior kafa tabanı, olfaktör oluk, klivus ve optik sinir kılıfı meningiomlarında cerrahi tedavide saf endoskopik veya endoskop yardımcı cerrahiler de güvenli ve uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak tüm dünyada yaygınlaşmaktadır (98).

Meningiom tedavisinde birçok sistemik ajan araştırılmakla beraber başlangıç tedavisi olarak henüz kabul görmüş bir sistemik tedavi veya meningiomlar için kullanılan bir kemoterapi protokolü yoktur. Bu kapsamda en çok üzerinde çalışılmış kemoterapötik ajan hidroksiüredir, fakat çalışmalarda etkinliği henüz doğrulanmamıştır (99). Hormonal tedaviler (Progesteron antagonisti mifepiriston), somatostatin analogları (sandostatin) ve temozolamid ile ilgili çalışmalar yapılmış, fakat kayda değer bir sonuç elde edilememiştir (100-102). Bunlara karşın, Vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikör olan bevacizumab, rekürrent meningiomlu hastalarda kullanılabilecek en etkili sistemik tedavi yöntemi olarak literatürde yerini almıştır (103).

Son zamanlarda farklı tümörlerde kullanıma girmiş immünoterapi, meningiom hastaları için de bir tedavi alternatifi olabilme potansiyeli taşımaktadır. Meningiomlarda PD-L1 (Programlanmış ölüm- Ligand 1) reseptör aktivitesinin arttığı gösterildikten sonra immünoterapik ajanların (nivolumab-pembrolizumab) meningiomlarda kullanımı ile ilgili çalışmalar başlatılmış ve bu çalışmalar faz II seviyesinde halen devam etmektedir (104).

Meningiomlarda tedavinin temelini, hala total rezeksiyon, re-rezeksiyon ve radyoterapi oluşturmaktadır. Hormon reseptör antagonistleri, kemoterapi, spesifik reseptör blokerleri gibi ajanlarla yapılan çalışmalar umut vaat edici gibi dursa da

sadece nüks meningiomlarda bevacizumab etkin ve tolere edilebilir bir sistemik tedavi yöntemi gibi gözükmektedir. İmmünoterapilerle ilgili çalışmaların sonuçları merakla beklenmektedir.

1.1.9. Rekürrens ve Sağkalım

Meningiomlarda rekürrens, tümörün total rezeksiyonunun radyolojik olarak da gösterilmesine karşın tümörün tekrar ortaya çıkmasıdır. Nakasu ve arkadaşlarınca yapılan bir başka tanımlamada ise cerrahi sonrası nüksün yeni bir lezyon olarak ortaya çıkabileceği gibi ilk operasyondan geriye kalan tümör dokusunun büyümesi sonucu da oluşabileceği belirtilmiştir (105). Meningiomların rekürrens ve prognozunu belirleyen en önemli faktörler ameliyat sonrası tümörün rezeksiyon derecesi, grade, histopatolojik özellik, yerleşim yeri, hastanın yaşı ve postoperatif dönemde verilen radyasyonun dozu ve zamanlaması olarak belirtilebilir (99).

Ameliyat sonrası tümör rezeksiyon oranı, 1957 yılında Simpson tarafından tanımlanan ve halen meningiomların cerrahisinde en sık kullanılan sınıflandırma sistemi ile ifade edilmektedir (106) (Tablo 4).

Tablo 4. Simpson derecelendirme sistemi

GRADE	TANIMLAMA
1	Makroskopik gross total rezeksiyon+ dura, sinüs ve kemik rezeksiyonu
2	Makroskopik gross total rezeksiyon+ dural bağlantı koagülasyonu
3	Sadece makroskopik gross total rezeksiyon
4	Subtotal rezeksiyon
5	Biyopsi

Grade I meningiomlarda total rezeksiyon (simpson grade I-II-III) neticesinde prognoz oldukça iyi ve nüks etme şansı oldukça düşüktür. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %86-%100 civarındadır (107). Ancak total olarak rezeke edilemeyen grade I meningiomlarda nüks görülebilmektedir. Adjuvan radyoterapi, total rezeksiyondan sonra önerilmez. Subtotal rezeksiyonlarda ise büyüme paternleri oldukça yavaş olduğundan takip önerilmektedir.

Grade II meningiomlar için ortalama nüks süresi 2,4 yıl olarak belirtilmekle beraber 5 yılda %38-41, 15 yılda %46 nüks oranları da bildirilmiş, 15 yıllık sağ kalım oranı ise %57 olarak belirtilmiştir (108). Simpson grade 1 rezeksiyondan sonra adjuvan radyoterapinin tedavideki etkinliği, hangi modalite ve hangi dozda verileceği,

ameliyattan hemen sonra mı yoksa nüks re-rezeksiyonundan sonra mı verileceği konusunda hala net bir kanıya varılamamıştır. Bu konuyla ilgili ilk çok merkezli randomize çalışmalar yürütülmekte olup hala sonuçlanmamıştır (109).

Grade III meningiomlarda ise genel yaklaşım Simpson grade 1 rezeksiyon ve sonrasında radyoterapi verilmesi olmakla birlikte, total rezeksiyonun nüksü azalttığı, fakat komplikasyon oranını artırarak sağ kalımı kötü yönde etkilediğini belirten yayınlar da bulunmaktadır (110). Bu grupta rezeksiyon genişliğine bakılmaksızın radyoterapi endikasyonu vardır. Ortalama nüks oranı %80'lere ulaşırken, sağkalım 5 yılda %12-57 oranında bildirilmektedir (111). Gelişen genetik inceleme yöntemleri, çalışmalarda yapay zeka katkısının artması ve robotik cerrahi gibi yüksek teknoloji ürünlerinin kullanımının yaygınlaşması ile meningiomların yönetiminde farklı algoritmalar geliştirilerek rekürrens ve sağkalımda büyük ilerlemeler kat edileceği düşünülmektedir.

1.1.10. Multiple Meningiomlar

Meningiomların büyük kısmı benign, sporadik ve soliter tümörlerdir ve %90'ı intrakranial, bunlarında %90'ı genellikle supratentoryal yerleşimlidir (112). Multiple meningiom ise ilk defa Cushing tarafından “nörofibromatozis belirtileri olmayan bir hastada uzamsal olarak ayrılmış en az iki meningiom” olarak tanımlanmıştır (113). Tüm meningiomların yaklaşık %10'u (%1-%17) multiple olarak izlenmektedir (114). Soliter meningiomların patogenezi, doğal seyri ve yönetimi kapsamlı bir şekilde incelenmekte; bununla birlikte, multiple meningiomlarla ilgili bu çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bu lezyonların, soliter meningiomlardan farklı antiteler oluşturan, farklı etiyolojilere sahip heterojen bir grubu temsil ettiği düşünülmektedir.

Multiple meningiomlar ailesel, sporadik, NF 2 zemininde veya radyasyona bağlı olarak gelişebilmekle beraber etiyolojisi halen tartışmalıdır. Multiple meningiomların ortaya çıkmasıyla ilgili; bağımsız olarak ortaya çıktıkları veya tek klonal genişlemenin daha sonraki yayılımının bir sonucu olarak ortaya çıktıkları yönünde iki görüş vardır (115). NF 2 olan bireylerin %50'sinde meningiom izlenmekte ve bunların %30'u multiple görülmektedir (116). NF 2'nin yanısıra SMARCE 1 germline mutasyonlarının da multiple veya soliter meningiomların gelişmesine yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (117).

Aile öyküsü olmayan hastalarda sporadik soliter meningiom görüldüğü gibi sporadik multiple meningiom da görülebilir. Sporadik multipl meningiomlarda somatik NF2 mutasyonları görülürken, ailesel multiple meningiomlarda bu mutasyon görülmez. Ailesel multiple meningiom otozomal dominant özellikte olup Werner Sendromu ve Cowden Sendromu gibi birçok ailesel sendromda diğer soliter tümörlere eşlik edebilmektedir (118). Radyasyonun meningiom gelişimindeki rolü birçok çalışma ile bildirilmiş olmasına rağmen, gelişen meningiomların multiple olmasında radyasyonun etkisi tam manasıyla netleştirilememiştir. Multiple meningiom gelişiminde etyolojik oranlarla ilgili sınırlı kaynak bulunmaktadır. 2017’de yapılan bir çalışmada hastaların %74’ünün sporadik, %25’inin radyasyon kaynaklı ve %1’inin ailesel olduğu bildirilmiştir (119).

Geniş ölçekli çalışmalarda multiple meningiom ile soliter meningiom karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımında K/E oranının 3,5/1’e kadar yükseldiğini belirten yayınlar olmakla beraber, histolojik özellikler, ortalama başvuru yaşı, tümör boyutları, tümörün yerleşim yeri, büyüme hızı ve prognoz açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Multiple meningiomlu 133 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama başvuru yaşı 58, kadın cinsiyet oranı %78 olarak belirtilmiş, histolojik açıdan %83’ünün WHO grade I özellikte olduğu bildirilmiştir (119). Ancak, nüks ve malign transformasyon göz önünde tutularak multiple meningiomlarda daha sık ve uzun bir izlem süresi planlanması önerilmektedir (114, 119).

Multiple meningiomas, hastalığın semptomatik olup olmadığı, hangi lezyonun semptomdan sorumlu olduğu, hangi tedavi seçeneğinin uygulanacağı, tedaviye ne zaman başlanacağı ve insidental multiple meningiomasların nasıl yönetileceği ile ilgili özel yönetim zorlukları içermektedir. Bu konudaki literatür nispeten azdır. Yayınlanan makalelerin çoğu vaka raporları veya küçük vaka serileridir ve bu hastalığın en iyi yönetim şekline ilişkin bilgilerde henüz bir konsensus sağlanmamıştır. Yine de genel manada multiple meningiomas olan hastaların tedavi yönetimi soliter meningiomas olanlarla benzer olmakla beraber tedavi seçiminde fayda-zarar oranı iyi tespit edilmeli ve tedavi ona göre seçilmelidir. Temel tedavi yaklaşımları cerrahi, stereotaktik radyocerrahi ve tüm beyin radyoterapidir. Hâlihazırda multiple meningiom tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir kemoterapötik ajan bulunmamaktadır.

1.2. MN1 Geni

MN1 (meningioma 1, MGCR 1, MGCR) geni 53,48 kb büyüklüğünde 2 ekzonlu bir gen olup 22q12.1 bölgesinde bulunur. MN1 mRNA uzunluğu 7555 bp, proteini ise 1320 aminoasitten oluşmuş, 136 kDa ağırlığındadır. Tümör süpresör gen ailesi bünyesinde değerlendirilen MN1 geninde; N-terminal uç, nükleer lokalizasyon özelliği gösterirken, C-terminal bölgesi ubiquitin-proteazom yoluyla degradasyonda görev alır. Çoklu transkripsiyon aktive edici alanlar içerir (120).

MN1 geni ilk olarak meningiomalı bir hastada sporadik dengeli t(4;22) translokasyonunun kırık noktasında saptanmış ve kromozom 22'de meningioma tümör baskılayıcı geni olarak aday gösterilmiştir (121). MN1 geninin şimdiye kadar bildirilen temel işlevleri arasında tümör baskılanmasındaki olası rolüne ek olarak sarkom virüsü uzun terminal tekrarının transkripsiyon aktivitesini aktive ederek bir transkripsiyon faktörü olarak rol oynaması, EP300 ile etkileşim yoluyla RAR/RXR aracılı transkripsiyonu uyarması, CACCC açısından zengin bir konsensüs dizisi yoluyla IGFBP5 promotörünün transkripsiyonunu aktive eden transkripsiyonel ortak aktivatör ve onkoprotein görevi üstlenmesi, insan kraniyofasiyal ve beyin gelişiminde ve DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörleri PBX1 ve PKNOX1 ile etkileşim yoluyla transkripsiyonel düzenlemede rol oynaması olarak sayılabilir (122, 123). Transkripsiyon aktivatörü olarak MN1'in fonksiyonu RAR-RXR nükleer reseptörü ile sınırlı kalmayıp, osteoblastlarda vitamin D reseptörü aracılığıyla hücre çoğalmasını inhibe ettiği de gösterilmiştir (124). Ayrıca myeloproliferatif hastalıklarda t(12;22)'nin bozulmuş bir geni olarak rapor edilmiştir (125). t(12;22) translokasyonu sonucunda oluşan MN1-TEL füzyon geni Akut Miyeloid Lösemi (AML), Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Kronik Miyeloid Lösemi (KML) gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu çalışmalar geliştirilerek ilkel hematopoetik hücrelerin proliferasyonunu indükleyip miyeloid farklılaşmayı baskıladığı ve lösemi gelişmesinde bu mekanizma ile rol oynadığı bildirilmiştir (126). Başka bir çalışmada ise birden fazla normal doku (meme, kolon, özefagus, böbrek, karaciğer, rektum ve mide) ve kanserli dokuların (meme, beyin, kolon, özefagus, böbrek, karaciğer, akciğer, prostat, mide ve serviks) MN1 geni overekspresyonu açısından değerlendirmesi yapılmış, kolorektal kanserlerde MN1 geni overekspresyonu anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçla kolorektal kanserlerde MN1 geni

overekspresyonu, kısa sağ kalım ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (127). Gliomlarda yapılan bir çalışmada ise özellikle düşük grade’li gliomlarda MN1 geninin yüksek oranda eksprese olduğu görülmüş ve bu sonuç uzun sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (128). Özellikle MN1 C-terminalinde kesilmeler tespit edilen hastalarda tipik kraniyofasiyal nörogelişimsel bozukluklar bildirilmiş ve yarık damakla ilişkili olduğu belirtilmiştir (129). Bütün bu çalışmalara bakıldığında MN1 geninin birçok kanser türüyle ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmakla beraber, literatürde meningiomlarla MN1 geni arasındaki ilişkiyi araştıran sistematik bir çalışma yoktur.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 25.09.2020 tarih ve 414002 sayılı kararı ile onaylanmış ve Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı fonunca TF.21.24 proje numarasıyla desteklenmiştir.

2.1. Olgular

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında Ocak 2010- Mayıs 2022 tarihleri arasında opere edilen ve histopatolojik tanısı meningiom olan hastalar incelendi. Radyolojik görüntüleri, klinik ve patoloji bulguları arşivde eksik olan ve 16 yaşından küçük olan hastalar çalışmanın dışında tutuldu. Kayıtları ve takipleri düzenli olarak yapılmış 170 meningiom hastası tespit edildi. 170 hasta içerisinde multiple meningiomlu 25 hasta, atipik meningiomlu toplam 22 hasta saptanabildi. Atipik meningiomlu 22 hastadan 3'ü multiple meningiom özelliği gösterdiğinden bu hastalar multiple meningiom hasta listesinde değerlendirildi. Sonuç olarak 25 multiple meningiom, 19 atipik meningiom ve geriye kalan hastalardan randomize seçilmiş 25 tipik meningiom (WHO grade 1) hastası olmak üzere toplam 69 hasta çalışmaya dahil edildi.

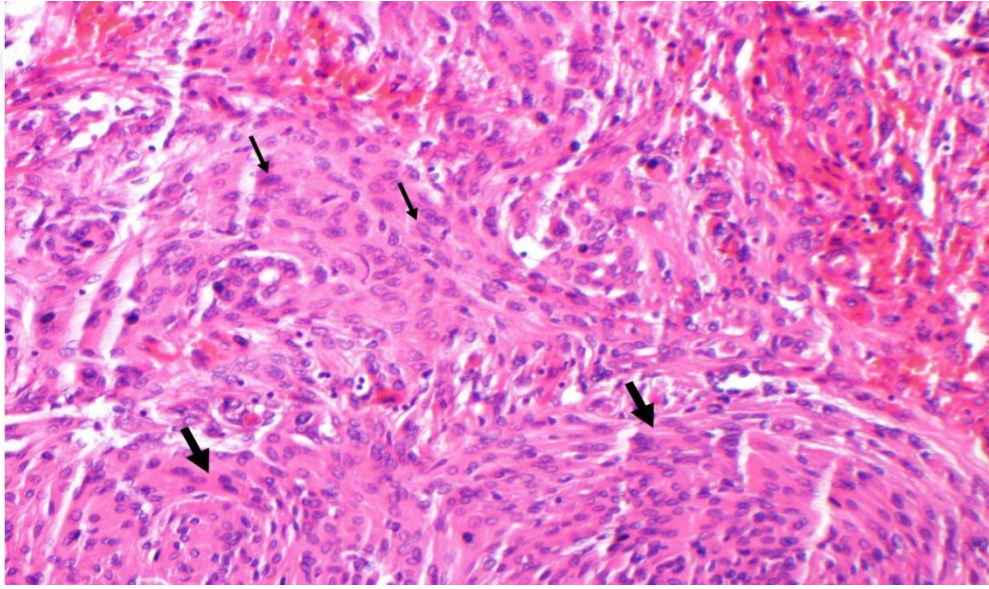
Multiple meningiom, atipik ve tipik meningiomlu hastalardan oluşan 3 grup; MN1 geni over ekspresyon düzeyi, yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri ve büyüklüğü, epileptik nöbet, soliter veya multiple olma durumu ve tümörün histopatolojik derecesi yönleriyle incelendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamızda, meningiomların standart tedavisi dışında hastalara ek herhangi bir işlem yapılmadı.

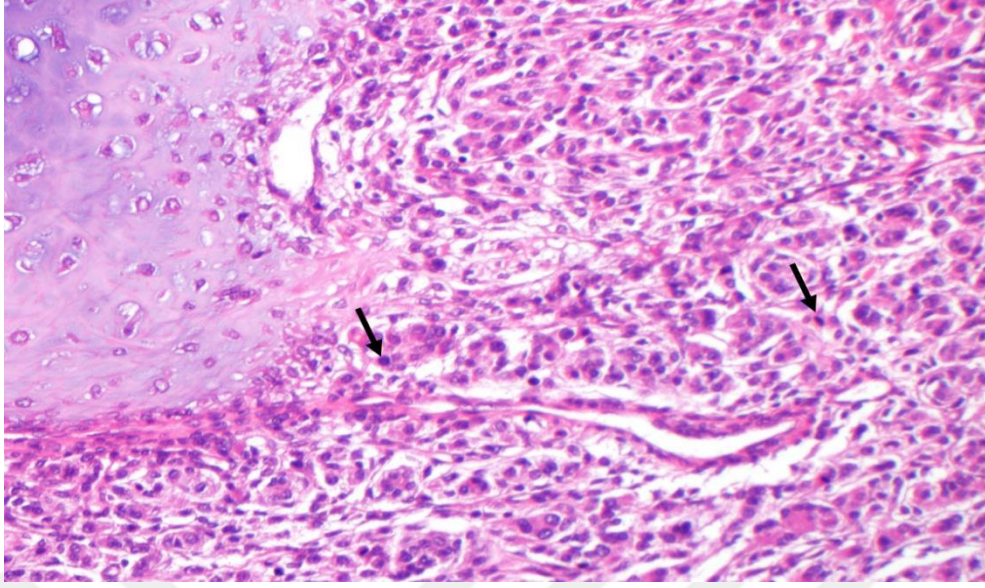
2.2. İmmunohistokimyasal Yöntem

Anabilim Dalımız tarafından ameliyat ile alınıp Patoloji Anabilim Dalı arşivinde saklanan, çalışma için seçilen hastalara ait uygun parafin bloklardan 4 µm'lik kesitler alındı. Kesitler deparafinize edildi ve Etilen Diamin Tetraasetik Asit (EDTA) içerisinde, 20 dakika boyunca mikrodalga fırında işlem görerek antijen açığa çıkarma prosedürü uygulandı. Doku mikrodizilerinin immünohistokimyasal boyaması, EnVision™ + Dual Link System kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda

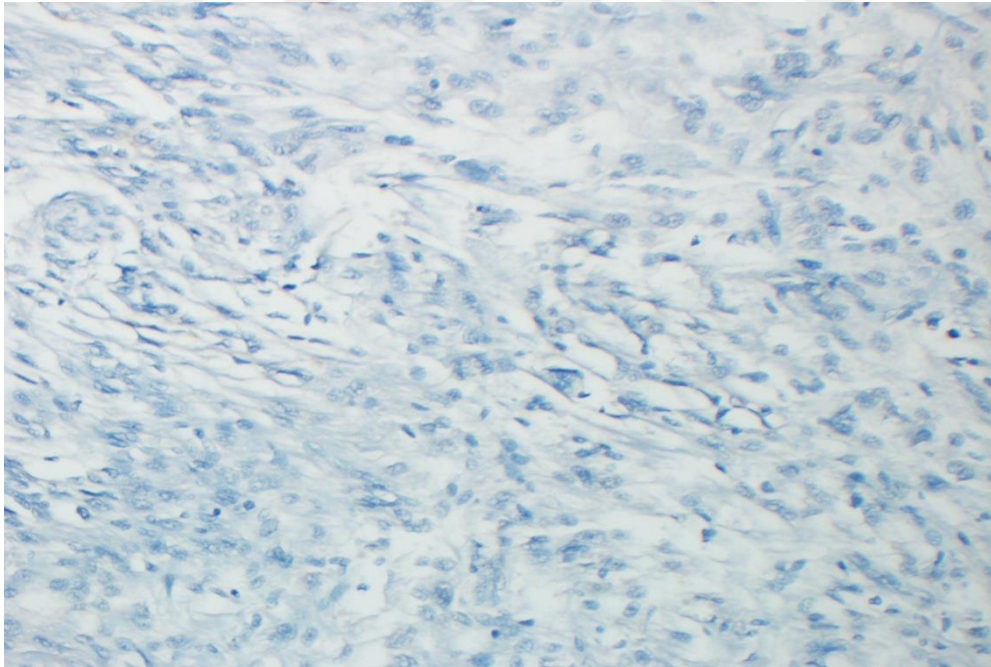
MN1 antikorunu (Katalog numarası: sc-390869; 1:100; Santa Cruz, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. MN1 antikorunun özgüllüğünü belirlemek için seri seyreltme testleri yapıldı ve optimum boyanma seyrelti oranı seçildi. Preperatlar bir patoloji uzmanı tarafından MN1 overekspresyon skoru açısından değerlendirildi. Boyanmanın <%5 olduğu olgular skor 0, %5 - %50 oranında boyanmanın olduğu olgular 1, >%50 boyanmanın olduğu olgular ise 2 olarak skorlandı (127). Doku örneklerinde meningiomların histopatolojik alt tiplerinin belirlenmesinde WHO 2016 sınıflandırılması kullanıldı. Çalışmamızda yer alan hastalara ait patoloji örnekleri ve MN1 overekspresyon skorlama görüntüleri Şekil 3, 4, 5, 6 ve 7’de gösterilmiştir.



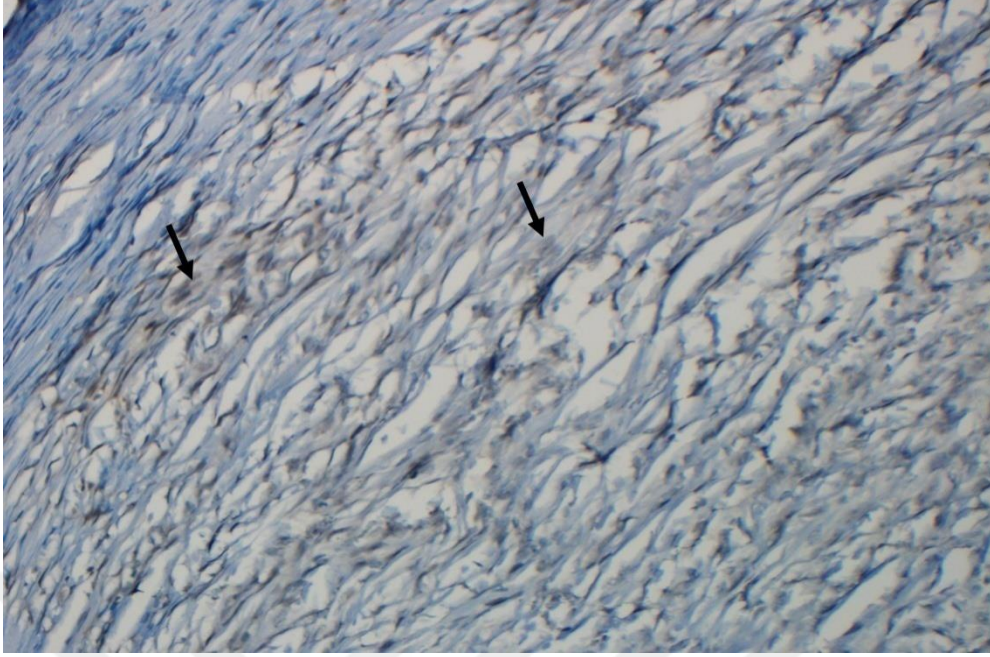
Şekil 3. Tipik meningiom mikroskopik görüntüsü (Hematoksilen-Eozin (H&E) x 200); hücreler genellikle yuvarlak üniform çekirdekli eozinofilik sitoplazmalı, hücre sınırları belirsiz sinsityal hücrelerdir (İnce oklar). Bazı alanlarda hücreler hafif iğsi şekil alabilir ve bu alanlarda meningotelyal whorl (kıvrım) yapıları oluşturabilir (Kalın oklar). Tipik meningiomalarda hücresel anaplazi ve mitotik aktivitede artış beklenmez.



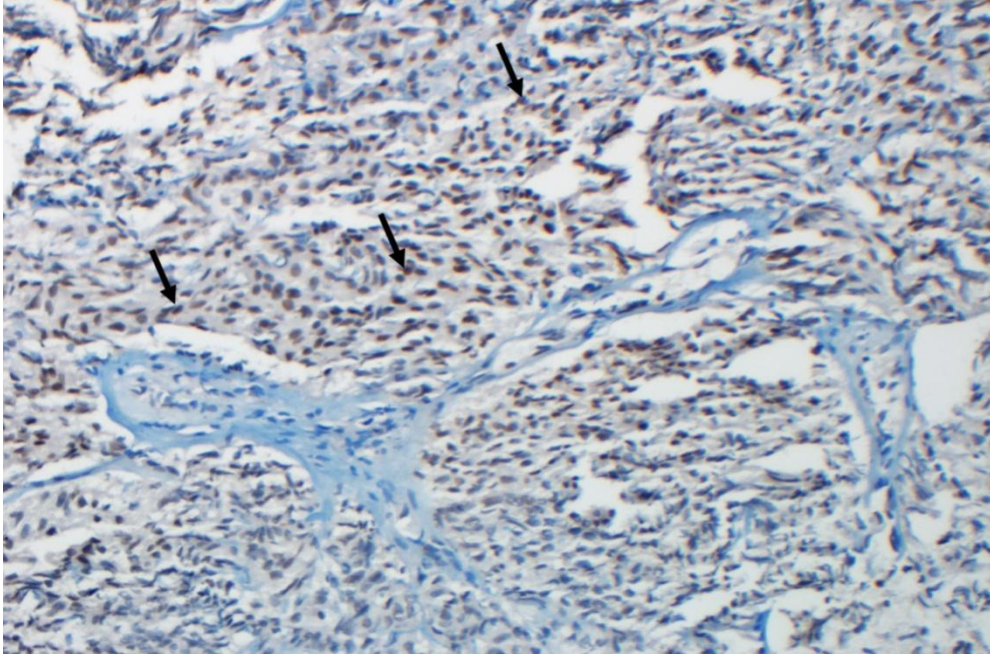
Şekil 4. Atipik meningioma mikroskopik görüntüsü (H&E X 200); tipik meningiomalara kıyasla daha sellüler vemeningeal paternin kaybı söz konusudur. Hücreler daha hiperkromatik nükleusa sahiptir ve belirgin mitotik aktivite artışı mevcuttur (oklar).



Şekil 5. MN1 overekspresyonu Skor 0; MN1 ekspresyonu hiç yok veya $<5\%$.



Şekil 6. MN1 overekspresyonu Skor 1; tümör hücrelerinin %50'sinden azında, zayıf sitoplazmik MN1 ekspresyonu görülmektedir (oklar).



Şekil 7. MN1 overekspresyonu Skor 2; tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında, güçlü nükleer ve sitoplazmik MN1 ekspresyonu görülmektedir (oklar).

2.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 22 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Verinin tanımlayıcı istatistikleri, sürekli verilerde normal dağılım gösteren değişkenler için Ortalama $\pm$ Standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler için [medyan (minimum - maksimum)] olarak belirtildi. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Normal dağılan, sürekli veri için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Tek Yönlü ANOVA ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için post-hoc Bonferroni testi, normal dağılmayan veride Kruskal Wallis testi ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için post-hoc Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

3. BULGULAR

3.1. Cinsiyet ve MN1 geni overekspresyonu

Çalışmaya dâhil edilen 69 hastadan 49 (%71)'u kadın, 20 (%29)'si erkekti. Atipik grubu 9 K ve 10 E, tipik grubu 21 K ve 4 E, multiple meningiom grubunu ise 19 K ve 6 E oluşturunuyordu. MN1 geni overekspresyonu skoru açısından 49 K'dan 20'si skor 0, 18'i skor 1 ve 11'i skor 2 özelliği gösterirken; 20 E'ten 4'ü skor 0, 8'i skor 1 ve 8'i skor 2 özelliği gösterdi. MN1 geni ekspresyonu kadın cinsiyette anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,023$). Atipik, tipik ve multiple meningiom gruplarındaki cinsiyet dağılımı ve MN1 ekspresyon skorları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Gruplar arası cinsiyet dağılımına göre MN1 geni overekspresyon durumu

Grup	MN1 Overekspresyon Skoru						Toplam	
	Skor 0		Skor 1		Skor 2			
	K	E	K	E	K	E	K	E
Atipik	5	3	3	3	1	4	9(%47,4)	10(%52,6)
Tipik	7	0	11	3	3	1	21(%84)	4(%16)
Multiple	8	1	4	2	7	3	19(%76)	6(%24)
Toplam	20	4	18	8	11	8	49(%71)	20(%29)

3.2. Hasta yaşı ve MN1 geni overekspresyonu

Hastaların median yaş ortalaması 58 (23-93) olarak değerlendirildi. Yaş ortalaması atipik grupta 59 (30-60), tipik grupta 57 (29-74) ve multiple meningiom grubunda ise 51 (23-74) olarak izlendi (Tablo 6). Hasta yaşı ve MN1 geni ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,193$).

3.3. Tümör büyüklüğü ve MN1 geni overekspresyonu

Hastaların tümör büyüklüğü median ortalaması 30x42 mm olarak değerlendirildi. Gruplardaki tümör büyüklüğü ortalaması değerlendirildiğinde; atipik grupta 42x48 mm (24x28- 74x79), tipik grupta 36x40 mm (5x10- 63x66) ve multiple meningiom grubunda ise 35x38 mm (11x15- 45x63) olarak bulundu (Tablo 6). Tümör büyüklüğü ve MN1 geni ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0,131$).

Tablo 6. Hastaların yaş ve tümör büyüklüğü verileri

	Grup	Yaş	Tümör Büyüklüğü (mm)
Atipik (n:19)	Median	60	37x41
	Minimum	30	24x28
	Maximum	93	74x79
	Ortalama	59,42	42x48
Tipik (n:25)	Median	58	32x36
	Minimum	29	5x10
	Maximum	74	63x66
	Ortalama	57,08	36x40
Multiple (n:25)	Median	53	33x37
	Minimum	23	11x15
	Maximum	74	65x45
	Ortalama	51,92	35x38
Total (n:69)	Median	58	30x42 mm
	Minimum	23	5x10
	Maximum	93	74x79
	Ortalama	55,86	38x41

3.4. Tümörün Yerleşim Yeri ve MN1 geni overekspresyonu

Yerleşim yeri açısından değerlendirildiğinde 3 grupta da en sık konveksite meningiomları gözlenirken ikinci sıklıkta parasagittal lokalizasyon izlendi. 69 hastanın 30'u konveksite, 18'i parasagittal, 6'sı sfenoid kanat, 3'ü olfaktör oluk, 4'ü kafa tabanı, 7'si posterior fossa ve 1'i foramen magnum yerleşimliydi (Tablo 7). Multiple meningiomlu hastaların 1'inde 4 tümör, 4'ünde ise 3 adet tümör bulunmaktaydı, geriye kalan 20 hastada ise 2 meningiom vardı. Multiple meningiomlarda opere edilmeyen diğer tümör(ler) de genellikle konveksite yerleşimi gözlenirken 2'si frontobazal, 3'ü serebellar ve 3'ü de spinal yerleşimliydi.

MN1 geni overekspresyonu skoru açısından atipik grupta konveksite yerleşimli 10 tümörün 5'i skor 0, 2'si skor 1 ve 3'ü skor 2 özelliği; parasagittal yerleşimli 5 tümörün 2'si skor 0, 3'ü skor 1 özelliği; sfenoid kanat yerleşimli 3 tümörün 2'si skor 1 ve 1'i skor 2 özelliği gösterdi. Tipik grupta konveksite yerleşimli 12 tümörün 3'ü skor 0, 6'sı skor 1 ve 3'ü skor 2 özelliği; parasagittal yerleşimli 6 tümörün 1'i skor 0, 4'ü skor 1, 1'i skor 2 özelliği; sfenoid kanat yerleşimli tek tümör skor 1 özelliği gösterdi. Multiple meningiom grubunda ise konveksite yerleşimli 8 tümörün 3'ü skor 0, 4'ü skor 1 ve 1'i skor 2 özelliği; parasagittal yerleşimli 7 tümörün 3'ü skor 0, 1'i skor 1 ve 3'ü skor 2 özelliği; sfenoid kanat yerleşimli 2 tümörün 1'i skor 1 ve 1'i skor

2 özelliği gösterdi (Tablo 8). Hastaların tümör yerleşim yerleri ve MN1 geni ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,247$).

Tablo 7. Hastaların tümör lokalizasyonları

YERLEŞİM YERİ	Atipik		Tipik		Multiple		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Konveksite	10	53	12	48	8	32	30	43
Parasagittal	5	26	6	24	7	28	18	26
Sfenoid Kanat	3	16	1	4	2	8	6	8,7
Olfaktor Oluk	1	5	1	4	1	4	3	4,3
Kafa Tabanı	-	-	2	8	2	8	4	5,8
Posterior Fossa	-	-	3	12	4	16	7	10
Foramen Magnum	-	-	-	-	1	4	1	1,4
Toplam	19	100	25	100	25	100	69	100

Tablo 8. Sık görülen tümör lokalizasyonları ve MN1 ekspresyon özelliği

Grup / Yerleşim	MN1 Overekspresyon Skoru								
	Skor 0			Skor 1			Skor 2		
	Konv.	Para.	Sfen.	Konv.	Para.	Sfen.	Konv.	Para.	Sfen.
Atipik	5	2	-	2	3	2	3	-	1
Tipik	3	1	-	6	4	1	3	1	-
Multiple	3	3	-	4	1	1	1	3	1
Toplam	11	6	-	12	8	4	7	4	2

(Konv. : Konveksite, Para. : Parasagittal, Sfen. : Sfenoid kanat)

3.5. Nöbet ve MN1 geni overekspresyonu

Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın klinik prezentasyonları nöbet açısından değerlendirildiğinde, atipik grupta 5, tipik grupta 2 ve multiple meningiom grubunda 2 hasta olmak üzere toplam 9 (%13) hastada nöbet izlendi (Tablo 9). Bu hastaların hepsinde tümör, konveksite veya parasagittal yerleşimli idi. MN1 geni ekspresyon skoru açısından nöbet geçiren 9 hastadan 3'ü skor 0, 4'ü skor 1 ve 2'si skor 2 özelliği gösterdi. Gruplar açısından yapılan değerlendirmede atipik grupta nöbet kliniği olan 5 hastanın MN1 ekspresyon skorlaması 2'si skor 0, 2'si skor 1 ve 1'i skor 2 olarak görüldü. Tipik grupta nöbet kliniği olan 2 hastadan biri skor 1, diğeri skor 0 iken multiple meningiom grubunda nöbet kliniği olan 2 hastadan biri skor 2, diğeri skor 0 ekspresyon özelliği gösterdi.). Bu veriler değerlendirildiğinde nöbetle MN1 geni ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,161$).

Tablo 9. Hastalarda epilepsi gelişme oranları

		Atipik	Tipik	Multiple	Toplam
NÖBET	YOK	n	14	23	23
		%	73,7%	92,0%	92,0%
	VAR	n	5	2	2
		%	26,3%	8,0%	8,0%
	Toplam	n	19	25	25
		%	100,0%	100,0%	100,0%

3.6. Tümör derecesi ve MN1 geni overekspresyonu

Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın 22'si WHO grade II, 47'si WHO grade I patolojik özellikleri taşımaktaydı. WHO grade I hastaların tipik meningiom grubunda en fazla transizyonel histopatolojik alt tip gözlenirken multiple meningiom grubundaki hastalarda en fazla psömmomatöz alt tip gözlemlendi. WHO grade II olan 22 hastanın MN1 ekspresyon özelliklerine bakıldığında 8'i skor 2, 5'i skor 1 ve 9'u skor 0 ekspresyon özelliklerine sahipti. WHO grade I 47 hastanın ise 10'u skor 2, 20'si skor 1 ve 17'si skor 0 ekspresyon özellikleri taşımaktaydı (Tablo 10). Hastaların tümör derecesi ve MN1 geni ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0,252$).

Tablo 10.WHO grade I ve II tümörlerde MN1 geni overekspresyon skorları

	MN1 Geni Overekspresyonu			Toplam
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	
WHO grade I	17 (36,17)	20 (%42,56)	10 (%21,27)	47 (%68,12)
WHO grade II	9 (%40,9)	5 (%22,74)	8 (%36,36)	22 (%31,88)
Toplam	26 (%37,68)	25 (%36,23)	18 (26,09)	69 (%100)

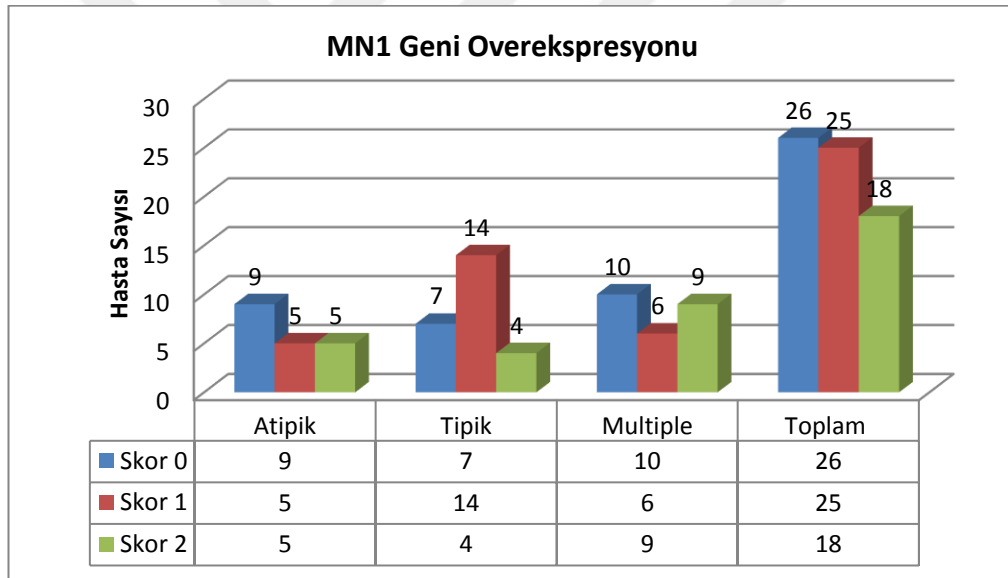
3.7. Soliter-Multiple Meningiom ve MN1 geni overekspresyonu

Çalışmaya dahil edilen 69 meningiom olgusu immünohistokimyasal olarak MN1geni overekspresyonu açısından skorlandığında; 26'sının skor 0, 25'inin skor 1 ve 18'inin skor 2 özelliklerine göre boyandığı görüldü. Tümörün soliter olarak izlendiği 44 hastanın MN1 geni ekspresyon özelliklerine bakıldığında 9'u skor 2, 19'u skor 1 ve 16'sı skor 0 özellikleri göstermekteydi (Tablo 11). Hasta grupları MN1 geni overekspresyonu skoru açısından değerlendirildiğinde ise; atipik grupta 5'i skor 2, 5'i skor 1 ve 9'unun skor 0 özelliklerine sahip olduğu görüldü. Tipik grupta 4'ü skor 2,

14'ü skor 1 ve 7'si skor 0 özellikleri göstermekteydi. Multiple meningiomlar grubunda ise hastaların 9'u skor 2, 6'sı skor 1 ve 10'u skor 0 özellikleri taşımaktaydı (Şekil 8). Tüm bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde meningiomların soliter-multiple izlenmesi ile MN1 geni ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,247$).

Tablo 11. Soliter ve multiple meningiomlu hastaların MN1 geni ekspresyon oranları

	MN1 Geni Overekspresyonu			Toplam
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	
Soliter	16 (36,36)	19 (%43,18)	9 (%20,46)	44 (%63,77)
Multiple	10 (%40,0)	6 (%24,0)	9 (%36,0)	25 (%36,23)
Toplam	26 (%36,36)	25 (%36,23)	18 (26,09)	69 (%100)



Şekil 8. Hasta gruplarının MN1 geni overekspresyon oranları

4. TARTIŞMA

Meningiomların, yapılan araştırmalar ile histopatolojik ve moleküler özelliklerinin ayrıntılandırılması, etiyolojik ve patofizyolojik olarak daha iyi anlaşılması; predispozan ve risk faktörlerinin belirlenmesinde ve tedavisinin planlanması ile etkinliğinde önemli gelişmeler sağlayacaktır. Bu kapsamda yapılan birçok çalışmada çeşitli etiyolojik faktörler öne sürülmüş, birçok genetik değişikliğin meningiom gelişmesinde ve progresyonundaki etkisi araştırılmıştır. Bu araştırmalar ışığında meningiomların komplike genetik alt yapıları tanımlanarak, klinik seyri ve nüks riskinin tümörün moleküler profili ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Bu bağlamda, son zamanlarda farklı malignitelerle ilişkisi araştırılan MN1 geninin, meningiomların moleküler profil ve genetik altyapı çalışmalarında önemli olacağını düşünüyoruz.

Kromozom 22’de meningiom tümör baskılayıcı geni olarak değerlendirilen MN1 geni, ilk defa meningiomlu bir hastada tespit edilmiş ve sporadik dengeli t(4;22) translokasyonunun kırık noktasında saptanmıştır (124). Daha sonra t(12;22) translokasyonu sonucunda MN1’in transkripsiyon faktörü olan TEL ile birleşmesi sonucu oluşan MN1-TEL füzyon geni gösterilmiş, bu genin miyeloproliferatif hastalıklar ve özellikle akut myeloid lösemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (130). MN1-TEL’in, TEL proteininin fonksiyonunu değiştirerek, transkripsiyon baskılayıcısı iken transkripsiyon aktivatörüne dönüştürdüğü izlenmiş ve bu yolla hematopoetik öncü hücrelerin farklılaşmasını engelleyerek ve hücrelerin kendilerini yenileme kapasitesini arttırarak lösemi gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (133). MN1 geninin osteoblastik hücrelerde 1,25-(OH)2D3’ün yeni bir transkripsiyonel hedefi olduğu ve 1,25-(OH)2D3’ün bir transkripsiyonel mekanizma yoluyla mRNA’nın ekspresyonunu doğrudan düzenlediği bildirilmiştir (123). Yarık damak gelişiminde ve kraniofasial nörogelişimsel bozukluklarda etkisi olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (129). MN1 geninin kolorektal kanserlerde kötü prognoz belirteci ve özellikle düşük grade’li gliomlarda uzun sağ kalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir (127, 128). Gliomlar, lösemi ve kolon kanserlerinde etkileri araştırılan MN1 geni için meningiom ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bildirilmiştir (124). Yapılan bazı çalışmalarda tiroid kanseri, lösemi ve meningiom birlikteliği bildirilmiş, bu patolojiler

arasında ortak genetik değişiklik görölme olasılığı açısından MN1 geni incelenmiştir (131, 132). Bu çalışmalarda MN1 geninin rolü net olarak ortaya konulmamakla birlikte meningiom gelişimindeki rolünün de nasıl olduğuna dair net bir bilgi belirtilmemiştir. Bununla beraber, farklı kanserlerde ortak genetik değişiklik olarak MN1 geninin araştırılması ile ilgili bu çalışmalar, MN1 geninin meningiomların gelişmesinde ve multiple olmasında bir etkisinin olup olmadığı düşüncesiyle çalışmamıza yön vermiştir.

Multiple meningiom etiyolojisi halen tartışmalı olmakla beraber ailesel, sporadik veya NF 2 zemininde gelişebileceği bildirilmiştir. Meningiomların multiple olması ile ilgili; bağımsız olarak ortaya çıktıkları veya tek klonal genişlemenin daha sonraki yayılımının bir sonucu olarak ortaya çıktıkları yönünde görüşler bildirilmiştir (115). Klonal tümör hücrelerinin BOS yoluyla yayıldığını öne süren görüşler, nadir de olsa ekstrakranial meningiomların rapor edilmesi sonucuyla ilişkili olarak destek görmemiştir (134). Daha makul kabul edilen bir görüşte ise multiple meningiomların, durada meydana gelen genetik değişikliklerin etkisi ile tümör gelişimine neden olan lokal onkojenik faktörlerin, birden çok odakta ve farklı lokalizasyonlarda ortaya çıkması sonucu geliştiği yönündedir (135). Tüm bu görüşlere rağmen multiple meningiom oluşumunun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Radyasyonun dural genetik yapıyı değiştirerek meningiom gelişiminde etkili olduğu görüşü birçok çalışma ile bildirilmiş olsa da, gelişen meningiomların multiple olmasında radyasyonun etkisi tam manasıyla netleştirilmemiştir (135).

Biz de bu çalışma ile meningiomlarda MN1 geni overekspresyonunu değerlendirerek, MN1 geninin multiple meningiom gelişiminde rolü olup olmadığını araştırdık ve MN1 geni overekspresyonu ile meningiomların grade'leri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Çalışmamızda değerlendirilmeye alınan 170 hastanın 25'inde multiple meningiom izlendi. Literatürde meningiomların multiple görölme oranı vaka serilerinde farklı oranlarda belirtilmekle beraber yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir (114). Literatürle benzer olarak multiple meningiom oranı çalışmamızda %14,7 olarak görüldü.

Çalışmamızda 69 meningiom hastasında literatürle uyumlu olarak kadın cinsiyet baskınlığı izlendi (10, 11). Bu durum atipik meningiom grubunda belirgin

değilken, hastaların randomize seçildiği tipik meningiom grubunda %84, multiple meningiom grubunda ise %76 olarak değerlendirildi. Cinsiyet farklılığı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde MN1 geni overekspresyonu kadın cinsiyette anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,023$). MN1 geninin diğer kanser türleriyle ilişkisini araştıran çalışmalarda overekspresyon açısından cinsiyet arası farklılık bildirilmemiştir (114, 127, 128). Bu sonuç çalışmamızın en önemli verilerinden biri olup literatürde benzer bir sonuç rapor edilmemiştir. Kadın cinsiyette meningiom gelişme riskinin daha yüksek olmasında MN1 geni overekspresyonunun rolünün olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamız, bu konuda yapılacak çalışmalar için öncü niteliği taşımaktadır.

Multiple meningiomla ilgili yapılan çalışmalarda yaş, tümör büyüklüğü ve tümörün yerleşim yeriyle meningiomların multiple olması arasında korelasyon gözlenmemiştir (115, 134, 135). Çalışmamızda da yaşın ve tümör büyüklüğünün hem gruplar arasında, hem MN1 geni overekspresyonunda, hem de meningiomların multiple görülmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı izlendi ($p>0,05$). Çalışmamızda meningiomların yerleşim yeri özellikleriyle meningiomların multiple olması arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi. Ayrıca meningiomların yerleşim yeri özelliklerine göre MN1 geni overekspresyonu açısından da anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,247$).

Literatürde meningiomlarda nöbet görülme oranı %10-50 arasında bildirilmektedir (136). Çalışmamızdaki hastalara klinik semptomlar açısından bakıldığında 69 hastanın 9 (%13)'unda nöbet şikayeti izlendi. Nöbet görülen hastaların MN1 ekspresyon skoru değerlendirildiğinde; hastaların 3'ü skor 0, 4'ü skor 1 ve 2'si skor 2 özelliği gösterdi. Bütün olgular incelendiğinde ve tüm gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında MN1 ekspresyon oranı ile nöbet kliniği arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,161$).

Multiple meningiom grubunda yer alan 3 atipik grade 2 patolojili hastanın 3'ü de skor 2 MN1 ekspresyon özelliği gösterirken, atipik gruptaki grade 2 patolojiye sahip 19 hastadan 5'i skor 2, 5'i skor 1 ekspresyon özelliği gösterdi. Başka bir ifadeyle 69 hastadan grade 2 patolojiye sahip 22 hastanın %59'unda %5 ile %100 arasında MN1 geni ekspresyonu izlendi. Bu oran grade 1 patolojili 47 hastada ise %63 olarak görüldü. Bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde meningiomların histopatolojik grade'leri ile MN1 geni ekspresyon oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamız, meningiomların histopatolojik grade'lerinde MN1 geni ekspresyonunu değerlendiren literatürdeki ilk çalışma niteliği taşımaktadır. Ayrıca multiple meningiomların sadece 3'ünün grade 2 patolojiye sahip olması yüksek grade'in, literatürde de daha önce belirtildiği üzere, meningiomların multiple görülmesiyle bir ilişkisi olmadığını göstermektedir (114).

Soliter meningiomlu 44 hastanın 28 (%63)'inde %5 ile %100 oranları arasında MN1 gen ekspresyonu görülürken, bu sayı multiple meningiomlu 25 hastada 15 (%60) olarak izlendi. Bu veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında MN1 geni ekspresyonu ile meningiomların multiple izlenmesi arasında bir korelasyon görülmedi. Ayrıca multiple, tipik ve atipik meningiom hasta gruplarının MN1 geni overekspresyonu verilerinin (Şekil 8) istatistiksel analizinde de anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,247$).

Çalışmamızda yer alan 69 meningiom hastası MN1 geni ekspresyon düzeyi açısından değerlendirildiğinde, 26 (%37,7)'sının skor 0, 25 (%36,2)'inin skor 1 ve 18 (26,1)'inin skor 2 özellikleri taşıdığı görüldü. Her ne kadar verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde hasta grupları ve MN1 geni ekspresyonu arasında korelasyon görülmemiş olsa da çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların %62,3'ünde immünohistokimyasal olarak tümör dokusunda %5 ile %100 arasında değişen oranlarda MN1 geni ekspresyonu gözlenmesi, meningiom gelişiminde MN1 geninin rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Tümör süpresör geni olarak değerlendirilen MN1 geninin osteoblastların farklılaşması sırasında ekspresyonun arttığı ve bu hücrelerin çoğalmasında, farklılaşmasında ve diğer işlevlerinde önemli rol oynadığı bildirilmiş, özellikle kafatası ve yüz şeklinin gelişiminde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir (137). MN1 genindeki bozukluk sonucu oluşan mutant MN1 proteini, transkripsiyon faktörleriyle bağlanmayı engelleyip hedef genlerin düzensizliğine sebep olmaktadır (129). Bu veriler doğrultusunda birçok kanser türünde rolü araştırılan MN1 geninin yukarıda belirttiğimiz özellikleriyle veya henüz keşfedilmemiş başka etkileriyle meningiom gelişiminde ve/veya meningiomların multiple izlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak farklı çalışmalarla bu sonucumuz desteklenmelidir.

Sonuç olarak; kadın cinsiyette MN1 geni overekspresyonunun anlamlı olarak fazla bulunması çalışmamızın önemli sonuçlarından biri olup, kadın cinsiyette

meningiom gelişiminde MN1 geni overekspresyonunun rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Multiple ve soliter meningiom olgularının tümör dokusunda MN1 geni overekspresyonu skoru düzeyi değerlendirildiğinde, meningiomların multiple olup olmamasında MN1 geninin rolü ile ilgili anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca hasta yaşı, tümörün yerleşim yeri, büyüklüğü, nöbet gelişimi ve histopatolojik alt tipler arasında da MN1 geni overekspresyonu ile ilgili anlamlı bir ilişki görülmedi.

Çalışmamızdaki hastaların %62,3'ünde immünohistokimyasal olarak tümör dokusunda %5 ile %100 arasında değişen oranlarda MN1 geni ekspresyonu gözlenmesi, meningiom gelişiminde ve/veya meningiomların multiple izlenmesinde MN1 geninin rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Bu konuda yapılacak farklı çalışmaların, MN1 geninin meningiomların patogeneziindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına ve bununla ilişkili olarak hastalığın yönetiminde farklı algoritmalar geliştirilmesiyle hastalığın seyri ile tedavi sürecinde yeni gelişmelere yardımcı olacağını düşünüyoruz.

5. KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology* 2020; 22 (1): 1-96.
2. Nahser HC, Grote W, Löhr E. Multiple meningiomas. Clinical and computed tomographic observations. *Neuroradiology* 1981; 21 (5): 259-263.
3. Kaynar MY AB. Meningiomlar. Korfalı E ZM, editor. *Temel Norosirurji*. 2. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği 2010: 1133-48.
4. Carella C, Bonten J, Sirma S. MN1 overexpression is an important step in the development of inv(16) AML. *Leukemia* 2007; 21 (8):1679–1690.
5. Al-Rodhan NR, Laws ER. Meningioma: a historical study of the tumor and its surgical management. *Neurosurgery* 1990; 26: 832-46.
6. Cushing H. The Meningiomas (dural endotheliomas): The source and favored seats of origin. *Brain* 1922; 45: 282-316.
7. Durante F. Contribution to endocranil surgery. *Lancet*. 1887; 2: 654-655.
8. Al-Mefty O, Holoubi A, Rifai A. Microsurgical removal of suprasellar meningiomas. *Neurosurgery* 1985; 16 (3): 364-372.
9. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncology* 2018; 20 (4): 1-86.
10. Cea-Soriano L, Wallander MA, Rodríguez LA. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiol* 2012; 39 (1): 27-34.
11. Mubeen B, Makhdoomi R, Nayil K, Rafiq D, Kirmani A, Salim O, et al. Clinicopathological characteristics of meningiomas: Experience from a tertiary care hospital in the Kashmir Valley. *Asian J Neurosurgery* 2019; 14 (1): 41-46.

12. Ravindranath K, Vasudevan MC, Pande A, Symss N. Management of pediatric intracranial meningiomas: an analysis of 31 cases and review of literature. *Childs Nerv Syst* 2013; 29 (4): 573-582.
13. Grossbach AJ, Mahaney KB, Menezes AH. Pediatric meningiomas: 65-year experience at a single institution. *J Neurosurgery: Pediatrics* 2017; 20 (1): 42-50.
14. Annegers JF, Laws ER Jr, Kurland LT, Grabow JD. Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery* 1979; 4 (3): 203-6.
15. Modan B, Baidatz D, Mart H, Steinitz R, Levin SG. Radiation-induced head and neck tumours. *Lancet* 1974; 1 (7852): 277-279.
16. Ron E, Modan B, Boice Jr JD, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *New Eng J Med* 1988; 319 (16): 1033-1039.
17. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, Sumida M, Kurisu K, Oki S, et al. High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiation Res* 1999; 40 (1): 49-57.
18. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ. Radiation-induced Meningiomas: clinical, pathological, cytokinetic and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg* 2004; 100(6): 1002-1013.
19. Tetradis S, White SC, Service SK. Dental x-rays and risk of meningioma; the jury is still out. *Journal of Evidence Based Dental Practice* 2012; 12(3): 174-177.
20. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (14): 2328-2332.
21. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the

British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (36): 5287-5292

22. Bowers DC, Nathan PC, Constine L, Woodman C, Bhatia S, Keller K, Bashore L. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (8): 321-328.
23. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neuro Oncology* 2010; 99(3): 307-314.
24. Baumgartner JE, Sorenson JM. Meningioma in the pediatric population. *J Neuro Oncology* 1996; 29 (3): 223-228.
25. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Family and personal medical history and risk of meningioma. *J Neurosurg* 2011; 115 (6): 1072-1077.
26. Michelson JJ, New PF. Brain tumor and pregnancy. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1969; 32 (4): 305-307.
27. Rubinstein AB, Schein M, Reichenrhal E. The association of carcinoma of the breast with meningiomas. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169 (4): 334-336.
28. Claus E, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black P. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005; 57 (6): 1088-1095.
29. Adams EF, Schrell UMF, Fahlbuch R. Hormonal dependence of human meningiomas part III. In vitro effect of steroids, bromocriptine and epidermal growth factor. *Neurosurg* 1990; 73: 750-55.
30. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg* 2013; 118 (3): 649-656.

31. Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander MA, Rodríguez LA. Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer Epidemiol* 2012; 36 (2): 198-205.
32. Malmer B, Tavelin B, Henriksson R, Grönberg H. Primary brain tumours as second primary: a novel association between meningioma and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2000; 85 (1): 78-81.
33. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9 (3): 239-246.
34. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PloSone* 2013; 8(4): e59709.
35. Chamberlain MC. Meningiomas. In *Primary Central Nervous System Tumors*. Humana Press, 2011: 355-375.
36. Schüz J, Böhler E, Berg G, Schlehofer B, Hettinger I, Schläefer K, et al. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Am J Epidemiol*, 2006; 163 (6): 512-520.
37. Wiedmann M, Brunborg C, Lindemann K, Johannesen TB, Vatten L, Helseth E, Zwart JA. Body mass index and the risk of meningioma, glioma and schwannoma in a large prospective cohort study (The HUNT Study). *Br J Cancer*, 2013; 109 (1): 289-294.
38. 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): 1342-1350.
39. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer* 2008; 99 (1): 185-190.

40. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, Murrell JR, Duyao MP, Parry DM, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993; 72 (5): 791-800.
41. Dumanski JP, Carlsson E, Collins VP, Nordenskjöld M. Deletion mapping of a locus on human chromosome 22 involved in the oncogenesis of meningioma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 9275–9279.
42. Bello MJ, de Campos JM, Vaquero J, Kusak ME, Sarasa JL. High-resolution analysis of chromosome arm 1p alterations in meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 120 (1): 30-36.
43. Zang KD. Meningioma: A cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 93 (3-4): 207-220.
44. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006; 5(12): 1045-1054.
45. Peyre M, Kalamarides M. Molecular genetics of meningiomas: Building the roadmap towards personalized therapy. *Neurochirurgie*, 2018; 64 (1): 22-28.
46. Bi WL, Mei Y, Agarwalla PK, Beroukhim R, Dunn IF. Genomic and epigenomic landscape in meningioma. *Neurosurgery Clinics* 2016; 27 (2): 167-179.
47. Yuzawa S, Nishihara H, Tanaka S. Genetic landscape of meningioma. *Brain Tumor Pathol* 2016; 33 (4): 237-247.
48. Bi WL, Greenwald NF, Abedalthagafi M, Wala J, Gibson WJ, Agarwalla PK, et al. Genomic landscape of high-grade meningiomas. *NPJ Genomic Med* 2017; 2 (1): 1-4.
49. Kieseier BC, Kiefer R, Clements JM, Miller K, Wells GM, Schweitzer T, et al. Matrix metalloproteinase-9 and -7 are regulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 1998; 121 (1): 159-166.

50. Grujicic D, Cavallo LM, Somma T, Illic R, Milicevic M, Raicevic S, et al. Intraventricular meningiomas: a series of 42 patients at a single institution and literature review. *World Neurosurgery* 2017; 97: 178-188.
51. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016; 131 (6): 803-820.
52. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006; 5 (12): 1045-1054.
53. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 1999; 85 (9): 2046-2056.
54. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61 (3): 215-225.
55. 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): 1272-1278.
56. Giangaspero F, Guiducci A, Lenz FA, Mastronardi L, Burger PC. Meningioma with meningioangiomatosis: a condition mimicking invasive meningiomas in children and young adults: report of two cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1999; 23 (8): 872-879.
57. Kros JM, Cella F, Bakker SL, Geuze DP, Egeler RM. Papillary meningioma with pleural metastasis: case report and literature review. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000; 102 (3): 200-202.
58. Falleni M, Roz E, Dessy E, Del Curto B, Braidotti P, Gianelli U, Pietra GG. Primary intrathoracic meningioma: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of two cases. *Virchows Arch* 2001; 439 (2): 196-200.

59. Thomson LD, Bouffard JP, Sandberg GD, Mena H. Primary ear and temporal bone meningiomas: a clinicopathological study of 36 cases with a review of the literature. *Mod Pathol* 2003; 16 (3): 236-45.
60. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 17: 339-346.
61. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol* 1987; 27 (4): 319-322.
62. Yasargil MG. *Microneurosurgery of CNS tumors*. New york Georg Thieme Verlag 1966: 134-185.
63. Özdemir Ö. Meningiomların anatomik sınıflandırması. Editör Hanımoğlu H, vd. *Meningiomlara Genel Bakış*. İzmir: US Akademi, 2020: 39-46.
64. Cornelius LA, Nehring LC, Harding E, Bolanowski M, Welgus HG, Kobayashi DK. Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularizat. *J Immunol* 1998; 161 (12): 6845-6852.
65. Greenberg LB, Mofson R, Fink M. Prospective electroconvulsive therapy in a delusional depressed patient with a frontal meningioma: a case report. *The Br J Psychiatry* 1988; 153 (1): 105-107.
66. Hamilton BE, Salzman KL, Patel N, Wiggins RH, Macdonald AJ, Shelton C, et al. Imaging and clinical characteristics of temporal bone meningioma. *Am J Neuroradiology* 2006; 27 (10): 2204-2209.
67. Berkman MZ. Parasagittal ve falks meningiomları. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011; 21 (2): 106-112.
68. Kaya AH, Türe U. Sfenoid kanat meningiomları. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011; 21 (2): 131-136.

69. Nakamura M, Struck M, Roser F, Vorkapic P, Samii M. Olfactory groove meningiomas: clinical outcome and recurrence rates after tumor removal through the frontolateral and bifrontal approach. *Neurosurgery* 2007; 60(5): 844-852.
70. Sade B, Lee JH. High incidence of optic canal involvement in tuberculum sellae meningiomas: rationale for aggressive skull base approach. *Surgical Neurology* 2009; 72 (2): 118-123.
71. Kılıç T. Kavernöz sinüs meningiomlarında tedavi seçenekleri. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011; 21 (2): 137-145.
72. Aydın Y, Çavuşoğlu H. Serebellopontin köşe meningiomları. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011; 21 (2): 146-150.
73. İldan F, Yılmaz DM. Petroklival meningiomlar ve presigmoid petrosal yaklaşım. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011; 21 (2): 151-157
74. Dodge HW, Love JG, Gottlieb CM. Benign tumors at the foramen magnum; surgical considerations. *J Neurosurg* 1956; 13 (6): 603-617.
75. Henderson JW: *Orbital tumors*, 2nd ed. New York BC Decker 1980: 472-496.
76. Tumor Kaynak E, Sabuncuoğlu H. Ventrikül içi meningiomlar. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011; 21 (2): 162-167.
77. Bozkuş H. Spinal meningiomlar. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011; 21 (2): 202-206.
78. Nakasu S, Nakajima M, Matsumura K, Nakasu Y, Handa J. Meningioma: proliferating potential and clinicoradiological features. *Neurosurgery* 1995; 37 (6): 1049-1055.
79. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery* 1999; 44 (4): 742-746.

80. Ginsberg LE. Radiology of meningiomas. *J Neuro-Oncology* 1996; 29 (3): 229-238.
81. Awada A, Scherman B, Palkar V. Cystic meningiomas, a diagnostic and pathogenic challenge. *Eur J Radiol* 1997; 25 (1): 26-29.
82. Senbokuya N, Asahara T, Uchida M, Yagishita T, Naganuma H. Atypical Meningioma With Large Cyst (Case Report). *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2006; 46 (3): 147-151.
83. Chen TY, Lai PH, Ho JT, Wang JS, Chen WL, Pan HB, et al. Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted images of cystic meningioma: correlating with histopathology. *Clin Imaging* 2004; 28 (1): 10-19.
84. Gurkanlar D, Er U, Sanlı M, Özkan M, Sekerci Z. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *J Clin Neurosci* 2005; 12 (7): 750-753.
85. Zhen J, Liu C, Jiang B, He J, Pang Q, Wang G. Preoperative evaluation of venous systems with computed tomography venography in parasagittal meningiomas. *J Computer Assisted Tomography*. 2008; 32 (2): 293-297.
86. Wu LM, Li YL, Yin YH, Hou GQ, Zhu R, Hua XL, Xu JR, Chen ZA. Usefulness of dual-energy computed tomography imaging in the differential diagnosis of sellar meningiomas and pituitary adenomas: preliminary report. *PLoS One* 2014; 9 (3): 90658.
87. Osborn AG. *Diagnostic Neuroradiology*(ed) Mosby-Year Book, Chp: 14. 1994; 579-675.
88. Hakyemez B, Yildirim N, Erdoğan C, Kocaeli H, Korfali E, Parlak M. Meningiomas with conventional MRI findings resembling intraaxial tumors: can perfusion-weighted MRI be helpful in differentiation? *Neuroradiology* 2006; 48 (10): 695-702.

89. Domingo Z, Rowe G, Blamire AM, Cadoux-Hudson TA. Role of ischaemia in the genesis surrounding meningiomas assessed using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Br J Neurosurgery* 1998; 12 (5): 414-418.
90. Bozgeyik Z, Öztürk T, Dağlı AF, Kaplan M, Erkin OĞ. Menenjiomlarda difüzyon ağırlıklı MRG bulgularının histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2009; 14 (1):47-51.
91. Sindou MP, Alaywan M. Most intracranial meningiomas are not cleavable tumors: anatomic-surgical evidence and angiographic predictability. *Neurosurgery* 1998; 42 (3): 476-480.
92. Turan Y, Yılmaz T. İntrakranial meninjioma olgularının değerlendirilmesi. *Dicle Med J* 2018; 45(3): 317-325.
93. Alexiou GA, Gogou P, Markoula S, Kyritsis AP. Management of meningiomas. *Clin Neurol Neurosur* 2010; 112 (3): 177-182.
94. Perry A. Meningiomas. In *practical surgical neuropathology: a diagnostic approach*. Elsevier 2018: 259-298.
95. Euskirchen P, Peyre M. Management of meningioma. *La Presse Médicale*. 2018; 47 (11-12): 245-252.
96. Peker S, Yolcu S. Sellar ve parasellar tümörlerde Gamma Knife radyocerrahisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2014; 24 (3): 93-99.
97. Peker S. Nüks/rezidü menenjiomlarda radyocerrahinin etkinliği. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011; 21 (2): 189-191.
98. Wang EW, Gardner PA, Zanation AM. International consensus statement on endoscopic skull-base surgery: executive summary. In *International Forum of Allergy & Rhinology* 2019; 9 (3): 127-144.
99. Mathiesen T. Recurrence of meningiomas and its management. In *Meningiomas*. WB Saunders 2010: 693-710.

- 100.** Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhir R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neuro-Oncol* 2010; 99 (3): 365-378.
- 101.** Norden AD, Ligon KL, Hammond SN, Muzikansky A, Reardon DA, Kaley TJ, et al. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurol* 2015; 84 (3): 280-286.
- 102.** Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology* 2004; 62 (7): 1210-1212.
- 103.** Franke AJ, Skelton IV WP, Woody LE, Bregy A, Shah AH, Vakharia K, Komotar RJ. Role of bevacizumab for treatment-refractory meningiomas: A systematic analysis and literature review. *Surg Neurol Int* 2018; 9: 133-135.
- 104.** Gubin MM, Schreiber RD. The odds of immunotherapy success. *Science* 2015; 350 (6257): 158-159.
- 105.** Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg* 1999; 90 (3): 455-462.
- 106.** Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1957; 20 (1): 22-26.
- 107.** Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015; 122 (1): 4-23.
- 108.** Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus Jr RB, Rhoton AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1997; 39 (2): 427-436.
- 109.** Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: radiation versus observation following surgical resection of atypical meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16 (1): 1-8.

110. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113 (2): 202-209.
111. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand JL, Pommier P, Alapetite C, et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiation Oncology Biology Physics*. 2009; 75 (2): 399-406.
112. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurg* 2005; 57 (6): 1088-1095.
113. Cushing H, Eisenhardt L. Meningioma. Their Classification, Regional Behavior, Life History, and Surgical End Results. Springfield, CC Thomas. 1938: 43-44.
114. Behling F, Hempel JM, Schittenhelm J. Brain invasion in meningioma-a prognostic potential worth exploring. *Cancers* 2021; 13 (13): 3259-3264.
115. Ghanchi H, Hariri OR, Takayanagi A, Li G. Multiple Extradural Spinal Meningiomas in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome: Case Report and Literature Review. *World Neurosurgery* 2018; 117: 366-370.
116. Evans JJ, Lee JH, Suh J, Golubic M. Meningiomas. In *Neurosurgery*. London: Springer 2005: 205-233.
117. Pathmanaban ON, Sadler KV, Kamaly-Asl ID, King AT, Rutherford SA, Hammerbeck-Ward C, et al. Association of genetic predisposition with solitary schwannoma or meningioma in children and young adults. *JAMA Neurol* 2017; 74 (9): 1123-1129.
118. Kerr K, Qualmann K, Esquenazi Y, Hagan J, Kim DH. Familial syndromes involving meningiomas provide mechanistic insight into sporadic disease. *Neurosurgery* 2018; 83 (6): 1107-1118.
119. Tsermoulas G, Turel MK, Wilcox JT, Shultz D, Farb R, Zadeh G, Bernstein M. Management of multiple meningiomas. *J Neurosurg* 2017; 128 (5): 1403-1409.

- 120.** GenAtlas: Rene Descartes Universitesi, Paris. MN1, <http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/fiche.php?n=23350>. Erişim: 12.06.2022.
- 121.** Lekanne Deprez RH, Riegman PH, Groen NA, Warringa UL, van Biezen NA, Molijn AC, et al. Cloning and characterization of MN1, a gene from chromosome 22q11, which is disrupted by a balanced translocation in a meningioma. *Oncogene* 1995;10: 1521-1528.
- 122.** Miyake N, Takahashi H, Nakamura K, Isidor B, Hiraki Y, Koshimizu E, et al. Gain-of-function MN1 truncation variants cause a recognizable syndrome with craniofacial and brain abnormalities. *Am J Human Gen* 2020; 106 (1): 13-25.
- 123.** van Wely KH, Molijn AC, Buijs A, Meester-Smoor MA, Aarnoudse AJ, Hellemons A, et al. The MN1 oncoprotein synergizes with coactivators RAC3 and p300 in RAR-RXR-mediated transcription. *Oncogene* 2003; 22(5): 699-709.
- 124.** Sutton AL, Zhang X, Ellison TI, MacDonald PN. The 1, 25 (OH) 2D3-regulated transcription factor MN1 stimulates vitamin D receptor-mediated transcription and inhibits osteoblastic cell proliferation. *Molecular Endocrinol.* 2005; 19 (9): 2234-2244.
- 125.** Buijs A, Sherr S, van Baal S, van Bezouw S, van der Plas D, Geurts van Kessel A, et al. Translocation (12; 22) (p13; q11) in myeloproliferative disorders results in fusion of the ETS-like TEL gene on 12p13 to the MN1 gene on 22q11. *Oncogene* 1995; 10: 1511–1519.
- 126.** Kandilci A, Surtel J, Janke L, Neale G, Terranova S, Grosveld GC. Mapping of MN1 sequences necessary for myeloid transformation. *PloS one* 2013; 8 (4): e61706.
- 127.** Ho YJ, Liu FC, Chang J, Shi B, Yeh KT, Lin YM, Lu JW. High expression of meningioma 1 is correlated with reduced survival rates in colorectal cancer patients. *Acta Histochemica* 2019; 121 (5): 628-637.

- 128.** Saini M, Jha AN, Tangri R, Qudratullah M, Ali S. MN1 overexpression with varying tumor grade is a promising predictor of survival of glioma patients. *Human Mol Gen* 2020; 29 (21): 3532-3545.
- 129.** Shu L, He D, Wu D, Peng Y, Xi H, Mao X, Wang H. MN1 gene loss-of-function mutation causes cleft palate in a pedigree. *Brain* 2021; 144 (2): 18-26.
- 130.** Carella C, Bonten J, Rehag J, Grosveld GC. MN1-TEL, the product of the t(12; 22) in human myeloid leukemia, immortalizes murine myeloid cells and causes myeloid malignancy in mice. *Leukemia* 2006; 20 (9): 1582-1592.
- 131.** Kawagoe H, Grosveld GC. MN1-TEL myeloid oncoprotein expressed in multipotent progenitors perturbs both myeloid and lymphoid growth and causes T-lymphoid tumors in mice. *Blood*. 2005; 106 (13): 4278-4286.
- 132.** Angelousi A, Settas N, Faucz FR, Lyssikatos C, Quezado M, Nasiri-Ansari N, et al. Medullary thyroid cancer, leukemia, mesothelioma and meningioma associated with germline APC and RASAL1 variants: a new syndrome? *Hormones (Athens)* 2017; 16 (4): 423-428.
- 133.** Barg E, Godziński J, Wikiera B, Głab E, Jeleń M. Papillary thyroid carcinoma and meningioma in 17-year-old boy- a late effect of acute lymphoblastic leukemia treatment or a new disease? Case report and literature review. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15 (1): 51-54.
- 134.** Chamberlain MC, Glantz MJ. Cerebrospinal fluid-disseminated meningioma. *Cancer* 2005; 103(7): 1427-30.
- 135.** Hong CS, Erson-Omay EZ, Moliterno J. Multiple meningiomas arising within the same hemisphere associated with Li-Fraumeni syndrome. *Surgical Neurology International* 2021;12.
- 136.** Hamasaki T, Yamada K, Kuratsu JI. Seizures as a presenting symptom in neurosurgical patients: a retrospective single-institution analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013; 115 (11): 2336-40.

- 137.** Mak CC, Doherty D, Lin AE, Vegas N, Cho MT, Viot G, Dimartino C, Weisfeld-Adams JD, Lessel D, Joss S, Li C. MN1 C-terminal truncation syndrome is a novel neurodevelopmental and craniofacial disorder with partial rhombencephalosynapsis. *Brain*. 2020; 143 (1): 55-68.

