

T.C  
ONDUKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

**MENİNGİOMLARDA CD147 (EMMPRİN) VE  
DEZMOPLAKİN EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİK  
ALT TİP VE TÜMÖR DERECEİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.İlkay ÇINAR

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Bilge CAN MEYDAN

SAMSUN - 2014

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen değerli hocalarıma, tez danıőmanım Doç. Dr. Bilge Can Meydan'a, katkı ve yardımları için Prof. Dr. Tarık Tihan'a, istatistiksel analiz aşamasında yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sevgi Canbaz'a, birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm patoloji bölümü teknik personeline ve her zaman bana destek olan, varlıkları ile mutlu olduğum sevgili anne ve babama çok teşekkür ederim.

## **İÇİNDEKİLER**

### **Sayfa Numarası**

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>II</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>III</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>V</b>
<b>ÖZET</b>	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VIII</b>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54

<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>Sayfa numarası</b>
<b>Tablo I:</b> Meningiomlarda histolojik alt tipler	8
<b>Tablo II:</b> Meningiomlarda ‘atipik’ ve ‘anaplastik’ meningiom için WHO 2007 histolojik tanı kriterleri	9
<b>Tablo III:</b> Farklı tanı düşünülen olgular	22
<b>Tablo IV:</b> Kontrol grubu olgu dağılımı	22
<b>Tablo V:</b> Çocuk olguların klinikopatolojik özellikleri	25
<b>Tablo VI:</b> 2007 WHO derecesi değişen olgular	26
<b>Tablo VII:</b> Tümörlerin lokalizasyonları	27
<b>Tablo VIII:</b> Tümörlerin histolojik alt tip dağılımı	29
<b>Tablo IX:</b> Meningiom histolojik alt tiplerinde CD147 boyanması	35
<b>Tablo X:</b> Meningiomlarda WHO 2007 derecelerine göre CD147 boyanması	36
<b>Tablo XI:</b> Beyin invazyonu yapan ve yapmayan meningiomlarda CD147 boyanması	36
<b>Tablo XII:</b> Nüks eden ve etmeyen meningiomlarda CD147 boyanması	37
<b>Tablo XIII:</b> Kontrol grubunda CD147 boyanması	37
<b>Tablo XIV:</b> Meningiom histolojik alt tiplerinde dezmoplakin boyanması	39
<b>Tablo XV:</b> Meningiomlarda WHO 2007 derecelerine göre dezmoplakin boyanması	40

<b>Tablo XVI:</b> Beyin invazyonu yapan ve yapmayan meningiomlarda dezmoplakin boyanması	40
<b>Tablo XVII:</b> Nüks eden ve etmeyen meningiomlarda dezmoplakin boyanması	41
<b>Tablo XVIII :</b> Kontrol grubunda dezmoplakin boyanması	41

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa Numarası</b>
<b>Şekil 1:</b> Meningiomlarda radyolojik görünüm	6
<b>Şekil 2:</b> Dezmozomun yapısı ve dezmozomal proteinler	19
<b>Şekil 3:</b> Meningiomda beyin invazyonu	28
<b>Şekil 4:</b> Meningiomların histolojik alt tiplerine örnekler	30-32
<b>Şekil 5:</b> CD147 ile immünohistokimyasal boyanma	34
<b>Şekil 6:</b> Dezmozoplakin ile immünohistokimyasal boyanma	38

## ÖZET

### MENİNGİOMLARDA CD147 (EMMPRİN) VE DEZMOPLAKİN EKSPRESYONUNUN HİSTOMORFOLOJİK ALT TİP VE TÜMÖR DERECESİ İLE İLİŞKİSİ

**Amaç:** Meningiomlar histolojik tiplerine göre farklı derecelerde nüks riskine sahip, erişkin yaş grubunun en sık primer santral sinir sistemi tümörüdür. Çalışmamızda, tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz yeteneği ile ilgili olduğu bildirilen CD147'nin meningiomlardaki ekspresyonunu ve bunun tümör derecesi, histolojik alt tip, beyin invazyonu varlığı ve tümör nüksü ile ilişkisini araştırmak, ayrıca tanısal bir belirteç olarak dezmozoplakinin meningiomlardaki tanısal ve prognostik önemini belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** 2002-2012 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda ilk tanısını almış meningiom olguları retrospektif olarak çalışıldı. Tüm olgularda arşiv materyalleri tekrar değerlendirilerek Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre derece ve alt tipleri belirlendi. Derece II ve derece III olguların tümüne ve uzun takip süresine sahip derece I olgulardan oluşan 103 olguya CD147 ve dezmozoplakin ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı. Meningiom ayırıcı tanısına giren 35 tümör olgusu kontrol grubu olarak kullanıldı.

**Bulgular:** Toplam 311 olgunun 223'ü (%71,6) kadın, 88'i (%28,4) erkek idi. Yaş dağılımı 8-92 arasında olup ortanca yaş 55 (8-92), ortalama yaş 54 ( $\pm 14,25$ ) olarak saptandı. Yeniden yaptığımız histomorfolojik değerlendirme sonucunda 267 olgu (%85,9) derece I, 39 olgu (%12,5) derece II, 5 olgu (%1,6) derece III olarak yorumlandı. 23 olguda (%7,4) beyin invazyonu saptandı. Klinik takibi olan 254 olgunun 26'sı (%10,2) nüks etmişti. CD147 ile meningiomların %73,5'ünde pozitif boyanma görüldü. Tümörlerin histolojik dereceleri arasında CD147 ile boyanma açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,261$ ). CD147 boyanmasında beyin invazyonu yapan ve yapmayan tümörler arasında ve yine nüks eden ve etmeyen olgular arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0,262$ ,  $p=0,220$ ). Dezmozoplakin ile olguların %96,1 oranında pozitif boyanma saptandı. Tümörlerin histolojik dereceleri arasında

dezmoplakin ile boyanma açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,933$ ). Beyin invazyonu yapan ve yapmayan tümörler arasında ve nüks eden ve etmeyen olgular arasında anlamlı boyanma farkı saptanmadı (sırasıyla,  $p=0,896$ ,  $p=0350$ ).

**Sonuçlar:** Meningiom olgu serimiz, demografik veriler, WHO derece dağılımı ve histopatolojik özellikler açısından literatür verileri ile uyumludur. Çalışmamızdaki meningiom olgularında CD147 ekspresyonunun, agresif histolojik tip, beyin invazyonu ve bununla ilişkili olduğu belirtilen nüks ile anlamlı ilişkisi tespit edilmemiştir. Dezmoplakinin ise meningiomlarda duyarlılığı %96,1 olup, tanısal amaçlı kullanımı sözkonusu olabilir. Ancak ayırıcı tanıya giren olgularda da benzer şekilde yüksek oranda boyanma gözlenmesi, dezmoplakinin meningiomlar için özgün bir belirteç olmadığını dolayısıyla ayırıcı tanıda kullanılamayacağını göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Meningiom, CD147, Dezmoplakin, İmmünohistokimya

## ABSTRACT

### EXPRESSION OF CD147 AND DESMOPLAKIN IN MENINGIOMA AND ITS CORRELATION WITH HISTOMORPHOLOGICAL SUBTYPES AND TUMOR GRADE

**Aim:** Meningiomas with different degrees of recurrence risk according to the histologic subtypes, are the most common tumors of primary central nervous system in adult ages. In our study, we aimed to investigate the CD147 expression in meningiomas and its correlation with tumor grade, histological subtype, the presence of brain invasion and tumor recurrence. We also aimed to define the diagnostic and prognostic significance of desmoplakin in meningiomas as a diagnostic marker.

**Material and method:** Meningiomas diagnosed in the first time in the Department of Pathology, Ondokuz Mayıs University between 2002-2012 years, are retrospectively studied. Tumor grade and subtypes were determined according to World Health Organization (WHO) by reevaluating the archive materials in all cases. Immunohistochemical study with CD147 and desmoplakin were performed for 103 cases in total that including all of grade II and III cases and grade I having long-time follow-up. 35 tumor cases that included in differential diagnosis for meningioma were used as control group.

**Results:** A total of 311 cases were 233 (71.6%) women and 88 (22.4%) men. The range of age was 8-92, the median age was 55 (8-92) and the mean of age was 54 ( $\pm 14.25$ ). In the result of histomorphological reevaluation, it was determined 267 cases (85.9%) as grade I, 39 cases as grade II (12.5%) and 5 cases (1.6%) as grade III. Brain invasion was determined in 23 cases (7.4%). Tumor relaps had been occurred in 26 cases (10.2%) of 254 cases which were under the follow-up. Positive staining for CD147 was observed in 73.5% of meningiomas. It was not established statistically significant difference for CD147 staining among the histological grades ( $p=0.261$ ). In addition, there was no any significant differences with regard to CD147 staining between tumors with brain invasion or not, and tumors that recurred and not ( $p=0.262$  and  $p=0.220$ , respectively). It was determined positive staining for desmoplakin in 96.1% of all cases. It was not

observed statistically significant difference in regard of staining with desmoplakin among the histological grades ( $p=0.933$ ). There was no significant differences with regard to desmoplakin staining between tumors with brain invasion or not, and tumors that recurred and not ( $p=0.896$  and  $p=0.350$ , respectively).

**Discussion:** In term of the demographical data, WHO grade distribution and histopathological characteristics of our study group is consistent with literature data. It was not determined significant correlations between CD147 expression and aggressive histological type or brain invasion and relaps related with brain invasion. The sensitivity of desmoplakin is 96.1% in meningiomas and it could be used as a diagnostic marker. On the other hand, desmoplakin is not a specific marker for differential diagnosis.

**Key Words:** Meningioma, CD147, Desmoplakin, Immunohistochemistry

## 1: GİRİŞ VE AMAÇ

Meningiomlar merkezi sinir sistemi (MSS) zarlarını oluşturan araknoid hücrelerden kaynaklandığı düşünülen ve erişkinlerde en sık görülen ekstra aksiyel beyin tümörleridir. Meningiomların büyük bir çoğunluğu yavaş büyüyen benign tümörler olmalarına karşın, bir kısmı malign davranış gösterebilmektedir.

Meningiomlarda hastaların sağaltımında kritik önem taşıyan ve tedavi seçimini belirleyen, sınırlı sayıda prognostik faktör bulunmuştur. Meningiomlarda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilen histopatolojik derecelendirme, tüm dünya da kabul gören Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yapılmaktadır. Histopatolojik görünüşleri birbirinden oldukça farklılık gösterebilen meningiomlar, en son olarak 2007 yılında düzenlenen WHO sınıflamasında üç ayrı kategoriye ayrılmıştır: Derece I; yavaş büyüyen ve düşük nüks riskine sahip tümörler, derece II; atipik, lokal nüks riski oransal olarak daha yüksek olan tümörler, derece III; anaplastik özellikte ve ölümcül seyri olabilen tümörler.

Atipik ve anaplastik meningiomlar tüm meningiom olgularının beşte birinden azını oluşturmalarına rağmen agresif seyir göstermeleri ve çok dikkatli takip gerektirmeleri nedeniyle önem taşırlar. Son çalışmalarda derece III meningiomlarda 5 yıllık sağkalım oranı %47 olarak belirlenmiştir [1]. Derece II ve III tümörlerin yanında bazı derece I tümörlerde de beklenenden daha agresif klinik seyir nadiren görülebilmektedir. Bu nedenle, cerrahi olarak tamamen çıkarılan meningiomlarda dahi nüks etme olasılığı söz konusudur. Meningiomlarda nüks oranı, tüm derece I meningiomlarda %7-25, derece II meningiomlarda %29-52 ve derece III meningiomlarda ise %50-94 olarak bildirilmiştir [2, 3]. Agresif klinik seyir gösteren veya nüks eden meningiomların tedavisinde çoğunlukla radyoterapi, gerektiğinde ise kemoterapi kullanılır. Bu tedavilerin sağaltıma katkısı, maliyeti ve yan etkileri göz önüne alındığında, hangi hastalarda bu tedavilerin uygulanmasının ve bu tedavilere ihtiyaç gösterecek hastaların önceden belirlenmesinin önemi belirginleşir.

Gerek atipik ve anaplastik meningiomların prognostik özelliklerinin ve tedaviye yanıtlarının tahmininde, gerekse nüks edebilecek olan derece I meningiomların önceden saptanmasında yararlı olabilecek bir dizi yöntem ve belirteç günümüze değin incelenmiştir.

Bu belirteçlerin içinde hücre çoğalmasının belirleyicisi olarak görülen Ki-67 (MIB1) indeksi ve progesteron reseptörünün (PR) kaybı en sık kullanılanlar olmuştur. Ancak bu belirteçler WHO 2007 sınıflamasında kullanılan meningiom derecelendirmesinde kriter olarak yer almamaktadır. Bunun nedenleri arasında bu belirteçlerin yeterli derecede güvenilirlikte kritik eşik değerlerinin saptanmamış olması ve laboratuvar metotları arasında farklı standartlar olması gösterilebilir [4]. Günümüzde, meningiomların tanısında ve prognostik özelliklerinin belirlenmesinde kullanılacak güvenilir belirteçlerin bulunması hem tıbbi hem de ekonomik açıdan önem taşımaktadır. Meningioma ekstra-aksiyel yerleşebilen diğer tümörlerden ayırmakta en sık kullanılan epitelyal membran antijeni antikoru (EMA), yeterli derecede özgün bir test değildir. Bu nedenlerden dolayı meningiomlara özgün yeni belirteçlerin bulunması ve tümör biyolojik davranışını ve nüks riskini tespit edebilecek testlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Bir ekstraselüler matriks metalloproteinaz uyarıcısı olan EMMPRİN (CD147) kolumnar, küboidal ve glandüler epitel yanısıra, deri, oral kavite ve ektoserviks gibi alanlarda çok katlı skuamöz hücrelerin bazal tabakasında ve mesane epitelinde normal olarak sentez edilen immünglobulin grubu bir transmembran proteindir [5]. Anjiogenez, nöronal ileti, hücre duyarlılığı, yara iyileşmesi, ekstraselüler matriks gelişimi ile embriyonel implantasyon gibi birçok fizyolojik olay yanısıra kalp hastalıkları, Alzheimer, inme ve kanser gelişimi gibi patolojik olayda rol oynadığı düşünülmektedir. CD147'nin tümör hücrelerinin yüzeyinde yerleştiği ve hücrenin invazyon ve metastaz kabiliyetini artırdığı da öne sürülmüştür [6]. CD147 ekspresyon artışının tümör progresyonunu etkilediği ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir [7].

Dezmozomal plaklar, hücrelere mekanik etkilere karşı direnç sağlayan epitelyal hücrelere özgü hücreler arası bağlantı bölgeleridir. Dezmozomların kaybı bazı tümörlerde invazyon kapasitesindeki artış ile ilişkilidir. Dezmozomlardaki anahtar protein olan dezmozoplakinin tümör biyolojisindeki rolü henüz aydınlatılamamış olmasına rağmen bu proteindeki azalmanın kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir [8]. Doğal olarak bu ilişkinin nedeninin dezmozomların kaybı sonucu artan invazyon potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda dezmozoplakinin meningiom tanısında kullanılabileceği de öne sürülmüştür [9].

Bu çalışmada amacımız meningiomların değişik histolojik derece ve morfolojik alt tiplerinde CD147 ve dezmoplakin salınımının tanısal ve prognostik değerini ve invaziv/agresif davranış ile ilişkisini araştırmaktır. Bu grup ilişkilerin açığa çıkması ile meningiomlardaki nükslerin bu mekanizma ile ilişkili olup olmadığı saptanabilecektir.

## **2: GENEL BİLGİLER**

Meningiom, beyin ve medulla spinalis'i kaplayan 'meninks'lerden köken alan ve erişkinlerde ekstraaksiyel bölgede en sık görülen primer beyin tümörü tipidir. Meningiomların araknoid membran ve villusların dış tabakasını oluşturan araknoid hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. Araknoid hücreleri normalde, tek tabakalı işçi hücreler ya da bir kaç tabakadan oluşan epiteloid hücre yuvaları şeklinde görünürler. Yaşla birlikte *araknoid cap* hücrelerindeki kümelenme daha belirginleşir ve meningiomlarda görülen benzer helezon ya da girdap yapıları ve psammoma cisimcikleri oluştururlar. Bu gözlemler meningiomların da bu hücrelerden kaynaklandığını düşündürmektedir (4). Ayrıca, tümör hücrelerine morfolojik ve fonksiyonel benzerlikleri nedeniyle de araknoid hücrelerin meningiomların kaynağı olabileceği öne sürülmüştür [4].

### **2.1 : İnsidans**

Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık insidans 100.000 kişide 4.4 olup, bazı otopsi serilerinde rastlantısal olarak saptanan meningiom oranı %2 civarındadır [4]. Meningiom ortalama görülme yaşı 60-70 dir. Genelde erişkin tümörü olmakla birlikte, nadiren çocuklarda da rastlanabilir. Pediatrik meningiomlar, çocukluk çağı beyin tümörlerinin yaklaşık % 2'sini oluşturur [10]. Derece I meningiomların kadınlarda görülme oranı belirgin olarak daha fazla olmakla birlikte, atipik ve anaplastik olanlar erkeklerde daha siktir. Nörofibromatozisli genç hastalarda ise kadın/erkek oranı eşittir [3].

### **2.2 : Etiyoloji**

Nadiren de olsa meningiomlar baş-boyun bölgesine verilen iyonize radyasyondan sonra ortaya çıkabilir [11]. Meningiomlar çoğunlukla progesteron reseptörü, nadiren de östrojen reseptörü içerirler. Bazı araştırmacılar menstruasyonun luteal fazında ve gebelikte meningiom boyularında artma saptamışlardır [12]. Ayrıca meningiomların meme kanseri ile pozitif ilişkisinin gözlemlenmesi etiyojide hormon reseptörlerinin rolü olduğunu düşündürmektedir [13].

Meningiomların en sık yer aldığı genetik sendrom nörofibromatöz tip 2 (NF2) dir. NF2 de vestibüler schwannomdan sonra en yaygın tümör meningiomdur, diğer genetik yatkınlık sendromlarında meningiom gelişimi nadirdir [4]. Nörofibromatozis Tip 2 (NF 2) zemininden bir ya da daha fazla meningiom gelişebilir.

### 2.3: Genetik

Meningiomlarda saptanan en yaygın genetik değişiklik 22q kromozomu üzerinde bulunan NF2 genini kapsamaktadır. NF2 zemininde gelişen tümörlerin büyük çoğunluğunda ve sporadik tümörlerin %40 -70 inde 22q12.2 kromozom bölgesinde allelik kayıplar veya (% 60'tan fazlasında) NF2 gen mutasyonu bulunmuştur [14]. Bu durum tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunun iki aşamada ve Knudson'un ikili tetikleme (two-hit) hipotezine uygun olarak gerçekleştiğini doğrulayıcı niteliktedir [14].

Meningiom oluşumunda erken safhalarında 14-3-3 protein ailesiyle etkileşen nörofibromatoz tip 2 (NF2) veya 4.1B (DAL-1) gen gruplarının bir ya da daha çok üyesinin inaktivasyonu söz konusudur. Atipik meningiomas, genellikle 1p,6q,10q,14q ve 18q kromozom kayıpları ile birlikte. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar kromozom 14q üzerinde bulunan bazı MEG3 ve NDRG2 genlerin meningiom oluşumu ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür [15, 16]. Anaplastik meningiomlarda, 9p21 üzerindeki CDKN22, p14<sup>ARF</sup> ve CDKN2B tümör baskılayıcı genlerinin değişimlerine ek olarak, E-kaderin ve beta-katenin proteinini içeren wingless (wnt) yolağı ve hedgehog sinyal yolağındaki değişimlerin de tümör gelişimine etkili oldukları bildirilmiştir [4].

### 2.4: Yerleşim Yeri

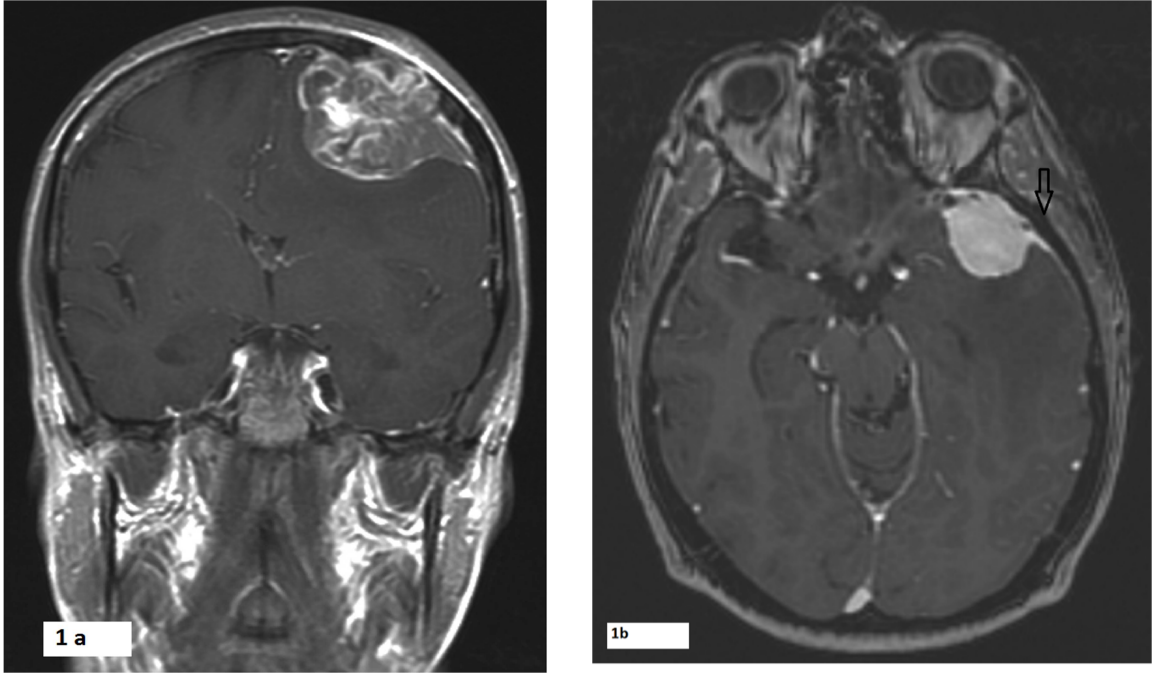
Genellikle meningiomas dura ile ilişkili, çevre dokuya doğru itici etki gösteren, yavaş büyüyen kitleler oluştururlar. Meningiomas sıklıkla intrakranial ve intraspinal alanda ekstra-aksiyel yerleşim gösterdikleri gibi merkezi sinir sisteminde herhangi bir yerde görülebilirler. Meningiomas nadiren diğer organlarda da rapor edilmişlerdir. İntrakranial örnekler sıklıkla serebral konveksite, parasagittal alan, falks cerebri ve venöz sinüs yerleşimlidir. Spinal meningiomas daha çok torasik bölgede görülür. Atipik ve anaplastik meningiomas ise daha sıklıkla falks ve lateral konveksitede bildirilmiştir [17].

### 2.5: Klinik Bulgular

Meningiomas genellikle yavaş büyüyen lezyonlardır. Özgün nörolojik bulgular çevre beyin dokusuna bası ile ortaya çıkar ve tümörün özgün yerleşimi ile ilgilidir. Bununla birlikte, başağrısı ve nöbet en sık görülen semptomlardır.

## 2.6: Radyoloji

Meningiomlar, manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde tipik olarak dura tabanlı, T1 ağırlıklı modalitelerde gri maddeye oranla izodens, sıklıkla homojen olarak kontrast tutan kitleler olarak görülür. Peritümöral serebral ödem bazen, özellikle de atipik ya da anaplastik tiplerde görülebilir. Ayrıca sekretuar meningiomlarda peritümöral ödem sık görülür [18]. Meningiomlarda dural kuyruk (İng: dural tail) olarak adlandırılan, kontrastlı MR görüntülemesinde tümörden dura mater'e doğru uzanan hiperdansite karakteristik bir görünüm olarak tanıda yardımcı olur. Bu bulgu dura tabanlı ve ekstra-aksiyel yerleşimli diğer bazı tümörlerde de rastlanabilse de meningiomlar için tipiktir (şekil 1).



Şekil 1a,b: Meningiomlarda radyolojik görünüm (ok ; dural tail).

## **2.7: Makroskopik Görünüm**

Meningiomlar duraya yapışık, yumuşak ya da lastik kıvamında, düzgün yüzeyli, kesit yüzü krem-ten rengi kitleler şeklinde görülür. Fibröz meningiomlar daha sert kıvamlıdır. Mikrokistik alt tipte kistik alanlar görülebilir. Kalsifiye veya ossifiye lezyonlar serttir. Nadiren lipidize meningiomlar parlak sarıdır, buna karşın kordoid alt tip ve miksoid histoloji gösteren tümörler gri renkte ve jelatinöz özelliktedir. Atipik ve anaplastik meningiomlar, benign meningiomlardan daha büyük olma eğilimindedir ve nekrotik alanlar içerebilirler.

## **2.8: Mikroskopik Görünüm**

Meningiomlarda tümör hücreleri araknoid hücrelere benzer biçimde hem mezenkimal hem de epitelyal özellikler gösterirler. İğsi hücre morfolojisi ve yoğun kollajen stroma varlığında ise mezenkimal görünüm belirgindir. Epitelyal özellikler, yuvarlak veya poligonal şekilli çeşitli interselüler bağlantılar içeren hücreler ve immunhistokimyasal olarak epitelyal membran antijen (EMA) pozitifliği ile karakterlidir. Ayrıca prostoglandin D-sentaz, IGF-I, IGFBP-II, apo E ve beta2- mikroglobulin gibi temel serebrospinal sıvı proteinlerinin salınımı da epitelyal özellikleri arasındadır [4]. Çok sayıda histomorfolojik alt tipte karşımıza çıkabilen Meningiomlarda bazı karakteristik özellikler alt tip ya da derece ne olursa olsun görülebilir. Bu karakteristik özellikler girdapsı yapılanmalar ‘whorl formasyonu’, psammom cisimcikleri ve bazı hücresel özellikler (çekirdek içinde gözlenen boşluklar ve sitoplazma ile aynı renkte psödoinklüzyonlar) olarak sayılabilir.

Çoğu meningiom eozinofilik, genişçe stoplazmalı, oval, çoğunlukla boşluklar ya da psödoinklüzyonlar içeren ince kromatinli nükleuslu hücrelerden oluşur. Meningotelyal hücreler tipik olarak kendi etraflarında girdapsı bir yapı oluşturma eğilimindedir ki bu eğilim selüler girdaplanma ile sonuçlanır. Zamanla girdapsı yapılarda biriken interselüler kollogen ile konsantrik laminasyonlar şeklinde görülen hiyalinize girdapsı yapılar ortaya çıkar. Bu girdapsı yapıların üzerinde kalsiyum birikmesiyle ise konsantrik kalsiyum depozitleri şeklinde görülen psammom cisimcikleri oluşur.

## **2.9: : Histolojik Alt Tipler**

Histopatolojik görünümleri farklı özellikler sergileyen meningiomların, 2007 WHO sınıflamasında; yavaş büyüyen ve düşük rekürrens riskine sahip 9 adet derece I, 2 adet

derece II ve 2 adet derece III histolojik alt tipi tanımlanmıştır [19]. Histolojik alt tipler Tablo I'de gösterilmiştir.

### **Tablo I: Meningiomlarda histolojik alt tipler**

#### **Derece I meningiomlar**

Meningotelyal meningiom  
Fibröz meningiom  
Transizyonel meningiom  
Psammomatöz meningiom  
Anjiomatöz meningiom  
Mikrokistik meningiom  
Sekretuar meningiom  
Lenfoplazmositer meningiom  
Metaplastik meningiom

#### **Derece II meningiomlar**

Kordoid meningiom  
Şeffaf hücreli meningiom

#### **Derece III meningiomlar**

Rabdoid meningiom  
Papiller meningiom

### **2.10 Derecelendirme**

Meningiomlarda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilen histopatolojik derecelendirme, evrensel olarak kabul gören Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yapılmaktadır. Histopatolojik görünümleri birbirinden oldukça farklılık gösterebilen meningiomlar, en son olarak 2007 yılında düzenlenen WHO sınıflamasında üç ayrı kategoriye ayrılmıştır [19]. WHO Derece I-Yavaş büyüyen ve düşük nüks riskine sahip tümörler, WHO Derece II- lokal nüks riski oransal olarak daha yüksek olan tümörler, WHO Derece III- anaplastik özellikte ve ölümcül bir seyri olabilen tümörler. WHO sınıflamasında kullanılan histolojik derecelendirme kriterleri Tablo II'de özetlenmiştir [19]. Bu derecelendirme aynı zamanda tümörleri nüks riskine göre sınıflandırır.

**Tablo II: Meningiomlarda ‘atipik’ ve ‘anaplastik’ meningiom için WHO 2007 histopatolojik tanı kriterleri**

**Atipik meningiom (WHO grade II)**

4 veya daha fazla mitoz/ 10 büyük büyütme sahasında

Veya

Aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması

“Sheeting” (katmanlı) büyüme paterni

Artmış hücre sayısı

Belirgin çekirdekçik

Çekirdek/sitoplazma oranı yüksek küçük hücre

Spontan nekroz alanı

Veya

Kordoid meningiom alt tipi

Şeffaf hücreli meningiom alt tipi

Veya

Beyin invazyonu varlığı

**Anaplastik meningiom (WHO grade III)**

20 veya daha fazla mitoz/ 10 büyük büyütme sahasında

Veya

Karsinom, sarkom, melanom benzeri malign görünüm varlığı

Veya

Rabdoid meningiom alt tipi

Papiller meningiom alt tipi

**2.10.1: Derece I meningiomlar**

En yaygın görülen alt tipler meningotelyal, fibröz ve transisyonel meningiomlardır [4]. Meningotelyal meningiom lobuller, yuvalar ve girdapsı yapılar oluşturan stoplazmik sınırları belirsiz normal *aracnoid cap* hücrelerine benzer hücrelerden oluşur. Bu hücreler yer yer merkezinde şeffaflık içeren oval yuvarlak nükleusa sahip epiteloid ya da poligonal hücrelerdir. Sitoplazmanın intranükleer invajinasyonu ile oluşan eozinofilik psödoinklüzyonlar ya da şeffaf yarıklar izlenir. Bu nükleer değişiklikler meningotelyal meningiomlarda yaygın olup tanı koymada yardımcıdır.

Fibröz meningiom, kollajenden zengin bir matriks içinde paralel ya da storiform demetler oluşturan iğsi şekilli hücrelerden oluşur. Girdapsı yapılar, inklüzyonlar ve psammom cisimcikleri nadirdir ancak kalsifikasyon ve damarlar sık görülür.

Transizyonel meningiom, fibröz ve meningotelyal tipi bir arada barındırır. Belli belirsiz lobüller ve fasiküller yanısıra, daha belirgin girdapsı yapılar, psammom cisimcikleri görülür.

Psammomatöz meningiom, çok sayıda psammom cisimciğinin varlığı ile karakterlidir. Psammomatöz meningiomlar osteopontin gibi kemik ile ilişkili proteinleri sentezleyebilirler, bu psammom cisimlerinin oluşumu ile ilişkili olabilir [20]. Psammomatöz meningiom en sık yaşlı kadınlarda torakal spinal bölgede görülür.

Mikrokistik meningiom, miktarı değişken bir müsinöz matrikse sahip, ince, uzun tümör hücreleri ile karakterizedir. Çok sayıda pleomorfik hücre görülse de mikrokistik meningiom benigndir ve bazen anjiomatöz meningiomlar ile bazen de hemanjioblastom ile benzerliği nedeniyle ayırıcı tanısı zor olabilir.

Anjiomatöz meningiom, %50 den fazla oranda değişik çapta kan damarlarından oluşur. Damar duvarları tipik olarak belirgin derecede hiyalinizedir. Dejeneratif nükleer atipi yaygındır, mikrokistik tip gibi hemanjioblastom ile karışabilir.

Sekretuar meningiom, psödopsammom cismi olarak da adlandırılan intraselüler PAS-pozitif eozinofilik sekresyon ile karakterizedir olup, inklüzyonlar CEA ile reaktiftir [21, 22]. Sekretuar meningiomlarda mast hücreleri diğer tiplere oranla daha sık görülür, tümör çevresi beyin dokusunda ödem sık olup metastaz ile karışabilir [23].

Lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin meningiom, nadir görülen tiplerdendir ve bazen meningotelyal elemanları gölgede bırakan yoğun kronik tipte inflamatuvar hücre varlığı ile karakterizedir.

Metaplastik meningiom nadir görülür ve değişik oranlarda kemik, kıkırdak, yağ veya ksantomatöz doku karakterinde mezenkimal elemanı tek tek veya bir arada içerirler. Bazı durumlarda ossifiye meningiom ile kemik invazyonu varlığını ayırmak için intraoperatif korelasyon gerekebilir.

### **2.10.2: Derece II meningiomlar**

Atipik (derece II) meningiomlar WHO tarafından belirlenmiş mikroskopik kriterlere (Tablo I) göre tanınır. Ayrıca kordoid meningiom ve şeffaf hücreli meningiomlar da derece II grubunun özel histolojik alt tipleridir.

Kordoid meningiom, eozinofilik, sıklıkla vakuolize tümör hücrelerinin müsinöz bir zeminde trabeküller ve kordonlar oluşturması ile tanınır. Genellikle meningotelyal ya da fibröz tipler iç içedir ancak saf kordoid olarak da görülür. Psammom cisimleri yaygın değildir [24]. Yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon ve çocukluk çağında başlama eğilimi bildirilmiştir [25].

Şeffaf hücreli meningiom, hiyalinize kollajenize bir zeminde, levhalar şeklinde düzenlenen, glikojenden zengin şeffaf bir stoplazmaya sahip hücrelerden oluşur. Genellikle çocukları da içeren genç hasta grubunda, serebellopontin köşe ve kauda ekuina yerleşimlidir. Şeffaf hücreli meningiomlar daha agresif davranış gösterir ve nüksleri sıktır [26].

### **2.10.3: Derece III meningiomlar**

Anaplastik (derece III) meningiomlar belirgin hücrel anaplazi ve artmış mitoz ile karakterize olup, rabdoid ve papiller histolojik alt tipler de derece III grubundadır.

Rabdoid meningiom, eksantrik yerleşimli nükleus, belirgin nükleolus ve paranükleer globüler eozinofilik inklüzyon içeren rabdoid hücrelerden oluşur. Genellikle yüksek mitotik aktivite, nekroz, hücrel atipi ve beyin invazyonu ile birlikte. Bazı vakalarda papiller yapılara da rastlanır. Rabdoid meningiom agresif davranış gösterir, artmış mortalite ve bazen de ekstra kranial metastaz ile birlikte [27].

Papiller meningiom, perivasküler papiller ya da psödopapiller bir büyüme paterni, kısmi hücrel kohezyon kaybı ve endimom benzeri perivasküler psödoretleri andıran yapılarla karakterize olup, nadir görülür. Çocuklar ve genç erişkinlerde ortaya çıkma eğilimindedir [28]. Lokal invazyon ve beyin invazyonu %75, nüks %55, metastaz %20 (sıklıkla akciğer) oranında olup hastaların yaklaşık yarısı hastalık nedeniyle kaybedilmektedir [29].

### **2.11: Beyin İnvazyonu**

Beyin invazyonu tümör hücrelerinin, arada leptomeningeal bir alan olmaksızın beyin parankimine doğru düzensiz, dil benzeri adalar halinde uzanması şeklinde görülür. Histolojik olarak benign, atipik ya da anaplastik görünümlü meningiomlarda beyin invazyonu görülebilir. Beyin invazyonu görülen benign meningiomlar ve histolojik olarak atipik olan meningiomalarda nüks ve ölüm oranı benzerdir [3]. Dolayısıyla beyin invazyonu izlenen meningiomlar histolojik olarak derece I özellikleri sergileselerde derece II olarak kabul edilirler [19].

### **2.12: İmmünohistokimya**

Meningiomların büyük bölümü serilerde değişen oranlarda (%75-97) EMA pozitifdir [30, 31]. Genellikle güçlü ve yaygın vimentin reaktivitesi gösterirler. S100 ile ise değişen oranlarda ve genellikle fokal boyanırlar. Sekretuar meningiomlarda psödopsammom cisimcikleri karakteristik olarak CEA ile sekretleri çevreleyen tümör hücreleri ise sitokeratin 18 ile boyanırlar. Meningiomlarda sitokeratin 18 hariç diğer sitokeratinler ile boyanma genelde yok veya nadir ve fokaldır [32]. Bunun yanında sekretuar meningiomlar yanısıra bazı yüksek dereceli meningiomlarda sitokeratin pozitifliği görülebilir. Yapılan bir çalışmada pansitokeratin benign meningiomlarda sentezlenmezken malign meningiomlarda %75 oranında boyanma saptanmıştır [30]. Başka bir çalışmada ise kordoid meningiomlarda %20 pozitiflik bildirilmiştir [33].

Ki 67 proliferasyon indeksi derece I'den derece III'e doğru artar. Ancak farklı çalışmalarda farklı eşik değerler bildirilmiştir. Derece I de ortalama %3.8, derece II'de ortalama %14.7, derece III'de ortalama 14.7 dir [34]. Meningiomların yaklaşık % 70'i progesteron reseptörü ile pozitif boyanır [35]. Östrojen reseptörü ise meningiomların yalnızca %10'unda ve düşük seviyelerde ekspresyon gösterir [36]. Bazı çalışmalarda, claudin 1 meningiomların, soliter fibröz tümör, hemanjioperisitom ve schwannomlardan ayırıcı tanısında faydalı bulunmuştur. Claudin 1 bu tümörlerde boyanmazken meningiomlarda % 70'e varan oranlarda pozitiflik saptanmıştır [37, 38].

### **2.13: Ayırıcı Tanı**

Çok farklı histolojik görüntüye sahip olabilen meningiomlarda bazen ayırıcı tanıda zorluklar yaşanabilir. Lobüler patern gösteren ve nükleer invajinasyonların sıklıkla

görüldüğü meningoelyal tip genellikle kolay tanınır ancak zaman zaman metastatik karsinom ve meningoelyal hiperplaziden ayırt etmek gerekebilir. Meningoelyal hiperplazi olarak bilinen reaktif proliferasyon, normal araknoidal hücre öbekleri ile meningoelyal meningiom arasında muhtemelen bir geçiş aşamasıdır ve 10 hücre tabakası kalınlığından fazla olan multifokal meningoelyal proliferasyonların varlığı ile tanımlanır. Sıklıkla travma, hemoraji, kimyasal irritasyon, inflamasyon veya neoplazi gibi tetikleyici bir olay ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir, bununla birlikte meningoelyal hiperplazinin meningiom gelişimi açısından bir prekürsör olup olmadığı da tam olarak bilinmemektedir [39]. Metastatik karsinom ayırımında ise sitokeratin kullanılabilir, sitokeratin18 dışında, sitokeratin pozitifliği benign meningiomlarda beklenen bir özellik değildir. Ancak PAS pozitif sekretlerin görüldüğü sekretuar tipte CEA ve sitokeratin pozitif olduğu akıld tutulmalıdır ki, bu tipte epitelyal fenotip belirgindir. Ayrıca bazı çalışmalarda malign meningiomlarda pansitokeratin pozitifliği % 75'lere varan oranlarda bildirilmektedir [30,32]. Işık mikroskopunda intrasitoplazmik lümen oluşumu, mikrovillüs, silya, psödopsammom cisimcileri olarak bilinen salgılar yaygındır. Nadir vakalarda yoğun epitel hiperplazisi metastatik karsinomu taklit edebilir [4].

EMA meningiom tanısında en sık kullanılan belirteçtir. Ancak EMA sadece meningiomlarda değil intrakranial metastaz yapan epitelyal tümörlerde de pozitifdir, ayrıca ependimomlarda da pozitif olduğundan intraventriküler yerleşimli meningiomlarda ayırıcı tanıda sorun yaşanabilmektedir [40].

Fibröz meningiomların bazen shwannom, soliter fibröz tümör, hemanjioperisitom, fibröz histiositom, dural fibrosarkom gibi işsi hücreli tümörlerden, anjiomatöz meningiomların hemanjioperisitom ve hemanjioblastomdan ayırımı gerekebilir. Schwannomların S100 pozitif, claudin1 negatif oldukları ve EMA'nın fokal pozitif olabileceği bilinmektedir [41]. Soliter fibröz tümör ve hemanjioperisitom ayırıcı tanısında CD34, CD99 ve bcl2 pozitifliğinden yararlanılabilir, ancak bu tümörlerde EMA'nın fokal pozitif olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Soliter fibröz tümör tipik olarak diffüz CD34 pozitif iken hemanjioperisitom ve meningiomlar ya negatiftir ya da sınırlı bir boyanma gösterirler. Hem soliter fibröz tümör hem de hemanjioperisitom yoğun CD99 ve bcl2 boyanması görülürken, meningiomlarda ekspresyon olmaz. Anaplastik meningiom ise

sarkom, melanom veya karsinom benzeri morfoloji sergileyebilir. Şeffaf hücreli meningiom başta böbrek kökenli olmak üzere şeffaf hücreli pek çok tümörün metastazı ile karışabilir. Kordoid meningiom, kordoma, kondrosarkoma ya da epiteloid hemanjioendotelyoma ile karışabilir. Rabdoid meningiomu metastatik rabdoid tümörlerden ya da malign melanomadan ayırmak zor olabilir. Papiller meningiomların ayırıcı tanısında ise papiller ependimom göz önünde bulundurulmalıdır, her iki tümör de değişen oranlarda EMA ve GFAP boyanmaktadır [4]. Ayrıca giderek yaygınlaşan bir klinik yaklaşım da radyoterapi seçeneğidir. Bu da küçük biyopsiler ile tanı verme zorunluluğu doğurabilir. Meningiomlarda tanı koymada faydalı histomorfolojik özellikleri küçük biyopsilerde yakalamak her zaman mümkün olmayabilir. Bu durum tanı için daha özgün ve duyarlı belirteçlere olan ihtiyacı artırmaktadır.

#### **2.14: Nüks**

Nüks oranı derece I tümörlerde % 7-20, derece II tümörlerde % 29-40 derece III tümörlerde %50-78 olarak bildirilmiştir [42]. Derece III meningiomlar genellikle 2 yıldan kısa sürede ölümle sonuçlanır [19, 42].

#### **2.15: Metastaz**

Ekstrakranial metastaz meningiomlarda oldukça nadir olup yaklaşık %0,1 dir. Metastaz genellikle derece III meningiomlarda izlenir ve en yaygın olarak iskelet sistemi, retiküloendotelyal sistem, böbrekler ve akciğer etkilenir [4].

#### **2.16: Prognostik ve Prediktif Faktörler**

Meningiomlu hastalarda iki önemli prognostik sorun, benign meningiomlarda bile yüksek oranlarda görülebilen nüks ve derece arttıkça azalan yaşam süresi ile ilişkilidir. Nüksü belirleyen en önemli iki faktörden biri rezeksiyonun genişliği, diğeri ise histolojik derecedir. Yüksek dereceli meningiomlar her zaman total olarak çıkarılamazlar ve nüks olabilir [10, 43]. Benign meningiomların ise büyük bölümü total olarak çıkarılabilir de, olgu serilerinde total olarak çıkarılmış benign meningiomların bile % 20'sinin 20 yıl içinde tekrarladığı tespit edilmiştir [44]. Ayrıca, MD Anderson kanser merkezinde yapılan

retrospektif bir çalışmada, kitlenin tam çıkarılmadığı derece I meningiomlarda 10 yıllık nüksüz yaşam süresinin belirgin düzeyde azaldığı bildirilmektedir[45].

Nüksü etkileyen diğer klinik faktörler, lokalizasyon, invazyonun genişliği, cerrahın beceri ve deneyimi olarak sayılabilir. Ayrıca genç yaş ve erkek cinsiyet de nüks oranını artıran etkenlerdir.

WHO şemalarına göre belirlenen derecelendirme, faydalı olsa da sübjektif kriterler içermektedir. Bu yüzden ek belirteçlere ihtiyaç vardır. Özellikle yüksek dereceli meningiomların prognostik özelliklerini ve tedaviye yanıtlarının tahmininde ve de nüks edebilecek olan derece I meningiomların önceden saptanmasında kullanılmak üzere bir dizi yöntem ve belirteç günümüze değin incelenmiştir. Ki-67 (MIB 1) indeksi ve seks hormon reseptörleri en sık araştırılanlar arasında sayılabilir. Ki-67 indeksi meningiomların histopatolojik derecesi ile ilişkili bulunmuştur [46].

Bir çalışmada da, derece I meningiomlarda ortalama Ki-67 boyanma indeksi %0,7-2,2 olarak bildirilmiş olup, bu oran ilk nüks meningiomlarda %3,6, birden fazla nüks eden meningiomlarda %8,8, nüks etmeyen meningiomlarda ise %1,6 olarak raporlanmıştır [47]. Meningiomlarda seks hormon reseptörleri ile ilgili çalışmalarda progesteron reseptör ekspresyon kaybı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Progesteron reseptör varlığı tümör derecesi ile ters ilişkilidir [48, 49]. Bir çalışmada, progesteron reseptörü bulunan meningiomlarda ortalama nüks oranı %5, östrojen reseptörü bulunan ya da seks hormon reseptörü içermeyen tümörlerde ise nüks oranı % 30 olarak bildirilmiştir [50]. Ancak bu belirteçler WHO 2007 sınıflamasında kullanılan derecelendirmede ölçüt olarak yer almamaktadır. Bunun sebepleri arasında bu belirteçlerin yeterli derecede güvenilirlikte kritik eşik değerlerinin saptanmamış olması ve laboratuvar metodları arasında farklı standartlar olması gösterilmiştir [4].

Son yıllarda matriks metalloproteinazlar (MMP) sıklıkla araştırılan belirteçler arasındadır. MM-2 ve MMP-9 ekspresyonlarının WHO derece ile ilişkili olduğu ve derece arttıkça ekspresyonun da arttığı belirlenmiştir [51]. Başka bir çalışmada da MMP2 ve MMP9 un hücre proliferasyonu ve nüks olasılığı ile ilişkisini araştırılmış ve bu moleküller ile nüks olasılığı arasında ilişki gösterilmiştir [52].

## 2.17: CD147

Ekstrasellüler matriks (ESM) hücreyi kuşatan ve dokunun önemli bir bölümünü oluşturan, interstisyel matriks ve bazal membran komponentlerinden oluşan kompleks bir yapıdır. Kollojen, elastin gibi gerilme direnci sağlayan, fibrillin, fibronektin, laminin gibi adezyonda görevli özelleşmiş proteinler ve boşlukları dolduran glikoproteinlerden oluşur. ESM proteinleri, dokulara yapısal destek sağlama yanısıra anjiogenez, nöronal ileti, hücre motilitesi, yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik olayda rol alırlar. Su tutarak, yumuşak doku gerginliğini ayarlar, mineral tutarak iskelet sisteminin sertliğini sağlar, büyüme faktörlerini depolar, hücrelerin yapışma, göç ve proliferasyonunu düzenler, bu bağlamda neovaskülarizasyonu sağlarlar.

ESM tümör hücrelerinin çevre dokulara invazyonunun ve tümör dokusunun büyümesinin önlenmesinde bariyer oluşturur [53]. ESM'in sentezi, yıkımı ve yeniden yapımı süreçlerinde, matriks metalloproteinazlar (MMP) olarak bilinen bir dizi enzim rol alır [54]. MMP'lar ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve tipik olarak çinko ( $Zn^{++}$ ) içeren bir enzim ailesidir [5]. MMP'lar inaktif olan proenzim halinde fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler, endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller gibi çeşitli hücrelerde sentez edilerek ekstrasellüler alana salgılanırlar. MMP'ların aktiviteleri, doku matriks metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) ile sıkı bir şekilde kontrol edilir. MMP'lar ve TIMP'lerin arasındaki denge ekstrasellüler matriksin bütünlüğünü düzenler ve yara iyileşmesi, doku yeniden yapılanması ve normal gelişim süreci, üreme gibi birçok fizyolojik olay yanısıra kanser invazyonunda da önemli rol oynar [5].

Kanser invazyonu ve metastazında ESM ve bazal membranın yıkımı en önemli adımdır. ESM yıkımı MMP'larında içinde yer aldığı, proteaz olarak bilinen enzimler aracılığı ile gerçekleşir. Birçok kanser türünde MMP'lar araştırılmıştır. Örneğin, meme, mide, beyin kanserlerinde MMP-1 [55], kolon, pankreas, akciğer, beyin tümörlerinde MMP-9 [56], baş boyun, mide karaciğer, böbrek, deri, prostat tümörlerinde MMP-11 [55, 57] artmış düzeyleri bildirilmiştir. MMP'ların malign gliyal tümörlerin infiltrasyon ve doku invazyonunda, tümör gelişimini hızlandırdığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır [7, 58]. Meningiomların çeşitli tipleri ve MMP'lar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da

mevcuttur. Paek ve arkadaşları meningoepitelyal meningiom alt tipine oranla mikrosistik alt tipte yoğun MMP-9, fakat zayıf MMP-2 varlığını bildirmişlerdir [59]. Mi Jung Kwon ve arkadaşları ise berrak hücreli, sekretuar ve rabdoid meningiom alt tiplerinin farklı düzeylerde MMP-2, MMP-9, galektin 3, fibronektin ve tip IV kollajen içerdiklerini göstermişlerdir [60]. Diğer çalışmalarda özellikle MMP-2 ve MMP-9 moleküllerinin salınımının meningiomların dura mater ve kemik invazyonunda etkisi olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca MMP-2 ve MMP-9 moleküllerinin meningiomlardaki beyin invazyonu ile ilişkisi olduğu ve peritümöral ödem ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir [61].

Bir ekstraselüler matriks metalloproteinaz uyarıcısı olan CD147 birçok organda kolumnar, küboidal ve glandüler epitelde, deri, oral kavite ve ektoserviks gibi alanlarda çok katlı yassı epitel hücrelerinin bazal tabakasında ve mesane epitelinde normal olarak salındığı bilinen immünglobulin süperfamilyasından bir transmembran proteindir [5]. CD147 ilk olarak, tümör hücreleri ile fibroblast hücrelerinin birlikte kültür edilmesi sürecinde interstisyel kollajenaz (MMP1) üretiminin indüklendiğinin gözlenmesi sonucu tanımlanmıştır [62, 63]. Daha sonraları, CD147'nin, MMP-1'den başka MMP-2, MMP-3, MMP-9 ve MMP-11 dahil, çeşitli MMP'lerin sentezini tetikleyebildiği gösterilmiş ve böylece EMPRIN/CD147 olarak yeniden adlandırılmıştır [64]. CD147 sentezleyen tümör hücrelerinin ya da aynı hücrelerden oluşturulan ortamların, fibroblast hücreleriyle bir arada kültüre edildiği durumlarda MMP üretiminin eşit düzeyde indüklenebildiği gösterilmiştir [62]. CD147, fibroblastların ve endotelial hücrelerin otokrin ve parakrin olarak MMP üretmelerini stimule edebilir [65, 66]. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, CD147'nin, tümör ve stromal hücrelerde MMP'lerin ve VEGF'nin üretimini stimüle ederek tümör anjiogenezini regüle ettiğini gösteren kanıtlar bulunmuştur [67, 68]. CD147 tümör progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkilidir [67, 69]. Tümör hücrelerinde CD147'nin MMP sentezini ve anjiogenezini indüklemeye yeteneğiyle uyumlu olarak aşırı sentezlendiğine dair kanıtlar, bu molekülün onkogenin temel düzenleyicilerinden biri olarak görev yaptığını göstermektedir [5].

CD147 sentezi meme kanserinde kötü prognoz ve bilinen risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir [70]. Akciğer ve prostat kanserlerinin kemik iliğindeki mikrometastatik hücrelerinde CD147 sentezinin artmış olduğu bulunmuştur [71]. Ayrıca oral kaviteye ait

skvamöz hücreli karsinomlarda %90'dan fazla vakada yüksek düzeyde CD147 sentezi tespit edilmiştir. Bu bulgular, CD147'in anti kanser tedavisi için bir hedef olabileceğini de düşündürmektedir [53].

Derece 4 gliyal tümörlerde daha düşük derece tümörlere göre daha güçlü CD147 immünboyanması saptanmıştır [53]. Ayrıca gliomlarda normal beyin dokusuna göre CD147 sentezinin belirgin olarak yükselmiş olduğu ve glioblastomlarda tümör progresyonu ile CD147 ekspresyonunun ilişkili olduğu gösterilmiştir [72].

İngilizce literatürde meningiomlarda CD147 ile ilgili iki çalışma mevcuttur; Tsai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 59 meningiom olgusunun çoğunun CD147 ile kuvvetli boyandığını ve atipik ve anaplastik meningiomlarda boyanma şiddeti ve skorunun meningotelyal meningiomlar ile karşılaştırıldığında daha kuvvetli olduğunu bildirmiş ve CD147 boyanma skorunun WHO derecesi ile anlamlı ölçüde korele olduğunu bulmuşlardır[73].

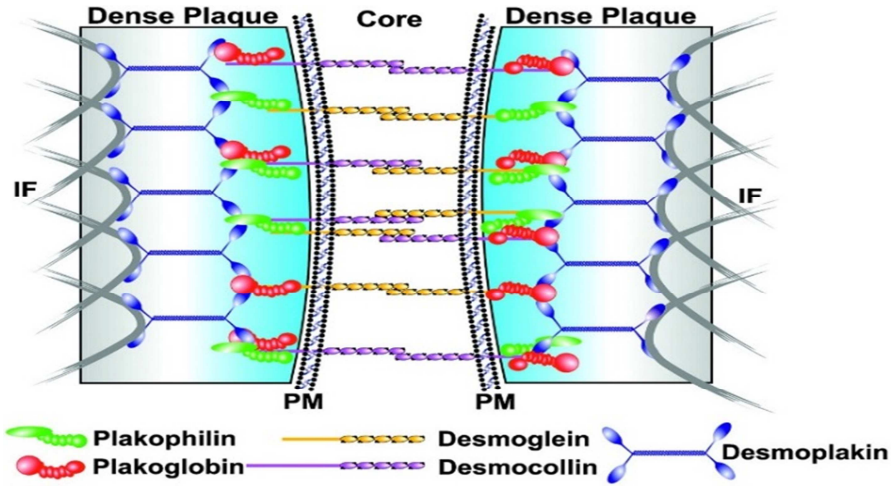
Riethdorf ve arkadaşları çeşitli tümör gruplarını içeren çalışmalarında farklı dokulara ait malign ve benign tümörlerde CD147 sentezini göstermişlerdir. Bu çalışma 36 meningiom olgusu içermekte olup, meningiomlarda % 44,4 oranında CD147 ekspresyonu tespit edilmiştir [53]. Aynı çalışmada yer alan 35 scwhwanom olgusunda CD147 ile immünhistokimyasal boyanma gözlenmemiştir.

Bir kısmı yukarıda bahsedilmiş birçok çalışma ile kanser gelişimi ve invazyonu ile ilişkisi gösterilmiş, bir MMP indükleyicisi olan CD147, kanser tedavisinde hedef moleküllerden biridir. ESM moleküllerini etkileyerek tümör invazyonunda etkili olan CD147'nin, henüz nüks riskini saptamada ve prognozu belirlemede yeterli belirteçleri bulunmayan meningiomlarda da, tümör derecesini, tümör hücrelerinin beyin dokusuna infiltrasyonunu etkileyip etkilemediklerini ve bu durumun nüks ile ilişkisini araştırmak değerli olacaktır.

## **2.18: Dezmozom**

Dezmozom (makula adherens) lar epitelyal dokularda mekanik strese karşı direnç sağlayan hücreler arası güçlü bağlantı proteinleridir. Epitel ve kalp kasında bulunurlar ve doku bütünlüğünün sağlanmasında önemli rol oynarlar. Dezmozomların tipik çok-tabakalı düzenlenimleri, ekstrasellüler bir orta hat (stratum centrale), iki hücre membranı parçası ve

devamındaki sitoplazmik filamentlerin tutunduğu kısımdaki iki plaktan oluşur [74, 75]. Dezmozomların fonksiyonlarının oluşumunda en önemli katkıyı sağlayan üç protein ailesi kaderinler, armadillo proteinler ve plakinlerdir [76]. Kaderinler dört desmoglein ve üç desmokollin proteininden oluşurlar. Bu transmembran glikoproteinleri ekstrasellüler olarak diğer kaderinlere bağlanırlar ama hücre içinde desmoplakin dahil bazı plakinlerin yanı sıra searmadillo proteinlerin bir alt grubu ile (plakoglobin ve plakofilinler) etkileşirler (şekil 2). Plakin familyası; plektin, envoplakin, periplakin, epiplakin, büllöz pemfigoid antijen1 ve desmoplakinin dahil olduğu yedi üye içerir ve bu moleküller diğer dezmozomal proteinlerin yanı sıra filament ağı ile de yapısal bir bağlantı kurulmasını sağlar. Dezmozomlar epitel hücrelerin tipik özelliğidir ve sitokeratin tip filamentlerin epitel hücrelerindeki dezmozomal plaklara özgün olarak tutunduğu gösterilmiştir [75, 77]. Bu yüzden aynı hücrede dezmozomal proteinlerin ve sitokeratinlerin bulunması epitel dokular ve buradan köken alan tümörler için biyokimyasal bir belirteç olabilir [77].



PM: Plazma membranı , IF: intermedier filament

Şekil 2: Dezmozomun yapısı ve dezmozomal proteinler

Sitokeratin içermeyen ama epitel dezmozomlardaki gibi benzer proteinler içeren dezmozomal yapılar ile bağlanmış olan kardiyak miyositlerde, dezmozomal plaklara tutunan filament ise desmindir [78, 79]. Ayrıca yapılan elektron mikroskopi çalışmaları araknoid dokularında ve meningiomlarda epitel dezmozomlarına benzer bağlantı bölgeleri

olduğunu, ancak burada bulunan dezmozomların sitokeratin yerine vimentin filamenleri ile bağlandıkları gösterilmiştir [9]. Son on yıl süresince çeşitli dezmozomal bileşenlerde bazı mutasyonlar tanımlanmıştır, ortaya çıkan hastalıklar tipik olarak deri, saç ve kardiyak anormallikleri içerir. Bunlar pemfigus, palmoplantar keratoderma, aritmogenik sağ ventriküler kardiyomiyopati, ventriküler aritmi olarak sayılabilir [80].

Dezmozom yapısında, yapısal ve fonksiyonel olarak anahtar rol oynayan dezmozoplakin, hücre iskeleti ve plakoglobulin, plakofilin, filamentler, dezmozomal kadherinler arasındaki bağlantıyı sağlar [81]. Dezmozoplakinin iki isoformu rapor edilmiştir; dezmozoplakin I ve dezmozoplakin II [82]. Dezmozoplakinin temel fonksiyonu, bitişik epitel hücreleri arasındaki adhezyonu sağlamaktır. Hücreler arası bağlantının kopduğu ve metastaz yapan malign tümörlerde, dezmozoplakin sentezinde değişiklikler olduğuna dair raporlar vardır. Örneğin meme kanserleri hücrelerine ait hücre kültürlerinde, dezmozoplakin sentezinin azaldığı gösterilmiştir ve hücreler arası bağlantının azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [83]. İmmunohistokimyasal ve elektron mikroskop çalışmaları, mezotelyoma hücrelerinin ekstrasellüler matrikse eksozomlar salgıdığını ortaya çıkartmıştır. Bu eksozomlar dezmozoplakin gibi birkaç protein içermektedir ve antijen özelliği, migrasyon ve adezyon gibi etkiler ile ilişkili olabilir [76]. Bu gözlemler tümörlerde hücre-hücre tutunması ve ayrılmasında, dezmozoplakin sentezi ile önemli bir bağlantı olduğunun göstergesi olabilir [76]. Meningiomlarda tümör invazyon özelliği ve bununla ilişkili olan nüks durumu ile dezmozom sentezi ilişkisini araştıran çalışma mevcut değildir.

Meningiomların tanısında, araknoid hücrelerine veya meningiom tümör hücrelerine özgün belirteçler henüz mevcut değildir. Hem mezenkimal hem epitelyal diferansiyasyon yapabilen bu hücrelerden gelişen tümörlerin tanısı zaman zaman oldukça güçtür. Meningiomları diğer mezenkimal tümörlerden ayırmakta en sık kullanılan EMA, yeterli derecede özgün bir test değildir. Araknoid doku ve meningiomlarda dezmozomal yapıların moleküler kompozisyonu ile ilgili bilgiler sınırlıdır ancak meningeal dezmozomlarda dezmozoplakin olduğu gösterilmiştir. Dezmozoplakinin meningiom tanısında EMA ve vimentin ile birlikte kullanılabilceğini öne süren çalışma [9] olmakla birlikte rutinde kullanılmamaktadır.

### **3: GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1: Olgular**

2002-2012 yılları arasındaki on yıllık periyotta, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalımızda meningiom tanısı almış olgular üzerinden retrospektif bir çalışma planlandı. Bu tarihler arasında toplam 351 meningiom tanılı olgu belirlendi. Olguların klinik verileri hastane arşivinde bulunan hasta dosyalarından temin edildi. Değerlendirme kapsamına aldığımız veriler; yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, eksizyon derecesi, cerrahi girişim sayısı, nüks durumu, hastanın akıbeti, hastalık nedeniyle aldığı tedaviler, başka tümör varlığı, NF2 gibi genetik sendromların varlığı ve takip süresi idi.

Tüm olgularda arşivimizden elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) ve varsa immünohistokimya boyamalarına ait preparatların tümü yeniden incelenerek tanı teyidi, histomorfolojik alt tiplendirme ve derecelendirme yapıldı. Değerlendirmede WHO 2007 kriterleri esas alındı. Histomorfolojik olarak değerlendirilen parametreler; hücre yoğunluğu, nekroz varlığı, patern kaybı, küçük hücre değişikliği, makronükleol varlığı, en yoğun odaklarda 10 büyük büyütme alanında (BBA) mitoz sayısı ve beyin invazyonu olup olmadığı idi.

Histomorfolojik değerlendirmede 14 olgunun tanısının meningiom olmadığı düşünüldü. Bu olgular çalışma dışı bırakıldı ya da kontrol grubuna alındı ( Tablo III). 15 olguya ait spesmen ilk operasyon materyali olmadığı için, 11 materyal ise nüks operasyonlarına ait olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Laboratuvar şartlarımız ve malzeme miktarı nedeniyle tüm olgulara immünohistokimyasal çalışma yapılamadı. Toplam 311 meningiom olgusundan 103 tanesine immünohistokimyasal çalışma yapıldı. İmmünohistokimyasal çalışmaya uzun takip süresine sahip derece I olgular ile, derece II ve derece III olguların tümü dahil edildi. Ayrıca meningiom ayırıcı tanısına giren toplam 35 olgu ile kontrol grubu oluşturuldu (Tablo IV).

**Tablo III: Farklı tanı düşünülen olgular**

İlk Tanı	Sayı	Yeni tanı
Derece I menenjiom	5	Glial tümör
Derece I menenjiom	3	Soliter fibröz tümör
Derece I menenjiom	2	Hemanjioperisitom
Derece I menenjiom	1	Ksantogranülom
Derece II menenjiom	1	Hemanjioperisitom
Derece III menenjiom	1	Glisarkom
Derece III menenjiom	1	Malign melanom

**Tablo IV: Kontrol grubu olgu dağılımı**

OLGU TANILARI	OLGU SAYISI
Schwannom	9
Hemanjioperisitom	6
Karsinom metastazı	5
Glisarkom	5
Kordoma	5
Soliter fibröz tümör	3
Glial tümör	1
Malign melanom	1
Toplam	35

### 3.2: İmmünohistokimya

İmmünohistokimyasal inceleme arşivimizdeki parafin bloklarından yapılmış olup, her olgu için tümörü en iyi yansıtan tek bir blok seçildi. Bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak, laboratuvarımızda bulunan otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana, Roche, Benchmark, XT, USA) immünohistokimyasal çalışma uygulandı. Kullanılan primer antikörlerin tipleri, elde edildiği kaynaklar ve kullanılan dilüsyon dereceleri ve yöntem aşağıda belirtilmiştir.

-Dezmozoplakin I/II (H-300):sc-33555; 1:50, Santa Cruz Biotechnology, inc. CA, USA

-CD147 (EMMPRIN) (C-19):sc9754; 1:50, Santa Cruz Biotechnology, inc. CA, USA

Deparafinizasyon işleminden sonra otomatik boyama cihazında şu immünohistokimyasal çalışma basamakları uygulandı:

1. CC1 (*Sitrat buffer*) tamponu ile 30 dakika kaynatıldı.
2. Hidrojen peroksitte 5 dakika inkübe edildi.
3. Primer antikör Dezmozoplakin ile 44 dakika CD147 ile 32 dakika inkübe edildi.
4. *Reaction buffer* (Ventana Medycal System, inc. Arizona,USA) ile yıkama yapıldıktan sonra sekonder antikör (Ventana Medycal System, inc.Arizona,USA) ile inkübe edildi.
5. Kromojen olarak DAB (*Diaminobenzidin*) uygulandı.
6. Hemotoksilen ile karşıt zemin boyanması yapıldı.

Bu aşamalardan sonra, musluk suyunda yıkama sonrası alkolde dehidratasyon yapılan kesitler ksilolde şeffaflandırıldıktan sonra *Entellan* ile kapatıldı.

### 3.3: İmmünohistokimyasal Değerlendirme:

İmmünohistokimya uygulanan kesitler Olympus Bx51( Olympus.co, Japonya) ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Dezmozoplakin için cilt dokusu (epidermal hücreler) kontrol doku olarak kullanıldı ve sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. CD147 için kolon mukozası (glandüler hücreler) kontrol dokusu olarak kullanıldı ve membran boyanması pozitif olarak kabul edildi. Tümörün tanı ve derece bilgisi olmadan tek gözlemci tarafından semikantitatif olarak boyanma şiddeti ve yaygınlığı değerlendirildi. Şiddet değerlendirilirken, kontrol dokusu ile karşılaştırıldığında benzer ve kuvvetli boyanma '3', orta derece boyanma '2', zayıf boyanma '1', boyanma olmadığında ise '0' skoru ile

belirlendi. İstatiksel olarak kuvvetli, orta ve zayıf boyanmalar arasında, tümör derecesi, beyin invazyonu varlığı ve nüks açısından fark saptanmadı. Yaygınlık değerlendirilirken, tümör dokusunda % 0-10 arası boyanma '1', %10-50 arası boyanma '2', %50'den fazla boyanma '3' skoru ile belirlendi. Yaygınlık skoru 1,2 ve 3 olanlar arasında tümör derecesi, beyin invazyonu varlığı ve nüks açısından istatiksel olarak fark saptanmadı.

Yaygınlık ve şiddet toplanarak toplam skor hesaplandı (skala: 0-6). Buna göre her iki immünohistokimyasal belirleyici içinde toplam skor 0,1 ve 2 olan boyanma 'negatif', 3 ve 4 olan boyanma 'orta', 5 ve 6 olan boyanma ise 'pozitif' kabul edildiğinde tümör derecesi, beyin invazyonu varlığı ve nüks açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durumda toplam skor 0,1 ve 2 olan boyanma 'negatif', 3 ve üzeri olan boyanma ise 'pozitif' olarak değerlendirilmeye alındı.

### **3.4: İstatistik Yöntem**

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar ortamında SPSS 21 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak hesaplandı. Değişkenler arasındaki farklar eğitimde ki-kare ki-kare, student t, tek yönlü varyans analizi ve Spearman korelasyon testleri ile araştırıldı. Tüm testlerde 0,05'den küçük *p* değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Dezmozoplakinin meningiomlarda özgüllük ve duyarlılığını belirlemek için 4 gözlü düzenek kullanıldı. Olguların H&E ve mevcut immünohistokimya boyalı preparatlarının 3 patoloj tarafından histomorfolojik olarak değerlendirilmesi referans test olarak kabul edildi.

## 4:BULGULAR

### 4.1: Olguların Genel Özellikleri

2002-2012 yılları arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi patoloji AD.'da ilk meningiom tanısını almış 311 olgu mevcut olup, 223'ü (% 71,6) kadın, 88'i (%28,4) erkek idi. Yaş dağılımı 8-92 arasında olup ortanca yaş 55, ortalama yaş  $54 \pm 14,25$  olarak saptandı. WHO derecelerine göre ortanca yaş ise; derece I olgularda 55 (8-92), derece II olgular için 55 (11-76), derece III olgular için ise 64 (44-68) idi. 8-18 yaş arası 5 çocuk olgu mevcut olup çocuk olgulara ait bilgiler Tablo V'de gösterilmiştir.

**Tablo V: Çocuk olguların klinikopatolojik özellikleri**

Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	WHO derece	Histolojik tip	Nüks	Takip süresi	Rezeksiyon
8	Erkek	Frontal	I	Psammomatöz	Yok	2 ay	Total
8	Kız	Sellar	I	Transizyonel	Yok	58 ay	Total
11	Kız	İntraventriküler	II	Atipik	Yok	19,5 ay	Total
12	Erkek	Frontal	I	Transizyonel	Yok	2 ay	Subtotal
16	Erkek	Spinal	I	Mikrokistik	Yok	32 ay	Bilinmiyor

Yeniden yaptığımız histomorfolojik değerlendirme sonucunda 267 olgu (% 85,9) derece I, 39 olgu (%12,5) derece II, 5 olgu (%1,6) derece III olarak yorumlandı. 23 olguda (%7,4) beyin invazyonu saptanıp WHO derece II grubuna alındı (şekil 3). WHO derecesi değişen olgular Tablo VI'da özetlenmiştir.

En sık gözlenen lokalizasyonlar serebral konveksite (%52) ve spinal (%13,2) bölgelerdi. 24 hastanın lokalizasyon bilgisine ulaşamadı. Lokalizasyonu bilinen olguların sayısı ve yüzde oranı Tablo VII'de gösterilmiştir.

Tümör lokalizasyonları 6 ana gruba ayrılarak (1; serebral konveksite 2; spinal 3; sellar, olfaktor, klivus, optik kiazma, orbital, nasal, pineal 4; sfenoid kanat, falks serebri, parasagittal 5; serebellopontin köşe, posterior fossa, akustik kanal 6; interventriküler) tümör lokalizasyonunun nükse katkısı araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,489$ , ki kare testi).

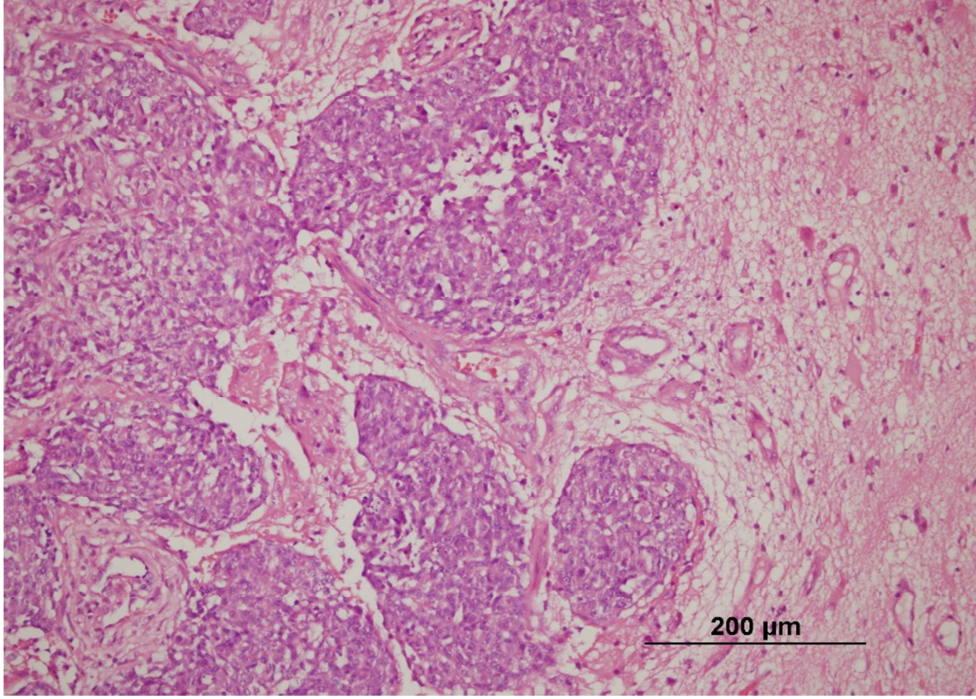
**Tablo VI: 2007 WHO derecesi ve tanısı değişen olgular\***

Olgu sayısı	İlk tanı	Yeni tanı
21	Derece I meningiom	Derece II meningiom
1	Derece II Şeffaf hücreli meningiom	Derece I mikrokistik meningiom
1	Derece II atipik meningiom	Derece I fibröz meningiom
1	Derece II atipik meningiom	Derece III anaplastik ( rabdoid ve Şeffaf hücreli alanlar içeren )
1	Derece II atipik meningiom	Derece III rabdoid meningiom
1	Derece II atipik meningiom	Derece III anaplastik meningiom
1	Derece III rabdoid meningiom	Derece I fibröz meningiom
1	Derece III papiller meningiom	Derece II atipik meningiom
1	Derece III anaplastik meningiom	Derece II atipik meningiom

(\*Tez asistanı ve 2 nöropatoloğun yorumları ile)

**Tablo VII: Tümörlerin lokalizasyonları**

Lokalizasyaon	Sayı	Yüzde (%)
Serebral konveksite		
Frontal	67	21,5
Pariatal	54	17,4
Temporal	30	9,6
Oksipital	11	3,5
Spinal	41	13,2
Sellar	14	4,5
Sfenoid kanat	12	3,9
Falks	11	3,5
Serebellopontin köşe	10	3,2
Posterior fossa	9	2,9
Olfaktör	6	1,9
Intraventriküler	5	1,6
Klivus	4	1,3
Parasagittal	4	1,3
Optik kiazma	3	1,0
Orbital	2	0,6
Akustik kanal	1	0,3
Nasal	1	0,3
Pineal	1	0,3
Bilinmeyen	24	7,7
Total	311	100,0

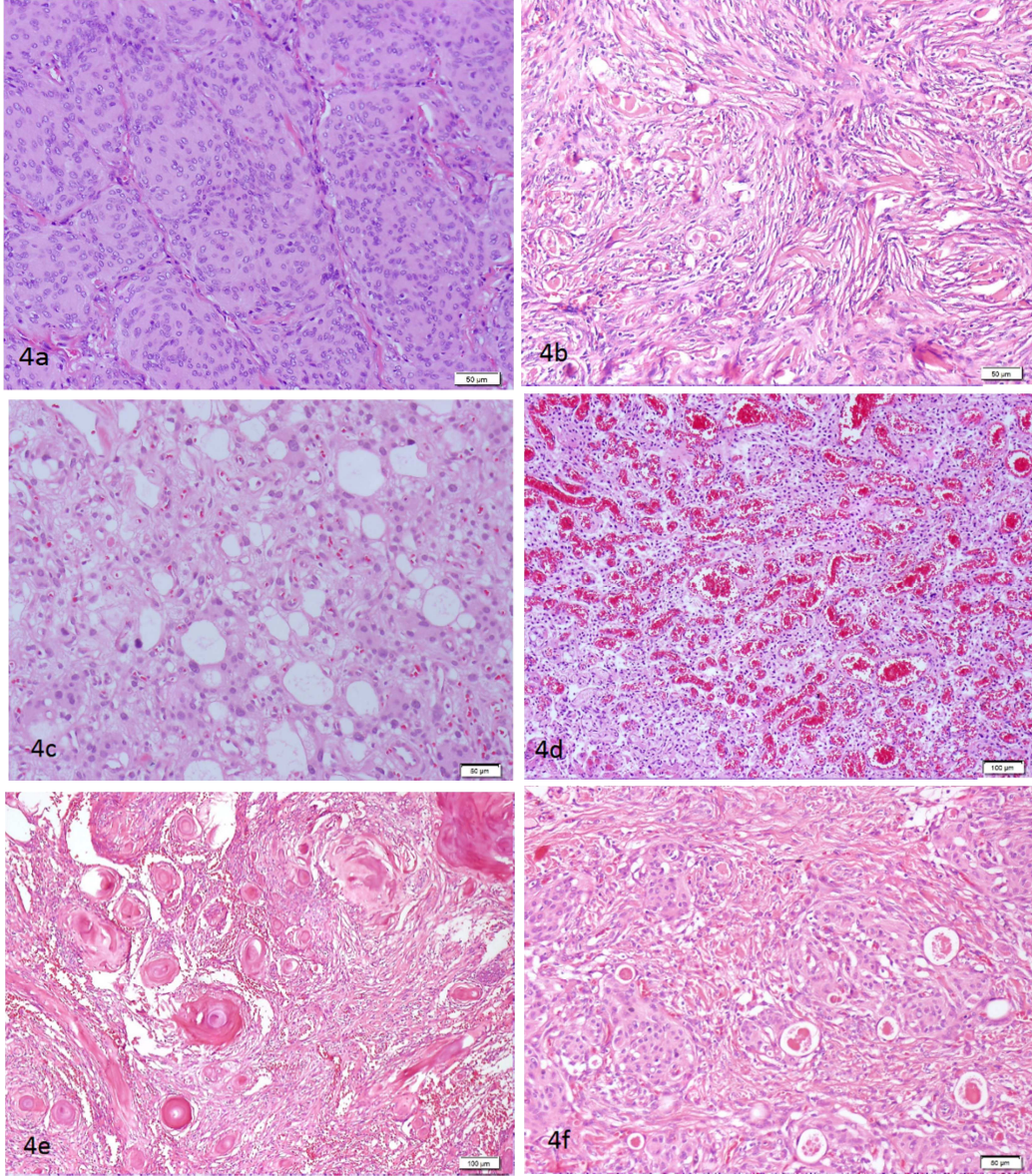


Şekil 3: Meningiomda beyin invazyonu (H&E)

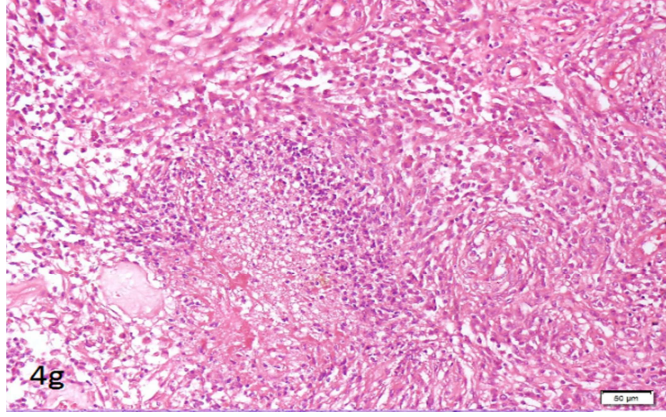
En sık görülen histolojik alt tipler; WHO derece I olgular için transizyonel (82 olgu, %26,3), meningotelyal (73 olgu, %23,5), fibröz (72 olgu, %23,2) tiplerdi (şekil 4a-f ). Derece II meningiomlardan 37 atipik meningiom (%11,9), 2 kordoid meningiom (%0,6) mevcuttu (şekil 4g-j). Derece III meningiomlardan 3 olgu anaplastik meningiom (%1), 2 olgu rabdoid meningiom (%0,6) idi (şekil 4k-m). Multipl meningiom olgusuna rastlanmadı. Tümörlerin histolojik alt tipleri Tablo VIII’de özetlenmiştir.

**Tablo VIII: Tümörlerin histolojik alt tip dağılımı**

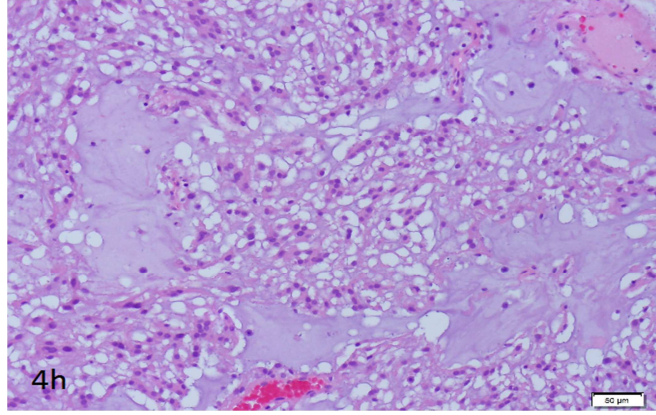
Histolojik tip	Sayı	Yüzde (%)
Derece I		
Transizyonel	81	26,3
Meningotelyal	73	23,5
Fibröz	72	23,2
Psammomatöz	18	5,8
Anjiomatöz	11	3,5
Mikrokistik	6	1,9
Sekretuar	4	1,3
Lenfoplazmositik	1	0,3
Derece II		
Atipik	37	11,9
Kordoid	2	0,6
Derece III		
Anaplastik	3	1,0
Rabdoid	2	0,6
Total	311	100,0



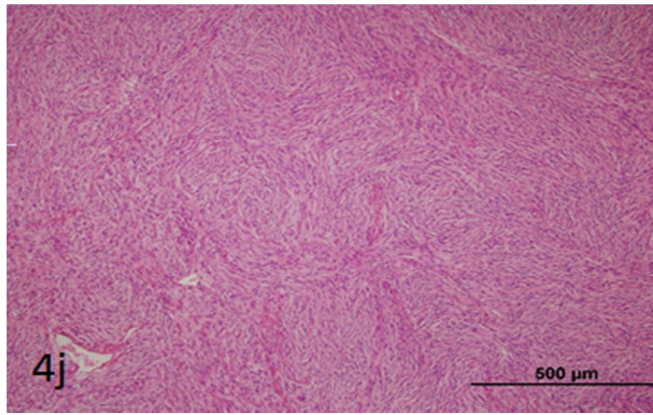
Şekil 4 a-f : Derece I meningioların histolojik alt tiplerine örnekler (H&E)  
4a: Meningotelyal meningiom, 4b: Fibröz meningiom, 4c: Mikrokistik meningiom,  
4d: Angiomatöz meningiom, 4e: Psammomatöz meningiom, 4f: Sekretuar meningiom



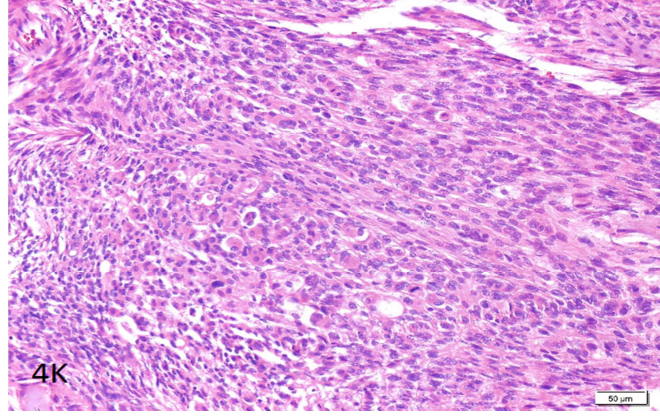
Şekil 4g: Atipik meningiom (dereceII) (H&E)



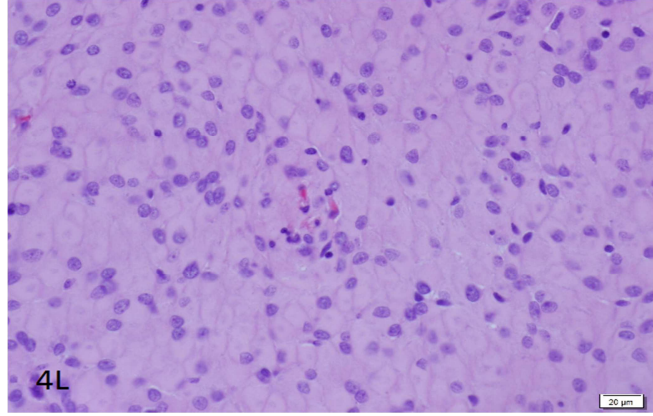
Şekil 4h: Kordoid meningiom (derece II) (H&E)



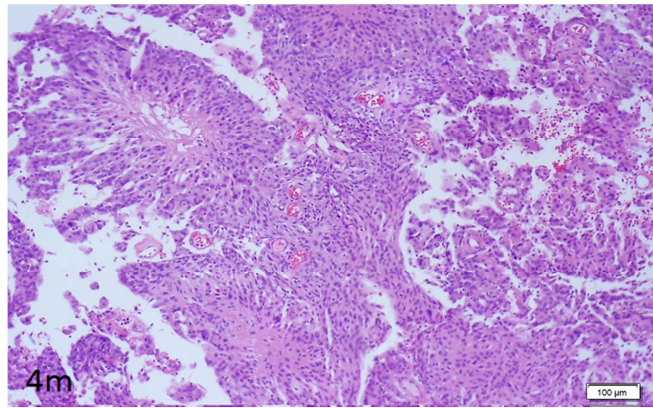
Şekil 4j: Hemanjioperisitom ile karışabilecek özellikte derece II atipik meningiom (H&E)



Şekil 4k: Anaplastik (derece III) meningiom (H&E)



Şekil 4l: Rabdoid meningiom (dereceIII ) (H&E)



Şekil 4m: Papiller meningiom (derece III ) ( H&E)

254 olgunun klinik dosyasına ulaşılabildi. NF 2 tanısı almış hasta tespit edilmedi. Aile öyküsünde meningiom tanısı olan olgu saptanmadı. Ulaşılabilen klinik bilgilerde etyolojide yer alabilecek kranial radyoterapi öyküsü yoktu.

Radyoloji raporlarına ulaşılabilmış 191 olguda radyolojik olarak belirlenmiş en küçük çap 1 cm, en büyük çap 9 cm olup, ortalama çap 3cm idi.

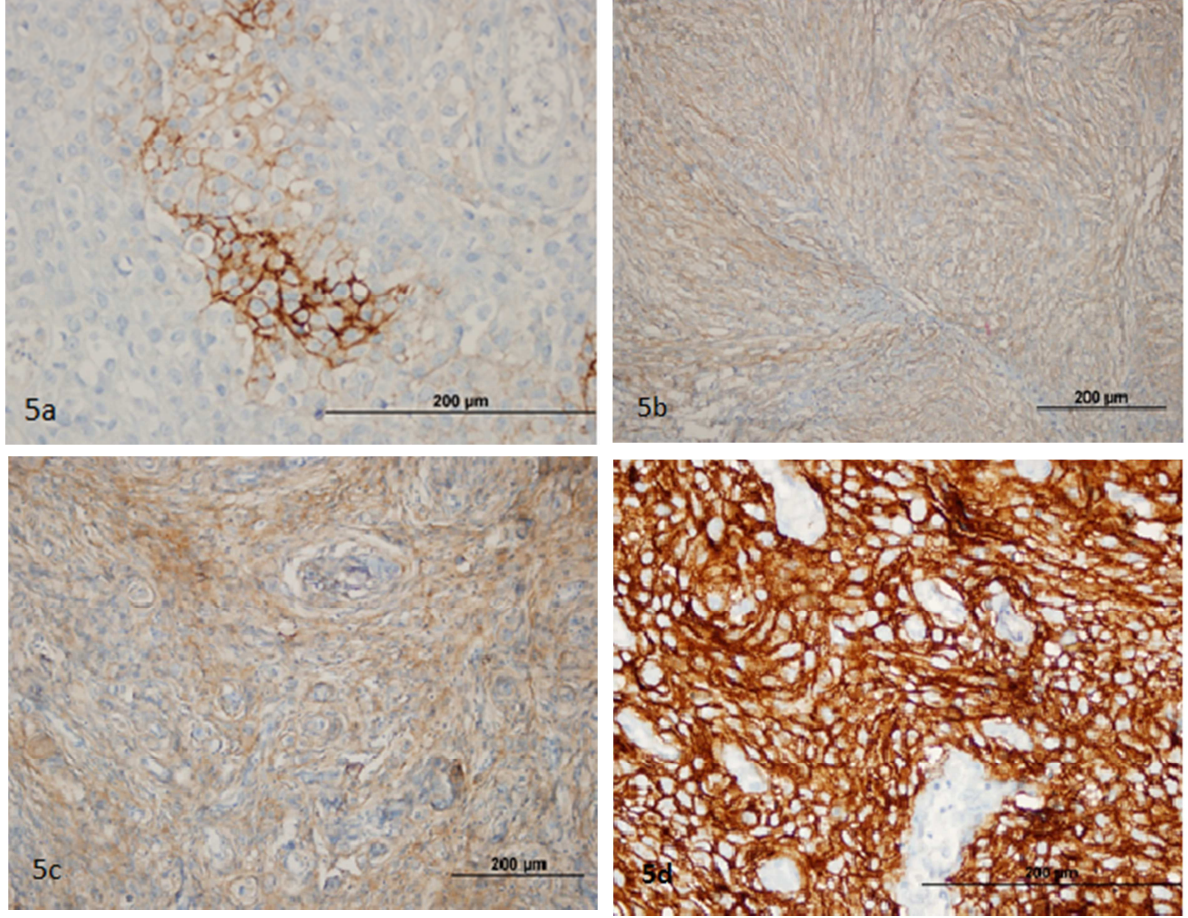
9 olgunun aynı zamanda başka tümörü vardı; 3 derece I olgu mesane kanseri, 2 derece I olgu meme kanseri, 2 derece I olgu kolon kanseri, 1 derece III olgu akciğer kanseri, 1 derece III olgu endometriyum kanseri idi. Meningiomlu hastalarda meme kanseri birlikteliği bildirilse de bizim olgu serimizde sadece iki tane meme kanseri olan olgu mevcuttu. Meningiomer ile ilişkilendirilebilecek sayıda eř zamanlı tümör saptanmadı.

Cerrahi notlarına ulaşılabilmış 230 olguya total, 11 olguya subtotal rezeksiyon yapılmıştı. Takip süresi 1 ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup, ortanca takip süresi 3 aydı. 8 hasta ameliyat sonrası ilk bir buçuk ay içinde ölmüştü.

Klinik bilgisine ulaşılmış 254 olgunun 26'sında (%10,2) nüks saptandı. Nüks olgularının hepsi erişkin olup, 8 tanesi derece II, 18 tanesi derece I idi. Tümörün total eksizyonu ve radyolojik olarak nüks saptanması arasında geçen süre 6 ay ile 74 ay arasında değişmekte idi. Metastaz olgusu mevcut değildi.

#### 4.2: İmmünohistokimya Çalışılan Olgu Grubu

CD147 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada 1 olgu teknik nedenlerle değerlendirilemedi. 102 olgunun 27'si (%26,5) 'negatif', 75'i (% 73,5) 'pozitif' boyandı (şekil 5). Histolojik alt tiplerine göre CD147 boyanması Tablo IX' da gösterilmiştir.



Şekil 5: CD147 ile boyanma (DAB)

5a: Yaygınlık;1, şiddet; 3 5b: Yaygınlık; 2, şiddet; 1, 5c: Yaygınlık; 3, şiddet: 2

5d: Yaygınlık; 3, şiddet; 3

**Tablo IX: Meningiom histolojik alt tiplerinde CD147 boyanması**

Histolojik tip	Sayı	CD147 boyanması	
		Pozitif	Negatif
Derece I			
Meningotelyal	19	13	6
Fibröz	16	10	6
Transizyonel	14	7	7
Mikrokistik	3	1	2
Psammomatöz	2	2	0
Sekretuar	2	2	0
Anjiomatöz	2	1	1
Derece II			
Atipik	37	30	7
Kordoid	2	2	0
Derece III			
Anaplastik	3	2	1
Rabdoid	2	2	0
Total	102	75	27

Meningiomlarda WHO dereceler arasında CD147 ile boyanma açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,261$ ) ( Tablo X). CD147 boyanmasında beyin invazyonu yapan ve yapmayan tümörler arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p = 0,262$ ) (Tablo XI). Nüks eden ve etmeyen olgular arasında CD147 boyanmasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,220$ ) (Tablo XII). Olgularda tümörün total olarak eksizyonu ile radyolojik olarak nüks saptanması arasında geçen süre 3,5 ay ile 74 ay arasında değişmekte olup, nükse kadar geçen süre ile CD147 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,158$ , Spearman korelasyon testi).

**Tablo X: Meningiomlarda WHO 2007 derecelerine göre CD147 boyanması**

	CD147		Toplam skor ortalaması** ( $\pm$ standart sapma )
	Pozitif	Negatif *	
Derece I	40 (%69)	18 (%31)	3,6 $\pm$ 2,0
Derece II	31 (% 79,5)	8 (%20,5)	4,2 $\pm$ 1,5
Derece III	4 (% 75)	1 (%25)	4,4 $\pm$ 1,8

\* Eğitimde ki kare testi ( $p=0,261$ )

\*\* Student t testi (  $p=0,310$ )

**Tablo XI: Beyin invazyonu yapan ve yapmayan meningiomlarda CD147 boyanması**

Beyin invazyonu	CD147		Toplam skor ortalaması** ( $\pm$ standart sapma )
	Pozitif	Negatif *	
Var	19 (% 82,6)	4 (% 17,4)	4,1 $\pm$ 1,6
Yok	56 (%70,9)	23 (%29,1)	3,7 $\pm$ 1,9

\* Ki kare ( $p=0,262$ )

\*\* Student t testi ( $p= 0,364$ )

**Tablo XII: Nüks eden ve etmeyen meningiomlarda CD147 boyanması \***

Nüks	CD147		Toplam skor ortalaması*** (± standart sapma )
	Pozitif	Negatif **	
Var	17 (% 85)	3 (% 15)	4,3 ± 1,3
Yok	50 (% 71,4)	20 (% 28,6)	3,9 ± 2,0

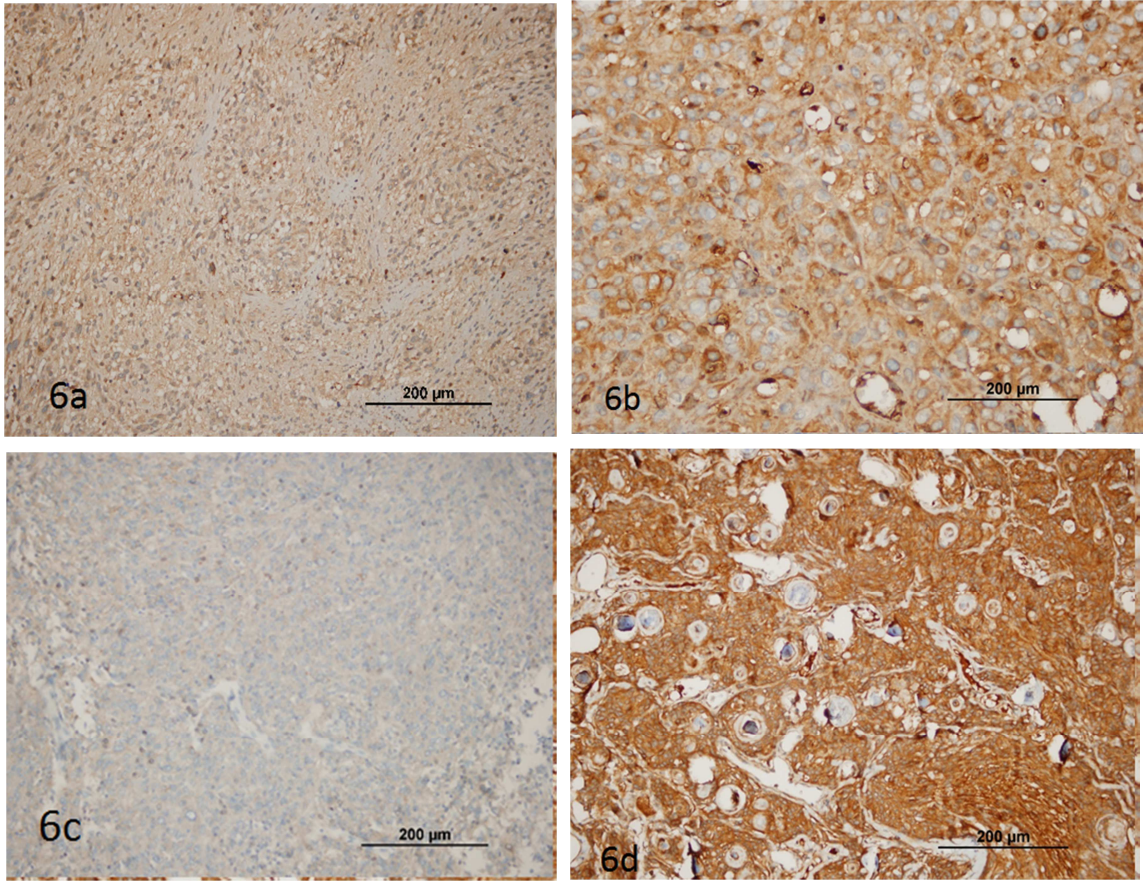
\*Olguların takip süresi bir ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup ortanca takip süresi 22 aydır . \*\* Ki kare testi (p= 0,220) \*\*\*Student t testi (p= 0,330)

Kontrol gurubunda bulunan 9 schwannom olgusunun tamamı CD147 ile boyanmadı. Buna karşılık hemanjioperisitom, soliter fibröz tümör ve karsinom metastazlarının tamamı ise pozitif idi. Kontrol gurubu olgularının CD 147 ile boyanma özellikleri Tablo XIII’de gösterilmiştir.

**Tablo XIII: Kontrol grubunda CD147 boyanması**

Olgular	Toplam olgu sayısı	CD147 boyanması (sayı)	
		Pozitif	Negatif
Shwannoma	9	0	9
Hemanjioperisitom	6	6	0
Karsinom metastazı	5	5	0
Gliosarkom	5	4	1
Kordoma	5	2	3
Soliter fibröz tümör	3	3	0
Glial tümör	1	1	0
Malign melanom	1	1	0

Dezmoplakin ile yapılan immunhistokimyasal boyamada 103 olgudan 4 tanesi (%3,9) 'negatif', 99 tanesi (%96,1) 'pozitif' boyandı. Pozitif olgularda boyanma genellikle diffüz olup boyanma şiddeti değişkendi (şekil 6), Negatif boyanan 4 olgudan 2 tanesi derece I, 2 tanesi derece II olup, derece II vakalardan birinde beyin invazyonu mevcuttu. Histolojik alt tiplerine göre dezmoplakin boyanması Tablo XIV'de gösterilmiştir.



Şekil 6: Dezmoplakin ile boyanma (DAB)

6a: Yaygınlık;3, şiddet; 1, 6b: Yaygınlık; 3, şiddet ; 2, 6c: Yaygınlık;1, şiddet;1

6d: Yaygınlık; 3, şiddet; 3

**Tablo XIV: Meningiom histolojik alt tiplerinde dezmoplakin boyanması**

Histolojik tip	Sayı	Dezmoplakin boyanması	
		Pozitif	Negatif
Derece I			
Meningotelyal	19	17	2
Fibröz	17	17	0
Transizyonel	14	14	0
Mikrokistik	3	3	0
Psammomatöz	2	2	0
Sekretuar	2	2	0
Anjiomatöz	2	2	0
Derece II			
Atipik	37	35	2
Kordoid	2	2	0
Derece III			
Anaplastik	3	2	1
Rabdoid	2	2	0
Total	103	99	4

Meningiomlarda WHO dereceler arasında dezmoplakin ile boyanma açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,933$ ) (Tablo XV). Beyin invazyonu yapan ve yapmayan tümörler arasında dezmoplakin boyanmasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p = 0,896$ ) (Tablo XVI). Dezmoplakin boyanmasında nüks eden ve etmeyen olgular arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,350$ ) (Tablo XVII).

**Tablo XV: Meningiomlarda WHO 2007 derecelerine göre dezmoplakin boyanması**

	Dezmoplakin		Toplam skor ortalaması** ( $\pm$ standart sapma )
	Pozitif	Negatif *	
Derece I	57 (%96,6)	2 (%3,4)	4,7 $\pm$ 1,1
Derece II	37 (% 94,9)	2 (%5,1)	4,8 $\pm$ 1,1
Derece III	5 (% 100)	0 (%0)	4,8 $\pm$ 0,8

\* Eğimde ki kare testi ( $p= 0,933$ )

\*\* Student t testi ( $p=0,820$ )

**Tablo XVI: Beyin invazyonu yapan ve yapmayan meningiomlarda dezmoplakin boyanması**

Beyin invazyonu	Dezmoplakin		Toplam skor ortalaması** ( $\pm$ standart sapma )
	Pozitif	Negatif *	
Var	22 (% 95,7)	1 (% 4,3)	4,6 $\pm$ 1,0
Yok	77 (% 96,3)	3 (%3,8)	4,8 $\pm$ 1,0

\* Ki kare testi ( $p=0,896$ )

\*\*Student t testi ( $p= 0,410$ )

**Tablo XVII: Nüks eden ve etmeyen meningiomlarda dezmoplakin boyanması\***

Nüks	Dezmoplakin		Toplam skor ortalaması*** (± standart sapma )
	Pozitif	Negatif **	
Var	20 (% 100)	0 (% 0)	5,0 ± 0,9
Yok	68 (%95,8)	3 (%4,2)	4,7 ± 1,0

\*Olguların takip süresi bir ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 22 aydır

\*\*Ki kare testi (p = 0,350) \*\*\* Student t testi (p: 0,250)

Kontrol grubu olgularının tamamı dezmoplakin ile pozitif boyandı. Boyanma şiddeti değişken olmakla birlikte olguların tamamında diffüz boyanma saptandı. Kontrol grubunda dezmoplakinin boyanma özellikleri Tablo XVIII’de gösterilmiştir.

**Tablo XVIII: Kontrol grubunda dezmoplakin boyanması**

Olgular	Toplam olgu sayısı	Dezmoplakin boyanması (sayı)	
		Pozitif	Negatif
Shwannoma	9	9	0
Hemanjioperisitom	6	6	0
Karsinom metastazı	5	5	0
Gliosarkom	5	5	0
Kordoma	5	5	0
Soliter fibröz tümör	3	3	0
Glial tümör	1	1	0
Malign melanom	1	1	0
Toplam	35	35	0

4 gözlü düzenek ile yapılan istatistiksel çalışmada dezmoplakinin duyarlılığı % 96,1, pozitif prediktif değeri ise %73,9 olarak saptandı.

	Meningiom	Meningiom değil	Toplam
Dezmoplakin Pozitif	99	35	134
Dezmoplakin Negatif	4	0	4
Toplam	103	35	138

Duyarlılık;  $99/100 \times 100 = 96,1$

Özgünlük;  $0/35 \times 100 = 0$

Pozitif prediktif değeri;  $99/134 \times 100 = 73,9$

Negatif prediktif değeri;  $0/4 \times 100 = 0$

## 5- TARTIŞMA

Meningiomlar erişkinlerde en sık görülen ekstraaksiyel intrakranial tümörlerdir. *Aracnoid cap* hücrelerinden köken aldığı düşünülen meningiomlar her yaşta görülmekle birlikte en sık 60-70 yaşlarda görülür. Meningiomların insidansı gittikçe artmaktadır, bu da tanı yöntemlerinin daha hassas olmasından ya da çevresel risk faktörlerine daha fazla maruziyetten olabilir. Sık görülmelerine rağmen meningiomlar hakkında epidemiyolojik, genetik ve hasta yönetimleri ile ilgili karşılaştırmalı araştırma sayısı sınırlıdır [11]. Son yıllarda epidemiyolojik, genetik ve immünohistokimyasal araştırmalara olan ilgi artmıştır.

Serimizde yaş dağılımı 8- 92 arasında değişmekte olup, ortanca yaş 55 (8-92), ortalama yaş 54 ( $\pm 14,25$ ) dir. Bu değerlerin literatüre oranla daha genç olduğu yorumu yapılabilir. Meningiomlar çocuklarda nadir olup, pediatrik meningiomlar tüm meningiomların % 2 sini oluşturur [10]. Bizim olgu grubumuz içinde 5 adet 18 yaş altı olgu mevcut olup, bu oran %1,6 dır.

WHO derece I meningiomlar daha çok kadınlarda sıktır. Literatürde bu oran 2/1 ve 3/1 arasında verilmektedir, atipik ve anaplastik meningiomlar ise erkeklerde daha sıktır [19, 84]. Çalışma grubumuzda kadın/erkek oranı 2,5/1 olup literatür ile uyumludur. Literatürde atipik ve anaplastik meningiomların erkeklerde daha fazla görüldüğüne dair raporlar olmakla birlikte bizim serimizde bulunan 44 tane derece II ve derece III olgunun 26'sı kadın, 18'i erkektir.

Meningiomlar en çok araknoid hücrelerin yoğun olduğu dural ven sinüsleri boyunca uzanan araknoid villüslarda ortaya çıkar, bu yüzden yaygın yerleşim yeri konveksitelerdir [85]. Olgu grubumuzda en sık yerleşim yeri literatüre uygun olarak konveksitelerdir (%52).

Lokalizasyonlar gruplara ayrılıp, nüks katkısı araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ortanca tümör çapı ise 3 (1- 9) cm dir.

Meningiomların %90'ı derece I'dir. Derece II meningiomlar tüm meningiomların %5-7'ini, derece III %3'ünü kapsar [86]. Olgu grubumuzda ise 267 (%85,9) derece I, 39 (%12,5) derece II, 5 (% 1,6) derece III olgu bulunmaktadır. Buna göre derece I meningiomların sayısı literatür verilerine uyumlu olsa da, derece II olguların daha yüksek oranda olduğu dikkat çekicidir. Bunu daha genç yaş ortalaması ile ilişkilendirmek olası olabilir.

Meningiomlar WHO derece I'de olsalar % 7-20 gibi yüksek nüks oranına sahiptirler. Bu oran derece II tümörlerde % 29-40, derece III tümörlerde %50-80 dir [19, 42]. Derece I meningiomlar çok iyi prognoza sahip oldukları halde morbidite oranları yüksektir. İlk cerrahi rezeksiyondan sonra 5 yıllık nüksüz yaşam süresi % 65, toplam sağ kalım süresi ise %93'dür [45]. Anaplastik meningiomlar ise kötü prognoza sahiptirler ve ortalama yaşam süresi 2 yıldır [19]. 311 olguluk grubumuzda toplam 26 (%10,2) nüks vakası saptanmıştır. Nüks vakalarının 18 tanesi derece I ve 8 tanesi derece II'dir. Buna göre nüks oranı derece I olgular için %5,9, derece II olgular için %20,5'dir. Derece III olgularımızdan bir tanesinin ameliyattan bir ay sonra öldüğü belirlenmiştir. Bir olgu ise aynı zamanda akciğer epidermoid kanseri olup, bu vakanın son takip tarihimize kadar geçen yaklaşık bir buçuk yıl sonraki takibinde meningiom nüksü saptanmamıştır. Diğer 3 olgudan 2 tanesi bir aydan sonra, 1 tanesi ise yaklaşık bir buçuk yıldan sonra klinik takipten çıkmıştır. Derece II olgularda ise takip süresi 1ay ile 6 yıl arasında değişmekte olup olguların çoğu kısa takip süresine sahiptir. Özellikle derece II ve derece III olgularda literatürle olan uyumsuzluğun hasta takip sürelerinin kısa olması nedeniyle veri eksikliğine

bağlı olduğunu düşünüyoruz. Serimizde takip süresi 1 ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup ortanca takip süresi 3 aydır.

NF2, meningiomların en sık birliktelik gösterdiği herediter tümör sendromu olup multiple meningiomlar ile karakterizedir [87]. Bizim serimizde NF2 ve multiple meningiom olgusu mevcut değildir.

Kanser hücrelerinin metastaz yeteneği, serbestçe çoğalmalarını kısıtlayan ve düzenlenmelerine neden olan çevresel bağlardan kopma yeteneklerine bağlıdır. Tipik olarak, metastaz, hücre iskelet yapısında, yüzey adezyon moleküllerinin sentezinde ve bazal membran penetrasyonunda değişimler olmasını gerektirir. Düzensiz büyümeye neden olan olaylar dizisi henüz tam aydınlatılmasa da, CD147'nin aracı olduğu MMP aktivasyonunun ECM parçalanmasına ve böylece in vivo ortamda hücre hareketinin fiziksel olarak kısıtlanmasına neden olduğu gösterilmiştir [53]. Meningiomlarda tümörün tam rezeksiyonu benign ya da atipik meningiomlarda azalmış nüks oranları getirirse de nüks tamamen önlenememektedir [88]. Bu durum tümör hücrelerinin ana tümör kitlesinden uzağa invazyonuna veya normal beyin parankimine invaze olmasına ve bu yolla nükse aracılık eden MMP ve CD147 gibi moleküler faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir [73]. Son yıllarda tümör hücrelerinin erken metastaz ve invazyonunda CD147'nin merkezi bir rol oynadığına dair yazıların sıklığı artmaktadır. Oral kavite tümörleri, akciğer, özefagus ve larinksin skuamöz hücreli tümörlerinde artmış CD147 ekspresyonu gösterilmiştir [53]. Malignleşme sürecinin CD147'nin MMP'ları indüklemesi sonucunda MMP-2 sentezlenmesi ile yakından ilişkili olduğu ve bu MMP-2 seviyelerinin kötü prognoz göstergesi olduğu bulunmuştur [89]. CD147'ye yönelik antikörlerin kanser tedavisinde kullanım potansiyelleri vardır ve tümör invazyonunun neden olan MMP sentezini

azalttıkları görülmüştür [90, 91]. Beyin tümörlerinde CD147'ye yönelik az sayıda araştırma mevcut olup çoğu gliomalar üzerinde yoğunlaşmıştır.

Sameshima ve arkadaşları çalışmalarında CD147 sentezinin normal beyin dokusuna göre astrositik tümörlerde daha yüksek olduğunu belirtmişler ve CD147 immünohistokimyasal boyanmasının ve mRNA seviyelerinin malign astrositik tümörlerde, düşük dereceli astrositomalardan belirgin düzeyde daha yüksek bulmuşlardır. Böylece CD147 sentezinin astrositomalarda progresyon ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir [72].

Tian ve arkadaşları gliomalarda CD147 immünohistokimyasal boyanmasının derece I'den derece IV'e doğru orantısız bir artış gösterdiğini ve tümörün WHO derecesi ile ilişkili olduğunu, ayrıca CD147'nin gliomlu hastalarda genel sağkalım için bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir [92]. Bu bulgular CD147'in tümör invazyon ve metastazı ile ilgili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Yang ve arkadaşları, 206 glioblastom olgusunda CD147 immünohistokimyasal boyanmasının klinikopatolojik özellikler ve prognozla olan ilişkisini araştırmışlar ve CD147 sentezinin normal beyin dokusuna göre glioblastomlarda belirgin şekilde yükselmiş olduğunu, yüksek CD147 sentez eden glioblastomlu hastalarda, düşük sentez yapan tümöre sahip hastalara göre ölüm riskinin 2,36 kat daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir [93]. Bu çalışmada CD147, glioblastomlu hastalarda prognoz ve hayatta kalım süresinin tahmin edilmesinde günlük pratikte kullanılabilecek yeni bir belirteç olması adına dikkat çekicidir.

Meningiomlarda CD147'nin rolü bilinmemektedir. Bu konuda İngilizce literatürde rastladığımız iki çalışmadan biri Tsai ve arkadaşlarının astrositomlar yanı sıra meningiomları da kapsayan 2013 yılında yayınladıkları çalışmadır [73]. Bu çalışmada

yüksek dereceli astrositomlarda CD147'nin ekspresyonu mRNA ve immünohistokimyasal çalışma ile gösterilmiş ve astrositomlarda CD147 ekspresyonu tümörün WHO derecesi ile korele olarak bulunmuştur. Non-neoplastik beyin dokuları CD147 ile immünohistokimyasal çalışmada sadece zayıf boyanma ve sınırlı bir yüzde göstermişlerdir. Bu çalışma 59 meningeom olgusu içermekte olup, meningeom olgularına ait doku mikroarraylerinde non-tümör beyin dokularına göre daha yüksek CD147 immün boyanması görülmüştür. Ayrıca, atipik ve anaplastik meningeomlarda CD147 immün boyanma yoğunluğu meningotelyal meningeomlardakinden daha yüksek bulunmuştur. CD147'nin immün boyanma skorlarının meningeomların WHO derecesi ile belirgin derecede uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile yüksek dereceli beyin tümörlerinin aşırı CD147 sentezlediği, CD147 sentezinin insan astrositomaları ve meningeomlarında WHO derece ile pozitif ilişkili olduğu, buna göre CD147'nin beyin tümöründe terapötik bir hedef olabileceği sonucuna varmışlardır.

Reithdorf ve arkadaşlarının çalışması ise oral kavite, larinks, özefagus, serviks skuamöz hücreli karsinomaları, mide, kolon adeno karsinomları, meme karsinomları, deri, yumuşak doku tümörleri, shwannom, glial tümörler ve meningeomların da dahil olduğu 129 çeşit tümör içermekteydi. Bu çalışmadaki 36 meningeom olgusunda % 44.4 oranında CD147 ekspresyonu tespit edilmiştir [53]. Aynı çalışmada 35 schwannom olgusunda CD147 ile boyanma olmamıştır.

Serimizde immünohistokimyasal çalışma yapılan 102 meningeom olgusunun 59 tanesi derece I, 39 tanesi derece II ve 5 tanesi derece III'dür. Meningeomlarda belirgin bir CD 147 ekspresyonu saptanmış olup, anlamlı kabul ettiğimiz "pozitif" CD147 boyanma oranı %73,5'dir. Tsai ve arkadaşları çalışmalarında, 59 meningeom olgusunun tamamında, büyük bölümü zayıf olamakla birlikte, pozitif boyanma saptamıştır. Reithdorf ve

arkadaşları ise % 44 oranında boyanma raporlamışlardır. Sonuçlar arasındaki farklılıklar kullanılan eşik değerler arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Yapılan istatistiksel çalışmada ise Tsai ve arkadaşlarının aksine, CD147 immünboyanması ile meningiom WHO dereceleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yine beyin invazyonu ve nüks saptanan olgularda da CD147 immünboyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmamızdaki 311 olgudan seçtiğimiz 102 adet örneğin prognostik parametreler (histolojik derece, nüks, beyin invazyonu) göz önüne alınarak yapılan güç analizi sonucunda, istatistiksel çalışmamızın gücü % 95 güven sınırında % 98 olarak saptanmış olup, literatürde bu konuda mevcut olan tek çalışma ile çatışmakla birlikte, sonuçlarımızın anlamlı olduğunu düşündürmüştür. Ancak çalışmamızla birlikte, bu konuda bu güne kadar yapılan, farklı sonuca sahip sadece iki çalışma olması gözönünde bulundurulursa, bulgularımızı destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dikkat çekici bir bulgu da kontrol grubunda bulunan schwannomların hiç birinin CD147 ile boyanmamasıdır. Bu bulgu Rietdorf ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen çalışmasındaki schwannomlar ile ilgili sonuç ile uyumludur. Yine aynı çalışmada CD147 ile ilgili ilginç bulgulardan biri de melanomlarda, benign nevuslardan daha düşük bir CD147 sentezi saptanmasıdır. Başka bir çalışmada da Van den Oord ve arkadaşları melanomalar için hem MMP-9 hem de CD147'nin invaziv radial büyüme fazında (vertikal büyüme fazında değil) değişken şekillerde sentez edildiğini göstermişlerdir [94]. Bu nedenle CD147, melanoma progresyonunda daha çok erken safhalarda etkiliymiş gibi görünmektedir. Bu da gösteriyor ki CD147 tümör progresyonunda farklı etkilere sahip olabilir.

Hücreler arası kuvvetli bağlantı bölgeleri olan dezmozomal plakların meningiomlardaki varlığı daha önce araştırılmış ve temel epitel dezmozomlarına özdeş dezmozom varlığı tespit edilmiştir [9, 95, 96]. Dezmozoplakin, dezmozomlarda bulunan önemli bir hücre-iskeleti bağlantı proteindir ve hücre-hücre adezyonunun devam ettirilmesinde temel bir role sahiptir. Dezmozoplakin en büyük dezmozomal plak proteinlerinden biridir ve araknoid ve meningiomlardaki dezmozomlarda dezmozoplakin gösterilmiştir [78, 97].

Akat ve arkadaşlarının 2003'de yayınlanmış çalışmasında meningiomların rutin teşhisinde dezmozoplakinlerin kullanılabilirliğinden bahsedilmektedir [9]. Bu çalışmada 22 tane derece I, 4 tane derece II, 6 tane derece III meningiom olgusu ve tümör içermeyen araknoid örneklerinde dezmozoplakin yanısıra diğer dezmozomal proteinler de araştırılmış, araknoidal dokular ve meningiomlara ait dezmozomlarda moleküler kompozisyonunun, temelde epitel dezmozomlarına özdeş olduğu gösterilmiştir. Bunlar, özgün yapısal dezmozomal proteinler olan dezmozoplakin (DP), plakoglobulin (PG), plakofilin 2 (PP2), desmokalolin 2 (Dsc2) ve desmoglein 2 (Dsg2)'dir. Bu bulgularla Akat ve arkadaşları daha önceki bilgilere de dayanarak PG hariç bu moleküllerin, vimentin ve EMA ile birlikte meningiomların teşhis edilmesinde kullanılabileceği önermişlerdir [9].

Araknoidal hücrelerden kaynaklanan meningiomların hem mezenkimal hem epitelyal özellikler taşımaları tanı ve ayırıcı tanıları güçleştirmektedir [98]. Meningiomların büyük çoğunluğu (%75-97) EMA ile boyanır, vimentin ise tüm meningiomlarda boyanır. Ancak derece II ve derece III Meningiomlarda ve bazı histolojik alt tiplerde bu boyanma özellikleri tutarsızdır. Yüksek dereceli meningiomlarda ve zaman zaman derece I meningiomlarda da görülen tutarsız boyanmalar ayırıcı tanıda zorluklar yaratmaktadır.

Ayırıcı tanıya giren bir çok başka tümörde EMA ile boyanabilmektedir. Dolayısıyla meningiom teşhisinde rutin olarak kullanılan tek immunhistokimyasal belirleyici olan EMA yeteri kadar özgün değildir. Meningiomlar için daha özgün ve duyarlı belirleyiciler bulmak için çabalar sürmektedir.

Çalışmamızda immünhistokimyasal yöntemle, 103 olgudan 99'u (%96) dezmoplakin ile zayıf veya belirgin pozitif boyanmıştır. Bu veriler Akat ve arkadaşlarının bulguları ile paralellik göstermektedir. Dezmoplakinin duyarlılığını % 96,1, pozitif prediktif değeri ise %73,9 olarak saptanmıştır. Ancak 35 olgudan oluşan kontrol grubumuzdaki tüm olgularda da zayıf veya belirgin dezmoplakin boyanması saptanmıştır. Kontrol grubunda bulunan olguların tamamı diffüz, büyük bölümü ise kuvvetli boyanma özelliği göstermiştir. 6 hemanjioperisitom olgusundan 2'si diffüz-zayıf, 4'ü ise diffüz-kuvvetli boyanmıştır. Akat ve arkadaşlarının çalışmasında da hemanjioperisitom olgusunda dezmoplakin ile fokal-zayıf boyanma tespit edilmiştir [9].

Bu bulgular, dezmoplakinin meningiomlarda duyarlı olsa da özgün bir belirteç olmadığını göstermiştir. Ayrıca glial veya hemanjioperisitom gibi epitelyal özellik taşımayan tümörlerde de pozitifliğin olması şaşırtıcı ve araştırılması gereken bir bulgu olmuştur. Sonuç olarak bizim çalışmamızın sonuçlarına göre dezmoplakinin tanısal bir belirteç olarak EMA'ya üstünlüğü yoktur.

Dezmoplakinin temel fonksiyonu bitişik epitel hücreleri arasında adezyonu sağlamaktır. Malignensilerde bağlantı proteinleri ile ilgili sentez kaybının invaziv ve metastaz yapan agresif tümörlere doğru progresyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [99]. Son veriler mikrovasküler yapının gelişiminde de dezmoplakinin hayati bir fonksiyonu olduğunu göstermektedir [76].

Pang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada meme kanseri hücrelerinde azalmış dezmozoplakin sentezi olduğunu rapor etmişlerdir [83]. Son yıllarda skuamoz hücreli karsinom hücrelerinde, EGF-tirozin kinaz inhibitörü PKI166 ve C225 antikoru kullanılarak metastazda rolü olan epidermal büyüme faktörünün etkilerinin bloke etme olasılıkları olduğu gösterilmiştir. Her iki ilaç da, dezmozoplakin dahil dezmozomal plak bileşenleri ve hücre membranıyla ilişkili kaderinlerin seviyesinde artışa neden olmakta, dolayısıyla hücre adezyonunun daha fazla olmasına olanak sağlamaktadır [76]. İmmunohistokimyasal ve elektron mikroskop çalışmaları da, mezotelyoma hücrelerinin ekstrasellüler matrikse eksozomlar saldığını ortaya çıkartmıştır. Bu eksozomlar dezmozoplakin gibi birkaç protein içermektedir ve migrasyon ve adezyon ile ilişkili direkt ya da indirekt etkilere sahip olabilecekleri belirtilmektedir. Tüm bu gözlemler epitelyal malignensilerde hücre-hücre tutunması/çözülmesinde dezmozoplakin sentezinin önemli bir kilit role sahip olduğunu göstermektedir [76].

Bununla birlikte Akat ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen az sayıda olgudan oluşan çalışmalarında, demosomal protein kaybı izlenen meningiomların çoğunun benign olduğunu ve dezmozom kaybının meningiomlarda agresif fenotip ile ilişkili olmasının gerekmediğini ileri sürmüşlerdir. Meningiomlar ile ilgili bu yönde başka bir araştırma literatürde mevcut değildir. Çalışmamızda da meningiomlarda dezmozoplakin immün boyanmasının, WHO dereceleri farklı tümörler arasında, beyin invazyonu yapan ve yapmayan tümörler arasında ya da nüks yapmış ve yapmamış olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak dezmozoplakin boyanmasının meningiomlarda agresif klinikopatolojik özelliklerle ilişkilendirmek şu aşamada uygun değildir. Dezmozoplakin meningiom tanısında

diğer immühistokimyasal belirteçler ile birlikte kullanıldığında faydalı olabilir, ancak ayırıcı tanıda veya tümör progresyonu ve agresif davranış ile ilgili prognostik bir belirteç olarak kullanımı uygun görünmemektedir.

## 6-SONUÇLAR

- 1- Geniş kabul edilebilecek olgu serimizde, demografik veriler literatür ile uyumlu olarak, kadın olguların sayısı erkek olgulardan belirgin derecede fazladır. Ortanca yaş 55 (8-92)'dir. En sık görülen lokalizasyon kranial konveksiteler (% 52) olup, spinal meningiom oranı % 13,2 bulunmuştur.
- 2- Olguların 267'si (% 85,9) derece I , 39'u (%12,5) derece II, 5'i (%1,6) derece III meningiom olarak yorumlanmıştır. Olguların %7,4'ünde beyin invazyonu gözlenmiştir. Nüks oranı %10,2'dir. Histolojik tip dağılımı literatürdeki geniş olgu serileri ile uyumludur.
- 3- Meningiomlarda, immünohistokimyasal olarak anlamlı kabul ettiğimiz CD 147 boyanma oranı % 73,5'dir. CD147 immünohistokimyasal boyanmasının meningiomlarda agresif klinik seyirle ilişkilendirilen WHO histolojik derecesi, beyin invazyonu ve nüks ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır.
- 4- Dezmoplakin immünohistokimyasal yöntemle meningiomların çoğunda (%96,1) 'pozitif' boyanmış olup, tanısal bir belirteç olabilir. Duyarlılığı % 96,1, pozitif prediktif değeri ise %73,9'dir. Ancak ayırıcı tanıya giren tümörlerde de yüksek oranda 'pozitif' boyanması nedeniyle duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgün değildir. Ayrıca, dezmoplakin immünohistokimyasal boyanmasının meningiomlarda agresif klinik seyirle ilişkilendirilen WHO histolojik derecesi, beyin invazyonu ve radyolojik nüks ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır.

## 7-KAYNAKLAR

1. Rosenberg, L.A., et al., *Long-term experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(2): p. 427-32.
2. Korshunov, A., L. Shishkina, and A. Golanov, *Immunohistochemical analysis of p16INK4a, p14ARF, p18INK4c, p21CIP1, p27KIP1 and p73 expression in 271 meningiomas correlation with tumor grade and clinical outcome*. Int J Cancer, 2003. **104**(6): p. 728-34.
3. Perry, A., et al., *Meningioma grading: an analysis of histologic parameters*. Am J Surg Pathol, 1997. **21**(12): p. 1455-65.
4. Mawrin, C. and A. Perry, *Pathological classification and molecular genetics of meningiomas*. J Neurooncol, 2010. **99**(3): p. 379-91.
5. Iacono, K.T., et al., *CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology*. Exp Mol Pathol, 2007. **83**(3): p. 283-95.
6. Rodriguez, F.J., et al., *Galectin-3 expression is ubiquitous in tumors of the sellar region, nervous system, and mimics: an immunohistochemical and RT-PCR study*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(9): p. 1344-52.
7. Chen, Y., et al., *Human tumor cells induce angiogenesis through positive feedback between CD147 and insulin-like growth factor-I*. PLoS One, 2012. **7**(7): p. e40965.
8. Garrod, D. and M. Chidgey, *Dezmozome structure, composition and function*. Biochim Biophys Acta, 2008. **1778**(3): p. 572-87.
9. Akat, K., et al., *Molecular characterization of dezmozomes in meningiomas and arachnoidal tissue*. Acta Neuropathol, 2003. **106**(4): p. 337-47.
10. Perry, A., et al., *Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases*. J Neuropathol Exp Neurol, 2001. **60**(10): p. 994-1003.
11. Campbell, B.A., et al., *Meningiomas in 2009: controversies and future challenges*. Am J Clin Oncol, 2009. **32**(1): p. 73-85.
12. Bickerstaff, E.R., J.M. Small, and I.A. Guest, *The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1958. **21**(2): p. 89-91.
13. Omulecka, A., et al., *Immunohistochemical expression of progesterone and estrogen receptors in meningiomas*. Folia Neuropathol, 2006. **44**(2): p. 111-5.
14. Rutledge, M.H., et al., *Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas*. Nat Genet, 1994. **6**(2): p. 180-4.
15. Lusic, E.A., et al., *Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma*. Cancer Res, 2005. **65**(16): p. 7121-6.
16. Joachim, T., et al., *Comparative analysis of the NF2, TP53, PTEN, KRAS, NRAS and HRAS genes in sporadic and radiation-induced human meningiomas*. Int J Cancer, 2001. **94**(2): p. 218-21.

17. Maier, H., et al., *Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance*. J Neurosurg, 1992. **77**(4): p. 616-23.
18. Alguacil-Garcia, A., N.M. Pettigrew, and A.A. Sima, *Secretory meningioma. A distinct subtype of meningioma*. Am J Surg Pathol, 1986. **10**(2): p. 102-11.
19. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
20. *Neuro-oncology of CNS-tumors*. 1st ed. 2005, New York: Springer-Verlag.
21. Louis, D.N., et al., *Pseudopsammomatous meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen: a true secretory meningioma. Case report*. J Neurosurg, 1991. **74**(1): p. 129-32.
22. Kepes, J.J., *The fine structure of hyaline inclusions (pseudopsammoma bodies) in meningiomas*. J Neuropathol Exp Neurol, 1975. **34**(3): p. 282-94.
23. Tirakotai, W., et al., *Secretory meningioma: immunohistochemical findings and evaluation of mast cell infiltration*. Neurosurg Rev, 2006. **29**(1): p. 41-8.
24. Tena-Suck, M.L., et al., *Chordoid meningioma: a report of ten cases*. J Neurooncol, 2010. **99**(1): p. 41-8.
25. Lin, J.W., et al., *Chordoid meningioma: a clinicopathologic study of 11 cases at a single institution*. J Neurooncol, 2010. **100**(3): p. 465-73.
26. Oviedo, A., et al., *Clear cell meningioma: case report and review of the literature*. Pediatr Dev Pathol, 2005. **8**(3): p. 386-90.
27. Kepes, J.J., et al., *Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: a histologic indication of increased proliferative activity: report of four cases*. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(2): p. 231-8.
28. Ludwin, S.K., L.J. Rubinstein, and D.S. Russell, *Papillary meningioma: a malignant variant of meningioma*. Cancer, 1975. **36**(4): p. 1363-73.
29. Kros, J.M., et al., *Papillary meningioma with pleural metastasis: case report and literature review*. Acta Neurol Scand, 2000. **102**(3): p. 200-2.
30. Liu, Y., et al., *Expression of cytokeratin by malignant meningiomas: diagnostic pitfall of cytokeratin to separate malignant meningiomas from metastatic carcinoma*. Mod Pathol, 2004. **17**(9): p. 1129-33.
31. Agaimy, A., et al., *Comparative study of soft tissue perineurioma and meningioma using a five-marker immunohistochemical panel*. Histopathology, 2014. **65**(1): p. 60-70.
32. Kheradmand, A. and T. Smith, *Dural metastatic adenocarcinoma mimicking meningioma*. Neurology, 2010. **74**(17): p. 1396.
33. Sangoi, A.R., et al., *Distinguishing chordoid meningiomas from their histologic mimics: an immunohistochemical evaluation*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(5): p. 669-81.
34. Maier, H., et al., *Proliferation and DNA fragmentation in meningioma subtypes*. Neuropathol Appl Neurobiol, 1997. **23**(6): p. 496-506.
35. Roser, F., et al., *The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas*. J Clin Pathol, 2004. **57**(10): p. 1033-7.
36. Larson, J.J., et al., *Evidence for clonal spread in the development of multiple meningiomas*. J Neurosurg, 1995. **83**(4): p. 705-9.

37. Rajaram, V., D.J. Brat, and A. Perry, *Anaplastic meningioma versus meningeal hemangiopericytoma: immunohistochemical and genetic markers*. Hum Pathol, 2004. **35**(11): p. 1413-8.
38. Hahn, H.P., E.A. Bundock, and J.L. Hornick, *Immunohistochemical staining for claudin-1 can help distinguish meningiomas from histologic mimics*. Am J Clin Pathol, 2006. **125**(2): p. 203-8.
39. Perry, A., E.A. Lusa, and D.H. Gutmann, *Meningothelial hyperplasia: a detailed clinicopathologic, immunohistochemical and genetic study of 11 cases*. Brain Pathol, 2005. **15**(2): p. 109-15.
40. Petricevic, J., et al., *Expression of nestin, mesothelin and epithelial membrane antigen (EMA) in developing and adult human meninges and meningiomas*. Acta Histochem, 2011. **113**(7): p. 703-11.
41. Winek, R.R., B.W. Scheithauer, and M.R. Wick, *Meningioma, meningeal hemangiopericytoma (angioblastic meningioma), peripheral hemangiopericytoma, and acoustic schwannoma. A comparative immunohistochemical study*. Am J Surg Pathol, 1989. **13**(4): p. 251-61.
42. Commins, D.L., R.D. Atkinson, and M.E. Burnett, *Review of meningioma histopathology*. Neurosurg Focus, 2007. **23**(4): p. E3.
43. Goel, A., D. Muzumdar, and K.I. Desai, *Tuberculum sellae meningioma: a report on management on the basis of a surgical experience with 70 patients*. Neurosurgery, 2002. **51**(6): p. 1358-63; discussion 1363-4.
44. Jaaskelainen, J., *Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis*. Surg Neurol, 1986. **26**(5): p. 461-9.
45. Soyuer, S., et al., *Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma*. Radiother Oncol, 2004. **71**(1): p. 85-90.
46. Karamitopoulou, E., et al., *Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas*. Hum Pathol, 1998. **29**(2): p. 140-5.
47. Matsuno, A., et al., *Clinical and histopathological analysis of proliferative potentials of recurrent and non-recurrent meningiomas*. Acta Neuropathol, 1996. **91**(5): p. 504-10.
48. Grunberg, S.M., et al., *Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma*. Cancer Invest, 2006. **24**(8): p. 727-33.
49. Konstantinidou, A.E., et al., *Hormone receptors in non-malignant meningiomas correlate with apoptosis, cell proliferation and recurrence-free survival*. Histopathology, 2003. **43**(3): p. 280-90.
50. Pravdenkova, S., et al., *Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas*. J Neurosurg, 2006. **105**(2): p. 163-73.
51. von Randow, A.J., S. Schindler, and D.S. Tew, *Expression of extracellular matrix-degrading proteins in classic, atypical, and anaplastic meningiomas*. Pathol Res Pract, 2006. **202**(5): p. 365-72.
52. Okada, M., et al., *Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with the recurrence of intracranial meningiomas*. J Neurooncol, 2004. **66**(1-2): p. 29-37.

53. Riethdorf, S., et al., *High incidence of EMMPRIN expression in human tumors*. Int J Cancer, 2006. **119**(8): p. 1800-10.
54. Westermarck, J. and V.M. Kahari, *Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion*. FASEB J, 1999. **13**(8): p. 781-92.
55. Hewitt, R. and K. Dano, *Stromal cell expression of components of matrix-degrading protease systems in human cancer*. Enzyme Protein, 1996. **49**(1-3): p. 163-73.
56. Matrisian, L.M., *Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling*. Trends Genet, 1990. **6**(4): p. 121-5.
57. Basset, P., C. Wolf, and P. Chambon, *Expression of the stromelysin-3 gene in fibroblastic cells of invasive carcinomas of the breast and other human tissues: a review*. Breast Cancer Res Treat, 1993. **24**(3): p. 185-93.
58. Shuman Moss, L.A., S. Jensen-Taubman, and W.G. Stetler-Stevenson, *Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis*. Am J Pathol, 2012. **181**(6): p. 1895-9.
59. Paek, S.H., et al., *The role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in microcystic meningiomas*. Oncol Rep, 2006. **16**(1): p. 49-56.
60. Kwon, M.J., et al., *Differential expression of extracellular matrix-related genes in rare variants of meningioma*. Hum Pathol, 2013. **44**(2): p. 260-8.
61. Nordqvist, A.C., H. Smurawa, and T. Mathiesen, *Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in meningiomas associated with different degrees of brain invasiveness and edema*. J Neurosurg, 2001. **95**(5): p. 839-44.
62. Biswas, C., *Collagenase stimulation in cocultures of human fibroblasts and human tumor cells*. Cancer Lett, 1984. **24**(2): p. 201-7.
63. Biswas, C., *Tumor cell stimulation of collagenase production by fibroblasts*. Biochem Biophys Res Commun, 1982. **109**(3): p. 1026-34.
64. Kataoka, H., et al., *Tumor cell-derived collagenase-stimulatory factor increases expression of interstitial collagenase, stromelysin, and 72-kDa gelatinase*. Cancer Res, 1993. **53**(13): p. 3154-8.
65. Xu, J., et al., *HAb18G/CD147 functions in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma*. Mol Cancer Res, 2007. **5**(6): p. 605-14.
66. Li, R., et al., *Basigin (murine EMMPRIN) stimulates matrix metalloproteinase production by fibroblasts*. J Cell Physiol, 2001. **186**(3): p. 371-9.
67. Voigt, H., et al., *CD147 impacts angiogenesis and metastasis formation*. Cancer Invest, 2009. **27**(3): p. 329-33.
68. Tang, Y., et al., *Regulation of vascular endothelial growth factor expression by EMMPRIN via the PI3K-Akt signaling pathway*. Mol Cancer Res, 2006. **4**(6): p. 371-7.
69. Yang, X., et al., *Expression of EMMPRIN in adenoid cystic carcinoma of salivary glands: correlation with tumor progression and patients' prognosis*. Oral Oncol, 2010. **46**(10): p. 755-60.
70. Reimers, N., et al., *Expression of extracellular matrix metalloproteases inducer on micrometastatic and primary mammary carcinoma cells*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(10): p. 3422-8.

71. Klein, C.A., et al., *Combined transcriptome and genome analysis of single micrometastatic cells*. Nat Biotechnol, 2002. **20**(4): p. 387-92.
72. Sameshima, T., et al., *Glioma cell extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) (CD147) stimulates production of membrane-type matrix metalloproteinases and activated gelatinase A in co-cultures with brain-derived fibroblasts*. Cancer Lett, 2000. **157**(2): p. 177-84.
73. Tsai, W.C., et al., *EMMPRIN expression positively correlates with WHO grades of astrocytomas and meningiomas*. J Neurooncol, 2013. **114**(3): p. 281-90.
74. Cowin, P. and D.R. Garrod, *Antibodies to epithelial desmomes show wide tissue and species cross-reactivity*. Nature, 1983. **302**(5904): p. 148-50.
75. Franke, W.W., et al., *Antibodies to the major insoluble milk fat globule membrane-associated protein: specific location in apical regions of lactating epithelial cells*. J Cell Biol, 1981. **89**(3): p. 485-94.
76. Lai Cheong, J.E., V. Wessagowit, and J.A. McGrath, *Molecular abnormalities of the desmosomal protein desmoplakin in human disease*. Clin Exp Dermatol, 2005. **30**(3): p. 261-6.
77. Franke, W.W., et al., *Desmoplakins of epithelial and myocardial desmosomes are immunologically and biochemically related*. Differentiation, 1982. **23**(2): p. 115-27.
78. Kartenbeck, J., et al., *Specific attachment of desmin filaments to desmosomal plaques in cardiac myocytes*. EMBO J, 1983. **2**(5): p. 735-42.
79. Tokuyasu, K.T., A.H. Dutton, and S.J. Singer, *Immunoelectron microscopic studies of desmin (skeleton) localization and intermediate filament organization in chicken cardiac muscle*. J Cell Biol, 1983. **96**(6): p. 1736-42.
80. McMillan, J.R. and H. Shimizu, *Desmosomes: structure and function in normal and diseased epidermis*. J Dermatol, 2001. **28**(6): p. 291-8.
81. Jonkman, M.F., et al., *Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa*. Am J Hum Genet, 2005. **77**(4): p. 653-60.
82. Delva, E., D.K. Tucker, and A.P. Kowalczyk, *The desmosome*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009. **1**(2): p. a002543.
83. Pang, H., et al., *Epidermal growth factor suppresses induction by progestin of the adhesion protein desmoplakin in T47D breast cancer cells*. Breast Cancer Res, 2004. **6**(3): p. R239-45.
84. Wiemels, J., M. Wrensch, and E.B. Claus, *Epidemiology and etiology of meningioma*. J Neurooncol, 2010. **99**(3): p. 307-14.
85. Buetow, M.P., P.C. Buetow, and J.G. Smirniotopoulos, *Typical, atypical, and misleading features in meningioma*. Radiographics, 1991. **11**(6): p. 1087-106.
86. Fathi, A.R. and U. Roelcke, *Meningioma*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013. **13**(4): p. 337.
87. Louis, D.N., V. Ramesh, and J.F. Gusella, *Neuropathology and molecular genetics of neurofibromatosis 2 and related tumors*. Brain Pathol, 1995. **5**(2): p. 163-72.
88. Ho, D.M., et al., *Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma*. Cancer, 2002. **94**(5): p. 1538-47.

89. Sameshima, T., et al., *Expression of emmprin (CD147), a cell surface inducer of matrix metalloproteinases, in normal human brain and gliomas*. Int J Cancer, 2000. **88**(1): p. 21-7.
90. Bordador, L.C., et al., *Expression of emmprin by oral squamous cell carcinoma*. Int J Cancer, 2000. **85**(3): p. 347-52.
91. Kanekura, T., X. Chen, and T. Kanzaki, *Basigin (CD147) is expressed on melanoma cells and induces tumor cell invasion by stimulating production of matrix metalloproteinases by fibroblasts*. Int J Cancer, 2002. **99**(4): p. 520-8.
92. Tian, L., et al., *EMMPRIN is an independent negative prognostic factor for patients with astrocytic glioma*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e58069.
93. Yang, M., et al., *Prognostic significance of CD147 in patients with glioblastoma*. J Neurooncol, 2013. **115**(1): p. 19-26.
94. van den Oord, J.J., et al., *Expression of gelatinase B and the extracellular matrix metalloproteinase inducer EMMPRIN in benign and malignant pigment cell lesions of the skin*. Am J Pathol, 1997. **151**(3): p. 665-70.
95. Schwechheimer, K., et al., *Vimentin filament-dezmozome cytoskeleton of diverse types of human meningiomas. A distinctive diagnostic feature*. Lab Invest, 1984. **51**(5): p. 584-91.
96. Kartenbeck, J., et al., *Attachment of vimentin filaments to dezmozomal plaques in human meningioma cells and arachnoidal tissue*. J Cell Biol, 1984. **98**(3): p. 1072-81.
97. Parrish, E.P., et al., *Antidezmozomal monoclonal antibody in the diagnosis of intracranial tumours*. J Pathol, 1987. **153**(3): p. 265-73.
98. Ng, H.K. and A.T. Wong, *Expression of epithelial and extracellular matrix protein markers in meningiomas*. Histopathology, 1993. **22**(2): p. 113-25.
99. Behrens, J., *Cadherins and catenins: role in signal transduction and tumor progression*. Cancer Metastasis Rev, 1999. **18**(1): p. 15-30.