

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROŞİRÜRJİ SERVİSİ
Klinik Şef Vekili: Op. Dr. Nejat IŞIK

MENİNGİOMALARIN ALT TIPLERİNDE
1p VE 19q KROMOZOMUNUN
FISH YÖNTEMİ İLE KLİNİKOPATOLOJİK ANALİZİ:
TANI VE PROGNOZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Recep BAŞARAN

İSTANBUL – 2011

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROŞİRÜRJİ SERVİSİ
Klinik Şef Vekili: Op. Dr. Nejat IŞIK

MENİNGİOMALARIN ALT TIPLERİNDE
1p VE 19q KROMOZOMUNUN
FISH YÖNTEMİ İLE KLİNİKOPATOLOJİK ANALİZİ:
TANI VE PROGNOZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Recep BAŞARAN

İSTANBUL – 2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TÜMÖRİGENEZ	4
2.2. MENİNGİOMALAR	6
2.2.1. Tarihçe.....	6
2.2.2. Histoloji ve Embriyoloji	8
2.2.3. Epidemiyoloji.....	9
2.2.4. Etiyoloji.....	11
2.2.4.1. Radyasyon.....	12
2.2.4.2. Genetik.....	13
2.2.4.3. Hormonlar	14
2.2.4.4. Kafa Travması	15
2.2.4.5. Virüsler	15
2.2.4.6. Cep Telefonu Kullanımı	16
2.2.5. Lokalizasyon	16
2.2.6. Klinik	20
2.2.7. Radyoloji.....	24
2.2.7.1. Direkt Grafi.....	24
2.2.7.2. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT).....	24
2.2.7.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	25

2.2.7.4. Konvansiyonel Anjiografi	27
2.2.8. Patoloji	27
2.2.8.1. Makroskopik Bulgular	27
2.2.8.2. Mikroskopik Bulgular.....	28
2.2.8.3. Histopatoloji	28
2.2.8.3.1. Grade I Meningiomalar.....	32
2.2.8.3.2. Grade II Meningiomalar	34
2.2.8.3.3. Grade III Meningiomalar	35
2.2.8.4. Tümör Hücre İnvazyonu Ve Metastaz.....	36
2.2.8.5. Tümör İmmunohistokimyası.....	38
2.2.8.6. Proliferasyon	39
2.2.8.7. Moleküler Genetik	39
2.2.8.7.1. Genetik Tanımlar	39
2.2.8.7.2. Meningioma Genetiği.....	40
2.2.8.7.3. Genetik Çalışma Teknikleri	44
2.2.9. Tedavi.....	45
2.2.10. Prognoz.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	48
3.1. HASTALAR.....	48
3.2. DOKU TAKİP PROTOKOLÜ	50
3.3. FLORESENT İN SİTU HİBRİDİZASYON (FISH) BOYANMA KRİTERLERİ.....	51
3.3.1. Ön işlemler (Dewax/Proteoliz).....	52
3.3.2. Denatürasyon ve Hibridizasyon	53
3.3.3. Post-Hibridizasyon ve Tespit (2. gün).....	53
3.4. MİKROSKOBİK İNCELEME	54
3.5. İMMUNOHİSTOKİMYASAL Kİ – 67 BOYANMA YÖNTEMİ.....	55
3.6. Kİ – 67 SAYIM KRİTERLERİ	55

3.7. FISH SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE YORUMU	56
4. BULGULAR	57
4.1. SAĞ KALIM ANALİZİ.....	70
4.2. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	71
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR	77
KAYNAKLAR	79
TEZ ONAY SAYFASI	99

TEŞEKKÜR

*Hekimlik eğitimini aldığım değerli hocam Eski klinik şefimiz **Prof. Dr. İlhan Elmacı**'ya, Nöroşirurji eğitimim süresince her zaman desteğini hissettiğim klinik şef yardımcımız **Op. Dr. Nejat Işık**'a, teşekkürlerimi sunarım*

*Bana bir meslek öğretene uzman doktorlar; **Op. Dr. Bekir Gökben, Op. Dr. Çetin Çağlar, Op. Dr. Ajlan Çerçi, Op. Dr. Kenan Coşkun, Op. Dr. Gökalp Silav, Doç. Dr. Naci Balak, Op. Dr. Kemal Yıldırım, Op. Dr. Murat Atlas, Op. Dr. Alpay Şerefhan, Op. Dr. Erdoğan Ayan, Op. Dr. Mustafa Efendioğlu, Op. Dr. Mustafa Kakşi, Op. Dr. Ramazan Sarı, Op. Dr. Fatih Han Bölükbaşı**'na,*

*Birlikte çalıştığım, asistan arkadaşlarım, **Dr. Mustafa Önöz, Dr. Doğan Gündoğan, Dr. Mehmet Şenol, Dr. Şahin Aslan, Dr. Çağlar Bozdoğan**'a,*

*Tezimin hazırlanmasında her türlü desteği sağlayan, kendisinden çok şey öğrendiğim Acıbadem Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı Başkanı **Prof. Dr. Aydın Sav**, Özel Acıbadem Patoloji laboratuvarı Direktörü ve Acıbadem Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Ümit İnce**, Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı Başkanı **Doç. Dr. Cengiz Yakıcıer**, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği Uzmanı **Dr. Berrin Güçlüer**, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Öğretim görevlisi **Dr. Serap Uslu**, ve Özel Acıbadem Patoloji Laboratuvarı Teknisyeni **Gönül Özbakır**'a,*

*Rotasyonlarım esnasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anestezi bölümünden **Doç. Dr. Melek Güra** ve Nöroloji bölümünden **Uz. Dr. Nihal Işık**'a*

*Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen ameliyathane hemşiresi **Nevin Oğuzhan** ve servis sorumlu hemşiresi **Gülseren Altınışık** ve çalışma arkadaşlarıma,*

*Bu günlere gelmemi sağlayan aileme, canım kızım **Azra**'ya,*

*Hastanede sağladığı çalışma ortamı ve katkılarından dolayı başhekimimiz **Doç. Dr. Ali Rıza Odabaş**'a teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.*

Dr. Recep Başaran

KISALTMALAR

ADC	: Apparent diffusion coefficient
AKT	: V-akt murine thymoma viral oncogene homolog
BAM	: Bovine adrenal medulla
BAX	: Bcl-2-associated X protein
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
CDK inhibitör	: Cyclin-dependent kinase
CEA	: Karsino embriyonik antijen
Cho	: Kolin
Cr	: Kreatin
CRX	: Cone-rod homeobox
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Endotelyal growth faktör
EMA	: Epitelyum membran antijeni
ERCC	:Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group
ES1	: Pepsin Solution
FISH	: Fluorescence in situ hybridisation
FITC	: Fluorescein isothiocyanate
GADD	: Growth Arrest and DNA Damage
GFAP	: Glial fibrillary acidic protein
GLTSCR	: Glioma tumor suppressor candidate region gene
Glx	: Glutamat
H&E	: Hematoksilen-eozin
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IGF	: Insulin-like growth factor
IMV	: Inoue – Melnick Virüs

Ki-67	: bkz.MIB1 (Antigen identified by monoclonal antibody)
Ki-Ras	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LOH	: Loss of heterozygosity
M_i	: Myoinositol
MIB 1	: Mindbomb Homolog 1
MM	: Multipl meningioma
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MRGS	: Magnetik rezonans görüntüleme spektroskopisi
MT1	: DAPI/Antifade-Solution
NAA	: N-asetil aspartat
NCSS	: Number Cruncher Statistical System
NDRG	: N-myc downregulated gene
NF	: Nörofibromatozis
PAF	: RNA polymerase II associated factor
PAS	: Periyodik Asit Shift
PDGF	: Platelet derived growth factor
Polyoma SV-40	: Polyoma simian virüs 40
PT1	: Heat Pretreatment Solution Citric
Q-PCR	: Quantitative polymerase chain reaction
RNA	: Ribonükleik asit
SSS	: Santral sinir sistemi
TSLC	: Tumor suppressor in lung cancer
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
WB1	: Wash Buffer SSC
WB2	: 25x Wash Buffer A
WHO	: World Health Organisation

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1: Meningiomaların yaş ve cinsiyet dağılımı	11
Tablo 2: Yetişkinlerdeki Meningioma Lokalizasyonu	17
Tablo 3: Meningiomaların Yerleştiği Alana Özel Bulguları	20
Tablo 4: Meningiomaların Alt Tipleri	31
Tablo 5: Meningiomalarda kromozomal anormallikler, ilişkili genler, proteinler ve protein fonksiyonları	43
Tablo 6: Meningioma Cerrahisinde Simpson Sınıflaması	47
Tablo 7: Meningioma Cerrahisinde Modifiye Kobayashi Sınıflaması	47
Tablo 8: ZytoLight FISH kitinin içeriği	52
Tablo 9: FISH yöntemiyle kromozom durumunun tanımları	56
Tablo 10: Patolojik Tanıya Göre Cinsiyet ve Yaş Değerlendirmesi.....	58
Tablo 11: Patolojik Tanılara Göre Ki-67 İndeksi Dağılımı	59
Tablo 12: Patolojik Tanılara Göre Lokalizasyon Dağılımı.....	61
Tablo 13: Patolojik Tanıya Göre 1p Değerlendirmeleri	62
Tablo 14: Patolojik Tanıya Göre 19q Değerlendirmeleri	63

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1:	Akış şemasında kanser patogenezinin temel bir şeması çizilmiştir.....	5
Şekil 2:	Apoptozis normal hücrenin gelişinde ve organizmada ki Mekanizması	6
Şekil 3:	Meninksin tabakaları	8
Şekil 4:	Araknoid villüs - dura mater ve venöz sinüs ilişkisini gösteren şema	9
Şekil 5:	İntraventriküler Meningioma	17
Şekil 6:	Parasagittal Meningioma.....	17
Şekil 7:	Multipl Meningioma	18
Şekil 8:	Falks Meningioma.....	18
Şekil 9:	Olfaktör Oluk Meningioma.....	18
Şekil 10:	Konveksite Meningioma	18
Şekil 11:	Meningioma oluşumu ve progresyonuyla ilişkili genetik değişiklikler	42
Şekil 12:	X200 Malıgnant Meningioma Legend- Büyük Büyütme Alanında14 Mitoz İzlenen Malıgn Meningioma (H&E, X200).....	49
Şekil 13:	X200 Tipik Meningioma; Meningotelyal Hücrelerden Oluşan Bir Adet Psammoma İçeren Tipik Meningioma.....	49
Şekil 14:	X200 Atipik Meningioma; Legend - Tabakalanma, Hipersellülarite, Küçük Hücre ve Bir Alanda 1-2 Mitoz İzlendi.....	50
Şekil 15:	Kromozom 1 üzerinde hibridizasyon alanlarını gösteren ideogram	51

Şekil 16: Kromozom 19 üzerinde hibridizasyon alanlarını gösteren ideogram	51
Şekil 17: SPEC 19q13 prob haritası	51
Şekil 18: Cinsiyet dağılımı	57
Şekil 19: Patolojik tanıya göre cinsiyet dağılımı.....	58
Şekil 20: MIB-1 %7.5 Malign Meningioma X400 Steraptavidin Biotin Kompleman, Ki-67 (MIB-1)	59
Şekil 21: MIB-1 %4.6 Meningotelyal Meningioma M9531 X200 Steraptavidin Biotin Kompleman, Ki-67 (MIB-1)	60
Şekil 22: MIB-1 %7.5 Atipik Meningioma X200 B Steraptavidin Biotin Kompleman, Ki-67 (MIB-1)	60
Şekil 23: MIB-1 %7.5 Malign Meningioma X400 Steraptavidin Biotin Kompleman, Ki-67 (MIB-1)	61
Şekil 24: Lokalizasyon dağılımı	62
Şekil 25: Malign meningioma olgusunda ok (↓) 1p36/1q25 delesyonunu, yıldız (★) normal hücreyi göstermektedir.....	64
Şekil 26: Tipik meningioma olgusunda ok(↓) 1p36/1q25 delesyonunu göstermektedir.....	64
Şekil 27: Atipik meningioma olgusunda ok(↓) 1p36/1q25 delesyonunu göstermektedir.....	65
Şekil 28: Tipik meningioma olgusunda ok (↓) 19q13/19p13 delesyonunu, yıldız (★) normal hücreyi göstermektedir.....	66

Şekil 29: Atipik meningioma olgusunda ok (↓)1p36/1q25 polizomisini, yıldız (★)1p36/1q25 delesyonunu, kalın ok (↓) 1p36/1q25 monozomisini göstermektedir.....	66
Şekil 30: Malign meningioma olgusunda ok (↓)19q13/19p13 delesyonunu göstermektedir.....	67
Şekil 31: Patolojik tanıya göre Polizomi 19q dağılımı.....	67
Şekil 32: Patolojik tanıya göre Amplifikasyon 19q dağılımı	68
Şekil 33: Atipik meningioma olgusunda 19q13/19p13 amplifikasyonunu göstermektedir.....	69
Şekil 34: Patolojik tanıya göre Normal 19q dağılımı	69
Şekil 35: Atipik meningioma olgusunda ok normal hücreyi göstermektedir.....	70
Şekil 36: Sağkalım grafiği	71

MENİNGİOMALARIN ALT TİPLERİNDE 1p VE 19q KROMOZOMUNUN FISH YÖNTEMİ İLE KLİNİKOPATOLOJİK ANALİZİ: TANI VE PROGNOZ

ÖZET

Amaç: Meningiomalar; santral sinir sisteminin sık tümörlerindedir. Genelde benign kabul edilmesine rağmen agresif davranış da gösterebilir. Meningiomalarla ilgili genetik çalışmalarda gen mutasyonlarının; tümörün oluşumu, progresyonu, biyolojik davranışı, ve hastalığın prognozu açısından önemli olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada FISH kullanarak meningiomaların alt tiplerinde 1p/19q delesyonunun tanı ve prognoz üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Göztepe EAH Nöroşirurji Kliniğinde ve Özel Acıbadem Hastanesinde 2003-2010 yılları arasında opere edilen ve patolojisi meningioma olan 24 olgu retrospektif olarak incelendi. Tümör örnekleri cerrahi olarak rezeke edilmiş 10 tipik, 11 atipik ve 3 malign meningioma olmak toplam 24 hastadan elde edildi. Olgulara ait parafin bloklardan patoloji H&E boyalı kesitler elde edilerek, tümörü temsil eden en iyi bloktan FISH yöntemi ile 1p/19q delesyon incelemesi yapıldı. İmmunohistokimyasal boyamalar sterpavidin-biotin tekniği kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Bu çalışma 2003 - 2010 tarihleri arasında 8'i kadın (%33,3), 16'sı (%66,7) erkek toplam 24 olgu ile yapıldı. Yaş ortalaması 56,58 olarak saptandı. Patolojik tanılara göre kadın olgularda tipik, erkek olgularda atipik ve malign meningioma oranı yüksek olarak saptandı. Patolojik tanıya göre Ki-67 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu. Patolojik tanılara göre normal 1p ve genetik aberasyon saptanan 1p'ler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Patolojik tanılara göre delesyon 19q ve monozomi 19q'da anlamlı farklılık saptanmazken, polizomi 19q ve amplifikasyon 19q düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu

Sonuç: Bu çalışmada MIB-1 indeksi yüksek olguların uzun zaman takiplerinde nüks olabileceği ve prognoz olarak da kötü olduğunu gösterilmiştir. MIB-1 indeksi yüksek olan tüm olgular uzun takiplere alınmalıdır.

Genetik olarak tipik, atipik ve anaplastik meningiomalar üzerinde birçok genetik aberasyon vardır. Bu çalışmada 1p kromozomu için gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, 19q kromozomu için polizomi ve amplifikasyonda anlamlı farklılık saptanmıştır. 19q üzerinde saptanan amplifikasyon diğer tanımlanmış onkogenlerin amplifikasyonu olabileceği gibi üzerinde çalışılan GLTSCR1 geninin de onkogenetik aktivitesi olabilir. Bu hipotez özgün probler kullanılarak FISH yada Q-PCR yöntemiyle doğrulanmalı, onkogenetik aktiviteler meningiomalar için araştırılmalıdır.

CLINICOPATHOLOGIC ANALYSIS OF 1p AND 19q CHROMOSOMES IN SUBTYPES OF MENINGIOMAS BY USING FISH METHOD: DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

ABSTRACT

Objects: Meningiomas are one of the very common tumours of the central nervous system. Although they are usually considered as benign tumours they may however act as aggressive tumours. At the end of many genetical study on meningiomas, it has been shown that genetical mutations are important on tumorigenesis, tumour's progression, its biological act and the prognosis of the disease. With this study, by using the FISH method, we aimed to examine the effect of 1p/19q deletion on diagnosis and prognosis in the subtypes of meningiomas.

Methods: 24 patients with meningiomas operated in Goztepe Research Hospital and Acibadem Hospital between years 2003-2010 have been studied retrospectively. The examples of tumours have been obtained by 24 patients having 10 typical, 11 atypical ve 3 malignant meningiomas. H&E dyed slices were obtained from the paraffin sections belonging to the patients. Sections with the best tumour representing quality were examined with FISH method for the 1p/19q deletion. Immunohistochemical dying has been made by using streptavidin-biotine technique.

Results: This study was made with patients operated between years 2003-2010. 8 of the patients were women (%33.3), 16 of them (%66.7) were males and there were totally 24 patients in the study. The average of ages is calculated as 56,58. On female patients, typical meningioma; and on male patients atypical and malignant meningioma incidence were higher than the other subtypes. According to the pathology results there were expressive difference between the levels of Ki-67. As per the pathology results there were no significant difference between normal 1p and genetically aberrated 1p that were examined. Again according to the pathology

results there were no significant difference between deletion 19q and monosomy 19q even though there were significant difference between the levels of amplification 19q and polysomy 19q.

Conclusion: With this study it was shown that patients having high rates of MIB-1 may have relapses and a bad prognosis. All patients having high rates of MIB-1 must be observed for long periods of time.

Genetically there are many aberrations on typical, atypical and anaplastic meningiomas. On this study no significant difference was shown between different groups on chromosome 1p. Although significant difference has been shown on polysomy and amplification of 19q chromosome. This amplification observed on 19q may be the amplification of other known oncogenes as it may also be the amplification of GLTSCR1 gene that was studied. This hypothesis should be checked by using specific probes with FISH or Q-PCR methods and oncogenetic activities of meningiomas should be investigated.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meningiomalar, santral sinir sisteminin ikinci en sık tümörleridir. Bu tümörler ekstra aksiyel yerleşimlidir, araknoid cap hücrelerinden köken alırlar ve genelde benign olarak kabul edilmelerine rağmen agresif davranış da gösterebilirler.

Primer beyin tümörlerinin %15-20'sini, spinal tümörlerin %25'ini oluştururlar. Yerleştiği alana göre kitle etkisi oluşturarak belirti verirler. Yapılan çalışmalar meningiomalarda, cerrahi rezeksiyon derecesi, tümörün yerleşim yeri, çevre dokulara invazyonu (dura mater, kemik, beyin), hastanın cinsiyeti ve yaşı gibi faktörlerin prognostik öneme sahip olduklarını göstermiştir.

Meningiomalar, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 1979, 1997, 2000 ve 2007 yıllarında dört kez sınıflandırılmışlardır. 2000 ve 2007 yıllarında yapılan sınıflamalarda benign (Grade I), atipik (Grade II), anaplastik (Grade III) olarak üç gruba ayrılmışlardır. Atipik (grade II) ve anaplastik/malign (grade III) meningiomalar daha yüksek rekürrens ve daha agresif bir büyüme özelliğine sahiptirler. Meningiomaların yaklaşık %10'unu oluştururlar.

Yapılan bu sınıflandırmalara rağmen meningiomaların davranışlarını ve prognozunu tam olarak kestirmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bazı grade I meningiomalar sık nüks etmekte, daha agresif seyir izleyebilmekte, hatta ekstrakranial metastaz yapabilmektedirler. Bunun yanında bazı çok küçük tümörler çok fazla peritümöral ödem yaparken bazıları çok büyük hacimlere ulaşmalarına rağmen ödem yapmazlar.

Bu nedenle meningiomaları derecelendirirken belirgin, hassas ve güvenilir indikatörler bulmak kesinlikle önemli ve değerlidir. Meningiomalar üzerinde yapılan genetik incelemelerde birçok gen mutasyonunun tümörün biyolojik davranışı ve hastalığın prognozu açısından önemli olduğu saptanmıştır. Tümörün biyolojik davranışının önceden tahmin edilebilmesine olanak sağlaması, uygulanabilecek tedavi seçeneklerini arttırması ve hastanın prognozuna yönelik önemli ve yararlı bilgiler vermesi nedeniyle genetik çalışmalar önemini daha da arttırmaktadır.

Yakın zamanda meningiomaların oluşumu, gelişimi ve malign progresyonu üzerine moleküler mekanizmaları açıklayan birçok gelişme oldu. Fakat birçok soru cevabını bulamamıştır. NF2 (nörofibromatozis 2) mutasyonu meningioma oluşumlarının yarısından fazlasından sorumlu olmasına rağmen bunun dışında birçok mekanizma da bundan sorumlu olmaktadır. Bunların arasında radyasyon ve hormonal faktörler sayılabilir. Lakin hala genetik sebepler net olarak bilinmemektedir. Meningiomalar genetik aberasyonu tespit edilmiş ilk solid tümörlerdendir. Kromozom 22 aberasyonu tespit edilmiştir. Meningiomaların malign oluşumunda kromozom 1p, 9p, 10q ve 14q tümör supresör genlerinin inaktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. Hücre siklus disregülasyonu ve telomeraz aktivasyonu meningioma progresyonunda önemli bir basamak olarak kabul edilmektedir.

Artmış selülarite, devamlı büyüme ve mitotik figür gibi histolojik bulgular yararlıdır. Fakat tüm bu ince farklılıklar rutin hemotoksilen-eosin boyamada açıkça görülememekte ve ayrıca proliferatif aktiviteyi anlamak için MIB-1 indeksinin ölçülmesini gerektirmektedir. Yüksek MIB-1 indeksi malignansinin histolojik derecelendirmesiyle yakın alakalıdır.

Atipik meningiomalar için WHO klasifikasyonuna göre 4 veya daha fazla artmış mitotik aktivite görülmesi gerekmektedir. Fakat değişken değerler için doğru ve net bir cutoff değeri bulmak zordur. Diğer yandan histolojik derecelendirme ve MIB-1 indeksi arasında yakın bir ilişki ortaya konmuştur. Ama MIB-1 indeksi benign, atipik ve anaplastik meningiomalarda belirgin örtüşme göstermektedir. Bu yüzden proliferasyon için bu tanısal göstergeler sınırlı olmaktadır. Bu durum

meningiomaların tanı ve derecelendirmesinde daha kesin, etkili, objektif yaklaşımların gereksinimini ortaya koymaktadır.

Genetik karakterleme meningiomaların derecelendirilmesi için mümkün olan alternatif bir yoldur.

FISH (Flourecence in situ hybridization) yöntemi ile 1p/19q delesyon/imbalsans analizi meningiomalarda kromozom aberasyonunu tespit etmek için oldukça hassas bir yöntemdir ve meningiomaların derecelendirilmesi açısından bize kullanışlı bilgiler sağlamaktadır. Kromozom 1p/19q da heterozigosite yokluğu oligodendrogliomaların moleküler genetik karakteri olarak bilinmektedir. 1p/19q delesyon/imbalsansının meningiomalar için de bir belirteç olması, meningiomaların genetik altyapısını anlamak, tümörün davranışını bilmek, derecelendirmek, sonrasında tedavi stratejimizi belirlemek ve prognozunu bilmek açısından oldukça önemlidir.

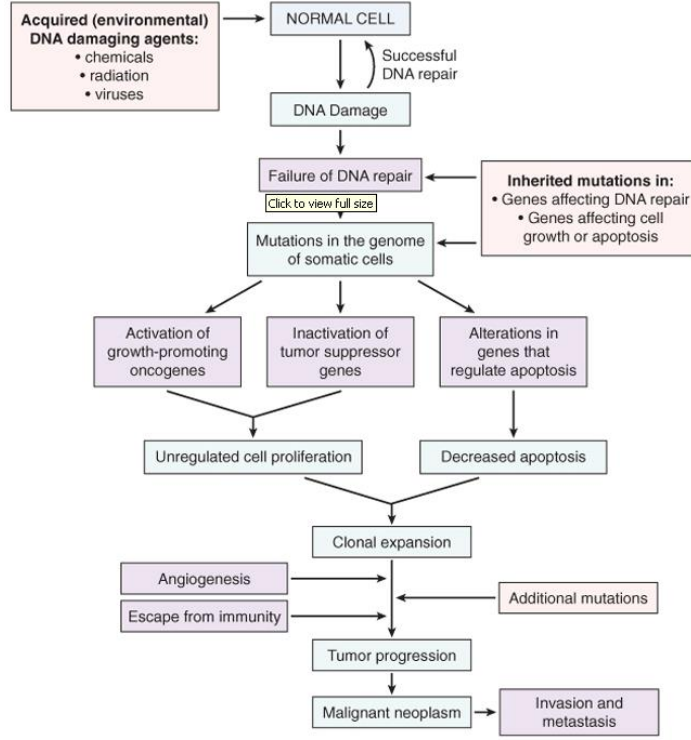
Bu çalışmada FISH yöntemi kullanarak meningiomaların alt tiplerinde 1p/19q delesyonunun tanı ve prognoz üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TÜMÖRİGENEZ

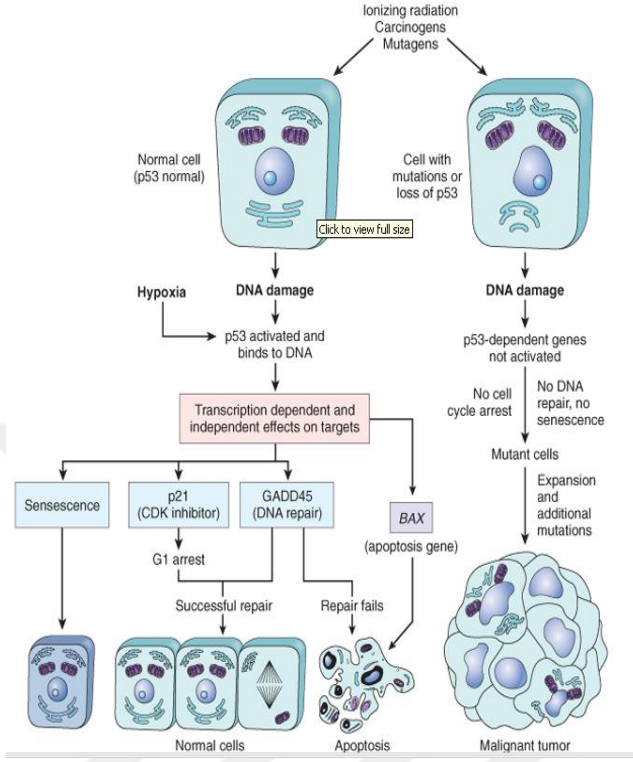
Tüm tümörlerin oluşumunda temel orijin, fizyolojik büyüme kontrol uyarısından bağımsız olarak meydana gelen artmış ve kontrolsüz büyümedir. Tümör hücreleri sürekli çoğalan ve değişen hücrelerdir. Onkolojide tümörler benign ve malign olarak ayrılmışlardır. Bu kategorizasyon tümörün davranışına göre yapılan bir değerlendirmedir. Buna göre bir kısım tümör masum olarak değerlendirilirken diğer kısmı kötü olarak değerlendirilmektedir. Benigne göre malign tanımlaması yaparken kesin bir kural olmamakla beraber hücrede diferansiyasyon, anaplazi, büyüme oranı, lokal invazyon ve metastaz değerlendirmesi yapılır (1).

Genetik hasar karsinogenezin temelini oluşturur. Bu genetik hasar kimyasallar, radyasyon, virüsler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan ya da kalıtsal olarak ortaya çıkan durumlardır. Şekil 1'de görüldüğü gibi DNA (deoksiribonükleik asit) hasarı sıklıkla başarılı şekilde tamir edilmekte iken bazı durumlarda da karsinogeneze sürüklenmektedir. Karsinogenez çok sayıda mutasyonun bir araya geldiği, hem fenotipik hem de genetik özelliklerin etkilendiği çok aşamalı bir işlemdir. Moleküler düzeyde bakıldığında, bu çok sayıda mutasyonun bir araya gelmesiyle tümörün büyüme oranı, invazyon kabiliyeti, metastatik özellikleri, karyotipi, hormonal cevabı ve antineoplastik ilaçlara yanıtı gibi genel karakteristik özellikleri ortaya çıkmaktadır (2).



Şekil 1: Akış şemasında kanser patogenezinin temel bir şeması çizilmiştir (1).

Tümör oluşumuna bakıldığında; neoplastik hücrelerin hepsi tek bir mekanizmayla olmamaktadır. Sadece büyümeyi arttırıcı onkogenlerin aktivasyonu ya da tümör supresör genlerin inaktivasyonunu sorumlu tutmak yanlış olur. Ayrıca apoptozisi düzenleyen genlerdeki mutasyon da tümör oluşumunun bir parçasıdır(3). Şekil 2’de görüldüğü gibi normal hücrelerin malign bir hücrelere dönüşümünde sorumlu olabilecek mekanizmalar görülmektedir.



Şekil 2: Apoptozis normal hücrenin gelişiminde ve organizmanın sağlığını muhafaza etmesinde önemli bir mekanizmadır. Hücre döngüsünde herhangi bir sebeple olan hasar onarılmaya çalışılır. Sağlıklı hücrede onarıma olmadığı takdirde apoptozis (programlanmış hücre ölümü) ile hücre ölür. Apoptozisin aktivasyonuna mani olan bir gen mutasyonu nedeniyle hasarlı hücreler artmakta ve tümör oluşumu olmaktadır (1).

2.2. MENİNGİOMALAR

2.2.1. Tarihçe

1536-1614 yılları arasında yaşayan ve oftalmolojiyle yakından ilgilenen bir anatomist olan Felix Platter, gözün yapısını ve körlük nedenlerini açıklamış, ilk kez basıya yani beyin tümörüne bağlı körlükten söz etmiştir (4). 1774 yılında Fransa'dan Antoine Louis ilk meningioma serisini yayımlamış ve "funga dura matris" tanımı kullanılmıştır (5). 1864 yılında Glasgow'da Prof. Dr. John Cleland bu tümörlerin dura materden değil araknoidden kaynaklandığını düşündüğünü ifade etmiştir. 20.

yüzyıla kadar fungus dura matris, epithelial cancer, tumeur fibroplastique, sarkome der dura mater, dura endothelioma, villous arachnoid tumour gibi isimler kullanılmıştır. İlk bildirilen intrakranial tümör cerrahisi Bennett ve Goodle tarafından 1884 yılında Londra'da yapılmıştır. Bundan çok kısa bir süre sonra da Fransa'da Chipault, İtalya'da Durante, Amerika Birleşik Devletleri'nde Keen, Almanya'da Krause ve Oppenheim ilk başarılı beyin ameliyatlarını yaptıklarını yayınlamışlardır (6).

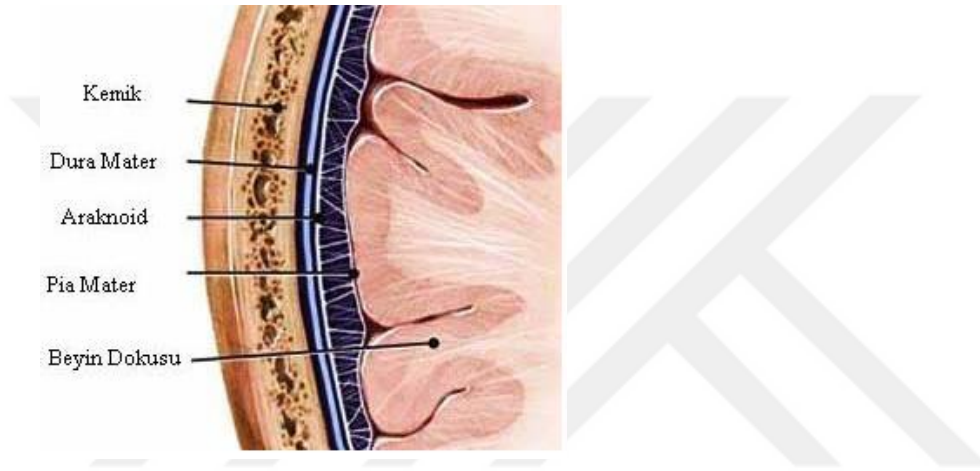
Harvey Cushing 1922 yılında meninkslerden veya meninkslerin yakınından köken alan iyi huylu bu tümörü tarif etmek için meningioma (dural epitheliomas) terimini kullanmıştır (7-10). Bunu izleyerek, meningiomaların, araknoid villuslarda, dural venöz sinüslerde, kranial sinir foramenlerinde, ciribriform plate'de ve orta medial fossada yer alan araknoid cap hücrelerinden köken aldığı kabul edilmiştir. İntraventriküler, pineal bölge ve spinal bölge meningiomalarının, koroid pleksus, tela choroidea ve spinal sinir çıkış alanlarındaki araknoid villilerde bulunan meningotelyal hücrelerden köken aldıkları düşünülmektedir (11). Cushing ve Eisenhardt, 1938 yılında 1903-1932 yılları arasında tespit edilen 313 meningioma olgusunun klasifikasyonu, davranışı, prognozu, cerrahisi ve sonuçları hakkında bir seri yayınlamışlardır (12).

Ülkemizde ise sinir biliminin öncüsü kabul edilen Mazhar Osman, Dr.Abdulkadir Cahit Tuner'i 1923 yılında Almanya'ya nöroşirürji eğitimi için göndermiştir. Bu dönemin ardından Dr. Tuner bazı kranial ve spinal ameliyatlar yapmıştır. Yine Mazhar Osman tarafından Fransa'ya nöroşirürji eğitimi için gönderilen Hami Dilek de yurda döndüğünde birçok başarılı ameliyatlar yaparak Türk Nöroşirürjisinin öncülerinden olmuştur (13,14). Yaşargil'in 1960'lı yıllarda mikroskobu nöroşirürji pratiğine sokmasıyla gelişen mikroşirürjikal teknik halen en geçerli tekniktir.

2.2.2. Histoloji ve Embriyoloji

Meningiomalar neoplastik araknoidal çap hücrelerinden köken alırlar. Bu hücreler araknoid granülasyonların tepesinde bulunur ve birçok yönden araknoid bariyeri oluşturan diğer hücelere benzerler.

Meninksler 3 tabakadan oluşur. Bunlar dura mater, araknoid ve pia materdir. Şekil 3’de bu tabakalar gösterilmiştir.

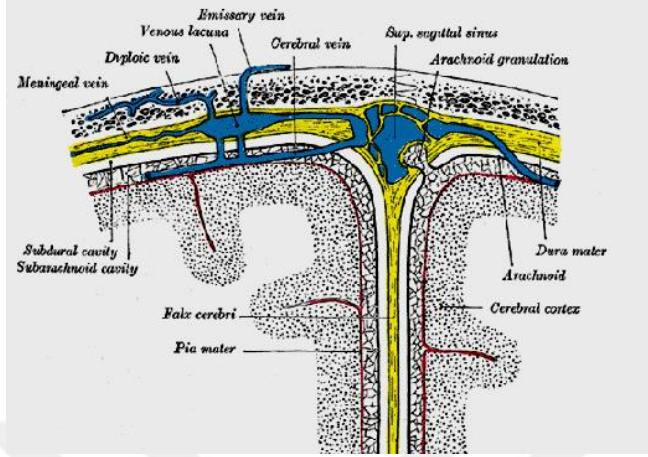


Şekil 3: Meninksin tabakaları

Araknoid ve Pia mater’e birlikte leptomeninks ismi verilir.

Pia mater, döllenmenin 22-24. günlerinde nöral tüp etrafında gelişen nöral krest kaynaklı monoselüler hücre tabakasından farklılaşır. Bütün santral sinir sistemi 33-41. günler arasında çok tabakalı mezenkimal hücrelerle çevrilir. Bu tabakadan da araknoid ve dura mater gelişir.

Araknoidi oluşturan iki grup hücre tabakası vardır; birinci grup duraya yakın olan tabakadır ve araknoid bariyer hücrelerini oluşturur. İkinci grup ise pia matere daha yakın olan tabakadır ve araknoid trabeküller ve köprüler oluşturan hücreler içerir. İkinci grup subaraknoid bölgeden pia mater’e geçişi sağlar. Araknoid yüzeyleri skuamöz epitelle döşelidir. Araknoidin beslenmesi duradan gerçekleşir. Kendisi avaskülerdir. Dolayısıyla meningiomalar sıklıkla duradan kanlanırlar. Şekil 4’de dura ve etrafındaki yapılar görülmektedir. Araknoidin durayı geçerek dura materde bulunan venöz boşluklara açılmasıyla araknoid villuslar oluşur. Araknoid villuslar en sık superior sagittal sinüste bulunur. Bunu kavernoöz sinüs, tuberkulum sella, lamina kribroza ve foramen magnum izler (15-17).



Şekil 4: Araknoid villüs - dura mater ve venöz sinüs ilişkisini gösteren şema

2.2.3. Epidemiyoloji

Meningiomalar araknoid hücresi, araknoid granülasyon ve pacchionian cisimciklerinden köken alan, genellikle yavaş büyüyen, benign kabul edilmesine rağmen nadiren agresif davranış da gösterebilen ekstra aksiyel tümörlerdir(18,19). Glial tümörlerden sonra en sık ikinci primer beyin tümörü meningiomalardır(20).

Meningiomalar tüm primer beyin tümörlerinin % 15-20'sini ve spinal tümörlerin de % 25'ini oluştururlar. Tüm intrakranial tümörlerin erkeklerde toplam % 20'sini, kadınlarda % 38'ini oluştururlar (21). Bununla beraber ölüme neden olan beyin tümörlerinin % 6'sını oluşturmaktadırlar (23,23). En sık görülen primer beyin tümörü olan malign glial tümörlerle karşılaştırıldığında meningiomalarda rölatif olarak daha kabul görmüş olan risk faktörleri vardır. İyonize radyasyon bu konuda en iyi bilinen risk faktörlerindedir (24). Yapılan otopsi çalışmalarında meningioma prevalansının % 2.8 olduğu görülmüştür (25,26). Ancak çoğu meningiomaya tesadüfen, kafa travması ya da bunun gibi başka nedenlerle hastalar tetkik edilirken rastlanılır. Bu şekilde tanı alan hastaların çoğuna cerrahi uygulanmaz ve konservatif tedavi verilir. Oysa epidemiyolojik çalışmalarda cerrahi rezeksiyon uygulanarak patolojik tanı alan hastalar değerlendirilir. Bu durum epidemiyolojik çalışmalarda meningioma oranının glial tümörlerden daha düşük olmasını açıklayabilir (27). Nitekim patolojisi olan hastalarla yapılan çalışmalarda prevalans yüzbin kişide 97.5 olarak tespit edilmiştir. Meningiomaların insidansı ise kadınlarda erkeklerden iki

kattan daha fazla yüksektir. Kadınlarda yıllık insidansı yüzbinde 8.36 iken erkeklerde yüzbinde 3.61'dir (28).

Meningiomalar, nörofibromatozis 2 (NF2)'li hastalarda sıklıkla multipl olarak izlenir ve NF2 dışındaki diğer familyal herediter hastalıklarda meningiomaya predispozisyon vardır (29,30,31). Sporadik meningiomalar, multipl meningioma (MM) olgularının % 10'undan daha azını oluşturmaktadır. MM'ların bilgisayarlı tomografinin yaygın olarak kullanıma girmesiyle tüm meningiomaların % 4,4 ile % 10,5'ini oluşturduğu rapor edilmiştir.

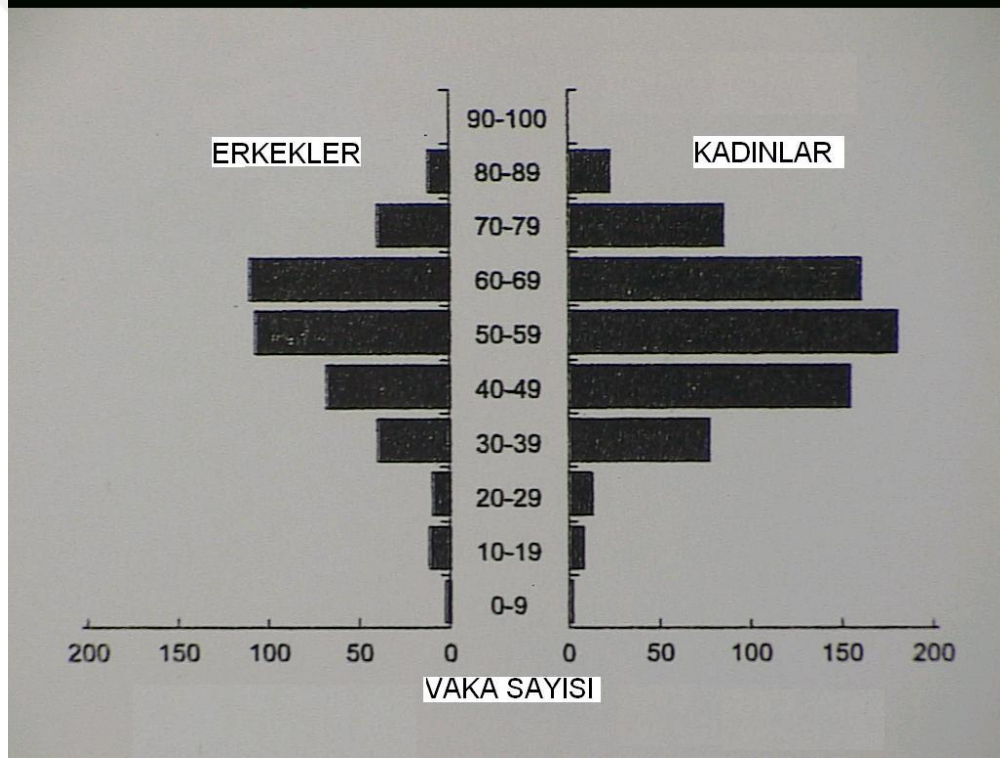
Atipik ve malign meningiomalar ise bütün meningiomaların % 5 gibi küçük bir bölümünü oluştururlar ve erkeklerde bir miktar daha fazla görülme sıklığına sahiptirler. Yaşla birlikte hem kadınlarda hem de erkeklerde görülme sıklığı belirgin olarak artar (Tablo 1). Kadın/Erkek oranı 35-44 yaş arasında pik yapar ve bu yaş aralığında bu oran 3.15'dir. Yaş arttıkça oran azalır (27). Ancak anaplastik meningiomalarda kadın/erkek oranının eşit olduğu bildirilmiştir (32,33). Kadınlarda ortalama görülme yaşı 42, erkeklerde ise 52'dir (27,34). Pediyatrik yaş grubunda nadir görülmekle birlikte adult meningiomalardan farklı olarak, kendine özgü yerleşimi, klinik özellikleri ve prognozu göz önüne alınarak değerlendirilmelidirler (35,36). 18 yaş altı birincil beyin tümörlerinin % 25'ini meningiomalar oluştururlar.

Çocukluk çağı meningiomalarının %25'i nörofibromatozis tip 1 ya da tip 2 olgularıdır (33). Çocukluk çağı meningiomalarının insidansı yüzbinde 1,5 olup kız ve erkeklerde eşit orandadır (Tablo 1). Ortalama görülme yaşı 11.6'dır (23,37). Çocukluk çağı meningiomaları daha kistik ve daha agresif olma eğilimindedirler (33,38). Nadiren konjenital meningioma olguları da bildirilmiştir. Yetişkinlerde izlenen tüm histolojik tipler çocukluk çağında da görülebilmekle birlikte bazı agresif alt tiplerin öne çıktığı görülmektedir. Özellikle berrak hücreli (WHO grade II), koroid, papiller ve rabdoid (WHO grade III) tipler çocukluk çağında daha sıklırlar (35,39). Ancak bu yüksek grade'li meningiomalar çocuklarda yetişkinlerdeki kadar agresif seyretmeyebilirler. Benign olgularda nüks izlenebileceği gibi, bazı çocuk olgularda grade II, III meningiomaların iyi seyrettiği görülebilmektedir. Dolayısıyla

çocukluk çağında meningioma alt tipi ile prognozu değerlendirmek yetişkin hasta grubuna göre daha zordur (7,40).

Meningiomalar yerleşim yeri açısından da erişkinler ile çocuklarda farklılık göstermektedirler. Erişkinlerde meningiomalar % 90 supratentoriyal yerleşim gösterirken çocuklarda % 30'dan fazlası intraparakimal veya intraventriküler yerleşimlidir. İntraventriküler, posterior fossa, spinal ve epidural yerleşimler çocuk yaşlarda daha siktir (32,41-45).

Tablo 1: Meningiomaların yaş ve cinsiyet dağılımı (46).



Tablo 1’de menigiomaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı görülmektedir. 40-49 yaş aralığında kadın/erkek oranı artmaktadır. Her iki cinsiyette de 50-70 yaş aralığında menigioma en sık görülmektedir.

2.2.4. Etiyoloji

Meningioma etiyojisinde araştırılmış olan faktörler;

- radyasyon,
- genetik faktörler,

- hormonlar,
- travma,
- virüsler,
- cep telefonu kullanımı,
- sistemik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, hipertroidizm),
- epilepsi,
- sigara
- alerji ve
- enfeksiyondur.

Bunlardan radyasyon ve genetik faktörlerin etkisi kanıtlanmışken, hormonlar, travma (kronik subdural hematoma), virüsler ve cep telefonu kullanımı olası risk faktörleridir (27,39,47,48).

2.2.4.1. Radyasyon

Günümüzde meningeoma için bilinen çevresel risk faktörlerinden etkinliği en iyi kanıtlanmış olanı iyonize radyasyondur. Meningeoma oluşum riskini 6-10 kat arttırdığı belirlenmiştir (47,49-51). Konuyla ilgili yapılan daha önceki araştırmalarda, Dsarıil'de tinea capitis'i olup radyasyon alanlarla yapılan bir çalışma (52,53), atom bombası sonucu hayatta kalanlar (54,55,56), medikal amaçlı iyonizan radyasyon alan hastalar veya radyasyona maruz kalınan işte çalışanlar (34,57) üzerine odaklanılmış. Baş ve boyundaki neoplastik hastalık (50,58) nedeniyle yüksek doz, tinea kapitis nedeniyle düşük doz iyonizan radyasyona maruziyet meningeomanın bilinen etmenleridir (52,53).

Radyasyonun meningeoma üzerine etkisinden ilk defa 1953 yılında Mann ve arkadaşları bahsetmişlerdir. 1960 yılında yapılan bu çalışmada tinea kapitis nedeniyle radyoterapi alanlarda normal popülasyondan 4 kat daha fazla meningeoma olgusuna rastlanıldığı yayınlanmıştır (52,53). İntrakranial tümör nedeniyle radyoterapi alanlarda meningeoma gelişimi belirgin olarak artmıştır.

DNA onarımında görevli olan ERCC2 (Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2) genindeki hasar sonucu % 95,

hücre siklusunun düzenlenmesini sağlayan Ki-Ras (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) genindeki hasar sonucu ise yine % 95 oranında meningioma oluşum riskinin arttığı bilinmekte, daha az olarak da hücre siklusunun kontrolünde görevli cyclin D1 ve P16 genlerinin meningioma gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (51,56). Meningioma oluşumunda ve ortaya çıkma yaş ortalamasının düşmesinde radyasyonun önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (51-53,59,60).

2.2.4.2. Genetik

Meningiomalarla ilgili yapılan genetik çalışmalar oldukça zengin genetik geçiş varlığını göstermektedir. Günümüzde bu genlerin bir çoğunun nörofibromatozis tip- 2'li ailelerde görülen genler olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda meningioma gelişimi ile ailede meningioma bulunması arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (61).

Meningiomalarla ilgili gen 22. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır. Meningiomalarda 22. kromozomun bir kopyasının kaybı durumunda (monozomi) hastaların %50'sinde meningioma olduğu tespit edilmiştir (62,63) ve 22. kromozom üzerindeki alel kaybı tümör rekürrensine yol açan histolojik özelliklerle birliktelik göstermektedir (64,65). Ayrıca malign, ilerleyici ve tekrarlayan meningiomalarda yapılan bir çalışmada hibridizasyon (FISH) yöntemiyle 22. kromozomda, 1p ve 14q delesyonları gösterilmiştir (66). Yüksek meningioma sıklığı gösteren bir hastalık olan nörofibromatozis tip-2 geni meningioma gen bölgesine yakındır (67).

Nörofibromatozis tip-2'den başka daha nadir görülen Gorlin sendromu, Cowden sendromu, Werner sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Von-Hippel Lindau sendromu, Turcot's/Gardener sendromu ve multipl endokrin neoplazilerin de yer aldığı kalıtsal tümör sendromlarında da meningiomaların geliştiği bilinmektedir (29,30,68).

2.2.4.3. Hormonlar

Meningioma oluşumunda seks hormonlarının rolü çok açık olmamakla birlikte bu tümörlerin varlığında kadın baskınlığının olması, çocuklarda cins ayrımı olmaması, bazı tümörlerde hormon ekspresyonunun olması, meme kanseri ile (nedeni açıklanamasa da) birlikteliğinin bulunması, gebelikte, menstrual siklusta ve menopoza döneminde tümörün boyutunun değişmesi seks hormonlarının etiyojide rol oynadıklarını düşündürmektedir(48). Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Egzojen hormon maruziyeti üzerine yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile pre ve postmenopozal dönemde HRT (Hormon replasman tedavisi) alımı üzerinde durulmuştur (69-71). Kontraseptif alımı ile meningioma arasında bir ilişki bulunmazken HRT alanlarda meningioma insidansının yüksek olması HRT'nin meningioma oluşumunda risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür (69).

Hsu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada meningiomaların çoğunlukla steroid hormon reseptörü içerdiği belirtilmiş ancak steroid reseptör varlığı ile hastalığın prognozu ya da mitotik indeks arasında net bir ilişki kurulamamıştır (72). Yine aynı çalışmada intrakranial meningioması bulunan 70 hasta değerlendirilmiştir. Bunların 28'i benign, 27'si atipik, 15'i ise malign meningioma olarak tespit edilmiştir. 58 hastada (%83) progesteron reseptörü, 6 hastada (%8.6) östrojen reseptörü pozitif boyanmıştır. Benign meningiomaların %96'sı, malignlerin ise %40'ı progesteron pozitif boyanmıştır. Bayanlarda progesteron boyanması daha yüksek bulunmuştur (72). Yüksek mitotik indeks, malign tümör grade'i ve progesteron reseptör yokluğu kısa yaşam süresinde en önemli faktörlerken tümör hücrelerinin az bir kısmında bile progesteron reseptörü bulunması iyi prognoz göstergesidir (72-78).

Custer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada oral kontraseptif kullanımının meningioma riskini hafif arttırdığı ancak anlamlı olmadığı ifade edilmiş, postmenopozal hastalarda hormon replasman tedavisinin anlamlı koruyucu etkisinin olmadığı belirtilmiştir (70). Meningiomalarda progesteron reseptörlerinden sonra östrojen ve endotelial growth faktör (EGF) reseptörleri en çok araştırılan reseptörlerdir. Henüz bu reseptörlerle ilgili anlamlı sonuç elde edilememiştir (79).

2.2.4.4. Kafa Travması

Cushing zamanından beri travma, meningioma etiyojisinde suçlanmıştır. Bu konuda birçok çalışma yapılmış ve sadece birkaçı dışında geçirilmiş kafa travması ile meningioma arasında anlamlı bir bağlantı kurulamamıştır. Ancak yabancı cisim ya da kronik subdural hematoma gibi uzun süreli irritasyona neden olan travmaların meningioma oluşumunda etkisi bulunduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (80). Anneger ve arkadaşları 2953 kafa travmalı hastada yaptıkları prospektif izlem çalışmasında meningiomalar da dahil olmak üzere kafa içi tümör sayısında artış olmadığını bildirmişlerdir (81).

2.2.4.5. Virüsler

Virüslerin insanlardaki tümör gelişimindeki rolleri büyük oranda bilinmemektedir. Bazı virüsler laboratuvar ortamında hayvanlara ekildiklerinde santral sinir sistemi (SSS) tümörleri geliştirebilirler (82). Tüm polyoma virüsler (polyoma SV-40) -ki bunlar papovavirüslerin bir alt grubunu oluşturular- (human, simian ve avian) bu kabiliyete sahiptirler. Papovavirüsler insanda mevcuttur ve pek çok yetişkinde bunlara karşı antikor vardır. Papovavirüs tümör antijenine karşı (Tag) antikorları insanlarda bulmak zor olmuştur. İmmünohistokimyasal teknikler meningiomalarda geniş papovavirüs Tag mevcudiyetini göstermişlerdir (83). Ancak bu mevcudiyetin tümör oluşumundaki belirleyiciliği net değildir.

IMV (Inoue – Melnick Virüs) subakut myeloptik nöropatiye neden olan bir DNA virüsüdür. Inoue tarafından yapılan çalışmada yedi meningioma hücre kültürünün altında IMV izole edildiği bildirilmiştir (84). Rochlin ve Rosenblum insan meningiomalarında DNA tümör virüsüne ait biyokimyasal bulgular saptamış ve Herpes Virüs T antijeni ile meningiomaların büyüdüğünü gözlemlemişlerdir (82).

Virüslerin meningioma oluşumundaki rolü üzerine birçok çalışma yapılmış, meningioma olgularında DNA virüsü izole edilmiş, ancak halen kesin bir bağ kurulamamıştır. Virüslerin meningioma üzerindeki olası etkisinin direkt mi yoksa genetik bir mutasyon sonucu mu olduğu ise halen araştırma konusudur (85).

2.2.4.6. Cep Telefonu Kullanımı

Cep telefonu kullanımının 1980'li yılların ortalarından itibaren birçok ülkede artması ile beyin tümörleri ile arasında bir ilişki olup olmadığı halen güncelliğini koruyan, popüler bir tartışma konusudur. Cep telefonu kullanımıyla radyofrekans dalgalarının etkilediği organlara bağlı dört tümör tipi üzerinde özellikle durulmaktadır. Bu tümörler; parotis tümörü, vestibüler schwannoma, glioma ve meningiomadır. Cardis'in 2010 yılında, geniş bir popülasyonda yaptığı epidemiyolojik çalışmada 2708 glioma ve 2409 meningioma olgusu 13 ülkedeki 5634 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışma 10 yıldan uzun süredir cep telefonu kullanan kişilerden oluşan şu ana kadar ki en geniş çalışmadır. Çalışmanın sonucunda meningiomada da gliomada da cep telefonu kullanımıyla tümör oluşumu arasında kesin olan bir bağlantıya rastlanılmamış ancak özellikle cep telefonunun daha çok kullanıldığı tarafta glioma, lokalizasyon olarak da temporal glioma ve bundan daha az olarak meningioma gelişimini artırabileceği belirtilmiştir (86).

Yine 2010 yılında Lehrer ve arkadaşlarının cep telefonu aboneleriyle yapmış olduğu bir çalışmada, özellikle uzun süre konuşan ve çift telefon kullanan aboneler incelenmiş; aileden, popülasyondan ve yaştan bağımsız olarak cep telefonu kullanımı ile beyin tümörü arasında bağlantı olduğu belirtilmiş, ancak yine kesin kanıt ortaya konulamamıştır (87).

2.2.5. Lokalizasyon

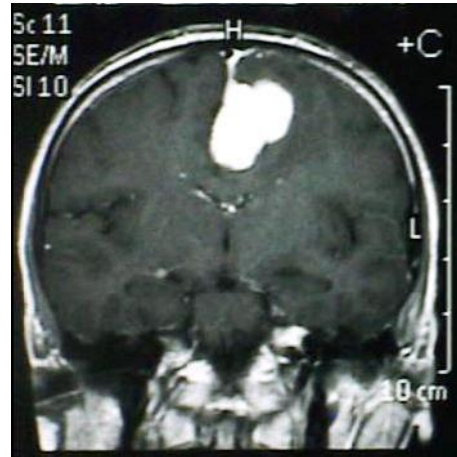
Meningiomaların nüksetmesindeki önemli faktörlerden birisi rezeksiyon derecesidir. Rezeksiyon derecesi de tümörün lokalizasyonu ile yakından ilişkilidir. Bir başka deyişle tümör lokalizasyonu hastalığın mortalite ve morbiditesinde oldukça etkilidir. Bunun yanında derin yerleşimli, vasküler ve nöral yapılarla yakın komşuluk içerisinde olan tümörlerde tam rezeksiyon her zaman mümkün olmamaktadır.

Tablo 2: Yetişkinlerdeki Meningioma Lokalizasyonu (88)

Lokalizasyon	%
Parasagital	20.8
Falks	8
Konveksite	15.2
Tuberkulum Sella	12.8
Sfenoid Kanat	11.9
Olfaktör Oluk	9.8
Lateral Ventrikül	4.2
Tentoriyal	3.6
Orta Fossa	3
Orbital	1.2
Spinal	1.2
İntrasilvian	0.3
Ekstrakalvariyal	0.3
Multipl	0.9



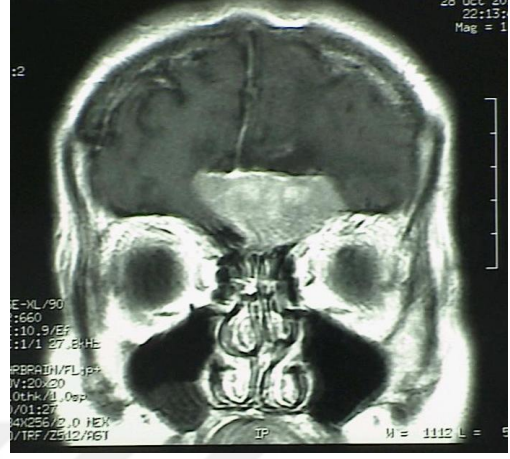
Şekil 5: İnaventriküler Meningioma



Şekil 6: Parasagittal Meningioma



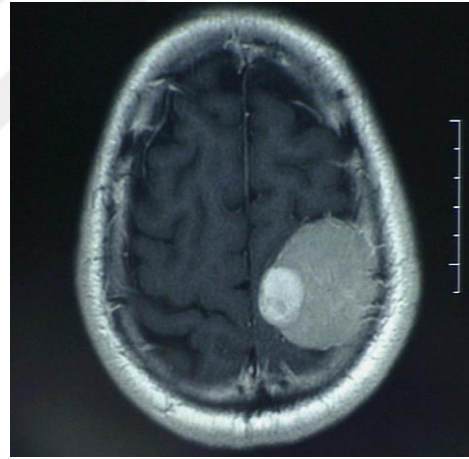
Şekil 7: Multipl Meningioma



Şekil 9: Olfaktör Oluk Meningioma



Şekil 8: Falks Meningioma



Şekil 10: Konveksite Meningioma

Yetişkinlerde meningioma yerleşim yeri Tablo 2’de belirtildiği gibidir. Spinal meningioma %1.2 görülür ve en sık olarak torakal bölgeye yerleşir (88).

Çocuklarda ise yetişkinlerden farklı olarak posterior fossa ve ventrikül yerleşimli meningiomalar daha sık görülür. Ventrikül içi meningiomalar tela koroidea koroid pleksus stromasından oluşurlar (89). Yaşargil 1966 yılında yaptığı sınıflamada meningiomaları yerleşim yerlerine göre 6 ana grupta toplamıştır (90).

A. Bazal meningiomalar

1. Median

Olfaktör oluk
Tüberkulum sella
Dorsum sella
Klivus
Foramen magnum

2. Paramedian

Orbital tavan
İç sfenoid kanat
İntrakavernöz
Kavum mekkel
Serebellopontin

3. Lateral

Dış sfenoid kanat
Sfenoorbital
Sfenotemporal
Sfenofrontal
Sfenosilvian

B. Fissural meningiomalar

1. Falsin

2. Tentorial

3. Falkotentorial

4. Silvian

C. Dorsal meningiomalar

1. Supratentorial

a. Parasagittal

Frontal
Santral
Parietal
Oksipital
Temporal

b. Paramedian

Frontal
Santral
Parietal
Oksipital

2. İnftratentorial

a. Median

b. Paramedian

c. Lateral

D. İntraventriküler meningiomalar

a. Lateral ventriküller

b. 3. ventrikül

c. 4. ventrikül

E. Orbital meningiomalar

a. Foraminal

b. Kanaliküler

c. İnfraorbital

F. Kalvarian meningiomalar

2.2.6. Klinik

Semptomlar tümörün yerleşim yerine, büyüklüğüne, peritümöral ödem miktarına ve büyüme hızına göre değişir. Yavaş büyüdükleri için başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre çoğu kez birkaç yılı bulmaktadır. Bazı malign tiplerde bu süreç 5 aya inmektedir, en plaque meningiomalarda ise 10-15 yılı bulmaktadır (91). Hayat boyu asemptomatik seyreden meningiomalar da vardır (92). Meningiomalarda semptomlar birkaç mekanizmayla oluşur. Temel olarak korteksin irritasyonu, beyin parankimi veya kranial sinirlerin kompresyonu, vasküler yapılara bası, hiperosteozise bağlı yumuşak doku bulguları oluşur. Korteksin irritasyonuna bağlı nöbet, beynin kompresyonuna bağlı kafa içi basınç artışı bulguları görülür. Lokalize ya da non-spesifik baş ağrısı en sık görülen belirtidir. Yanı sıra bulantı, kusma, papil stazi, şuur değişikliği gelişebilir.

Meningiomalarda bunların dışında bir de tümörün lokalizasyonuna özel semptomlar vardır. Bunlar Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Meningiomaların Yerleştiği Alana Özel Bulguları

Lokalizasyon	Bulgular
Parasagittal, Parafalsian	Kontralateral alt ekstremitelerde monoparezi, ilerleyen dönemlerde hemiparezi
Subfrontal	Mental değişiklik, idrar inkontinansı
Olfaktor oluk	Anozmi, ipsilateral optik atrofi, kontralateral papilödemi (Foster-Kennedy sendromu)
Kavernöz sinüs	Multipl kranial sinir defisitleri
Oksipital bölge	Homonim hemianopsi
Serebellopontin köşe	Duyma kaybı, fasial güçsüzlük (alt kranial sinir tutulum bulguları)
Spinal kord	Lokalize ağrı, seviye veren his kusuru, motor defisit, spastisite
Optik sinir	Ekzoftalmus, monoöküler görme kaybı
Sfenoid kanat	Nöbet, multipl kranial sinir tutulumları
Tentoryum	Supratentoryal ya da infratentoryal komponente göre değişen bulgular
Foramen magnum	Paraparezi, dilde fasikülasyon ve atrofi, sfinkter kusurları

Parasagittal Meningiomalar: Süperior sagital sinüse invazedirler. Konveksite durası ile falks arasında bulunurlar.

Falks Meningiomaları: Falks veya inferior sagital sinüsden gelişirler. Bunların yaklaşık yarısı falksı geçerek ve iki taraflı büyür (93,94). Parasagittal ve falks meningiomalarında süperior sagital sinüsün 1/3 ön kısmına yerleşenler (Krista galli ile koroner suture arası) genellikle kafa içi basınç artış bulguları yanında bellek ve karakter bozukluğu, nöbet, ataksi, tremor ve idrar inkontinansı gibi bulgulara neden olabilirler. Süperior sagital sinüsün 1/3 orta kısmına yerleşenler (koronal suture ile lambdoid suture arası) tipik olarak karşı taraf alt ekstremiteden başlayan jacksonian fokal epilepsiler ile ilerleyici hemiparezilerdir. Santral sulcus arkasında yer alan tümörlerde kortikal duyu bozuklukları görülebilir. Süperior sagital sinüsün 1/3 arka kısmına yerleşenler (lambdoid suture ile torkular herofili) genellikle yaygın baş ağrısı, vizyon kaybı ve homonim hemianopsiye yol açarlar (93,94).

Konveksite Meningiomaları: En sık parasagittal korteks, anterior silvian ve koronal suture yakın olan bölgelere yerleşirler. Koronal meningiomalar, konveksite meningiomalarının 1/3'ünü oluşturur, artmış intrakranial basınç ile ilgili semptomlara, kol ve yüzü tutan kuvvet kayıplarına, kişilik değişikliklerine, fokal epileptik nöbetlere neden olabilirler.

Sfenoid Kanat Meningiomaları: Ön ve orta kranial fossalar arasındaki sınırı oluşturan sfenoid kanattan gelişen meningiomalar yerleşim yerlerine göre üçe ayrılırlar:

1.Sfenoid Kanat 1/3 İç Kısım (Klinoidal) Meningiomaları: Anterior klinoid veya kavernoöz sinüs durasından köken alan bu tümörler karotid arter ve dalları ile optik sinir ve kavernoöz sinüs ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle tümör oldukça erken dönemde ortaya çıkan görme kaybı, 3., 4. ve 6. kafa çifti tutulumları ile kendini gösterir. Lezyon tarafında optik sinir kompresyonuna bağlı olarak birincil optik atrofi, karşı tarafta ise kafa içi basınç artımına bağlı papil stazı yani "Foster-Kennedy Sendromu" ortaya çıkabilir. Oftalmopleji sıklıkla süperior orbital fissür seviyesindeki 3. kafa çiftinin basısına bağlıdır. Hipotalamus ve hipofize bası gelişmesi durumunda hormonal bozukluklar görülebilir. Ayrıca tümörün

büyüklüğüne bağlı olarak mental değişiklikler, epileptik nöbetler, tat-koku alma bozuklukları, poliüri, obezite, karşı taraf kuvvet kayıpları ortaya çıkabilir. Venöz konjesyona, orbital invazyona ve sfenoid kanadın hiperosteozeisine bağlı olarak ekzoftalmus sık görülebilir (37,93).

2.Sfenoid Kanat 1/3 Orta Kısım (Alar) Meningiomaları: Kafa içi basınç artışı bulguları yanında basıya uğrattıkları bölgeyle ilgili olarak koku ve tat alma bozuklukları, zeka ve kişilik bozuklukları, karşı taraf kuvvet kayıpları, epileptik nöbet, görme bozuklukları gelişebilir (93,95).

3.Sfenoid Kanat 1/3 Dış Kısım (Pterional) Meningiomaları: Kafa içi basınç artışı bulguları, temporal lob epilepsileri, hiperosteozeis, ağrısız ve pulsasyon vermeyen tek taraflı ekzoftalmusa neden olabilirler (37,93,95,96).

Parasellar Meningiomalar: Tuberkulum sella, planum sfenoidale veya diafragma sella'dan gelişebilirler. En sık başlangıç semptomu tek taraflı görme alanı kaybıdır. Optik atrofi, görme alanı ve görme keskinliği defekti gelişir (97).

Olfaktor Oluk Meningiomaları: Anterior fossa kaidesinde, orta hatta krista galli ve tuberkulum sella arasındaki duradan köken alırlar ve genellikle iki taraflı olurlar. En erken bulgusu tek taraflı koku duyusu kaybıdır. Baş ağrısı ve mental bozukluklara sık olarak rastlanmaktadır. Frontal lob ve anterior serebral arter basısına bağlı olarak kişilik değişiklikleri, optik sinir basısı sonucu ise görme alanı defektleri görülebilir (98)

Temporal Fossa Meningiomaları: Küçük boyutlardadır. Gasser ganglionu ile ilişkilidir. Trigeminal nevralji tipik semptomdur. Tek taraflı okülomotor sinir lezyonu ile karşı tarafta duyu ve motor kayıplara neden olabilir.

İntraorbital Meningiomalar: Optik sinir kılıfından köken alırlar. En sık rastlanılan semptomları papil stazi, görme kaybı, ekzoftalmi ve kemozistir. Sadece optik kanal içinde lokalize olan meningiomalar daha çok optik atrofi ve görme kaybı ile kendilerini gösterirler (98,99).

Pineal Bölge ve 3. Ventrikül Arka Kısım Meningiomaları: Tela koroidea (velum interpositum) ya da falkotentoriyal bölge durasına bağlı olarak gelişir. Genellikle kafa içi basınç artışı bulguları yanı sıra kuadrigeminal bölge basısına bağlı olarak yukarı bakış felci (Parinaud Sendromu) gelişmesine neden olur (16,98).

Lateral Ventrikül Meningiomaları: Koroid pleksus ya da tela koroidea'dan köken alırlar. En fazla sol lateral ventrikülde görülürler ve bunların dura ile ilişkisi yoktur. Bazen foramen monro yolu ile 3. ventrikül içine uzanım gösterebilir.

Serebellar Konveksite Meningiomaları: Tüm meningiomaların %1-2'sini oluştururlar. Genellikle serebellar hemisferlerin dış arka kısmında yerleşirler. Obstüktif hidrosefaliye bağlı kafa içi basınç artışı semptomları yanı sıra kafa çifti lezyonları, ataksi, dismetri, disdiadokokinezi ortaya çıkabilir (12,93,100).

Pontoserebellar Köşe Tümörü: Bütün pontoserebellar köşe tümörlerinin yaklaşık %10'u meningiomalardır. Bu tümörler petröz kemiğin arka yüzüne veya tentoryum alt yüzüne yapışiktır. En sık görülen semptomları 5., 7. ve 8. kranial sinir lezyonları, obstrüktif hidrosefali bulguları, beyin sapı basısı, trigeminal nevrалji, hemifasial spazm, nistagmus, tinnitus ve ataksidir.

Klivus Meningiomaları: Bunlar posterior fossa meningiomalarının %10'unu oluştururlar. Genellikle klivusun üst kısmında yerleşirler. En sık görülen semptomları oksipital ağrı, işitme kaybı, yürüme bozukluğu, vertigo, disfaji, ekstremitelerdeki paralizileri, alt kranial sinir tutulumları, serebellar ve piramidal traktus belirtileridir. Bazen klinik olarak vertebro-baziler yetmezlik ile karışabilirler (37,93).

Foramen Magnum Meningiomaları: %1.6 - 3.2 arasında görülürler. Bu bölgede görülen en sık tümörler meningiomalardır. En sık olarak foramen magnum ön ve dış ön kenarına yapışık olup çevre nöral dokulara bası yaparlar. Başlangıç semptomu hareketle artan boyun ağrısıdır. İlerleyen dönemlerde kuadriparezi-triparezi, duyu kayıpları, kranial sinir lezyonları, Horner Sendromu, ve sfinkter bozuklukları görülebilir. Geç dönemlerde spastisite gelişebilir. Bu nörolojik defisitlerin çoğu medulla oblongata ve servikal kord basısına bağlı gelişir (35,93,101).

Kavernöz Sinüs Meningiomaları: Bunlar kavernöz sinüs içinden veya dışından köken alıp büyüyebilirler. Kavernöz sinüs meningiomaları venöz sinüs ve dura yardımıyla karşı taraf sinüse de invaze olabilirler. En sık kranial sinirlerin tutulumuna bağlı çift görme, fasial uyuşukluk, başağrısı, görmede azalma, epileptik nöbet görülebilir (37,93).

2.2.7. Radyoloji

2.2.7.1. Direkt Grafi

Meningiomalarda direkt grafi değerlendirmesine göre dört bulgu beklenir:

- Hiperosteozis
- Kemik Destrüksiyonu
- Artmış Damarlanma
- Kalsifikasyon

Direkt grafilerde meningiomalar için en sık rastlanılan bulgulardan birisi hiperosteozistir. Fokal hiperosteozisin en sık sebebi de meningiomalardır. Yetişkin dönemi meningiomalarının %15-44, çocukluk dönemi meningiomaların %10'ununda bu bulguya rastlanılır (102). Bu bulgu kemiğin tümör dokusuyla istilasını sonucu olabileceği gibi tümör invazyonu olmaksızın kemiğin bir reaksiyonu olarak da ortaya çıkabilir (103). Havers kanallarının hiperemik konjesyonu, mekanik etki, venöz staz ve hücrelerin osteoblastlar içine metaplazik farklılaşımları sebep olarak gösterilmektedir. Sıklıkla i tabula tutulmakta fakat sfenoid kanat ve temporal kemik gibi kemiğin ince olduğu yerlerde dış tabula da tutulmaktadır (104). Diğer bir direkt grafi bulgusu kemik destrksiyonudur. Genellikle hiperosteozisle birlikte dir. Tümörün lokal kemik basısı ya da kemik infiltrasyonu sonrasında gelişebilir. Sıklıkla konveksite meningiomalarında görülür. Bir diğer bulgu da direkt grafide artmış damarlanmanın görülmesidir. Kemik invazyon göstergesi olup tümör etrafındaki lokal damarlanma artışı, yeni damarlanma ya da tümör drenajını sağlayan damarlara ait olukların genişlemesi bu görünümün nedenleridir. En sık parasagittal ve konveksite meningiomalarında görülmektedir. Kalsifikasyon ise en nadir görülen bulgu olup non spesifiktir ve %5-20 arasında görülür (16).

2.2.7.2. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)

Meningiomaları değerlendirmede her ne kadar magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilse de BBT'ninde şartlara göre avantajlı olduğu durumlar vardır. Kolay ulaşılabilir olması, hızlı olması, kalp pili gibi MRG

kontrendikasyonu olan hastalarda da kullanılabilmesi, klostrofobide tercih edilebilmesi BBT'nin avantajlarıdır. Bu sebeplerden dolayı çoğu meningioma tanısı BBT ile konulur. BBT'sinde meningiomalar çoğunlukla hiperdens, bazen izodens, çok nadiren de hipodens olarak görülür (105). Hiperdens görünüm, tümör içi su yoğunluğunun azalmasına, damarlanma artışına ve mikroskopik kalsifikasyonlara bağlıdır. Hipodens görünüm ise kistik dejenerasyon, lipid birikimi, kanama veya nekroza bağlıdır. Meningiomalar genellikle homojen ve yoğun bir kontrast tutma eğilimindedirler. Meningiomaların %15-20'sinde kalsifikasyon görülür. Kalsifikasyon özellikle psammomatoz meningioma tipinde belirgindir. Hiperosteozis ve kemik destrüksiyon BBT'nin kemik penceresinde net bir şekilde değerlendirilebilir. Meningiomaların 2/3'ünde komşu beyin dokusundaki ödem BT'nde kitleyi saran düşük dansite alanı olarak görülür.

Meningiomaların BBT'nde genel, tipik bulguları; ekstraaksiyel, düzgün ve iyi sınırlı kenarlar, geniş tabanlı dural tutulum, kontrastsız BBT'nde beyin dokusuna oranla genelde hiperdens görünüm, fokal kalsiyum depozitleri, ılımlı homojen kontrast tutulumu, komşu kalvaryumda hiperosteozis şeklinde sıralanabilir (105,106).

2.2.7.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Çoğu meningiomanın T1 ve T2 görüntüleri korteks ile benzer intensitede ekstraaksiyel kitle görünümü şeklindedir. Genelde yoğun, homojen kontrast tutarlar. Bu kontrast tutulumu ilişkili olduğu durada da gözlenir ve buna 'dural tail' ismi verilir. Bu ya dural infiltrasyondan, ya ilişkili duranın yoğun vaskülaritesinden ya da ikisinden birden kaynaklanır. "Dural tail" meningioma için spesifik olmayıp, yüksek oranda belirleyici bir bulgudur. Schwannomalar, glioblastoma multiforme ve ekstrakranial birincil tümörlerin dural metastazları da bu görüntüye neden olabilir (105,106).

Daha az olarak tümör hipodens olarak izlenebilir. Bu ya tümörün kalsifikasyonundan ya da kanlanmasının az olmasından kaynaklanabilir. Meningiomalar, küresel yapıda ya da uzamış (en plaque) olarak görülebilirler,

multipl olabilirler, dural sinüsle yakın komşuluk içerisinde bulunabilirler. Bunların hepsi cerrahi plan için oldukça faydalı bilgiler olup, MRG'nin avantajlarıdır. Meningiomalarda ödem görülürse bu vazojenik ödemdir. Tümör tarafından salınan vasküler endotelial growth faktör (VEGF), bu ödemle suçlanmakla beraber daha yaygın görüş, tümörün kitle etkisine bağlı venöz konjesyondur. İntraaksiyel ödem görülmesi, nüks için bir risk faktörüdür (105).

Diğer bir MRG tekniği olan difüzyon ağırlıklı MRG teknikleriyle yapılan bazı çalışmalar difüzyon MRG'de yüksek sinyal, karşılığı olan apparent diffusion coefficient (ADC) MRG'de ise düşük sinyalin atipik ya da anaplastik meningiomalarda gözlendiğini ve bu özelliğin nüks için bir risk faktörü olabileceğini belirtmektedirler (105).

Son zamanlarda kullanımı artan MRG tekniği de MRG Spektroskopidir (MRGS). MRGS tümör metabolizmasından yola çıkarak, tümörün yapısı hakkında bilgi verir. İnvaziv bir işlem yapmadan doku içi moleküler yapılar belirlenip, patolojik doku hakkında fikir sahibi olunabilir. Bir beyin spektrumu N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr), myoinositol (mI), glutamat (Glx), glisin ve laktata ait birçok pikten oluşur. Teorik olarak meningiomalar santral sinir sisteminin dışında olmaları nedeniyle NAA içermemektedir. Ancak parsiyel etki ya da normal beyin parankiminin voksel içerisinde olduğu durumlarda NAA piki spektrumda görülebilir. Meningiomalarda Cho artışı ise oldukça fazladır. Özellikle alanin artışı meningiomalar için çok anlamlı bir bulgu olarak kabul edilmektedir (107). MRGS ile meningiomaların diğer tümörlerle ayırımından başka, meningiomaların evrelemesine yönelik de bir çok çalışma yapılmış ve atipik meningiomalarda laktat piki, kolin/kreatin oranında yükseklik, NAA/kreatin oranında azalma saptanmıştır (108-111).

MRG tekniği ile yapılan anjiyografi ve venografi incelemeleri konvansiyonel anjiyografi tekniğine göre non-invaziv olmaları, tümörün besleyicilerini ve özellikle tümör dokusunun venöz sinuslerinin infiltrasyonunu göstermeleri açısından oldukça önemlidirler.

2.2.7.4. Konvansiyonel Anjiografi

Meningiomalar kanlanması fazla olan tümörler olduğundan ameliyat öncesi dönemde yapılan serebral anjiografi, besleyici damarlar ve venöz sistem hakkında önemli bilgiler vermektedir. Meningiomalar yoğun damarsal iç yapıları nedeniyle anjiografik olarak arteriyel fazda başlayıp beyin dolaşımı süresinin bitimine kadar homojen görünümde ve keskin sınırlı bir boyanma gösterir. Bazen kan akımının hızlı olması nedeniyle erken venöz drenaj olur ve drenaj venleri görülmeyebilir (16). Meningiomaların serebral anjiografideki bulguları; tümör çevresindeki meninksleri besleyen meningial arterlerden beslenmesi, uzamış arteriyel dolma süresi, uzamış venöz drenaj görülmesi, besleyici damarların tümör içine girmesi ile düzgün halkasal görünüm olması, her besleyici damarın selektif anjiografisi ile tümörün kısmi dolması, en-plaque meningiomaların genellikle zayıf vaskülarize olmaları şeklinde tarif edilmiştir (112).

BBT ve MRG teknikleri bu kadar yaygınlaşmadan önce tanı için en önemli araç olan konvansiyonel anjiografi, günümüzde en sık olarak ameliyat öncesi dönemde endovasküler embolizasyon için kullanılmaktadır. Embolizasyon ile tümörün besleyici damarları kapatılmakta, bu sayede ameliyat sırasındaki kanama oldukça azaltılmaktadır. Embolizasyon öncesinde ve sonrasında yapılan MRG'de bunu doğrulamaktadır. Etkin bir embolizasyon işlemi sonrası MRG'de görülen değişiklikler tümör içi nekroz alanları ve kontrast tutulumunda azalmadır (108).

2.2.8. Patoloji

2.2.8.1. Makroskopik Bulgular

Meningiomalar makroskopik olarak iyi sınırlı, oval biçimde, nodüler ya da düzgün yüzeyli nadiren lobüle görünümde bulunurlar. Bir kısmı plak şeklinde olup çevre kemik dokuyu infiltre edebilir. Bunlara 'en plaque meningioma' denilir (113,114,115,116).

Meningiomalar dura veya venöz sinüs invazyonu gösterebilirler de çevre parankimden kolayca ayrılabilirler. Dıştan ince bir kapsülü bulunur. Nadiren dura

bağlantısı olmayan meningiomalar da tanımlanmıştır. Meningiomaların kesit yüzeyi sıklıkla solid ve lobule olup gri-pembe renktedir (93,117,118).

Dejeneratif değişiklikler varsa örneğin lipid içeriyorsa sarı renkli olabilir. İncelemede kumlu görüntü olması çok sayıda psammom cisimciklerinin varlığını gösterir. Kemik formasyonu çok ileri dönemde oluşur. Sık görülmeyen bir bulgudur.

Atipik ve anaplastik meningiomalar daha büyük olma eğilimindedirler (88) ve iç yapılarında nekroz bulunabilir (119).

2.2.8.2. Mikroskopik Bulgular

Mikroskopik olarak tipik bir meningioma hücresi sitoplazmik invajinasyon nedeniyle inklüzyon içeren yuvarlak ya da oval veziküller nükleuslu, membran sınırları belirgin olmayan bir görünüme sahiptir. Psammom cisimcikleri meningioma hücresi için tipiktir ve epitelial membran antijeni %80 pozitif olduğu için tanıda değerlidir.

Peritümöral ödem meningioma vakalarının 2/3'ünde görülüp, beyin fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olur. Bazı çalışmalarda farklı histolojik tiplerde, meningotelyamatöz, transizyonel tip ve atipik tiplerde beyin ödeminin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kistik olanların solid olanlara kıyasla daha çok ödemli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (120,121).

2.2.8.3. Histopatoloji

Meningiomalar WHO tarafından, 1979, 1997, 2000 ve 2007 yıllarında dört kez sınıflandırılmışlardır. 2000 ve 2007 yıllarında yapılan sınıflamalarda benign (Grade I), atipik (Grade II), anaplastik (Grade III) olarak üç ana gruba ayrılmışlardır (122).

- 1) Benign meningioma
- 2) Atipik meningioma
- 3) Anaplastik meningioma

WHO 2007'ye göre meninks tümörlerinin sınıflaması (123);

1. Meningotelyal Hücrelerin Tümörleri

Meningioma

1. Meningotelyal
2. Fibröz (Fibroblastik)
3. Transizyonel
4. Psammomatöz
5. Anjiomatöz
6. Mikrokistik
7. Sekretuar
8. Lenfoplazmositik
9. Metaplastik
10. Berrak Hücreli
11. Kordoid
12. Atipik
13. Papiller
14. Rabdoid
15. Anaplastik

2. Mezenkimal, Nonmeningotelyal Tümörler

1. Lipoma
2. Anjiolipoma
3. Hibernoma
4. Liposarkoma
5. Soliter Fibröz Tümör
6. Fibrosarkoma
7. Malign Fibröz Histiositoma
8. Leiomyoma
9. Leiomyosarkoma
10. Rabdomyoma
11. Rabdomyosarkoma

12. Kondroma
13. Kondrosarkoma
14. Osteoma
15. Osteosarkoma
16. Osteokondroma
17. Hemangioma
18. Epiteloid Hemangioendotelyoma
19. Hemangioperisitoma
20. Anjiyosarkoma
21. Kaposi sarkomu
3. Primer Melanositik Lezyonlar
 1. Diffüz Melanositozis
 2. Melanositoma
 3. Malign Melanoma
 4. Meningeal Melanomatozis
4. Histogenezi Bilinmeyen Tümörler
 1. Hemangioblastoma

Yapılan son WHO 2007 sınıflamasında meningotelyal hücrelerden kaynaklanan 15 meningioma türü alt gruplara bölünmüştür (123). Meningiomaların alt grupları Tablo 4'de gösterilmiştir. Önceden bir meningioma alt tipi olarak değerlendirilen ve meninkslerden gelişen hemangioperistoma ise günümüzde yumuşak doku tümörü grubuna dahil edilmiştir. Çünkü hemangioperistoma; immunohistokimyasal, ultrastrüktürel ve moleküler genetik özellikler bakımından meningiomadan farklıdır.

Ayrıca meninks yerleşimli hemangioperisitoma vücudun diğer bölgelerinde görülen hemangioperisitomalara benzer histopatolojik görünüme sahiptir (125,126).

Tablo 4: Meningiomaların Alt Tipleri (123)

Benign Meningiomalar (Grade I)	Atipik Meningiomalar (Grade II)	Anaplastik Meningiomalar(Grade III)
Meningotelyal	Atipik	Anaplastik (malign)
Transizyonel	Berrak hücreli	Rabdoid
Fibröz	Kordoid	Papiller
Psammomatöz		
Anjiyomatöz		
Sekretuar		
Mikrokistik		
Lenfoplazmositik		
Metaplastik		

Meningioma alt tiplerinin çoğu ortak klinik davranış göstermekle beraber bazılarında nüks ve agresif seyir daha sıktır. Bundan dolayı sitolojik özellikler ve histolojik farklılığın önemli olduğu değerlendirilmiştir (127). WHO 2007 sınıflamasında (123) atipik ve anaplastik meningioma kriterleri şu şekilde belirtilmiştir:

Atipik meningioma tanısı; 10 büyük büyütme alanında (0.16 mm²) 4-19 arasında mitoz ve/veya artmış hücresel yoğunluk (sellülarite), artmış nükleus/stoplazma oranına sahip küçük hücre topluluğu, belirgin nükleol varlığı, kesintisiz pattern ya da tabaka benzeri gelişim, spontan ya da coğrafik nekroz odağı bulgularından üç ya da daha fazlası bulunuyor ise verilir (88,122,128,129).

Anaplastik meningioma tanısı ise; 10 büyük büyütme alanında (0.16mm²) 20 ya da 20 den fazla mitoz ve/veya atipik meningiomada görülen histopatolojik anormalliklerin daha ileri düzeyde (sarkom, karsinom, melanom benzeri sitolojik özellikler) olması ile verilir (122,130).

Benign meningiomyayı, atipik meningiomadan ve anaplastik (malign) meningiomadan ayırt etmek klinik açıdan oldukça önemlidir. Çünkü meningiomalar genellikle lokalize kalırlar ve nadiren metastaz yaparlar (131). Meningiomalarda metastaz çok seyrek görülmekle birlikte, en sık metastaz akciğere olur (132). Benign meningiomaların anaplastik tümöre değişebildikleri de unutulmamalıdır.

Benign meningiomalarda % 4 oranına kadar beyin invazyonu saptandığı için WHO 2000 sınıflamasında beyin invazyonu histopatolojik bir kriter olmaktan çıkartılmıştır (122,133). Tümör hücreleri pia materi geçip kortekse uzanır ve yoğun glial doku ile çevrenirse buna invazyon denilir (23). Beyin omurilik sıvısında meningioma hücrelerini bulmak oldukça nadir bir olaydır (134).

2.2.8.3.1. Grade I Meningiomalar

1) Meningotelyal Meningioma

En sık görülen tiptir. Sinsityal tipte meningioma olarak da adlandırılır. Psammom cisimcikleri nadir olup mitoz genellikle yoktur. Işık mikroskopisi incelemesinde hücreler arası bağlantıların özelliği nedeniyle (sinsityal bağlantı) sitoplazma sınırları pek seçilemez (119,135).

2) Fibröz Meningioma

Pür formu çok sık değildir. Tümöre sertlik veren kollagen ve retikülin liflerden yoğun stroma yapısına sahiptir. Psammom cisimcikleri bu tipte de nadirdir. Meningiomalarda en sık izlenen genetik değişiklik olan 22. kromozom anomalisi en sık bu tipte görülür. Tümör, fibröz septaların ayırdığı fasiküllerden oluşur. Kalsifikasyon sıktır (119).

3) Transizyonel Meningioma

Oldukça sık görülen bu alt tip, meningotelyal ve fibröz paterni birlikte içerir. İkisi arasında geçiş gibidir. Bu yüzden mikst tip diye de anılır. Meningeal hücrelerin üzerine kalsiyum apatit kristallerinin çökmesi ile psammom cisimcikleri oluşur.

Psammomatöz meningiomadan sonra psammom cisimciklerin en sık izlendiği meningioma formudur. Özellikle transizyonel meningiomada histopatolojik tür belirlenmesinde yeterli örnekleme önemlidir (119).

4) Psammomatöz Meningioma

Psammom cisimleri çok sayıda bulunduğu için bu isim verilmiştir. Kemik doku ya da kalsifiye oluşumlar gözlenebilir. Torakal bölgede, olfaktör olukta ve orta yaş bayanlarda sık görülür (119).

5) Anjiomatöz Meningioma

Tümör hücrelerinin etrafı yoğun vasküler yapılarla çevrilidir. Nükleer atipi siktir ama genelde bu tip tümörler benignidir. Anjiomatöz tanımı önceleri agresif gidişli meningiomalar içinde sayılan anjioblastik meningioma ile aynı anlamda kullanılmıştır. Ancak günümüzde hemanjioperistoma bunun yerini almıştır. Hemangioperistomanın aksine, anjiomatöz meningiomanın klinik seyrinde damardan zengin olması prognostik değer taşımaz. Tümörün büyüklüğüne göre komşu serebral parankimde ödeme neden olabilir (119,136,137).

6) Mikrokistik Meningioma

Hücre içi vakuoller içermesinden dolayı mikrokistik adı verilmiştir. Nadir görülen bir tiptir. Ödem sık görülür (119).

7) Sekretuar Meningioma

Epitelyal fenotipik özelliklerin en belirgin olarak izlendiği meningioma tipidir. Bu tipte intraselüler, lümeninde PAS (Periyodik Asit Shift) pozitif boyanan ve eozinofilik sekresyon içeren fokal epitelyal diferansiyasyon alanları bulunur. Bu yapılar pseudopsammom olarak bilinir (138). PAS pozitif inklüzyonlar ve gland oluşumları bulunması ile karakterizedir.

Kan damarları çevresinde perisitler olması tipiktir. CEA (karsino embriyonik antijen) ve değişik oranlarda diğer epitelyal ve sekretuar marker'larla

immunreaktivite gösterir. Rezeksiyon sonrası kan CEA seviyesinin azalması rekürrens sonrası artması sekretuar meningiomaların kan CEA seviyeleri ile ilişkili olabileceğini gösterir (119,139). Genellikle benign olup sfenoid kanatta ve frontal konveksitede sık görülür.

8) Lenfoplazmositik Meningioma

Nadir bir tiptir. Yaygın kronik inflamatuvar infiltrasyon içerisinde çok belirgin olmayan meningeal bölgeler izlenir. Russel cisimleri ve amiloid görülür. İnflamatuvar sürece benzer (140). Posterior fossada, genç hastalarda görülmeye eğilimindedir. Bazı vakalarda klinikte poliklonal gammopati birlikteliği görülebilir (119,127,141).

9) Metaplastik Meningioma

Sık görülen meningioma tiplerinin içinde matür bir mezenkimal dokuya diferansiyasyonun saptandığı meningiomalardır. Bu komponent sıklıkla fokal veya geniş bir alanda kemik, kıkırdak, lipomatöz, mikroid ve ksantomatöz doku gibi mezenkimal komponentten birini veya birkaçını içerebilir.

2.2.8.3.2. Grade II Meningiomalar

10) Kordoid Meningioma

Nadir görülen bir varyanttır, bütün meningiomaların % 0,5-1'ini oluşturur. Nüks riski yüksektir ve agresif büyüme gösterir. Histolojik olarak kordomaya benzer, iç yapısında tipik meningioma dokusu içerisine serpiştirilmiş kordoid alanlar bulunur, pür kordoid alanlar içeren örnekler sık değildir. Yama tarzı kronik inflamatuvar alanlar dikkat çeker. Kordoid meningiomalar tipik olarak supratentoriyal yerleşimli, büyük ve subtotal rezeksiyon sonrası nüks eden tümörlerdir (142). Kordoma ile ayırıcı tanısı nöroradyolojik ve immunhistokimyasal olarak yapılır. Nöroradyolojik olarak kordoma orta hatta ve kafa tabanında yer alır, komşu kemiği eritir ve hiperosteotik değişiklikler yapmaz. Komşu beyin parankimine infiltrate olabilir ve ensefalit ile karışabilir (119,127,143-145)

11) Berrak Hücreli Meningioma

Meningiomalar için klasik bir görünüm olan whorl formasyonu çok nadir olup psammom cisimcikleri hiç görülmez. Meningotelyal yapı belirsizdir. Hyalinizasyon sık eşlik eder. Çocuklar ve adölesanlar gibi genç popülasyonda görülme eğilimindedir (119). Genellikle spinal kanal, serebellopontin köşe ve foramen magnum bölgelerinde bulunur. Genellikle ekstraaksiyel ve durayla ilişkilidir ama kranial sinirler, spinal kökler veya kauda ekuina lifleriyle de ilişkili olabilir. Bu nadir görülen meningioma varyantı sık nüks eder ve santral sinir sistemine ekim tarzıyla yayılma gibi çok agresif davranış sergileyebilir (119,146,147). Her iki cinsiyette de eşit görülür (148).

12) Atipik Meningioma

Artmış mitotik aktivite, sellülarite artışı, yüksek nükleer/sitoplazmik oran, belirgin nukleoluslar, tabaka tarzında büyüme ve nekroz alanlarının bulunması ile tanımlanır. Yüksek rekürrens oranı nedeni ile atipik meningiomalar cerrahi sonrası sıkı takip edilmelidirler.

2.2.8.3.3. Grade III Meningiomalar

13) Papiller Meningioma

Nadir görülen bir alt tiptir. Karakteristik olarak tümörün birçok bölgesinde perivasküler pseudopapiller yapılar içerir. Sıklıkla supratentoriyal ve parasagittal yerleşimlidir. Sık nüks etme eğilimindedir. Çocuklar dahil olmak üzere genç erişkinlerde daha sık görülür (149). Oldukça agresiftir. Beyin invazyonu olguların % 75'inde, nüks % 55'inde, metastaz < % 20'sinde (çoğunlukla akciğer) görülür (150-153). Bu hastaların yaklaşık yarısı bu hastalıktan kaybedilir (119).

14) Rabdoid Meningioma

Oldukça nadir görülür. Sıvama tarzında rabdoid hücreler vardır. Genellikle klasik meningioma ile birliktelik gösterir ve nadiren tek olarak bulunur. Ancak

rabdoid alanların yaygınlığı ile tümörün agresif davranışı arasında bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Bazen papiller yapılarla birlikte görülebilir (154,155). Metastazlarında da rabdoid morfolojinin mevcut olması meningiomaların malign progresyonunda rabdoid özelliklerin malign komponentinin bir parçası olduğunu düşündürmektedir (156).

15) Anaplastik Meningioma

Atipik meningiomaya göre histolojik olarak aşırı derecede malign görünüme sahiptir. İçerdiği malign sitoloji karsinom, melanom, yüksek grade'li sarkoma benzer veya yüksek mitotik indekse sahiptir. Ortalama yaşam süresi 2 yıldan kısadır. Sadece beyin invazyonu olması anaplastik meningioma için tanı koydurucu değildir.

Meningiomalarda malign progresyon geliştikten sonra gliomalar gibi atipi veya anaplazi artışı görülür (39). Ki-67 (MIB-1) antijeni sıklıkla (+)'dir. Beyin invazyonu, nekroz ve mitotik aktivite içerir. Uzak metastaz gösterebilir. Bu tümörler cerrahi sonrası radyoterapiye ve adjuvan tedaviye ihtiyaç gösterirler.

3.2.2.7.4. Tümör Hücre İnvazyonu ve Metastaz

Meningioma tarafından beyin invazyonu tümör hücrelerinin beyin parankimi altına leptomeninks içerisine uzanmaksızın irregüler dil benzeri infiltrasyonu ile karakterizedir. Tümörün periferindeki parankim reaktif astrositozisten dolayı adacıklar halinde GFAP (Glial fibrillary acidic protein) (+) boyanır. Beyin invazyonu histolojik olarak benign, atipik ve anaplastik meningiomalarda görülebilir. Beyin invazyonunun olması rekürrensin büyük ihtimal olacağını gösterir. Beyin invazyonu olan, histolojik olarak hem benign hemde atipik meningiomalarda rekürrens ve mortalite oranları atipik meningiomalardaki gibidir (157). Bunlar prognostik olarak WHO grade II kabul edilir.

Genetik değişikliklerle karakterize yüksek dereceli meningiomalarda genellikle beyin invazyonu olmaz (158-160). Cai Dx ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, benign meningiomalarda, atipik meningiomalardakine benzer şekilde kromozom 1p ve 14q delesyonu gösterilmiştir (66,161). Anaplastik meningiomalar

WHO grade III olarak kabul edilir ve beyin invazyonu yapar yada yapmaz. Son yapılan çalışmalar beyin invazyonunun histolojik dereceyi değil ancak erken nüksü kolaylaştıran bir parametre olarak değerlendirilmesinin uygun olacağı yönündedir. Ekstrakranial metastaz çok nadirdir, olursa da 1/1000 oranında görülür ve genellikle anaplastik meningiomalarda izlenir (123). Nadir olarak benign meningiomalarda da cerrahi sonrası metastaz olabilir. En sık metastaz yeri akciğer, plevra, karaciğer, kemik ve böbrek olarak bildirilmektedir (162).

Tümör oluşumu, normal hücrelerin genetik değişikliğe maruz kalarak çoğalma kontrollerini kaybetmeleri, dokuların etrafında kolonize olmaları ve yayılmasından oluşan çok basamaklı bir işlemdir. Tümörlerde bazal membran stromal bağ doku ile neoplastik epitel hücrelerini ayıran bir bariyer görevi görür. Malign tümörlerde temel membran yapısı bozularak neoplastik epitel hücreleri stroma içerisine yayılır (163).

Tümör invazyonunun başlangıcı, hücrelerin bazal membranla ilişkisinin kaybolması, dolayısıyla hücrelerin daha serbest hareket edebilmesiyle direkt olarak ilişkilidir. Genel olarak bazal membranda tümör hücre invazyonunun gerçekleşmesi üç aşamada olur. nce neoplastik hücreler bazal membranın altında birbirlerine tutunurlar. Ardından malign hücreler proteolitik enzimler üreterek bazal membranı yıkıma uğratırlar. En son olarak da bazal membranı aşarak stromal bağ dokusu içine ilerler.

Yapışma, yıkım ve invazyon basamakları tümör gelişiminde hücre dışı matriksin içinde birçok defa tekrarlanır. Malign tümörler kan ve lenf damarlarıyla vücudun diğer bölgelerine dağılır. Daha sonra damarlar vasıtasıyla dağılan hücreler başka bir yere tutunurlar temel membranları yıkarlar ve metastaza yol açarlar. Bunun yanı sıra tümör gelişimi ve metastazı için gerekli diğer bir basamak da angiogenezistir (164).

2.2.8.5. Tümör İmmunohistokimyası

Yapılan çok sayıda çalışma meningiomaların histolojik alt tiplerinin tümörün proliferasyonu ve hastalığın prognozu hakkında yeterli bilgi vermediğini göstermiştir. Dolayısıyla klasik histolojik sınıflama ile tümörün proliferasyon potansiyellerini açığa çıkarmak mümkün değildir (124).

İmmunohistokimya anaplastik meningioma vakalarında özel bir tanı değeri olarak kullanılabilir. Meningioma tanısı koymada en sık kullanılan marker epitelyum membran antijenidir (EMA), çoğu meningiomada pozitif olarak bulunmuştur. Lakin malign ve atipik meningiomalarda daha az sıklıkla saptanmıştır. Epitel membran antijeni (EMA), yani vimentin, meningiomalara spesifik değildir (165,166). Bu nedenle ek markerlara bakmak gerekmektedir.

S-100 proteini meningiomalarda değişen derecelerde pozitif olarak saptanmıştır. Fakat bu boyanma her zaman belirgin olmamaktadır. Sekretuar meningiomalarda karakteristik olarak psödopsammoma cisminde CEA için güçlü pozitif boyanma mevcuttur. Bazı çalışmalarda Claudin-1 faydalı bulunmuştur (167,168).

Diğer önemli immunohistokimyasal inceleme ise proliferatif indeksin tayinidir. Klinik patolojide MIB-1 antikorunun ölçümü ile tespit edilir. MIB-1 bir Ki-67 monoklonal antikorudur ve hücre siklusunda sadece aktif fazda rol oynar (169,170). Bu nedenle meningiomaların histolojik derecelendirilmesiyle yakın ilişkilidir (171-173). Yüksek MIB-1 değeri artmış rekürrens riski ile ilintilidir (174,175). Matsuno ve arkadaşları 127 meningioma olgusu ile yaptığı bir çalışmada meningiomalarda Ki-67 (MIB-1) ekspresyonunun proliferasyon ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (176). Ki-67 proliferatif davranışı öngörmek için kullanılan moleküler belirleyicilerin başında gelmektedir (127). Fakat MIB-1 için evrensel bir cut-off değerinin olmaması prognostik belirteç olarak MIB-1'in rolünü kısıtlamaktadır (177,178).

Ayrıca integrinlerin atipik ve anaplastik meningiomalarda benign meningiomalara göre belirgin olarak düşük olduğu VEGF, katepsin B ve L, MMP (Matriks metalloproteinaz)-2, MMP-9, MMP-11 (stromelysin-3), osteonektin, PDGF

(Platelet derived growth factor), tenascin ve ets-1 transkripsiyon faktörünün aşırı ekspresyonun kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır (179-181). Ayrıca telomeraz aktivitesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır (182).

2.2.8.6. Proliferasyon

Genel olarak hücre proliferasyonu benign'den atipik ve maligne doğru artar. Mitotik indeks büyüme oranıyla yakından ilişkilidir. Tümör dereceleri arasında mitotik indekste belirgin farklılık vardır (10 yüksek büyütmeli alanda). Tipikler için 0.08 ± 0.05 , atipik için 4.8 ± 0.9 ve malign için 19 ± 4.1 ' dir. Benzer olarak MIB-1/Ki-67 indeksi tipiklerde ortalama % 3.8, atipiklerde ortalama % 72 ve malignlerde ortalama % 14.7 olarak bulunmuştur ve görüldüğü gibi tipikten malignlere doğru artma göstermektedir (183). bazı çalışmalarda bu indeksin $>4\%$ olması meningiomalarda atipiklerde olduğu gibi rekürens riskini arttırmaktadır. Bu indeksin $>20\%$ olması durumunda ölüm oranı malignlerde olduğu gibi yüksek olacaktır (130,184). Fakat çalışma tekniklerinin farklı olması, belli bir cutoff değerinin olması sonuçların laboratuvarlar arasında değişmesine neden olmaktadır.

2.2.8.7. Moleküler Genetik

2.2.8.7.1. Genetik Tanımlar

Gen: Gen bir kalıtım birimidir. Genom dizisinde yeri tanımlanabilen, transkripsiyonu yapılan, düzenleyici ve/veya fonksiyonel bölgeleri olan bir bölgedir. Gen regülasyonu ve transkripsiyonunun karmaşıklıklarını içeren, yeni ve öz bir tanıma göre gen, "aynı sınıftan (protein veya RNA (Ribonükleik asit)) işlevsel ürünler şifreleyen, potansiyel olarak birbiriyle örtüşen, genom dizilerinin birleşimidir".

Genom: Bir organizmanın kromozomlarında bulunan genetik şifrelerin tamamıdır.

Mutasyon: DNA'nın sekansındaki veya DNA düzenlenmesinde meydana gelen herhangi bir değişiklik olarak tanımlanır. Mutasyonlar, üç kategoride sınıflandırılır:

1. Genom mutasyonları hücredeki kromozom sayısını etkileyen kromozomlardır. Mayoz ve mitozdaki hatalardan kaynaklanırlar.

2. Kromozom mutasyonları, kromozomların yapısını değiştiren duplikasyon, delesyon, insersiyon ve translokasyon gibi kromozomun bir parçasını içine alan anormalliklerdir.

3. Gen mutasyonları, belirli genleri etkileyen mutasyonlar olup tek bir nükleotid değişikliğinden yüzlerce baz çiftini etkileyen değişikliklere kadar uzanan DNA sekans değişiklikleridir.

Aberasyon: Organizmada kromozom normal sayı ve normal yapısında olan değişiklik, sapma.

Duplikasyonlar: DNA kendini eşlerken belirli bir sekans dizisini ardı ardına iki kere eşlemesinden oluşur. Yani, bir sekans dizisi DNA üzerinde tekrarlanır.

Translokasyonlar: Homolog olmayan kromozomlar arasındaki nükleotid dizi parçalarının değişiminden kaynaklanan mutasyonlardır.

Delesyon: Kromozom üzerindeki bir ya da daha fazla nükleotidin mutasyonu veya kaybı

İmbalans: Bir kromozom üzerinde ki gen çiftlerinden bir tanesinin kaybı

Polizomi: Organizmada normalde bir çift olan kromozomun daha fazla sayıda olması.

Monozomi: Diploid organizmalarda bir çift kromozomdan birinin olmaması.

Amplifikasyon: Belli bir genin çok sayıda kopyasının oluşması

Amplikon: Hücrede amplifikasyon sonrasında oluşan genetik yapı.

Normal: Herhangi bir genetik bozulmanın olmaması

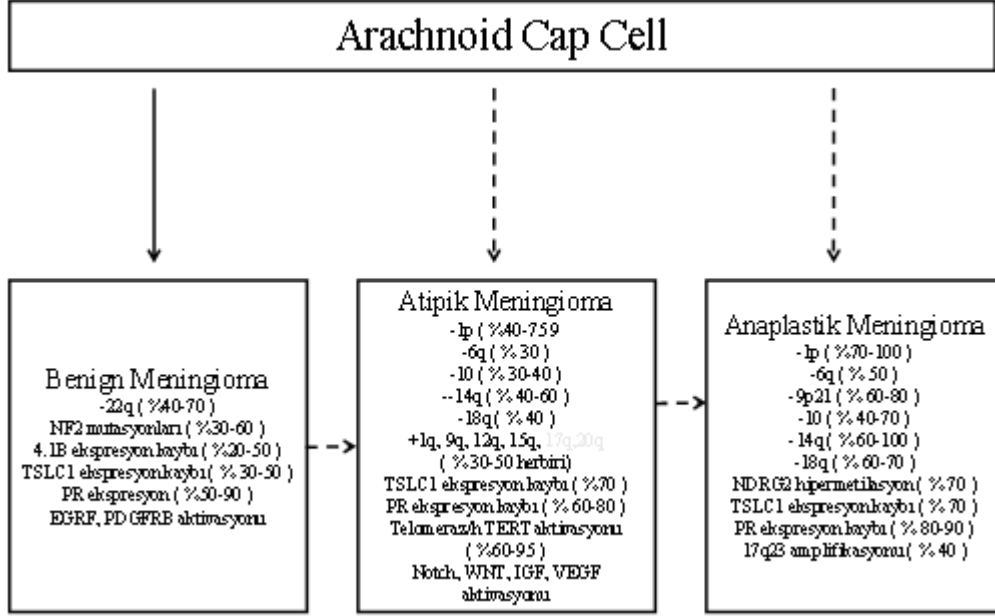
2.2.8.7.2. Meningioma Genetiği

Meningiomalar karakteristik genetik değişiklik tespit edilen ilk solid tümördür (185-187). Monozomi 22 meningiomalarda tespit edilen en sık genetik anormalliktir (187). Kromozom 22 ve meningioma arasındaki bu ilişki ilk olarak nörofibromatozis-2 olgularında çalışılmıştır. NF2 otozomal dominant geçiş gösteren,

bilateral vestibular schwannoma, multiple meningioma ve diğer sinir sistemi tümörlerini içeren bir hastalıktır (188). Meningiomaların yaklaşık %50'sinde kromozom 22 üzerinde NF2 genini kodlayan bölgede defekt vardır (188-190). NF2 olgularının neredeyse hepsinde ve sporadik meningioma olgularının %54-78'inde bu bölgede delesyon saptanmıştır (185,191).

NF2 inaktivasyon sıklığı WHO grade 1 alt tipleri arasında değişiklik göstermektedir. Fibroblastik ve transizyonel meningiomada %70-80 (192) iken meningotelyal tipte %25, sekretuar tipte ise %1'den daha azdır (188). Bu bulgularla meningioma alt tipleri arasında tümörögenез bakımından farklılıklar olduğunu düşünebiliriz. Yüksek dereceli meningiomalarda ise NF2 mutasyon sıklığı %70'dir (192). Bu değer fibroblastik ve transizyonel meningioma için olan değerle yaklaşık aynıdır. Bu durum NF2 mutasyonunun tümör oluşumunda etkili olduğunu fakat progresyonunda çok önemli olmadığını göstermektedir (192).

Atipik ve anaplastik meningiomalardaki genetik değişiklikler oldukça komplekstir, sıklıkla genomik kayıplar, kazançlar ve amplifikasyonlar görülmektedir (123). Şekil 11'de meningioma oluşunda ve malign progresyon göstermesinde etkili genetik değişiklikler görülmektedir (123). Kromozom 1p, 6q, 10, 14q, 18q kayıpları ve 1p, 9q, 12q, 15q, 17q, 20q kazançları atipik meningiomalarda siktir. Anaplastik meningiomalarda bu kromozomal sapmalardan 6q, 10 ve 14q daha sık olarak görülmekte ek olarak ise 9q'da kayıp, 17q'da kazanç veya amplifikasyon görülmektedir. (160,193,194)



Şekil 11: Meningioma oluşumu ve progresyonuyla ilişkili genetik değişiklikler (123)

Kromozom 1p'de saptanan kayıp meningiomalarda tespit edilen ikinci en sık kromozomal anormalliktir (63,195-160). Sıklıkla yüksek dereceli tümörlerde görülür. 1p kaybı grade 1 meningiomalarda %13-26, grade 2 meningiomalarda %40-76 ve grade 3 meningiomalarda %70-100 olarak bulunmuştur (196). FISH çalışmalarına göre monozomi 1p tipik meningiomalarda %30, atipik meningiomalarda %70, anaplastik meningiomalarda ise neredeyse %100 bulunmuştur. Bu durum kromozom 1p kaybı ve meningioma progresyonu arasında ilinti olduğunu, bu kromozomal kaybın meningiomaların oluşumundan ziyade progresyonunda önemli olduğunu göstermektedir (207-210). 1p intakt olan meningiomalarda rekürrens %4.3 iken 1p kaybı olanlarda bu oran %30 olarak bulunmuştur (185).

Tablo 5: Meningiomalarda kromozomal anormallikler, ilişkili genler, proteinler ve protein fonksiyonları (211-214).

Chromosome	Gene(s)	Protein(s)	Function(s)	Notes
22q12.1	<i>NF2</i>	merlin/ schwannomin	regulation of cell growth & motility	merlin protein structurally similar to protein 4.1 (DAL-1) superfamily
22q12	<i>β-adaptin (BAM22)</i>	BAM22	intracellular transport of receptor–ligand complexes	Beta-Adaptin-Meningioma-chromosome 22
22q12.3-q13.1	<i>LARGE</i>	LARGE	synthesis of glycoprotein & glycosphingolipid sugar chains	humanlike acetylglucosaminyltransferase
22q11	<i>MNI</i>	MNI	transcription regulation	
22q	<i>INI1 (SMARCB1/ hSNF5)</i>	INI1	transcription regulation	
1p	der(1)(1qter→ 1p11–22q12→22pter)	unknown	unknown	1p13 implicated in radiation-induced meningiomas
9p21	<i>CDKN2A (p16^{INK4a}), CDKN2B (p15^{INK4b}), p14^{ARF}</i>		cell-cycle checkpoint proteins	
18p11.3	<i>DAL-1</i>		cytoskeletal protein	member of 4.1 protein superfamily

Kromozom 14 üzerindeki delesyon 1p kaybına benzer olarak meningiomaların progresyonunda önemlidir. 1p ve 14q kaybı anaplastik meningiomalarda siktir ve kötü prognoz ile alakalıdır (215-217). Kromozom 14 delesyonu meningiomalarda saptanan üçüncü en sık kromozomal anormalliktir. Grade 1 meningiomalarda 531, grade 2’de %40-70 ve grade 3’de %100 olarak bulunur (160,196,218-221). Çalışmalar göstermiştir ki 14q kaybı tümör rekürrensinde prognostik bir belirteçtir (196,218,222).

Kromozom 9 kısa bacağı üzerindeki kayıp grade 1 meningiomalarda %5, grade 2’de %18 ve grade 3’de %38 olarak bulunmuştur (196,223). 9p kaybı tipik ve atipik meningiomalardan çok anaplastik meningiomalarla ilişkilidir (160,196). Tablo 5’de meningiomalarla ilişkili genler, ilgili proteinler ve proteinlerin fonksiyonları görülmektedir.

Diğer yandan kromozom 10, 17 ve 18 üzerindeki delesyonlar sıklıkla anaplastik meningiomalarda saptanmıştır (223-225). Bening meningiomalarda oldukça az görülmekte hatta kromozom 17 delesyonu benign olanlarda neredeyse hiç görülmemektedir .

Meningiomalarda saptanmış birçok kromozomal anormallik olmasına rağmen bunların meningioma oluşunda ve progresyonunda nasıl bir mekanizmayla etkili oldukları açıklanamamıştır. Meningiomalar üzerindeki genetik çalışmalar hem tanısal ve prognostik genetik değişiklikleri saptamak hem de etkili oldukları mekanizmaları anlamak için süratle devam etmektedir.

2.2.8.7.3. Genetik çalışma teknikleri

İşaretlenmiş DNA problemleri kullanılarak hücrelerdeki veya dokulardaki bazı nükleik asid sekanslarının varlığı saptanabilir. Sekansların duplex formasyonundaki hibridizasyon sonuçları test objelerinde ve spesifik DNA problemlerinde mevcuttur.

Floresansla işaretlenmiş problemlerin duplex formasyonu uygun filtre kullanılarak floresans mikroskopisiyle gözlemlenebilir.

Tümörlerde 1p/19q delesyon çalışması için birkaç genetik çalışma tekniği vardır. FISH bunlardan bir tanesidir. FISH avantajları ve dezavantajları olan bir yöntemdir.

FISH analizi oldukça uygun ve güvenilir bir tekniktir. Bu teknikte düzgün ve düzenli bir DNA'ya gerek yoktur. Yani değerlendirme açısından kan örneğine ya da normal beyin dokusuna gereksinim olmamaktadır. FISH analizinin temel avantajlarından bir tanesi de çalışma için çok fazla materyale gerek yoktur. Herhangi bir teknikle alınan bir materyal tanı ve genetik analiz için yeterlidir.

FISH hedef deoksiribonükleik asit miktarını interfaz safhasındaki çekirdekçiklerde değerlendirmek için kuvvetli bir araçtır. Herhangi bir kan örneği gerektirmez ve birçok çeşit tümörde sayısal ve yapısal genomik sapmaları değerlendirmek için kullanılabilir (226-229). Primer avantajı formalin ile fikse edilmiş parafin bloklarda kolaylıkla çalışılabilmesi ve mikrodiseksiyon gerektirmeksizin heterojen doku örneklerinde çalışılabilmesidir. FISH yöntemi ile delesyon, imbalans, polizomi, translokasyon ve gen amplifikasyonları saptanabilir. Fakat değerlendirilmesi ve yorumlanmasıyla ilgili konsensus sağlanmış kriterler yoktur (227).

1p ve 19q delesyonunu tespit etmek için en sık kullanılan yöntem her bir kromozom kolunda tek lokusta yapılan FISH (230,231) yada birkaç mikrosatellit kullanılarak yapılan LOH (Loss of heterozygosity) analizidir (232). Bu teknikler rutin laboratuvarlarda microarraye göre kolaylıkla uygulanabilmesine rağmen her zaman parsiyel ve total 1p/19q delesyonunu ayırt edememektedir. 1p/19q üzerinde ki kopya sayıları yalnızca tek lokus üzerinde genel olarak kullanılan belli problemler (1p36.32 ve 19q13.32) ile değerlendirilmektedir. Bu durum parsiyel ve total delesyonunun karıştırılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle total delesyona karar verirken bu problemlere ek yada başka problemler kullanılmak gerekebilir (233).

Ayrıca FISH analizinde 1p/19q analizi için güvenilir olan bazı kontrollere gereksinim vardır. Bu teknikte asıl kısıtlayıcı durum bundan oluşmaktadır. Tümörü yayma kalitesi, çok sayıda çekirdekçiğin üst üste binmemesi gerekliliği temel olduğundan bunun deneyimli bir patolog tarafından yapılması gerekmektedir.

2.2.9. Tedavi

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla tesadüfen saptanan lezyonlarda dolayısıyla da meningiomalarda belirgin artış olmuştur. Hastada klinik bulgu vermeyen, görüntüleme tekniklerinde kitle etkisi oluşturmayan meningiomalar takip edilebilir.

Klinik bulguya sebep olan, kitle etkisi oluşturan meningiomalarda ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi tedavide amaçlananlar beynin normal anatomik yapısını korumak, parankim ve çevre dokulara zarar vermemek ve tümör nüksünü engellemek için tam ya da mümkün olduğunca tama yakın çıkarılmasını sağlamaktır. Tümör rekürrensini etkileyen en önemli faktör ise cerrahi tedavinin yeterliliğidir. Bu nedenle tümör dokusu ile etkilenmiş duranın ve kemik yapının tamamen eksizyonu hedeflenir. Anatomik lokalizasyon cerrahi rezeksiyon derecesini etkileyen en önemli göstergedir (145,234).

Meningiomaların tedavisinde radyoterapinin yeri tartışma konusu olmuştur. Total rezeksiyon yapılan tümörlerin tedavisinde kullanılmasının daha uygun olacağı üzerinde durulmuştur. Optik atrofi, retinit, retinal hemoraji, serebral nekroz,

hipogonadotropik hipogonadizm, skalpte nekroz gibi komplikasyonların yanı sıra meningioma etiyolojisinde kanıtlanmış en önemli faktörün radyasyon olması nedeniyle radyoterapi kullanımı tartışmalı olup özellikle agresif seyirli malign meningiomalarda cerrahi sonrası tedavisi için önerilmektedir. Chan ve arkadaşları malign meningiomalarda, radyoterapi alanlarda ortalama yaşam süresini 5 yıl, almayanlarda ise 7 ay olarak bildirmişlerdir (235).

Gamma knife tedavisi özellikle 3 cm'den küçük tümörler için uygundur. Daha büyük çaplı tümörlerde önce cerrahi küçültme sağlandıktan sonra gamma knife uygulanabilir. Operasyon sonrası rezidü veya nüks gösteren olgular ile genel sağlık durumları operasyona elverişli olmayanlar ve de tümörün kafa kaidesinde yerleşip sinüslerle komşuluğu olan cerrahi tedavi sonrası sorun çıkartabilecek olgular gamma knife tedavisi için adaydırlar. Kafa kaidesi yerleşimli büyük tümörler için radyocerrahi, mikrocerrahi ile yaklaşımın bir parçası olmalıdır (236).

2.2.10. Prognoz

Meningiomaların nüks etmesinde en önemli faktör tam olarak yapılamayan cerrahi rezeksiyondur. Genelde zor lokalizasyonlarda nüks olasılığı, kolay ulaşılabilen tümörlerden fazladır (235,237). Parasagittal meningiomalarda tam ya da tama yakın eksizyonda bile nüks gelişebilir. Bunun nedeni sinüs invazyonudur (237).

Bazı histolojik alt tipler sık nüks ederler. Genel olarak evre (WHO grade 1 veya benign, WHO grade 2 veya atipik, WHO grade 3 veya anaplastik) nüksün tahmininde kullanışlı bir morfolojik göstergedir. Benign meningiomalarda nüks oranı 20 yılda %19 iken, atipik ve malign meningiomalarda ise 5 yılda %38 ve %78 olarak bildirilmiştir (238).

1957 yılında Simpson tarafından yapılan sınıflama ile cerrahi rezeksiyon boyutu sınıflandırılmıştır (239), 1992'de Kobayashi mikroskobik rezeksiyonu baz alarak bu sınıflamayı modifiye etmiştir (240). Tablo 6'da Simpson tarafından yapılan sınıflama, Tablo 7'de Kobayashi tarafından yapılan sınıflandırma görülmektedir.

Tablo 6: Meningioma Cerrahisinde Simpson Sınıflaması (239)

GRADE	Cerrahi çıkarımın derecesi	5 yıllık rekürrens
Gr 1	Tümörün, dural bağlantının ve anormal kemiğin total rezeksiyonu	%9
Gr 2	Tümörün total rezeksiyonu, dural bağlantının koagülasyonu	%19
Gr 3	Sadece tümörün total rezeksiyonu	%29
Gr 4	Tümörün parsiyel rezeksiyonu	%44
Gr 5	Tümörün basit dekompresyonu, biopsi	---

Tablo 7: Meningioma Cerrahisinde Modifiye Kobayashi Sınıflaması (240)

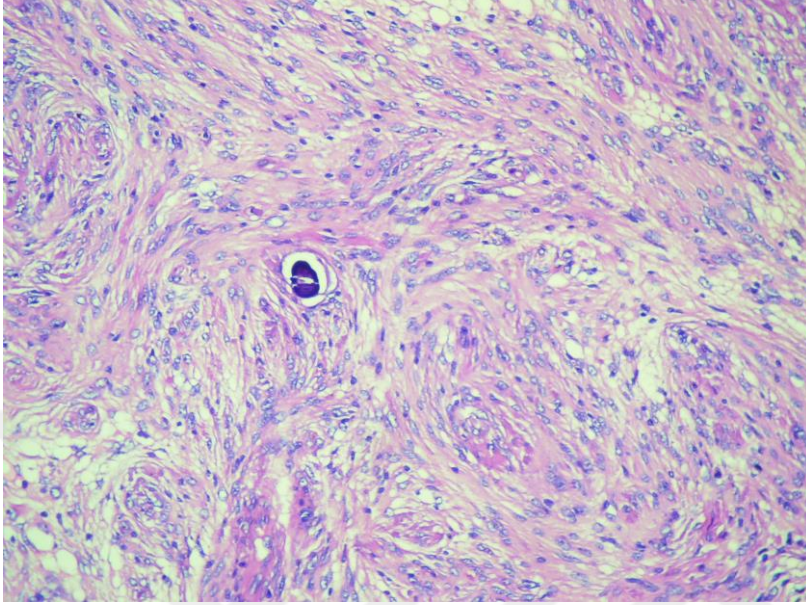
Grade	Cerrahi çıkarımın derecesi
Gr 1	Tümörün, dural bağlantının ve anormal kemiğin komplet mikroskobik çıkartılması
Gr 2	Tümörün mikroskopik total çıkartılması ve dura tutulumunun koagüle edilmesi
Gr 3a	Dural bağlantının rezeksiyonu ve koagülasyonu olmaksızın tümörün intradural ve ekstradural kısmının mikroskopik total çıkartılması
Gr 3b	Dural bağlantının ve ekstradural uzanımların rezeksiyonu ve koagülasyonu olmaksızın intradural tümörün mikroskopik total çıkartılması
Gr 4a	Tümörün önemli nöral ve vasküler yapıları korumak amacıyla subtotal çıkarılması
Gr 4b	Tümörün % 10'dan azı kalacak şekilde subtotal çıkartılması
Gr 5	Tümörün dekompresyonu veya biopsi, %10'dan fazla miktarda tümör bırakılması

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

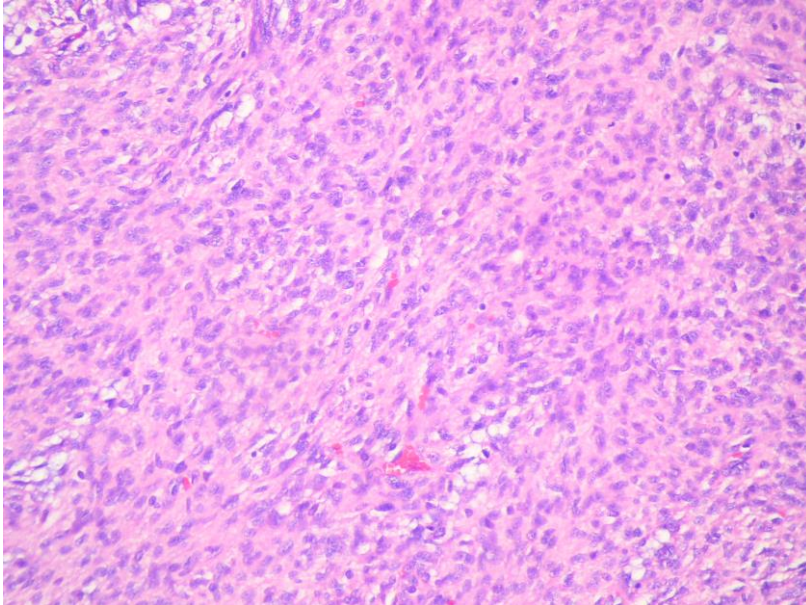
3.1. HASTALAR

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirurji Kliniğinde ve Özel Acıbadem Hastanesinde 2003-2010 yılları arasında opere edilen ve patolojisi meningioma olan 24 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların patoloji materyalleri ve son klinik durumları değerlendirildi. Tümör örnekleri cerrahi olarak rezeke edilmiş 10 düşük dereceli meningioma, 11 atipik meningioma ve 3 malign meningioma olmak üzere toplam 24 hastadan elde edildi. Hastaların 9'u kadın, 14'ü erkek ve yaş dağılımı 23 ile 81 arasında, ortalama yaş 56.58 olarak saptandı.

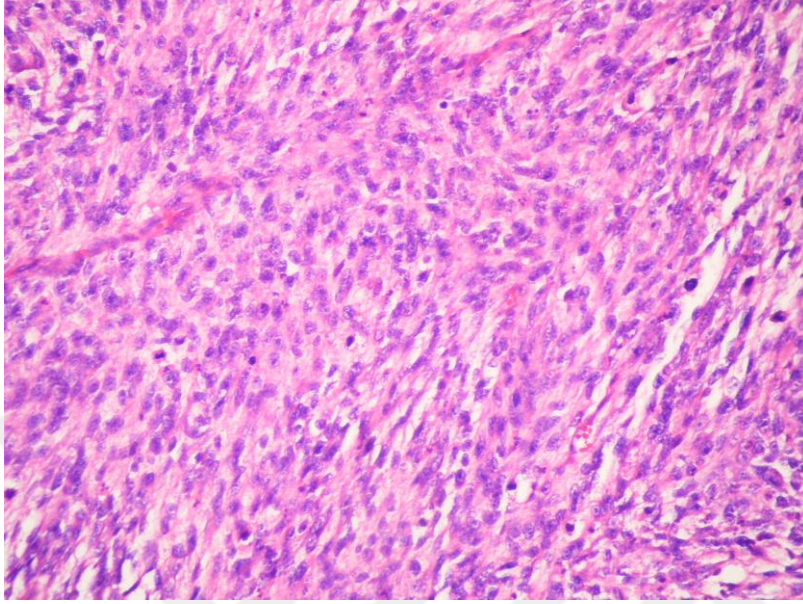
Olgulara ait parafin bloklardan Acıbadem Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında hematoksilin-eozin (H&E) boyalı kesitler elde edilerek (Hematoksilin eozin boyama Thermo Shandon otomatik boyama cihazında yapıldı.), tümörü temsil eden en iyi bloktan FISH yöntemi ile 1p/19q delesyon incelemesi yapıldı. Dokuların H&E ile boyanmış kesitleri grade 1 meningiomalar için Şekil 12'de, grade 2 meningiomalar için Şekil 13'de ve grade 3 meningiomalar için ise Şekil 14'de gösterildi.



Şekil 12: X200 Tipik Meningioma; Meningotelyal Hücrelerden Oluşan Bir Adet Psammoma İçeren Tipik Meningioma



Şekil 13: X200 Atipik Meningioma; Legend - Tabakalanma, Hipersellülarite, Küçük Hücre ve Bir Alanda 1-2 Mitoz İzlendi.



Şekil 14: X200 Malign Meningioma; Legend- Büyük Büyütme Alanında 14 Mitoz İzlenen Malign Meningioma (H&E, X200)

3.1. DOKU TAKİP PROTOKOLÜ:

Hastalardan disseke edilen tümör dokuları 12-24 saat %10'luk formaldehitte bekletildikten sonra kasetlenerek doku takibine alındı. Doku takibi tam otomatik kapalı sistem Thermo Shandon Excelsior doku takip cihazında yapıldı.

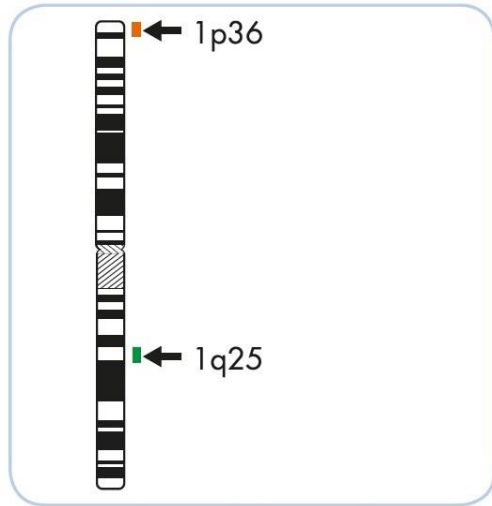
Doku takip protokolü:

1. Formol 30 dk.X2
2. %100 alkol 30dkX1
3. %96 alkol 60 dk.X4
4. %95 alkol I 1 saat
5. Xylen I 40dk.
6. Xylol II 60 dk.X2
7. Parafin I 40 dk
8. Parafin II 60 dk.
9. Parafin III 80 dk.

Takipten çıkarılan dokular parafine gömülerek Thermo Shandon Finesse marka mikrotomda 5µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitlere Hematoksilen-Eozin ve Ki-67 immunohistokimyasal boyamalar yapıldı. Uzman bir patoloğ tarafından değerlendirilen kesitler seçilerek FISH tekniği uygulandı.

3.3. FLORESENT İN SİTU HİBRİDİZASYON (FISH) BOYANMA KRİTERLERİ

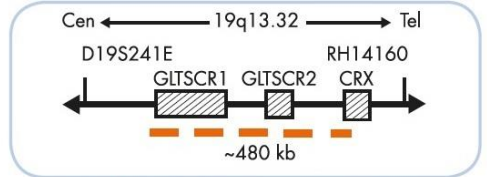
FISH uygulaması için ZytoLight® SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe ZytoLight® SPEC 19q13/19p13 Dual Color Probe kit (Germany) kullanıldı. Şekil 15’de 1. kromozom üzerinde FISH probu tarafından bakılan 1p36 ve 1q25 alanları görülmektedir. Benzer olarak şekil 16’da 19. kromozom üzerindeki probumuzun tespit ettiği 19p13 ve 19q13 alanları görülmektedir. Şekil 17’de ise 19q13 üzerinde incelediğimiz alanın gen haritası görülmektedir.



Şekil 15: Kromozom 1 üzerinde hibridizasyon alanlarını gösteren ideogram



Şekil 16: kromozom 19 üzerinde hibridizasyon alanlarını gösteren ideogram



Şekil 17: SPEC 19q13 prob haritası

Tablo 8’de ZytoLight FISH kitinin içeriği, kısaltmaları ve açıklaması gösterilmiştir.

Tablo 8: ZytoLight FISH kitinin içeriği

Code	Component	Quantity		Container
		20	5	
PT1	<u>Heat Pretreatment Solution Citric</u>	500 ml	150 ml	Screw-cap bottle (large)
ES1	<u>Pepsin Solution</u>	4 ml	1 ml	Dropper bottle, white cap
WB1	<u>Wash Buffer SSC</u>	500 ml	150 ml	Screw-cap bottle (large)
WB2	<u>25x Wash Buffer A</u>	2x 50 ml	50 ml	Screw-cap bottle (medium)
MT1	<u>DAPI/Antifade-Solution</u>	0.8	0.2	Reaction vessel, blue lid
	Instruction manual	1	1	

3.3.1. Ön işlemler (Dewax/Proteoliz) (1. Gün)

- 1- Kesitler 70°C' 10 dakika tutuldu.
- 2- Kesitler 2x10 dk xylen'de bekletildi.
- 3- %100,%100,%90,ve %70 etanolde 5 dk bekletildi
- 4- 2x2 dk deiyonize veya distile suda yıkandı.
- 5- 98°C'ye önceden ısıtılmış PT1de 15 dk bekletildi.
- 6- Slaytları hemen deiyonize veya distile suya aktarıldı, 2x2 dk boyunca yıkandı ve suyu akıtıldı.
- 7- ES1 doku/hücre örneğine uygulandı ve 10 dk boyunca 37°C nemli bir odada bekletildi.
- 8- WN1 de 5 dk boyunca yıkandı ve 1 dk da deiyonize veya distile suda yıkandı.
- 9- %70,%90 ve %100 etanolde 1 dk olmak üzere dehidrasyon yapıldı. Kesitler havada kurutuldu.

3.3.2. Denatürasyon ve Hibridizasyon (1. Gün)

- 1- 10µl ZytoLight FISH probu mikropipet yardımıyla her bir kesit üzerine damlatıldı. Probu ışığa uzun süreli maruziyetinden kaçınıldı.
- 2- Örnekler 22x22 mm boyutlarında bir lamelle arada hiç hava boşluğu kalmıyacak şekilde kapatıldı. Lamel örneklerin üstüne fixogum yardımıyla sıkıca yapıştırıldı.
- 3- 75°C' de 10 dk kesitler denatüre edildi.
- 4- Kesitler 37 °C'de, nemli bir ortamda 14 saat hibridizasyona bırakıldı.

3.3.3. Post-Hibridizasyon ve Tespit (2. gün)

- 1- Fixogum dikkatlice lamdan çıkarıldı.
- 2- Lamel, 37°C'de 1x Wash Buffer A'ya 1-3 dk boyunca batırılarak kesitten çıkarıldı.
- 3- Önceden 37°C'ye ısıtılan 1x Wash Buffer A ile 2x5 dk yıkama yapıldı.
- 4- Kesitler;
 - %70 Alkol 1x1 dk.
 - %90 Alkol 1x1 dk.
 - %100 Alkol 1x1 dk.Kesitler karanlık bir ortamda kurumaya bırakıldı.
- 5- 30 µl MT1 kesitlere mikropipet ile damlatıldı. Hava kabarcığı kalmayacak şekilde 24 mm x 60 mm boyutlarında bir lamel ile kapatılan kesitler 15 dk boyunca karanlıkta oda ısısında bekletildi.
- 6- Kesitler incelenecekleri zamana kadar karanlıkta 2-8 °C'de bekletildi.
- 7- Floresans mikroskopi incelemesi için ZyGreen-etiketli prob: 503 nm'de eksitasyon ve 528 nm'de emisyon; FITC'ye benzer olarak; ZyOrange-etiketli prob: rodamine benzer şekilde 547 nm'de eksitasyon ve 572 nm'de emisyon filtreler kullanıldı.

3.4. MİKROSKOBİK İNCELEME

Materyaller hematoksilin–eozin ile boyanarak değerlendirildi. Tümörün histolojik alt tiplemesi WHO 2007 sınıflamasına göre yapıldı. Atipik meningioma tanısı 10 büyük büyütme alanında (0.16 mm²) 4-19 arasında mitoz ve/veya artmış hücresel yoğunluk (sellülarite), artmış nükleus/sitoplazma oranına sahip küçük hücre topluluğu, belirgin nükleol varlığı, kesintisiz pattern ya da tabaka benzeri gelişim, spontan ya da coğrafik nekroz odağı bulgularından üç ya da fazlası bulunuyor ise konuldu (128,241).

Normal araknoid hücelere benzer seyrek buzlu cam görünümüne sahip oval nükleuslu uniform hücelerden oluşan arada seyrek girdapsı yapılar ve psammom cisimcikleri izlenen kollajen bir septa ile ayrılan lobüllerden oluşan patterne sahip tümörler meningotelyal, birbiriyle paralel ya da kesişen demetler tarzında fibroblast benzeri iğsi şekilli hücelerden oluşan tümörler fibröz pattern olarak kabul edildi. Transizyonel (mikst) meningioma patterni hem meningotelyal ve hem de fibröz meningioma özellikleri taşıyordu. Girdapsı yapılara eşlik eden transizyonel görünümde tümör hüceleri arasında bol miktarda psammom cisimcikleri bulunuyor ise psammomatöz pattern olarak değerlendirildi. Berrak hücreli meningioma, belirgin bir pattern oluşturmayan, şeffaf, glikojenden zengin hücelerden oluşuyordu.

Ayrıca olgularda hücelerin tabakalanma gösterip göstermediği değerlendirildi.

Tabakalanma (Sheeting); meningotelyal hücelerin girdap benzeri yapılar ya da belirli bir pattern oluşturmaksızın gelişim göstermesi olarak kabul edildi. Mitozdan zengin alanlar x400 büyütme ile incelenerek seçildi. Ardışık 10 ayrı sahada mitoz sayımı yapıldı. Mitotik figür 0-3 arasında ise grade I, 4-19 arasında ise grade II, eğer 20 ve üzeri ise grade III olarak kabul edildi (88,130). 3 olgu grade III olarak değerlendirildi.

3.5. İMMUNOHİSTOKİMYASAL Kİ – 67 BOYANMA YÖNTEMİ

İmmunohistokimyasal boyamalar, Ventana Benchmark XT tam otomatik immunohistokimya cihazında sterp-avidin-biotin tekniği kullanılarak yapıldı. Primer antikor olarak Ki-67 (clone: MIB1, ready to use, DAKO Danmark) kullanıldı. Sekonder antikor olarak Ventana Ultra Veiw DAB Detection kit (USA) kullanıldı.

İmmunohistokimyasal boyamada stepavidin-biotin kompleks metodu uygulanarak yapıldı.

1. Dokular 24°C'de %10'luk formaldehitte 12-24 saat fiske edildi.
2. Elde edilen parafin bloklardan 5µm kalınlığında kesitler alındı.
3. Kesitler 60°C'de etüvde 1 saat bekletildi.
4. Kesitler tam otomatik immunohistokimya cihazı Ventana Benchmark XT'ye yerleştirildi.
5. Yüksek ısıda epitoplaraın geri kazanımı 95°C CC1 (tris based buffer, Ventana, USA) 30 dakika bekletildi.
6. Primer antikor uygulaması ki-67 (MIB-1, DAKO) 40 dakika yapıldı.
7. Sekonder antikor (Ventana Ultraview DAB delection kit, Ventana USA) inkübasyonu 8 dakika yapıldı.
8. Hematoksilen zıt boyama 12 dakika
9. Cihazdan alınan kesitler çeşme suyunda yıkandı.
10. Kesitler oda ısısında kurutuldu.
11. Kesitler mountig media ile kapatıldı.

3.6. Kİ – 67 SAYIM KRİTERLERİ

Tüm sayımlar aynı mikroskop altında yüksek büyütme alanında yapıldı. Tümör hücresi çekirdeğindeki pozitif boyanmalar gözlemlendi. En az 2000 hücre sayıldı. Bu alanlar üzerindeki pozitif boyanan tümör hücreleri ve toplam tümör hücresi tespit edildi. Birbirine oranlanarak sonuç elde edildi (242).

3.7. FISH SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE YORUMU

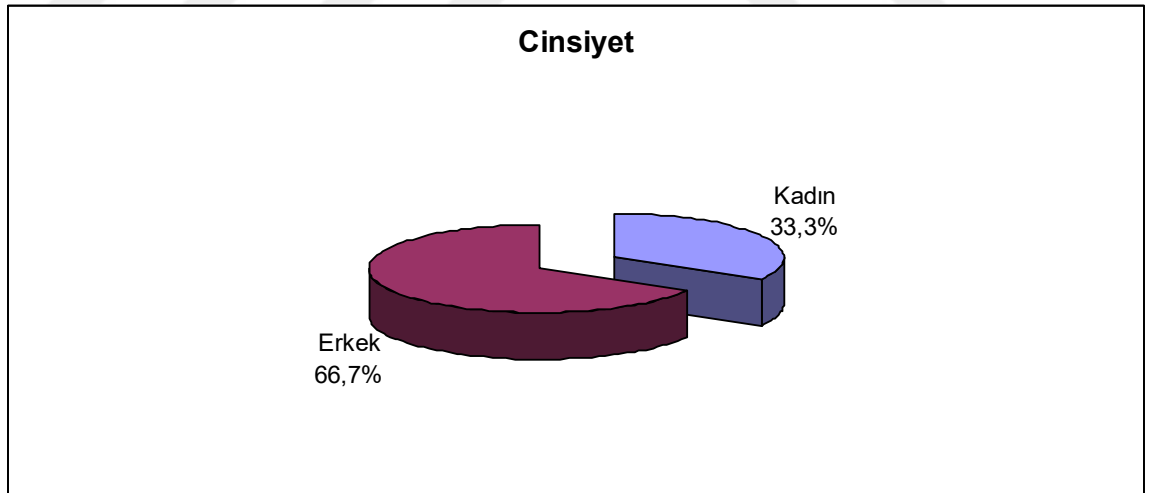
FISH uygulaması yapılan kesitler Olympus Bx50 marka mikroskopta incelendi ve Olympus Dp20 marka fotoğraf makinası ile görüntülendi. Birbiri üzerine binmemiş toplam 200 nukleus çift kör olarak bir histolog tarafından sayıldı. 200 nukleus içerisinde delesyon, amplifikasyon, monozomi, polizomi ve normal hücreler sayılarak oranları belirlendi. Hibridizasyon işlemi esnasında bölme ya da diğer artefaktlar nedeniyle olan nükleer kesilme delesyon sinyalini yanlış pozitif yönde arttırmaktadır. Bu nedenden FISH analizi için cut-off değeri % 20 olarak kabul edildi (227). Kromatinin dekonkansasyonu nedeniyle tek FISH sinyalleri küçük sinyal kümeleri şeklinde gözükabilir. Bu sebeple aynı boyda iki veya üç sinyal eğer birbirlerine eşit mesafedeyse veya bir sinyal çapından daha küçüklerse tek bir sinyal olarak kabul edildi. Tablo 9'da FISH yöntemiyle kromozom incelemesinde görülebilecek aberasyonların tanımları tanımlanmıştır (227)

Tablo 9: FISH yöntemiyle kromozom durumunun tanımları (227)

Delesyon: Kromozom 1p36 için 1 veya daha az sinyal 8 (oran 0/1, 0/2, 1/2, 1/3, 1/4 vs)
Tanımlı delesyon: Normal olarak tanımlanmış kromozom 1p25 üzerindeki referans prob sinyallerle ilikili olarak kromozom 1p36 da 1 veya daha az sinyalin olması (oran 1/2, 0/2)
Orantısız delesyon: Referans probun oranına orantısız olarak kromozom 1p36 da 1 veya daha az sinyal saptanması (oran 1/3, 1/4 vs.)
Referans delesyon ile delesyon: Referans bölgedeki delesyon ile kromozom 1p36 da delesyon olması (oran 0/1)
İmbalans: İkidenden daha fazla referans prob sinyaliyle kromozom 1p36'nın referans probunun oranının dengesiz olması (oran 2/3, 3/4, 3/5 vs., 9)
Polizomi: Her iki sinyalin de kendiliğinden artması (oran 3/3, 4/4, 5/5 vs.).
Monozomi: Her iki sinyalin de kendiliğinden azalması (oran 1/1).
Amplifikasyon: Her bir hücre için hedef sinyal > referans sinyal olması (oran 3/2 vs.)
Normal: Delesyon yok, imbalans yok ve FISH yöntemi ile tespit edilmiş polizomi yok

4. BULGULAR

Bu çalışma 2003 - 2010 tarihleri arasında 8'i kadın (%33,3), 16'sı (%66,7) erkek olmak üzere toplam 24 olgu ile yapıldı. Olguların yaşları 23 ile 81 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $56,58 \pm 1,15$ yıl olarak saptandı. Olguların cinsiyet dağılımı Şekil 18'de gösterilmiştir.



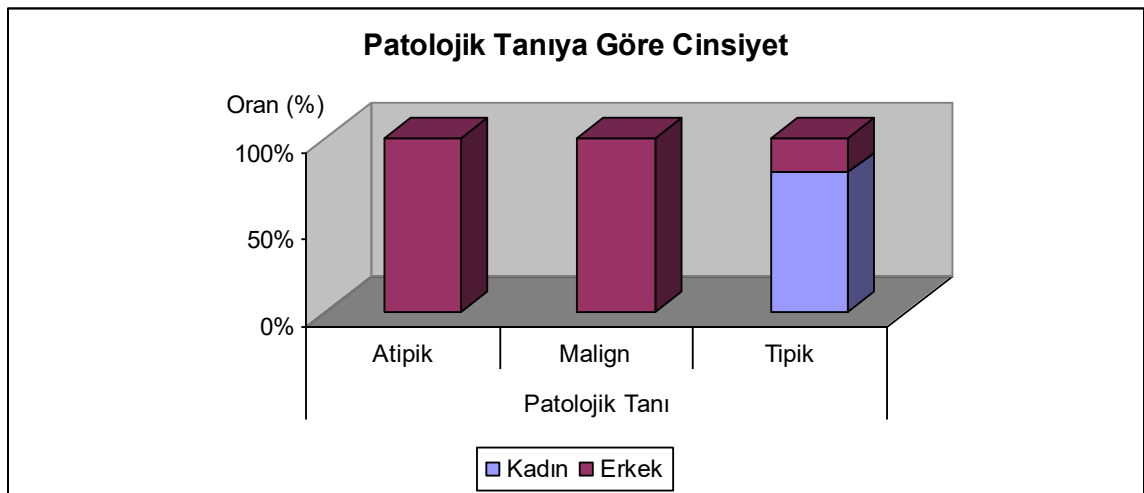
Şekil 18: Cinsiyet dağılımı

Tablo 10: Patolojik Tanıya Göre Cinsiyet ve Yaş Değerlendirmesi

	Patolojik Tanı			Total (n=24)	+p
	Atipik (n=11)	Malign (n=3)	Tipik (n=10)		
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	52,90±17,24 (52)	57,33±25,89 (67)	60,40±8,61 (59)	56,58±15,15 (57)	0,559
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	++p
Cinsiyet					
Kadın	0 (%0)	0 (%0)	8 (%80)	8 (%33,3)	0,001**
Erkek	11 (%100)	3 (%100)	2 (%20)	16 (%66,7)	
+Oneway ANOVA test		++Ki-Kare test		**p<0,01	

Patolojik tanılarına göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0,05$).

Patolojik tanılarına göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$); kadın olgularda Tipik meningeoma oranı yüksekken erkek olgularda Atipik meningeoma ve Malign meningeoma oranı yüksek olarak saptandı. Tablo 10'da olguların patolojik tanıya göre yaş ve cinsiyet dağılımı gösterildi. Şekil 19'da ise bu dağılımın grafiği gösterildi.

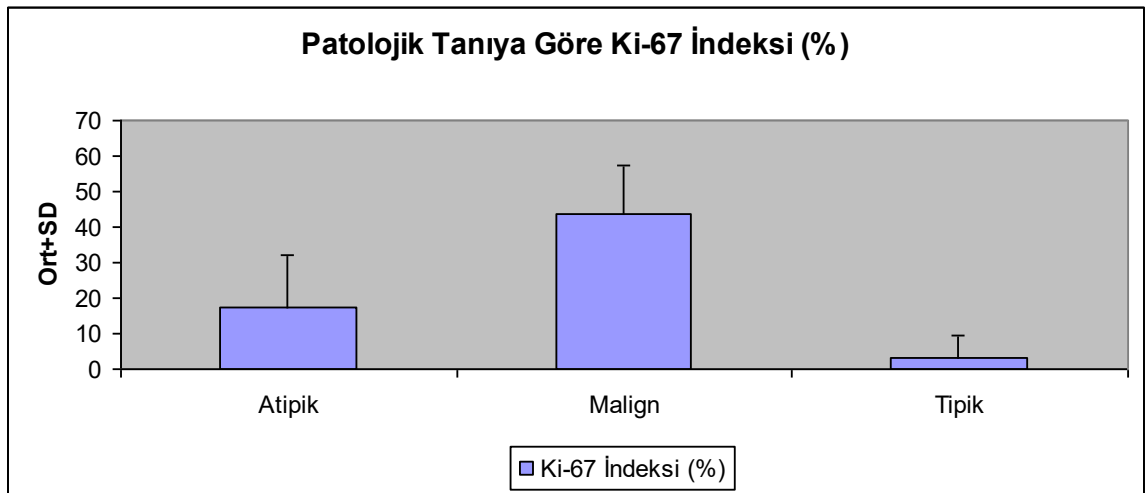


Şekil 19: Patolojik tanıya göre cinsiyet dağılımı

Tablo 11: Patolojik Tanılara Göre Ki-67 İndeksi Dağılımı

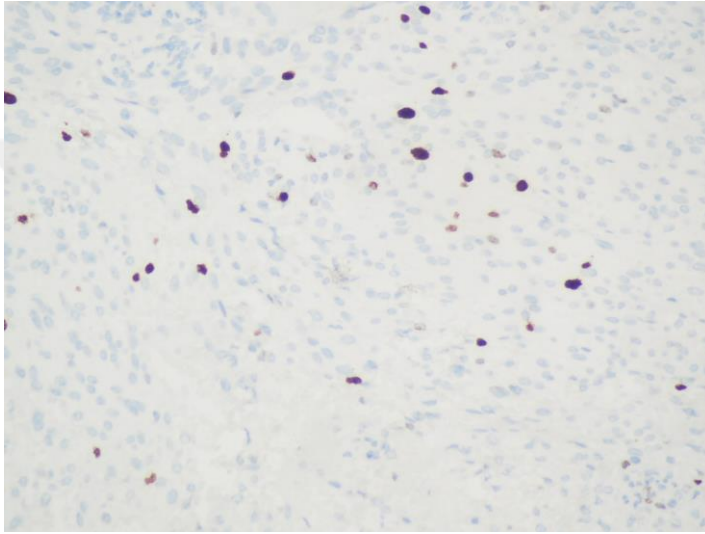
Patolojik Tanı	Ki-67 İndeksi (%)		p
	Ort±SD	Medyan	
Atipik (n=11)	17,50±14,42	11	0,001**
Malign (n=3)	43,67±13,65	50	
Tipik (n=10)	3,40±5,87	1,5	
Total (n=22)	14,89±16,99	8,8	
Kruskal Wallis test	**p<0,01		

Patolojik tanıya göre Ki-67 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$) (Tablo 11) Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Malign meningioma grubunun Ki-67 düzeylerinin Atipik ve Tipik meningioma gruplarından anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p:0,038$; $p:0,007$). Tipik meningioma grubunun da Ki-67 düzeylerinin Atipik meningioma grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p:0,001$). Şekil 20’de olguların patolojik tanıya göre Ki-67 dağılımı gösterildi.

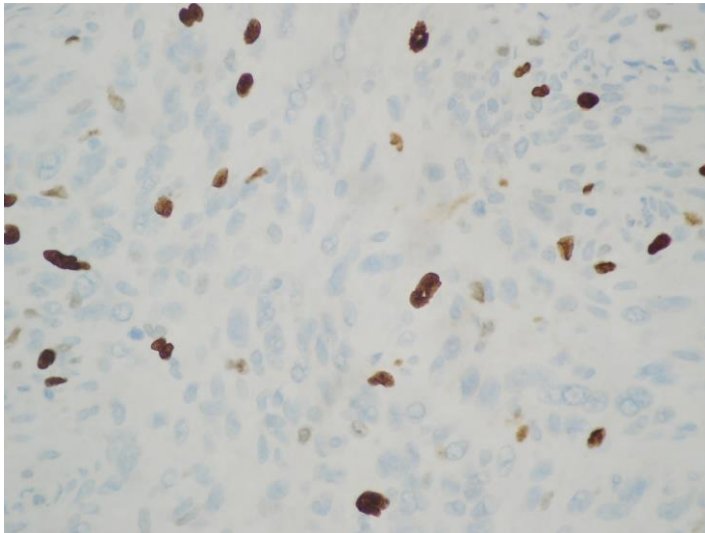


Şekil 20: Patolojik tanıya göre Ki-67 indeksi dağılımı

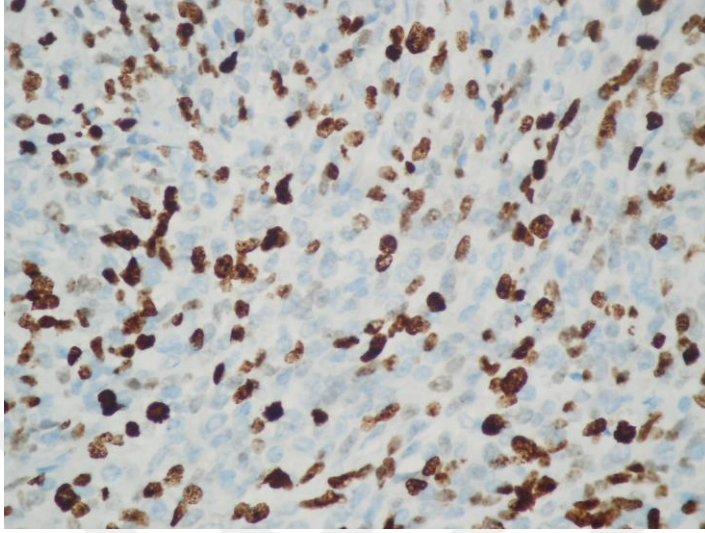
Şekil 21’de MIB-1 indeksi % 4.6 saptanan tipik bir meningioma olgusu gösterildi. Şekil 22’de de ise atipik meningioma olgusunda Ki-67 boyanması görülmektedir. Şekil 23’de malign meningioma olgusunda Ki-67 boyanmasının daha yoğun olduğu görülmektedir.



Şekil 21: MIB-1 %4.6 Meningotelyal Meningioma M9531 X200 Steraptavidin Biotin Kompleman, Ki-67 (MIB-1)



Şekil 22: MIB-1 %7.5 Atipik Meningioma X200 B Steraptavidin Biotin Kompleman, Ki-67 (MIB-1)

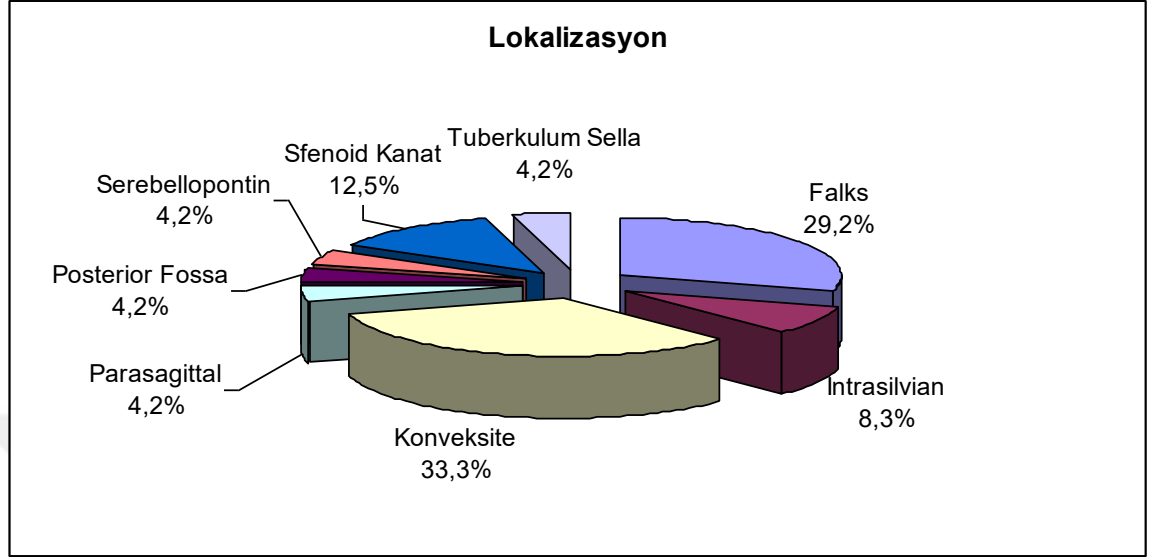


Şekil 23: MIB-1 %7.5 Malign Meningioma X400 Steraptavidin Biotin Kompleman, Ki-67 (MIB-1)

Tablo 12: Patolojik Tanılara Göre Lokalizasyon Dağılımı

Lokalizasyon	Patolojik Tanı			Total (n=24)
	Atipik (n=11)	Malign (n=3)	Tipik (n=10)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Falks	2 (%18,2)	2 (%66,7)	3 (%30)	7 (%29,2)
Intrasilvian	1 (%9,1)	1 (%33,3)	0 (%0)	2 (%8,3)
Konveksite	4 (%36,4)	0 (%0)	4 (%40)	8 (%33,3)
Parasagittal	1 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4,2)
Posterior Fossa	1 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4,2)
Serebellopontin	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	1 (%4,2)
Sfenoid Kanat	2 (%18,2)	0 (%0)	1 (%10)	3 (%12,5)
Tuberkulum	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	1 (%4,2)
Sella	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	1 (%4,2)

Patolojik tanılara göre lokalizasyon dağılımı Tablo 12’de gösterilmektedir. Lokalizasyon dağılımı grafik olarak şekil 24’de gösterildi.



Şekil 24: Lokalizasyon dağılımı

Tablo 13: Patolojik Taniya Göre 1p Değerlendirmeleri

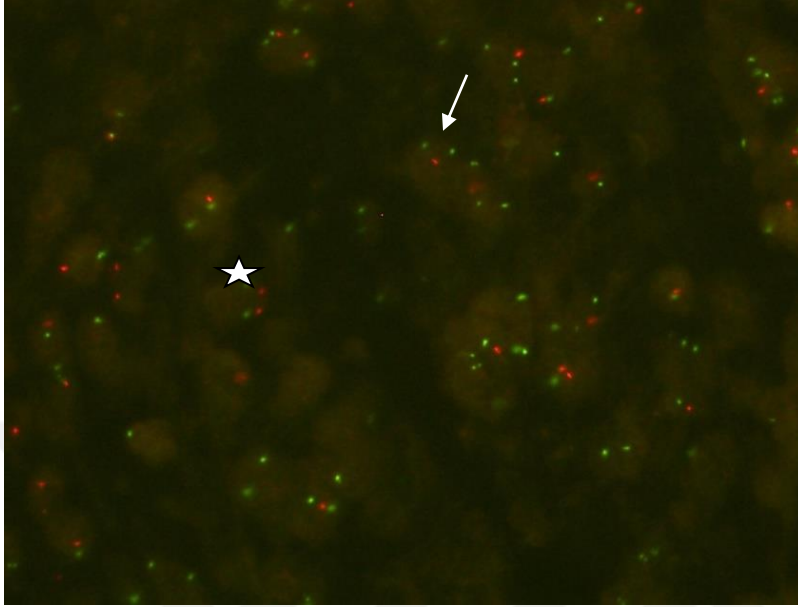
	Patolojik Tanı			Total (n=24)	p
	Atipik (n=11)	Malign (n=3)	Tipik (n=10)		
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Definitive 1p	9,54±4,90 (8)	15,00±2,00 (15)	8,50±6,18 (6)	9,79±5,48 (8)	0,136
Definitive Delesyon 1p/200	0,04±0,02(0,04)	0,07±0,01 (0,07)	0,04±0,02 (0,03)	0,04±0,02 (0,04)	0,136
Polizomi 1p	2,81±2,56 (2)	4,33±1,52 (4)	3,10±1,59 (3)	3,12±2,07 (3)	0,402
Monozomi 1p	7,63±5,46 (7)	6,00±1,73 (5)	7,80±3,92 (8,5)	7,50±4,25 (7)	0,819
Amplifikasyon 1p	7,72±5,56 (8)	11,00±5,19 (8)	6,30±4,80 (5,5)	7,54±5,20 (7,5)	0,384
Normal 1p	2,18±2,52 (1)	1,66±0,57 (2)	4,00±2,44 (4)	2,87±2,47 (2,5)	0,184

Kruskal Wallis test

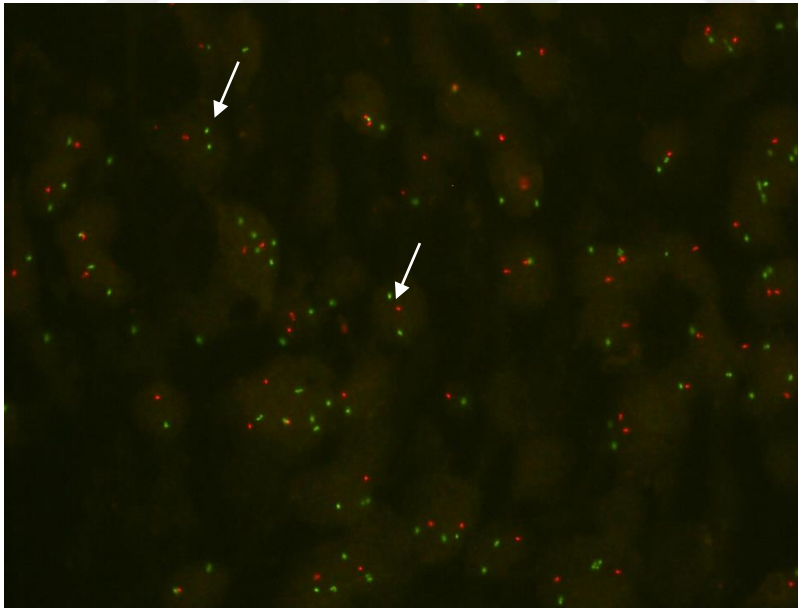
Patolojik tanılarına göre Definitive 1p; Definitive Delesyon 1p/200; Polizomi 1p; Monozomi 1p; Amplifikasyon 1p ne Normal 1p düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 13). Normal 1p (Şekil 255) ve 1p delesyonu tipik meningioma (Şekil 26) , atipik meningioma (Şekil 27), malign meningioma (Şekil 25) üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 14: Patolojik Tanıya Göre 19q Değerlendirmeleri

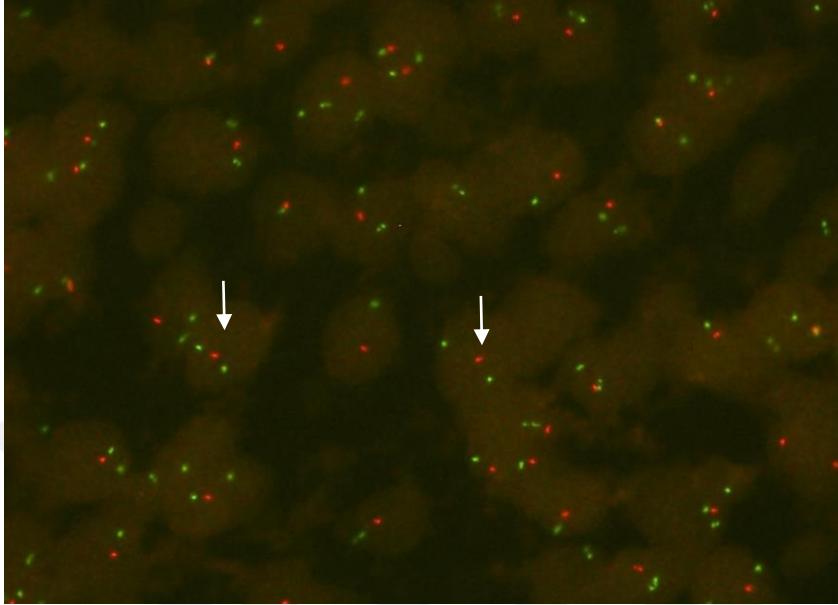
	Patolojik Tanı			Total	p
	Atipik (n=11)	Malign (n=3)	Tipik (n=10)	(n=24)	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Definitive 19q	9,09±5,95 (7)	8,66±5,68 (7)	10,90±4,35 (10,5)	9,79±5,15 (9)	0,467
Definitive Delesyon 19q/200	0,04±0,02 (0,03)	0,04±0,02 (0,03)	0,05±0,02 (0,05)	0,04±0,02 (0,04)	0,467
Polizomi 19q	3,36±2,11 (3)	0±0 (0)	1,60±1,34 (2)	2,20±2,02 (2)	0,013*
Monozomi 19q	10,81±5,77 (9)	12,00±3,60 (11)	7,10±3,03 (6,5)	9,41±4,83 (9)	0,101
Amplifikasyon 19q	13,45±8,04 (11)	10,00±3,60 (11)	4,10±2,51 (4,5)	9,12±7,19 (7)	0,001**
Normal 19q	4,90±2,87 (4)	1,66±0,57 (2)	6,30±3,26 (5)	5,08±3,16 (4)	0,025*
Kruskal Wallis test		* $p<0,05$	** $p<0,01$		



Şekil 25: Malign meningioma olgusunda ok (↓) 1p36/1q25 delesyonunu, yıldız (★) normal hücreyi göstermektedir.



Şekil 26: Tipik meningioma olgusunda ok(↓) 1p36/1q25 delesyonunu göstermektedir.

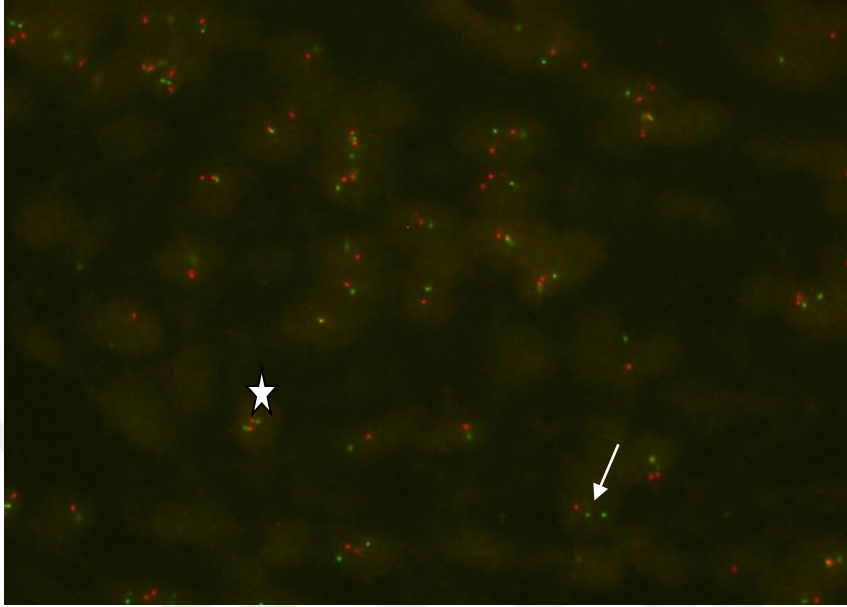


Şekil 27: Atipik meningioma olgusunda ok(↓) 1p36/1q25 delesyonunu göstermektedir.

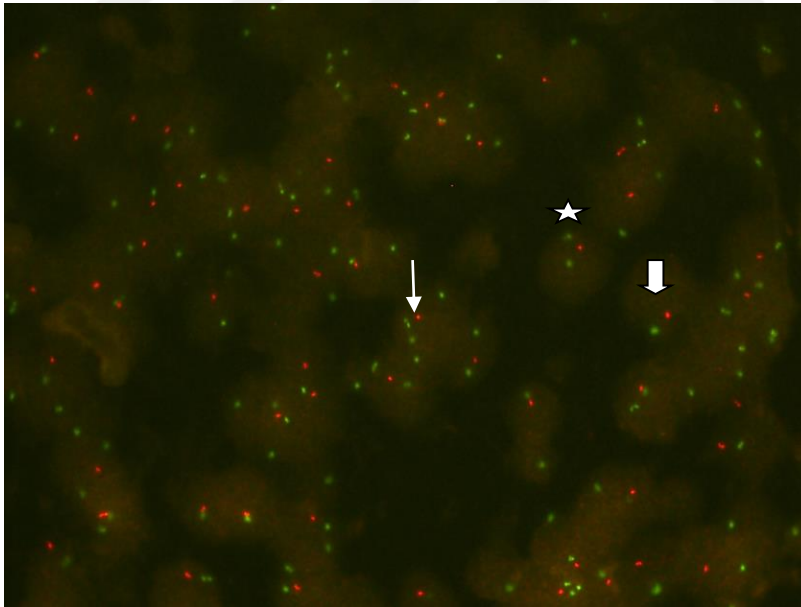
Patolojik tanılara göre Definitive 19q düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Patolojik tanılara göre Definitive Delesyon 19q/200 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). 19q üzerindeki delesyon Şekil 28’de tipik meningiomalarda, Şekil 29’da atipik meningiomalarda ve Şekil 30’da malign meningiomalarda gösterilmiştir.

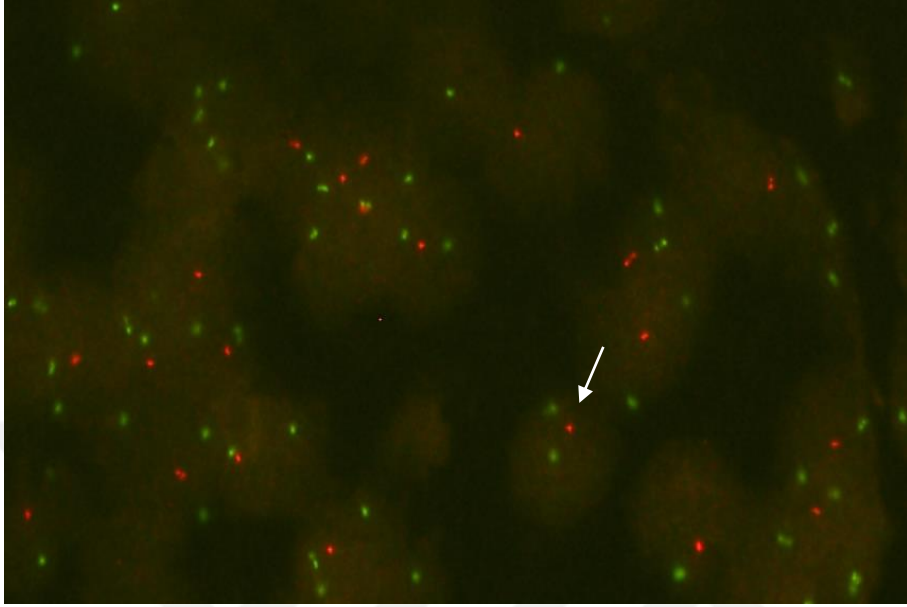
Patolojik tanılara göre Polizomi 19q düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Atipik meningioma grubunun polizomi 19q düzeylerinin malign meningioma ve tipik meningioma gruplarından anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p:0,011$; $p:0,045$) (Tablo 14). Şekil 31’de patolojik tanılara göre polizomi dağılımı gösterildi. Malign meningioma ve tipik meningioma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). 19q üzerindeki polizomi görüntüsü Şekil 29’da yer almaktadır.



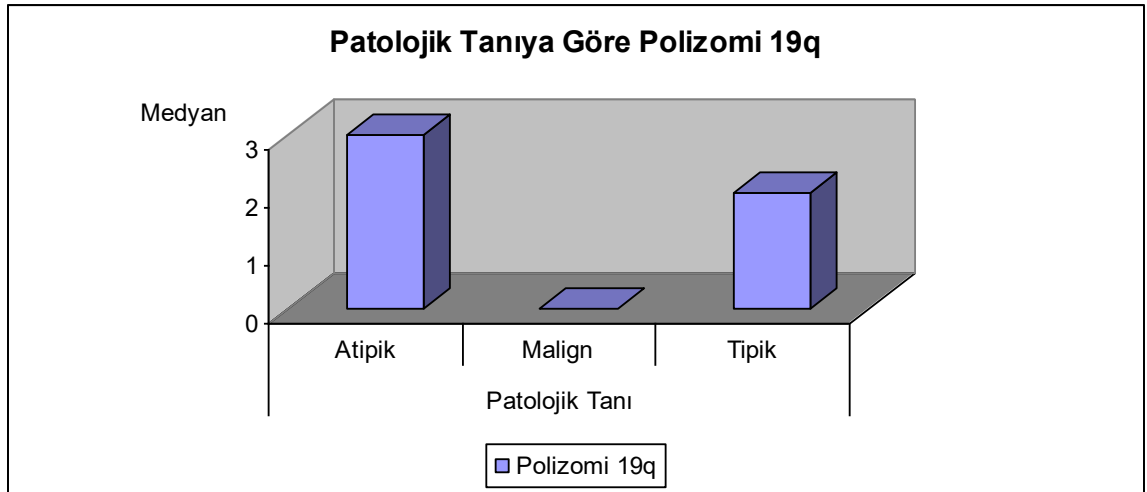
Şekil 28: Tipik meningioma olgusunda ok (↓) 19q13/19p13 delesyonunu, yıldız (☆) normal hücreyi göstermektedir.



Şekil 29: Atipik meningioma olgusunda ok (↓)1p36/1q25 polizomisini, yıldız (☆)1p36/1q25 delesyonunu, kalın ok (↓) 1p36/1q25 monozomisini göstermektedir.



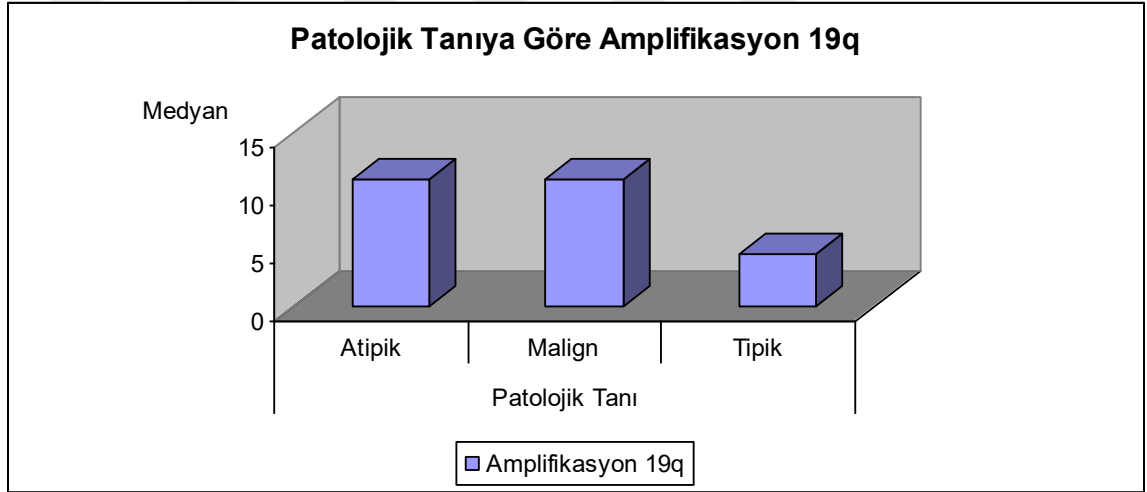
Şekil 30: Malign meningioma olgusunda ok(↓) 19q13/19p13 delesyonunu göstermektedir.



Şekil 31: Patolojik tanıya göre Polizomi 19q dağılımı

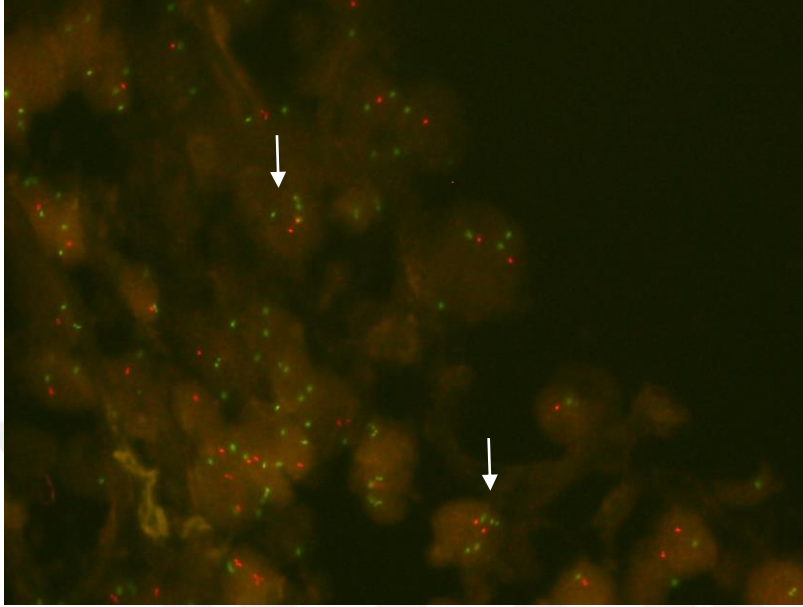
Patolojik tanılarına göre monozomi 19q düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Monozomi Şekil 29’da 19q üzerinde gösteriştir.

Patolojik tanılarına göre amplifikasyon 19q düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,01$) (Tablo 14). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; atipik meningeoma ve malign meningeoma gruplarının amplifikasyon 19q düzeylerinin tipik meningeoma grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p:0,001$; $p:0,028$). Şekil 32’de olguların patolojik tanıya göre 19q amplifikasyon dağılımı gösterildi. Atipik meningeoma ve malign meningeoma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). 19q amplifikasyonu Şekil 33’de gösterilmiştir.

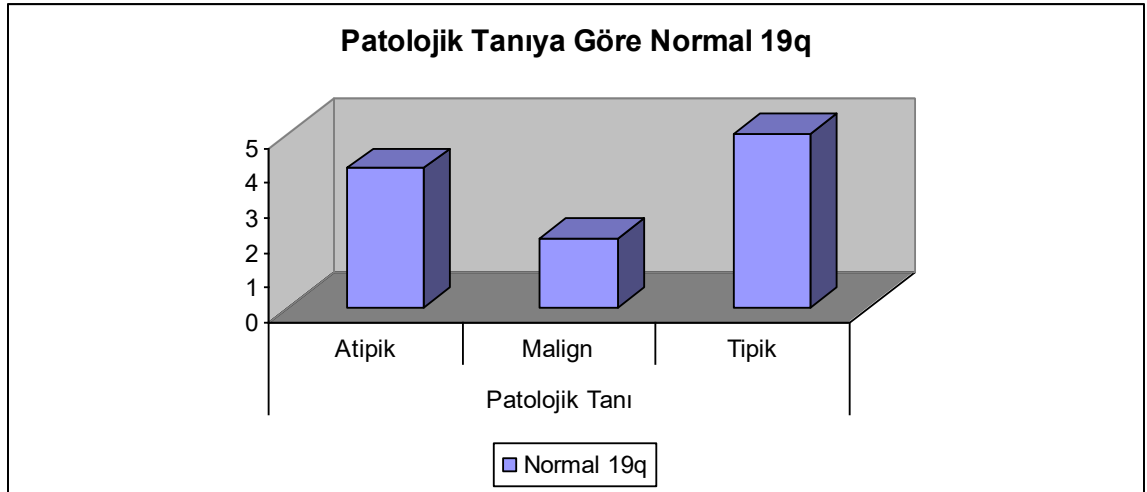


Şekil 32: Patolojik tanıya göre Amplifikasyon 19q dağılımı

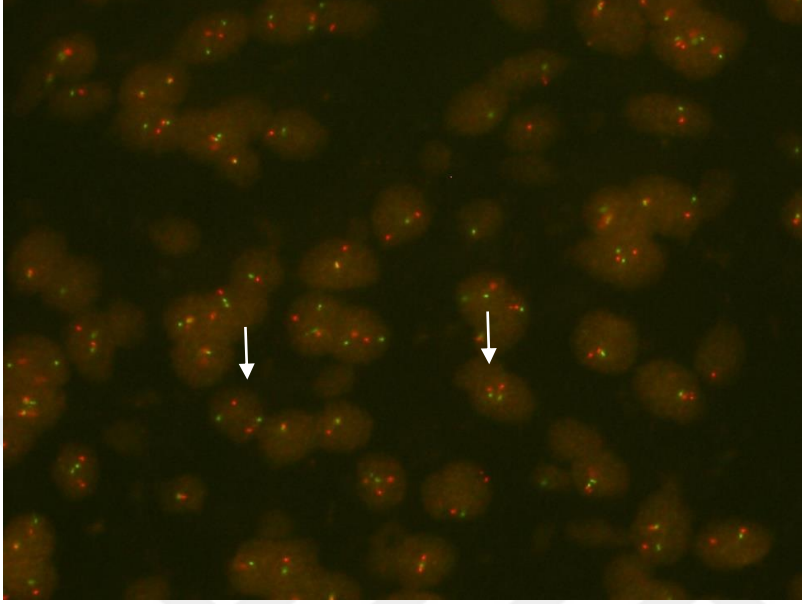
Patolojik tanılarına göre Normal 19q düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 14). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Tipik meningeoma ve Atipik meningeoma gruplarının normal 19q düzeylerinin Malign meningeoma grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p:0,038$; $p:0,007$). Atipik meningeoma ve tipik meningeoma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Şekil 34’de patolojik tanılarına göre normal 19q dalımı gösterildi. Normal 19q tipik meningeomalarda Şekil 28’de ve atipik meningeomalarda Şekil 35’de gösterilmiştir.



Şekil 33: Atipik meningioma olgusunda ok(↓) 19q13/19p13 amplifikasyonunu göstermektedir.



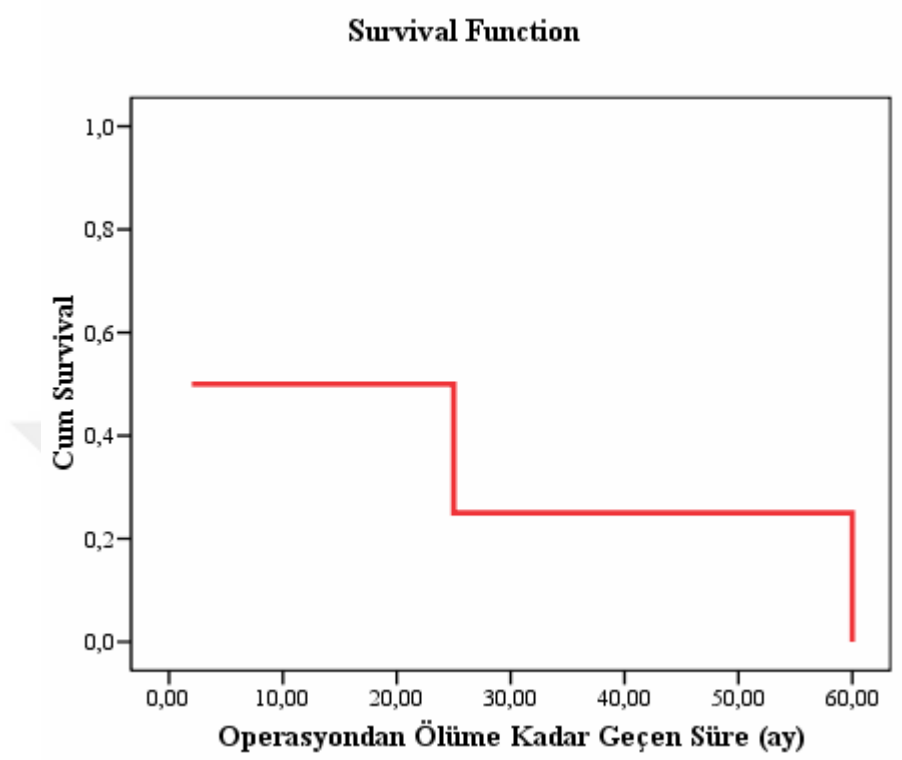
Şekil 34: Patolojik tanıya göre Normal 19q dağılımı



Şekil 35: Atipik meningioma olgusunda ok normal hücreyi göstermektedir.

4.1. SAĞ KALIM ANALİZİ

Toplam 24 operasyonda; 20 olgu yaşarken (%83,3); 4 ölüm gözlemlendi. Ortalama sağkalım süresi $22,25 \pm 13,70$ ay olarak saptandı. En son ölüm 60. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %0 standart hatası %0'dır. Şekil 36'da sağkalım grafiği gösterildi.



Şekil 36: Sağkalım grafiği

4.2. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında da Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Primer beyin tümörleri içerisinde glial tümörlerden sonra 2. sıklıkta bulunan meningiomlar (20) dikkat çekici biyolojik, histolojik ve klinik özellikleri nedeniyle son iki yüzyıldır cerrahi, patoloji ve anatomi bilim dallarının ilgi odağı olmuştur. Benign kabul edilen bu tümörlerin nadiren de olsa agresif seyir izledikleri görülmüştür (18,19). Yapılan histopatolojik sınıflama ile yüksek gradeli meningiomaların daha agresif seyirli olduğu gözlenmiş ancak zaman zaman grade I meningiomaların da sık nüks ettiği ve beklenenden kısa yaşam süresine neden oldukları görülmüştür.(123,124) Bu gözlemler ve tümör biyolojisindeki hızlı gelişmeler araştırmacıları meningiomaların prognozunu belirlemede farklı çalışmalara yöneltmiştir (243-250).

Yapılan çalışmalarda meningiomaların histopatolojik alt tipinin yanı sıra yerleşim yeri, rezeksiyon derecesi, radyolojik özellikleri, hastanın yaşı, cinsiyeti gibi faktörler değerlendirilmiştir (21,24,88,238).

Meningiomaların WHO sınıflaması primer olarak morfolojik parametrelere dayanmaktadır (123,124). Günümüzde meningiomaların tümörigenez ve progresyon nedenleri açısından moleküler mekanizmaları anlamaya yönelik yoğun bir çaba görülmektedir. Birkaç kromozomal bölge ve yeni aday genler ortaya konmakta ve hem tanı hemde prognoz açısından önemli olabilecek belirteçler haline gelmektedir (160,187,193,194,198,199). Meningiomaların moleküler genetiği üzerinde olan bu

gelişmeler meningiomaların sınıflandırmasında histolojik ve moleküler sınıflamanın birleşmesine yardımcı olacaktır (160,198,204,251).

Meningioma üzerinde daha önce yapılmış sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar atipik ve anaplastik tümör oluşumundaki malign progresyonun toplamda oluşan mutasyonlara bağlı olduğunu ortaya koymuştur (252-260). Bu mutasyonların oluşumundaki temel mekanizma ise tümör supresör genlerin inaktivasyonudur (223). Atipik ve anaplastik meningiomaların sitogenetik çalışmalarına bakıldığında birden çok ve kompleks sayısal ve yapısal sapmanın olduğu görülmektedir (67,259,261,262).

Bu çalışmada ortalama yaş 56.58 olarak bulunmuştur. Literatüre göre meningiomaların en sık görüldüğü yaş grubu 50-59'arasındadır (27,34,263). Genel olarak meningioma olgularında kadın üstünlüğü söz konusudur. Literatürde kadın/erkek oranı 1.7/1 olarak belirtilektedir (263). Çalışmamızda literatürün tersine erkek üstünlüğü görüşmüştür. Fakat diğer yandan atipik ve anaplastik meningiomalar erkeklerde daha sık olarak tespit edilmiştir (38,264). Çalışmamızda 13 adet atipik ve anaplastik meningioma olgusunun tamamı erkek olarak saptanmıştır.

Meningiomalara anlamaya yönelik çalışmaların başında immunhistokimyasal incelemeler gelmektedir. Meningiomaların histolojik derecelendirmesiyle yakından ilişkili olduğu düşünülen MIB-1 indeksi proliferatif aktiviteyi anlamak için bakılabilecek bir tekniktir (171-173). Yüksek MIB-1 indeksi maligniteyi ve rekürrens riskini değerlendirme açısından yakın bir ilişkiye sahiptir (174-176). Bu çalışmada MIB-1 indeksi tipik meningiomalarda düşük, anaplastik meningiomalarda ise oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Literatürde MIB-1 indeksinin atipik ve malign meningiomalarda tipik meningiomalara göre daha yüksek değerler saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (161,175,183). Literatürde yüksek MIB-1 indeksinin rekürrens ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. (130,161,175,184,265). Bu çalışmada MIB-1 indeksleri %25 ile %53 arasında alan 6 olgunun 4'ünde nüks saptanmıştır. Nüks eden olguların 3'ünün anaplastik, 1'inin atipik patolojiye sahip olduğu görülmüş ve nüks saptanan bu olguların en uzun 5 yıllık takiplerinde eksitus ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Bu durum MIB-1 indeksi

yüksek olguların uzun zaman takiplerinde nüks olabileceğini ve prognoz olarak da kötü olduğunu göstermiştir. MIB-1 indeksi yüksek olan tüm olgular uzun takiplere alınmalıdır.

İmmunohistokimyasal incelemelerin ervrensel bir cut-off değerinin olmaması (177,178) nedeniyle bilimsel çalışmalar genetik üzerine yoğunlaşmıştır. Meningiomalar genetik değişiklik saptanan ilk solid tümörlerdir (185-187). Bir çok genetik değişiklik takip eden çalışmalarda meningiomalar üzerinde gösterilmiştir. Kromozom 1p üzerindeki delesyon 22q delesyonundan sonra ikinci en sık genetik sapmadır (63,160,195-206). Kromozom 1 kısa kolunda yer alan delesyon (1p) sıklıkla glioma ve nöroblastom olgularında rastlanır. Ayrıca meme, akciğer, over kanserlerinde de saptanabilir (266-268). Meningiomalarda ise 1p kaybı atipik ve anaplastik meningiomaların patogeneğinde ve progresyonunda özel bir öneme sahiptir (160,191,197,198,203,204,207-210,218,251,269-272,274,275). 1p delesyonu sıklıkla atipik ve anaplastik meningiomalarda saptanmasına rağmen tipik meningiomalarda da görülmektedir. (160,198,203,204,223,275). Literatürde yapılan FISH çalışmalarında monozomi 1p tipik meningiomalarda %30, atipik meningiomalarda %70, anaplastik meningiomalarda %100 olarak saptanmıştır (207-210,269,271,276-278). Ayrıca 1p kaybının rekürrens ile de ilişkili olabileceği belirtilmiştir (279).

Bu çalışmada tipik, atipik ve anaplastik meningioma üzerinde kromozom 1p incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Meningioma olgularında delesyondan monozomiye kadar değişen bir genetik aberasyonun olduğu fakat tipik, atipik ve anaplastik grupları arasında belirgin farklılık olmadığı görülmüştür. Patrick G. ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada 1p delesyonu en sık aberasyon olarak saptanmıştır (280). Bu çalışmada benzer olarak delesyon diğer aberasyonlara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Ayrıca gruplar arasında da sayısal olarak atipik ve anaplastik olanlarda daha fazla olmak üzere farklılık görülmüştür. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Meningiomalarda 1p üzerinde çok sayıda aberasyon saptanmıştır. En sık görülen aberasyon delesyon olmasına rağmen diğer aberasyonlarda gruplar arasında

belirgin farklılık olmaksızın görülmektedir (280,281). Amplifikasyon da bu aberasyonlardan bir tanesidir. Weber ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada amplifikasyonun grade 2 ve grade 3 meningiomalarda %30'dan daha fazla görüldüğünü, sıklıkla 1q, 9q, 12q 15q, 17q ve 20q lokalizasyonunda olduğunu söylemektedir (160,193,204,282-288). Yine aynı çalışmada amplifikasyonların özellikle kromozomun kısa kolu üzerinde olduğu, grade 1 meningiomalarda çeşitli kromozomlar üzerinde multiple amplifikasyonların olduğunu, grade 2 meningiomalarda özellikle 12q ve 17q üzerinde amplifikasyonu saptandığını ve grade 3 meningiomalarda ise belirgin olarak 17q, 20q ve 22q üzerinde amplifikasyonu olduğunu göstermiştir (160).

Bu çalışmada her grupta amplifikasyonun olduğu fakat gruplar arasında 1p amplifikasyonun farklılık göstermediği görülmüştür. Literatür incelendiğinde de 1p amplifikasyonu açısından atipik ve anaplastik meningiomalarda belirgin fark saptanmamıştır. Meningiomalarda saptanan bir çok genetik aberasyondan biri olarak değerlendirilmiştir (77,160,280,281).

Bu çalışmada incelenen diğer kromozomal delesyon olan 19q daha sıklıkla malign glioma ve over kanserlerinde görülür. Bazı çalışmalarda oligodendrogliomalarda 1p ve 19q delesyonu beraber olarak saptanmıştır. (230,231,289-300). Bu delesyonların olması iyi prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. (232,301-304,290-231). Meningiomalarda 19q üzerine yapılmış tek çalışma bulunmaktadır. Japonyada Nagasaka ve ark.(275) tarafından yapılan bu çalışmada 7 atipik meningioma olgusunun altısında 19q instabilitesinin ve bunların delesyon, imbalans ya da amplifikasyon olduğunu ifade edilmiştir (275). Aynı çalışmada 16 tipik meningioma olgusunun sadece ikisinde monozomi ya da polizomi görüldüğü ifade edilmiştir (275). Bu çalışmada 19q üzerinde tipik meningiomalarda atipik ve malign meningiomalara göre daha az genetik aberasyon saptanmıştır. Bu durum yüksek grade meningiomalarda 19q üzerinde artmış bir genetik instabilitenin olduğunu göstermiştir. Özellikle genetik bir kazanımı gösteren polizomi ve amplifikasyon gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Fakat literatür bilgisinin

tersine bu çalışmada 19q üzerinde ki delesyonda gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Kromozom 19 uzun kolu üzerinde (19q) en az 34 gen vardır ve bunların büyük kısmı “Krüppel-type zinc finger transcription factor protein” ailesinin üyesidir. Kromozom 19 tüm içeriğine bakıldığında 11 küme şeklinde yaklaşık 266-800 civarında insan geni bulunmaktadır. (305). Genellikle delesyon olan bölge iki küme üzerindedir. Ayrıca kromozom 19 yüksek yoğunlukta tekrarlayan elementlere sahiptir. Bu elementlerin kromozomun tekrar düzenlenmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (305,306). Diğer yandan kromozom 19 yüksek sıklıkta dublikasyonların olduğu bir alandır (305). Tüm bu nedenlerden ötürü kromozom 19 üzerinde kromozomal yeniden düzenleme yani çok sayıda kompleks delesyon paterni olmaktadır. (233). Polizomi ve amplifikasyon bu delesyon paternlerinden bir kaçıdır.

19q amplifikasyonunun nedenini anlamaya yönelik diğer bir çalışmada Artemis P. ve ark. (233) yaptığı çalışmada 2 amplikons saptanmıştır. GB215 düşük düzeyde AKT2 amplifikasyonu göstermektedir. AKT2 over kanserinde içinde bulunduğu çeşitli kanserlerde amplifike olan bir onkogendir. Bu bölgede tanımlanmış başka onkogenler de bulunmaktadır. PAF1 ve GLTSCR1 bunlardan ikisidir (233). Bizim probumuzda tespit ettiğimiz amplifikasyon GLTSCR1 genlerinden ziyade diğer tanımlanmış onkogenlerin amplifikasyonuna işaret edebilir. Bu hipotez özgün problar kullanılarak FISH yada Q-PCR yöntemiyle doğrulanmalıdır. Ayrıca bu 3 genin onkogenetik aktiviteleri menimgiomalar için araştırılmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada ortalama yaş 56.58 olarak bulunmuştur. Literatüre göre meningiomaların en sık görüldüğü yaş grubu 50-59'dur (27,34,263). Genel olarak meningioma olgularında kadın üstünlüğü söz konusudur. Literatürde kadın/erkek oranı 1.7/1 olarak belirtilmektedir (263). Çalışmamızda literatürün tersine erkek üstünlüğü görüşmüştür. Fakat diğer yandan atipik ve anaplastik meningiomalar erkeklerde daha sık olarak tespit edilmiştir. (38,264). Sonucun daha anlamlı olması için olgu sayısı daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.
2. Bu çalışmada MIB-1 indeksleri %25 ile %53 arasında alan 6 olgunun 4'ünde nüks saptanmıştır. Nüks eden olguların 3'ünün anaplastik, 1'inin atipik patolojiye sahip olduğu görülmüş ve nüks saptanan bu olguların en uzun 5 yıllık takiplerinde eksitus ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Bu durum MIB-1 indeksi yüksek olguların uzun zaman takiplerinde nüks olabileceğini ve prognoz olarak da kötü olduğunu göstermiştir. MIB-1 indeksi yüksek olan tüm olgular uzun takiplere alınmalıdır.
3. Bu çalışmada yer olan olguların yaşam eğrileri oluşturulmaya çalışıldığında anlamlı bir grafik çıkmamıştır. Daha anlamlı bir sonuç için takip süresinin uzatılması gerekmektedir.
4. Bu çalışmada tipik, atipik ve anaplastik meningiomalar üzerinde kromozom 1p incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Meningioma olgularında delesyondan monozomiye kadar değişen bir genetik aberasyonun olduğu fakat tipik, atipik ve anaplastik

grupları arasında belirgin farklılık olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada sadece 3 malign meningioma olgusu vardır. Daha anlamlı bir sonuç için gruplar içi olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalar gerekmektedir.

5. Bu çalışmada her grupta amplifikasyonun olduğu fakat gruplar arasında 1p amplifikasyonun farklılık göstermediği görülmüştür. Literatür incelendiğinde 1p amplifikasyonu açısından atipik ve anaplastik meningiomalarda belirgin fark saptanmamıştır. Meningiomalarda saptanan birçok genetik aberasyondan biri olarak değerlendirilmiştir (77,160,244,281).
6. Bu çalışmada 19q üzerinde tipik meningiomalarda atipik ve malign meningiomalara göre daha az genetik aberasyon saptanmıştır. Bu durum yüksek grade meningiomalarda 19q üzerinde artmış bir genetik instabilitenin olduğunu göstermiştir. Özellikle genetik bir kazanımı gösteren polizomi ve amplifikasyon gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Fakat literatür bilgisinin tersine bu çalışmada 19q üzerinde ki delesyonda gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.
7. Bu çalışmada tespit edilen 19q amplifikasyonu GLTSCR1 genlerinden ziyade diğer tanımlanmış onkogenlerin amplifikasyonuna işaret edebilir. Yani bu çalışma da saptanan amplifikasyon gerçekten meningioma oluşumunda ya da progresyonunda etkili bir genin amplifikasyonu olmayabilir. Bu hipotez özgün probler kullanılarak FISH yada Q-PCR yöntemiyle doğrulanmalıdır.
8. Ayrıca literatürde meningiomalar için bu 3 genin onkogenetik aktivitelerini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu 3 genin onkogenetik aktiviteleri meningiomalar için araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. In: Stricker TP, Kumar V. Neoplasia (7th ed). WBSC, Philadelphia 2007, pp. 173-224.
2. Bertram JS. The molecular biology of cancer. Mol Aspect Med 2001; 21:167.
3. Lui Y, Kulesz-Martin M. TP 53 protein at the hub of cellular DNA damage response pathways through sequence specific and non- sequence specific DNA binding. Carcinogenesis 2001; 22:851.
4. Koelbing HM. Felix Platter (1536-1614) as ophthalmologist. Gesnerus 1990; 47 Pt 1:21-30.
5. Longstrath WT, Leslie K, Dennis, et al. Epidemiology of intracranial meningioma. Cancer 1993; 72:639-648
6. F. Chico-Ponce de León. Historia de la cirugía de cráneo, de los tumores cerebrales y de la epilepsia en México. Neurocirugía 2009;20:388-399.
7. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source and favoured seats of origin. Brain 1922;45:282-316.
8. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas. Their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1938; pp. 115-132.
9. Al-Rodlan N, Laws E. Meningioma: A historical study of the tumor and its surgical Management. Neurosurgery 1990; 26(5):832-47.
10. Wilkins R.H, Rengachary S.S. Meningiomas neurosurgery vol 1b (2nd ed) Mc Graw-Hill Book c.o, Newyork 1996, pp. 833-958.
11. DeMonte F, Marmor R, Al-Mefty O. Meningiomas. In: Kaye AH, Laws ER (eds), Brain Tumors: An encyclopedic approach (2nd ed) Churchill Livingstone, London 2001; pp. 719-750.
12. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas. Their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1938; pp. 115-132.
13. Naderi S. Mazhar Osman'ın "Zaruri Cevaba Cevap" başlıklı mektubunda Türk Nöroşirürji tarihine ışık tutan noktalar. Türk Nöroşirürji Dergisi 2004;14(1):64-66.

14. Elmacı İ. Hami Dilek. Beyin ve sinir cerrahisinde bir öncü. Marmara Nörolojik Bilimler Vakfı, İstanbul 2001.
15. De Groot J, Chusid J.G. Correlative neuroanatomy. Appleton&Lange 1988; 210-213.
16. Gutrie BL, Ebersold MJ. Neoplasms of the intracranial meningiom. In; Youmans JT (ed), Neurological Surgery (3th ed) W.B Saunders, California 1990; 3. 3250-3315
17. Williams P.L, Warnick R, Dyson M, Bannister L. Gray's anatomy (37th ed) Churcill Livingstore, London and Newyork 1989; pp. 178-179, 1086-1092.
18. Al-Rodhan NRF, Laws ER Jr. The history of intracranial meningiomas. In :Al-Mefty O (ed), Meningiomas Raven Pres, New York 1991; pp. 1-8.
19. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings (4th ed). Churchill Livingstone, Philadelphia 2002
20. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* ; 5:1045–1054.
21. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, et al. Epidemiology of Intracranial Meningioma. *Neurosurgery* 2005; 57: 1088–1095.
22. Kepes JJ, Chen WY, Connors MH. Chordoid meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasma celluler infiltrnates causing systemic manifestions of the Constleman Syndrome. A report of seven cases. *Canser* 1988; 62: 391-406.
23. Roggendorf W, Schuster T, Peiffer J. Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol.* 1987; 73: 361 –364
24. Sadetzki S, Modan B, Chetrit A, et al. An iatrogenic epidemic of benign meningioma. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 266–272.
25. Krampla W, Newrkla S, Pfisterer W, et al. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). *Cancer* 2004; 100: 1208–1212.
26. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007; 357:1821–1828
27. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99:307–314
28. CBTRUS, CDTRUS Statistical Report: promary brain and central nervous system tumors diagnosed in eighteen states in 2002–2006. Central Brain Tumor Registry of the United States, Hisdale; 2009–2010.
29. Louis DN, von Deimling A. Hereditary tumor syndromes of the nervous system: overview and rare syndromes. *Brain Pathol* 1995; 5: 145–51.
30. Asgharian B, Chen YJ, Patronas NJ, et al. Clin Cancer Res. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. 2004; 10(3):869-80.
31. Kanno H, Yamamoto I, Yoshida M, Kitamura H. Meningioma showing VHL gene inactivation in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Neurology* 2003; 60: 1197–1199.

32. Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ. The central nervous system. In: Silverberg SG (ed), *Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology* (3th ed) Churchill Livingstone, 1997, 2976-2983.
33. Symons P, Tobias V, Pereira J, et al. Brain-invasive meningioma in a 16 month-old boy. *Pathology* 2001; 33(2): 252-256.
34. Preston-Martin S, Mack W, Henderson EB. Risk Factors for Gliomas and Meningiomas in Males in Los Angeles County. *Cancer Research* 1989; 49: 6137-6143.
35. Perry A, Dehner LP. Meningeal tumors of childhood and infancy. An update and literature review. *Brain Pathol.* 2003; 13:386-408.
36. Erdinçler P, Lena G, Sarioğlu AÇ, Kuday C, Choux M. Intracranial meningiomas in children: review of 29 cases. *Surg Neurol* 1998; 49:136-41.
37. Al-Mefty O, Haddad GF. Meningiomas. In: S.Rengachary. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds), *Neurosurgery* (2nd ed). McGraw-Hill, USA 1996, pp. 833-951.
38. Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 1986; 25: 233–42.
39. Altıntaş S. Dünya Sağlık Örgütü 2007 Sınıflamasına Göre Menengiömların Histopatolojik Özellikleri ''99 Olgu''. Uzmanlık Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Hatay 2009
40. Spallone A, Neroni M, Giuffre R. Multiple skull base meningioma: case report. *Surg Neurol.* 1999; 51:274-80
41. Çakabay M, Dinç C, Dplikcioğlu AC, Özcan D. Cystic meningioma:case report. *J Neurol Sci.(Turk)* 2004; 21(4)51:331-35.
42. Moradi A, Semnani V, Djam H, et al. Pathodiagnostic parameters for meningioma grading. *J Clin Neurosci* 2008; 15(12):1370-5.
43. Deen HG, Scheithauer BW, Ebersold MJ. Clinical and pathological study of meningiomas of the first two decades of life. *J Neurosurg.* 1982; 56: 317-22
44. Demirtas E, Ersahın Y, Yılmaz F et al. Intracranial meningeal tumours in childhood: A clinicopathologic study including MIB-1 immunohistochemistry. *Pathol. Res. Pract.* 2000; 196 (3): 151-158
45. Fuchs HE, Tomita T. Neurocutaneous Syndromes and Meningiomas of Childhood. In: *Pediatric Neurosurgery, Surgery of the developing nervous system.* (4th ed) W.B. Saunders Co. Philadelphia 2001, 771-781.
46. Cordera S, Bottacchi E, D'Alessandro G, Machado D, De Gonda F, Corso G. Epidemiology of primary intracranial tumours in NW Italy, a population based study: stable incidence in the last two decades. *J Neurol.* 2002; 5:281-4.
47. Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Breeze RE. Neoplasms involving the central nervous system in the older old. *Hum Pathol.* 2003; 6:1137-47.
48. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences

- in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol* 2006;1-7.
49. Jill S. Barnholtz- Sloan, Carol Kruchko. Meningiomas: causes and risk factors. *Neurosurg Focus* 2007, 23(4):E2
 50. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007; 297:1207–1215.
 51. Sadetzki S, Flint-Richter P, Starinsky S, et al. Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:969–976.
 52. Ron E, Modan B, Boice JD Jr, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med.* 1988; 319:1033–1039.
 53. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, et al. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 2005; 163:424–432.
 54. Preston DL, Ron E, Yonehara S, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associate with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1555–1563.
 55. Ron E, Preston DL, Mabuchi K, Thompson DE, Soda M. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality. *Radiat Res.* 1994, pp. 98– 112
 56. Sadamori N, Shibata S, Mine M, et al. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic- bomb survivors. *Int J Cancer* 1996; 67:318–322.
 57. Rodvall Y, Ahlbom A, Pershagen G, Nylander M, Spännare B. Dental radiography after age 25 years, amalgam fillings and tumors of the central nervous system. *Oral Oncol* 1998; 34:265–269.
 58. Yaşargil MG. *Microneurosurgery of CNS tumors.* Thieme, Stuttgart New York, 1966.
 59. Baheti AD, Mahore AS, Zade BP, Jalali R. Meningioma and cavernous angioma following childhood radiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(3):333-5.
 60. Barnholtz-Sloan JS, Kruchko C. Meningiomas: causes and risk factors. *Neurosurg Focus* 2007; 23 (4):E2.
 61. Hill DA, SL Martha, MB Peter, et al. Meningioma and schwannoma risk in adults in relation to family history of cancer. *Neuro-oncol.* 2004; 6(4): 274–280.
 62. Casalone R, Granata P, Simi P, et al. Recessive cancer genes in meningiomas? An analysis of 31 cases. *Cancer Genet Cytogenet.* 1987; 27(1):145-59.
 63. Zang KD. Cytological and cytogenetical studies on human meningioma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1982; 6(3):249-74.

64. Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Brain Res.* 1986; 378(2):405-8.
65. Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ, et al. Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. *Science* 1987; 236(4799):317-9.
66. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW, et al. Chromosome 1p and 14q FISH analysis in clinicopathologic subsets of meningioma: diagnostic and prognostic implications. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60(6):628-36.
67. Al-Mefty O, Kadri PA, Pravdenkova S, et al. Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. *J Neurosurg.* 2004;101(2):210-8
68. Radner H, Katenkamp D, Reifenberger G, et al. New developments in the pathology of skull base tumors. *Virchows Arch* 2001; 438(4): 321-335.
69. Claus EB, Black PM, Bondy ML, et al. Exogenous hormones use and meningioma risk: What do we tell our patients. *Cancer* 2007; 110:471–476.
70. Custer B, Longstreth WT Jr, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2006; 6:152.
71. Lambe M, Coogan P, Baron J. Reproductive factors and the risk of brain tumors: a population-based study in Sweden. *Int J Cancer* 1997; 72:389–393.
72. Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg.* 1997; 86(1):113-20.
73. Dezamis E, Sanson M. The molecular genetics of meningiomas and genotypic/phenotypic correlations [in French]. *Rev Neurol* 2003; 159:727–738.
74. Drummond KJ, Zhu JJ, Black PM. Meningiomas: Updating basic science, management, and outcome. *Neurologist* 2004; 10:113–130.
75. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63:275–286.
76. Perry A, Cai DX, Scheithauer BW, et al. Merlin, DAL-1, and progesterone receptor expression in clinicopathologic subsets of meningioma: A correlative immunohistochemical study of 175 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59:872–879.
77. Perry A, Gutmann DH, Reifenberger G. Molecular pathogenesis of meningiomas. *J Neurooncol* 2004; 70:183–202.
78. Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142:493–505.
79. Adams EF, Schrell UMH, Fahlbuch R. Hormonal dependence of human meningiomas Part III. In vitro effect of steroids, bromocriptine, and epidermal growth factor. *J Neurosurgery* 1990; 73: 750-755.
80. Cusick JF, Bailey OT. Association of ossified subdural hematomas and a meningioma. Case report. *J Neurosurg.* 1972; 37(6):731-4.

81. Annegers JF, Laws ER Jr, Kurland LT, Grabow JD. Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery* 1979; 4(3):203-6.
82. Rachlin JR, Rosenblum ML. Etiology and biology of meningiomas. In: Al-Mefty O (eds), *Meningiomas*. Raven Pres, Newyork 1991, pp. 27-35.
83. Tabuchi K, Kirsch WM, Low M, Gaskin D, Van Buskirk J, Maa S. Screening of human brain tumors for SV40-related T antigen. *Int J Cancer*. 1978 Jan 15;21(1):12-7.
84. Honies DE, Fraderickson RG. The meninges. In: Al-Mefty O (eds), *Meningiomas*. Raven Pres, Newyork 1991, pp. 9-25.
85. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol*. 1996 ;29(3):197-205.
86. Elisabeth Cardis. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *International Journal of Epidemiology* 2010; 39:675-694
87. Lehrer S, Green S, Stock RG. Association between number of cell phone contracts and brain tumor incidence in nineteen U.S. States. *J Neurooncol*. 2010 [Epub ahead of print]
88. Maier H, Ofner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H. Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg*. 1992; 616-23.
89. Liu M, Wei Y, Liu Y, et al. Intraventricular meningiomas: a report of 25 cases. *Neurosurg Rev* 2006; 29: 36-40.
90. Yaşargil MG. *Microneurosurgery of CNS tumors*. Thieme, Stuttgart New York, 1966.
91. Al-Mefty O, Origiteno TC. Principle of neurosurgery. In: Rengachary, R. Wilkins (eds), *Meningiomas in S, Wolfe publishing* 1994, pp 28.2-28,14.
92. Sheporaitis LA, Osborn AG, Smirniotopoulos JG, et al. Intracranial meningioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 29-37.
93. Gökalp HZ, Erongun U. *İntrakranial Meningiomalar*. Nöroşirürji ders kitabı, Mars Matbası, Ankara 1997, 96-107.
94. Longstrath WT, Leslie K, Dennis Ph. D et al. Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer* 1993; 72: 639-648.
95. Kılıç T, Bayri Y, Özdoğan K, et al. Tenascin in meningioma: expression is correlated with anaplasia, vascular endothelial growth factor expression, and peritumoral edema but not with tumor border shape. *Neurosurgery* 2002; 51: 183-193.
96. Brotchi J, Bonnal JP. Lateral and middle sphenoid wing meningiomas. In: Al-Mefty O (ed), *Meningiomas*. Raven Pres, New York 1991, 413-425.
97. Andrews BT, Wilson CB. Suprasellar meningiomas; The effect of tumor location and postoperative visual outcome. *J. Neurosurg*. 1988; 69: 523-528.
98. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J. Neurosurgery*. 1999; 90: 455-462.

99. Housepian EM, Trakel JL, Jakobiec A, et al. Tumors of the orbit. In: Youmans JR.(ed) Neurological surgery (3th ed), California 1990, 3371-3411.
100. Abe T, Black PM, Cjeman RG. Cerebral edema intracranial meningiomas: Evidence for local and diffuse patterns and factor associated with it's occurence. Surg Neurol.1994; 42: 471-475.
101. Fuentes S, Chinot O. Hydroxyurea treatment for unresectable meningioma. Neurochirurgie 2004; 50(4): 461-467
102. Herz DA, Shapiro K, Sholulman K. Intracranial meningiomas of infancy childhud and adolesance: Review of literature and addition of nine case report. Child's Brain 1980; 7: 43-56.
103. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, et al. Tumors of nervous system. In: Graham DI, Lantos PL(ed), Greenfield's Neuropathology (7th ed) Arnold, London S., 2002, 767-1052
104. Hesck A, Mosdal C, Longenson K. Localized cranial hyperostosis of meningiomas. A result of neoplastic enzymatic activity. Acta Neurol. 1993; 87: 243-247
105. D. Saloner, Uzelac A, Hetts S. Modern meningioma imaging techniques. J Neurooncol. 2010; 99:333–340.
106. Ren G, Chen S, Wang Y, et al. Quantitative evaluation of benign meningioma and hemangiopericytoma with peritumoral brain edema by 64-slice CT perfusion imaging. Chin Med J. 2010; 123(15):2038-2044
107. Thomas R, True LD, Bassuk JA, et al. Differential Expression of Osteonectin/SPARC during Human Prostate Cancer Progression. Clinical Cancer Research 2000;6: 1140–1149.
108. Harting I, Hartmann M, Bonsanto MM, et al. Characterization of necrotic meningioma using diffusion MRI, perfusion MRI, and MR spectroscopy: Case report and review of the literature. Neuroradiology 2004; 46:189–193.
109. Kamada K, Houkin K, Iwasaki Y, et al.In vivo proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic changes of human brain edema. Neurol Med Chir. 1994; 34: 676–681.
110. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al.Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med. 2003; 49: 223–232.
111. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, et al. Combination of singlevoxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. AJNR Am J Neuroradiol. 2003; 24: 225–233.
112. Weiss AF, Zang KD, Birkmayer GD, et al. SV 40 Related Papova - Viruses in Human Meningiomas. Acta neuropath.(Berl) 1976; 34: 171-174.
113. Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the Central Nervous System. Atlas of Tumor Pathology, third series, fascicle 10. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1994.
114. Ozek E, Iplikcioglu AC, Erdal M. Intradural extramedullary tuberculoma mimicking en plaque meningioma. Neurol India. 2009; 57(2):211-2

115. Lantos PL , VandenBerg SR , Kleihues P . Tumours of the nervous system . In: Graham DI , Lantos PL (eds), Greenfield's Neuropathology Arnold, London 1996, pp. 583–879.
116. Russel DS, Rubinstein LJ: Tumours of the meninges and related tissues. In: Russel DS, Rubinstein LJ (eds), Pathology of Tumours of the Nervous System. Edward Arnold, London 1989.
117. Beems T, Grotenhuis JA, Wesseling P. Meningioma of pituitary stalk without dural attachment. Case and review of the literature. *Neurosurgery* 1999;45(6): 1474-1477
118. Kurland LT, Schoenberg BS, Annegers JF. The incidence of primary intracranial neoplasms in Rochester, Minnesota. *Ann N.Y Acad. Sci.*1982; 381:6-16
119. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A. Meningiomas. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds), WHO classification of tumors of the central nervous system (4th ed) IARC, Lyon 2007, pp. 164-172.
120. Criscuolo RG. Clinical Neurosciences In The Decade Of The Brain Hypotheses In Neuro-Oncology. The Genesis Of Peritumoral Vasogenic Brain Edema And Tumor Cysts: A Hypothetical Role For Tumor-Derived Vascular Permeability Factor. *Yale Journal Of Biology And Medicine* 1993, 277-314.
121. Gilbert JJ, Paulseth JE, Coates RR, et al. Cerebral edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 1983;12: 599-603.
122. Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, et al. Meningiomas. In: Kleihues P, Cavenee WK (eds), World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon 2000, 176–184.
123. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A. Neoplasia In: Louis DN, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD (eds), WHO classification of tumours of the central nervous system. (4th ed) IARC pres, Lyon 2007, pp.
124. Kleihues P, Cavenee WK, International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. IARC Pres, Lyon 2000.
125. Jaaskelainen J, Servo A, Haltia M, et al. Intracranial hemangiopericytoma: radiology, surgery, radiotherapy and outcome in 21 patients. *Surg Neurol* 1985; 23: 227-36.
126. Tsou HK, Wang YC, Yang DY, et al. Intra-extracranial Hemangiopericytoma: Clinical Manifestations, Histopathological Features, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Chinese Medical Journal (Taipei)* 2002; 65: 314-319.
127. Bruno MC, Ginguene C, Santangelo M, et al. Lymphoplasmacyte rich meningioma: a case report and review of the literature. *J Neurosurg Sci.* 2004; 48:117–24

128. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:1455-65.
129. Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: Radiology, surgery, radiotherapy and outcome. *Surg Neurol* 1986; 5:233-42.
130. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, et al. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 1999; 85(9):2046-2056.
131. Nakasu S, Li DH, Okabe H, et al. Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas. Comparison of two counting methods. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(4): 472-478.
132. Prayson RA, Farver CF. Primary pulmonary malignant meningioma. *Am J Surg Pathol* 1999;23(6): 722-726.
133. Ho MD, Hsu CY, Ting LT, et al. Histopathology and MIB-1 labelling index predicted recurrence of meningiomas: a diagnostic criteria for patients with atypical meningiomas. *Cancer* 2002;94(5): 1538-1547.
134. Bouvier C, Zattara-Canoni H, Daniel L, et al. Cerebellar papillary meningioma in 3 years old boy. The usefulness of electron microscopy for diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1999;23(7): 844-848.
135. Perry A, Lusa EA, Gutmann DH. Meningothelial hyperplasia: a detailed clinicopathologic, immunohistochemical and genetic study of 11 cases. *Brain Pathol.* 2005; 15(2):109-15.
136. Martin H, Kay WN, Werner P. Angiomatous meningioma-A clinicopathologic study of 38 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:390 -3
137. Hasselblatt M, Nolte KW, Paulus W. Angiomatous meningioma: a clinicopathologic study of 38 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(3):390-3.
138. Kepes JJ. The fine structure of hyaline inclusions (pseudopsammoma bodies) in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1975; 34(3):282-94.
139. Louis DN, Hamilton AJ, Sobel RA, Ojemann RG. Pseudopsammomatous meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen: a true secretory meningioma. *J Neurosurg* 1991; 74: 129-32.
140. Bruno MC, Ginguene C, Santangelo M, et al. Lymphoplasmacyte rich meningioma. A case report and review of the literature. *J Neurosurg Sci.* 2004; 48:117-124.
141. Gi H, Nagao S, Yoshizumi H, Nishioka T, Uno J, Shingu T, Fujita Y. Meningioma with hypergammaglobulinemia. Case report. *J Neurosurg.* 1990; 73:628-629.
142. Couce ME, Aker FV, Scheithauer BW. Chordoid meningioma - A clinicopathological study of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24:899-905.
143. Couce ME, Aker FV, Scheithauer BW. Chordoid meningioma. A clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24:899-905.
144. Epari S, Sharma MC, Sarkar C, et al. Chordoid meningioma, an uncommon variant of meningioma: a clinicopathologic study of 12 cases. *J Neurooncol.* 2006; 78:263-269.

145. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61:215–225.
146. Paek SH, Kim SH, Chang KH, et al. Microcystic meningiomas: radiological characteristics of 16 cases. 2005; 147(9):965-72.
147. Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, et al. Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19(5):493-505.
148. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW, Lohse CM, Kleinschmidt-Demasters BK, Perry A. Chromosome 1p and 14q FISH analysis in clinicopathologic subsets of meningioma: diagnostic and prognostic implications. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001; 60(6):628-36.
149. Ludwin SK, Rubinstein LJ, Russel DS. Papillary meningioma. A malignant variant of meningioma. *Cancer* 1975; 36:1363-1373.
150. Fukushima T, Tsugu H, Tomonaga M, et al. Papillary meningioma with pulmonary metastasis. *J Neurosurg*. 1989; 70:478-482.
151. Kros JM, Cella F, Bakker SLM, et al. Papillary meningioma with pleural metastasis: case report and review of literature. *Diagnostic Pathology* 2000; 102:200-202.
152. Kros JM, Cella F, Bakker SL, Paz Y Geuze D, Egeler RM. Papillary meningioma with pleural metastasis: case report and literature review. *Acta Neurol Scand* 2000; 102(3):200-2.
153. Pasquier B, Gasnier F, Pasquier D, et al. Papillary meningioma. Clinicopathologic study of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1986; 58:299-305.
154. Kepes JJ, Moral LA, Wilkinson SB, Abdullah A, Llena JF. Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: a histologic indication of increased proliferative activity: report of four cases. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22(2):231-8.
155. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Abell-Aleff PC, Meyer FB. "Rhabdoid" meningioma: an aggressive variant. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1482-1490.
156. Perry A, Scheithauer B, Stafford SL, et al. "Rhabdoid" meningioma an aggressive variant. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22(12):1482-1490.
157. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:1455-65.
158. Rempel SA, Schwechheimer K, Davis RL, Cavenee WK, Rosenblum ML. Loss of heterozygosity for loci on chromosome 10 is associated with morphologically malignant meningioma progression. *Cancer Res* 1993; 53: 2386–2392.
159. Simon M, von Deimling A, Larson JJ, et al. Allelic losses on chromosomes 14, 10, and 1, in atypical and malignant meningiomas: A genetic model of meningioma progression. *Cancer Research* 1995;55:4696-4701.
160. Weber RG, Bostrom J, Wolter M, et al. Analysis of genomic alterations in

- benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14719–24.
161. Nakasu S, Li DH, Okabe H, et al. Significance of MIB-1 staining incidences in meningiomas. Comparison of two counting methods. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(4): 472-478.
 162. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A. Meningiomas. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds), WHO classification of tumors of the central nervous system (4th ed) IARC, Lyon 2007, pp. 164-172.
 163. Barsky SH, Siegal GP, Jannotta F et al. Loss of basement membrane components by invasive tumors but not by their benign counterparts. *Lab. Invest.* 1983; 49 :140–147.
 164. Westphal M, Herrmann HD. Epidermal growth factor-receptors on cultured human meningioma cells. *Acta Neurochir. Wien* 1986;83 (1-2) :62-66 .
 165. Schnitt SJ, Vogel H. Meningiomas. Diagnostic value of immunoperoxidase staining for epithelial membrane antigen. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 640–49.
 166. Artlich A, Schmidt D. Immunohistochemical profile of meningiomas and their histological subtypes. *Hum Pathol* 1990; 21: 843–49.
 167. Hahn HP, Bundock EA, Hornick JL. Immunohistochemical staining for claudin-1 can help distinguish meningiomas from histologic mimics. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125(2):203-8.
 168. Rajaram V, Brat DJ, Perry A. Anaplastic meningioma versus meningeal hemangiopericytoma: immunohistochemical and genetic markers. *Human pathology* 2004; 35(11):1413-8.
 169. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown (review). *J Cell Physiol* 2000;182:311-22.
 170. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20
 171. Brown DC, Gatter KC: Ki-67 protein: The immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40:2–11.
 172. Kolles H, Niedermayer I, Schmitt C, et al. Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: Histology, morphometry of Ki-67/Feulgen stainings, and cytogenetics. *W Acta Neurochir (Wien)* 1995;137:174–181.
 173. Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M, Probst A. Prognostic significance of MIB-1, p53 and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. *Hum Pathol* 1998; 29:140–145.
 174. Lanzafame S, Torrisi A, Barbagallo G, et al. Correlation between histological grade, MIB-1, p53, and recurrence in 69 completely resected primary intracranial meningiomas with a 6 year mean follow-up. *Pathol Res Pract* 2000; 196:483–438.
 175. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. *Cancer* 1998; 82: 2262–69.

176. Matsuno A, Fujimaki T, Sasaki T, et al. Clinical and histopathological analysis of proliferative potentials of recurrent and non-recurrent meningiomas. *Acta Neuropathol.* 1996; 91:504–510.
177. Tyagi A, Chakrabarty A, Franks A. MIB1 proliferation index in meningiomas: Does it predict recurrence? A clinicopathological study. *Br J Neurosurg* 2004; 18:357–361.
178. Roser F, Samii M, Ostertag H, Bellinzona M. The Ki-67 proliferating antigen in meningiomas: Experience in 600 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146:37–44.
179. Chen J, Xu XP. Expression of integrin-alpha 3 mRNA in meningiomas and its biological significance. *Ai Zheng* 2002; 21(5):526-9.
180. Okuducu AF, Zils U, Michaelis SA, et al. Increased expression of avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 in World Health Organization grade 1 meningiomas is associated with an elevated risk of recurrence and is correlated with the expression of its target genes matrix metalloproteinase-2 and MMP-9. *Cancer* 2006; 15;107(6): 1365-72.
181. Nagashima G, Asai J, Suzuki R, et al. Different distribution of c-myc and MIB-1 positive cells in malignant meningiomas with reference to TGFs, PDGF, and PgR expression. *Brain Tumor Pathol.* 2001;18(1):1-5.
182. Boldrini L, Pistolesi S, Giffredi S et al. Telomerase in intracranial meningiomas. *International Journal of Molecular Medicine* 2003; 12: 943-947 .
183. Maier H , Wanschitz J , Sedivy R , et al. Proliferation and DNA fragmentation in meningioma subtypes. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997; 23(6):496-506.
184. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21(12):1455-65.
185. Ragel BT, Jensen RL, Couldwell WT. Inflammatory response and meningioma tumorigenesis and the effect of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Neurosurg Focus* 2007; 23(4):E7
186. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G: Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006; 5:1045–1054.
187. Zang KD. Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 93: 207–20.
188. Liu Y, Pang JC, Dong S, Mao B, Poon WS, Ng HK: Aberrant CpG island hypermethylation profile is associated with atypical and anaplastic meningiomas. *Hum Pathol* 2005; 36:416–425.
189. Harada T, Irving RM, Xuereb JH, et al. Molecular genetic investigation of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor gene in sporadic meningioma. *J Neurosurg* 1996; 84: 847–51.

190. Merel P, Hoang-Xuan K, Sanson M, et al. Predominant occurrence of somatic mutations of the NF2 gene in meningiomas and schwannomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13: 211–16.
191. Lomas J, Bello MJ, Arjona D, et al. Genetic and epigenetic alteration of the NF2 gene in sporadic meningiomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 42: 314–19.
192. Ragel BT, Jensen RL. *Molecular Genetics of Meningiomas Neurosurg Focus* 2005; 19(5).
193. Buschges R, Ichimura K, Weber RG, Reifenberger G, Collins VP. Allelic gain and amplification on the long arm of chromosome 17 in anaplastic meningiomas. *Brain Pathol* 2002; 12: 145–53.
194. Ozaki S, Nishizaki T, Ito H, et al. Comparative genomic hybridization analysis of genetic alterations associated with malignant progression of meningioma. *J Neurooncol* 1999; 41:167-174.
195. Jimenez-Lara, A. M., Rey. Et al. Cytogenetics of human meningiomas: an analysis of 125 cases. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1992; 63: 174.
196. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63:275–286.
197. Bello MJ, de Campos JM, Vaquero J, et al. High-resolution analysis of chromosome arm 1p alterations in meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 120: 30–36.
198. Bello MJ, de Campos JM, Kusak ME, et al. Allelic loss at 1p is associated with tumor progression of meningiomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 9: 296–298.
199. Boström J, Mühlbauer A, Reifenberger G. Deletion mapping of the short arm of chromosome 1 identifies a common region of deletion distal to D1S496 in human meningiomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 94:479–485.
200. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J, et al. Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 110:103–110.
201. Leuraud P, Dezamis E, Aguirre-Cruz L, et al. Prognostic value of allelic losses and telomerase activity in meningiomas. *J Neurosurg* 2004; 100:303–309.
202. Mendiola M, Bello MJ, Alonso J, et al. Search for mutations of the hRAD54 gene in sporadic meningiomas with deletion at 1p32. *Mol Carcinog* 1999; 24:300–304.
203. Müller P, Henn W, Niedermayer I, et al. Deletion of chromosome 1p and loss of expression of alkaline phosphatase indicate progression of meningiomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5:3569–3577.
204. Simon M, von Deimling A, Larson JJ, et al. Allelic losses on chromosomes 14, 10, and 1 in atypical and malignant meningiomas: a genetic model of meningioma progression. *Cancer Res* 1995; 55:4696–4701.
205. Simon M, Kokkino AJ, Warnick RE, et al. Role of genomic instability in meningioma progression. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 16:265–269.

206. von Deimling A, Fimmers R, Schmidt MC, et al. Comprehensive allelotype and genetic analysis of 466 human nervous system tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59:544–558.
207. Ribalta T, McCutcheon IE, Aldape KD, Bruner JM, Fuller GN. The mitosis-specific antibody anti-histone-H3 (PHH3) facilitates rapid reliable grading of meningiomas according to WHO 2000 criteria. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1532–36.
208. Shaw RJ, Paez JG, Curto M, et al. The Nf2 tumor suppressor, merlin, functions in Rac-dependent signaling. *Dev Cell* 2001; 1: 63–72.
209. Prives C, Hall PA. The p53 pathway. *J Pathol* 1999; 187: 112–26.
210. Lusa EA, Watson MA, Chicoine MR, et al. Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma. *Cancer Res* 2005; 65: 7121–26.
211. Lekanne Deprez RH, Riegman PH, Groen NA, et al. Cloning and characterization of MN1, a gene from chromosome 22q11, which is disrupted by a balanced translocation in a meningioma. *Oncogene* 1995; 10: 1521-1528,
212. Peyrard M, Fransson I, Xie YG, et al. Characterization of a new member of the human beta-adaptin gene family from chromosome 22q12, a candidate meningioma gene. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1393-1399.
213. Peyrard M, Seroussi E, Sandberg-Nordqvist AC, et al. The human LARGE gene from 22q12.3-q13.1 is a new, distinct member of the glycosyltransferase gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 598-603.
214. Schmitz U, Mueller W, Weber M, et al. INI1 mutations in meningiomas at a potential hotspot in exon 9. *Br J Cancer* 2001; 84: 199-201.
215. Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg* 2003; 99:848–853.
216. Longstreth WT Jr, Phillips LE, Drangsholt M, et al. Dental x-rays and the risk of intracranial meningioma: a population-based case-control study. *Cancer* 2004; 100:1026–1034.
217. Lusa E, Gutmann DH. Meningioma: an update. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:687–692.
218. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW, et al. Chromosome 1p and 14q FISH analysis in clinicopathologic subsets of meningioma: diagnostic and prognostic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:628–636.
219. Lewis TS, Shapiro PS, Ahn NG: Signal transduction through MAP kinase cascades. *Adv Cancer Res* 1998; 74:49–139.
220. Menon AG, Rutter JL, von Sattel JP, et al. Frequent loss of chromosome 14 in atypical and malignant meningioma: identification of a putative ‘tumor progression’ locus. *Oncogene* 1997; 14:611–616.
221. Tse JY, Ng HK, Lau KM, Lo KW, Poon WS, Huang DP. Loss of heterozygosity of chromosome 14q in low- and high-grade meningiomas. *Hum Pathol* 1997; 28:779–785.

222. Maillo A, Orfao A, Sayagues JM, et al. New classification scheme for the prognostic stratification of meningioma on the basis of chromosome 14 abnormalities, patient age, and tumor histopathology. *J Clin Oncol* 2003; 21:3285–3295.
223. Boström J, Meyer-Puttlitz B, Wolter M, et al. Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16(INK4a)), p14(ARF), CDKN2B (p15(INK4b)), and CDKN2C (p18(INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am J Pathol* 2001; 159:661–669.
224. Peters N, Wellenreuther R, Rollbrocker B, et al. Analysis of the PTEN gene in human meningiomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24: 3–8.
225. Wang JL, Zhang ZJ, Hartman M, et al. Detection of TP53 gene mutation in human meningiomas: a study using immunohistochemistry, polymerase chain reaction/single-strand conformation polymorphism and DNA sequencing techniques on paraffin-embedded samples. *Int J Cancer* 1995; 64: 223–28.
226. Hashimoto N, Ichikawa D, Arakawa Y, et al. Frequent deletions of material from chromosome arm 1p in oligodendroglial tumors revealed by double-target fluorescence in situ hybridization and microsatellite analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14: 295–300.
227. Nagasaka T, Gunji M, Hosokai N, et al. FISH 1p/19q deletion/imbalance for molecular subclassification of glioblastoma. *Brain Tumor Pathol* 2007; 24: 1–5.
228. Pfisterer WK, Hank NC, Preul MC, et al. Diagnostic and prognostic significance of genetic regional heterogeneity in meningiomas. *Neuro Oncol* 2000; 6: 290–299.
229. Stock C, Ambros IM, Mann G, et al. Detection of 1p36 deletions in paraffin sections of neuroblastoma tissues. *Genes Chromosomes Cancer* 1993; 6: 1–9.
230. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2707–2714.
231. Van Den Bent M, Carpentier A, Brandes A, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European organisation for research and treatment of cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:2715–2711.
232. Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, et al. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res*. 2001; 7:839–845.
233. Artemis P, Vogazianou, Raymond Chan, L. Magnus Backlund, et al. Distinct patterns of 1p and 19q alterations identify subtypes of human gliomas that have different prognoses. *Neuro-Oncology* 2010; 12(7):664–678.

234. Qu M, Wang YJ, Wu AH, et al. Analysis of surgical treatment strategies of petroclival region tumors. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2010;48(16): 1225-8.
235. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality and quality of life following surgery for intracranial meningiomas: A retrospective study in 257 cases. *J. Neurosurg*. 1984; 60: 52-60.
236. Kılıç T, Peker S, Pamir N. Gama Knife ışın cerrahisi: Tekniği, Endikasyonları, Sonuçları, Sınırları. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2000; 10:119-136.
237. Mann I, Yates PC, Aislie JP. Unusual case of double primary orbital tumor. *British J. Ophthalmology* 1953; 37: 758-762.
238. 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; 5:461-469.
239. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and Psychiatry* 1957; 20:22-39.
240. Kobayashi S, Okudera H, Kyoshima K. Surgical considerations on skull base meningiomas. Sami M (ed), *Skull base surgery, first international skull base congress*. Basel, Karger 1994, 173-174
241. Kleihues P, Cavenee WK: *World Health Organization Classification of Tumours of the Nervous System WHO/IARC*, Lyon-France 2000, pp 176-184.
242. Rezanko T, Kahraman Akkalp A, Unakan M, Akder Sari A. MIB-1 Counting Methods in Meningiomas and Agreement Among Pathologists. *Anal Quant Cytol Histol* 2008; 30:47-52.
243. Ragel BT, Jensen RL. *Molecular Genetics of Meningiomas Neurosurg Focus* 2005; 19(5) .
244. Patrick G. Buckley, Caroline Jarbo, Uwe Menzel, et al. Comprehensive DNA Copy Number Profiling of Meningioma Using a Chromosome 1 Tiling Path Microarray Identifies Novel Candidate Tumor Suppressor Loci *Cancer Res* 2005;65: 2653-2661.
245. Simon M, Boström JP, Hartmann C. Molecular genetics of meningiomas: from basic research to potential clinical applications. *Neurosurgery* 2007; 60(5):787-98.
246. Campbell BA, Jhamb A, Maguire JA, Toyota B, Ma R. Meningiomas in 2009: controversies and future challenges. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(1):73-85.
247. Bekiashev AKh, Korshunov AG, Cherekaev VA. Meningiomas: anatomical pathology and molecular biology *Arkh Patol*. 2007; 69(5):48-54.
248. Scarpelli M, Mazzucchelli R, Colanzi P. Meningioma: the impact of new techniques for the diagnosis and prognosis. *Adv Clin Path*. 1997; 1(2):149-153.
249. Courtay-Cahen C, Platt SR, De Risio L, Starkey MP. Preliminary analysis of genomic abnormalities in canine meningiomas *Vet Comp Oncol*. 2008;

- 6(3):182-92.
250. Aarhus M, Johansen ML, Knappskog PM. Gene expression profiling of meningiomas: current status after a decade of microarray-based transcriptomic studies. *Acta Neurochir* 2011; 153:447–456.
 251. Sulman EP, Dumanski JP, White PS, et al. Identification of a consistent region of allelic loss on 1p32 in meningiomas: correlation with increased morbidity. *Cancer Res* 1998; 58: 3226–3230.
 252. De Vitis LR, Tedde A, Vitelli F, et al. Screening for mutations in the neurofibromatosis type 2 (NF2) gene in sporadic meningiomas. *Hum Genet* 1996; 97:632–637.
 253. Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol* 1995; 146:827–832.
 254. Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, et al. Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet* 1994; 6:180–184.
 255. Watkins D, Rutledge MH, Sarrazin J, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 22 in human gliomas does not inactivate the neurofibromatosis type 2 gene. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 92:73–78
 256. Shoshan Y, Chernova O, Juen SS, et al. Radiation induced meningioma: a distinct molecular genetic pattern? *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59:614–620.
 257. Dumanski JP, Carlbom E, Collins V P, Nordenskjold M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 9275–9279.
 258. Doco-Fenzy M, Cornillet P, Scherpereel B, et al. *Anticancer Res.* 1993;13: 845–850.
 259. Lekanne Deprez RH, Riegman PH, van Drunen E, et al. Cytogenetic, molecular genetic and pathological analyses in 126 meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 224–235.
 260. Rey JA, Bello MJ, de Campos, J.M, et al. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1988; 33:275–290.
 261. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, et al. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg* 2004; 100: 1002-1013.
 262. Perry A, Jenkins RB, Dahl RJ, et al. Cytogenetic analysis of aggressive meningiomas: possible diagnostic and prognostic implications. *Cancer* 1996; 77: 2567-2573.
 263. Cordera S, Bottacchi E, D'Alessandro G, et al. Epidemiology of primary intracranial tumours in NW Italy, a population based study: stable incidence in the last two decades *Journal of Neurology* 2002; 249(3):281-284.
 264. Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: Radiology, surgery, radiotherapy and outcome. *Surg Neurol* 1986; 5:233-42.
 265. Ragel B, Jensen R. Pathophysiology of meningiomas. *Sem Neurosurg* 2003; 14: 169-186.
 266. Ragnarsson G, Eiriksdottir G, Johannsdottir J, et al. Loss of heterozygosity

- at chromosome 1p in different solid human tumours: association with survival. *British Journal of Cancer* 1999; 79: 1468–1474.
267. Caron H, van Sluis P, de Kraker J, et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med.* 1996; 25:225-30.
 268. White PS, Thompson PM, Gotoh T, et al. Definition and characterization of a region of 1p36.3 consistently deleted in neuroblastoma. *Oncogene.* 2005; 24(16):2684-94.
 269. Ishino S, Hashimoto N, Fushiki S, et al. Loss of material from chromosome arm 1p during malignant progression of meningioma revealed by fluorescent in situ hybridization. *Cancer* 1998; 83:360–366.
 270. Leone PE, Bello MJ, de Campos JM, et al. NF2 gene mutations and allelic status of 1p, 14q and 22q in sporadic meningiomas. *Oncogene* 1999; 18:2231–2239.
 271. López-Ginés C, Cerdá-Nicolás M, Gil-Benso R, et al. Loss of 1p in recurrent meningiomas. a comparative study in successive recurrences by cytogenetics and fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet cytogenet.* 2001; 125(2):119-24.
 272. Schneider BF, Shashi V, von Kap-herr C, et al. Loss of chromosomes 22 and 14 in the malignant progression of meningiomas. A comparative study of fluorescence in situ hybridization (FISH) and standard cytogenetic analysis. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 85:101-104.
 273. Ueki K, Wen-Bin C, Narita Y, Asai A, Kirino T. Tight association of loss of merlin expression with loss of heterozygosity at chromosome 22q in sporadic meningiomas. *Cancer Res.* 1999; 59:5995–5998.
 274. Yakut T, Bekar A, Doygun M, et al. Evaluation of relationship between chromosome 22 and p53 gene alterations and the subtype of meningiomas by the interphase-FISH technique. *Teratogenesis Carcinog. Mutagen.* 2002; 22:217–225.
 275. Nagasaka T, Gunji M, Hosokai N, et al. Fluorescent in situ hybridization 1p/19q deletion/imbalance analysis of low-grade and atypical meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50(1):27-32.
 276. Scheck AC, Hendricks W. Molecular biological determinants of meningioma progression and aggressive behavior. *Front Biosci* 2009; 1:390-414.
 277. Tamiolakis D, Papadopoulos N, Lambropoulou M, Kotini A, Simopoulos C. Detection of chromosome 1p deletion using FISH on meningioma touch imprints suggest a region outside chromosome 22 as important in tumor recurrence. *Minerva Med.* 2003; 94(1):51-6.
 278. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW, et al. Chromosome 1p and 14q FISH analysis in clinicopathologic subsets of meningioma: diagnostic and prognostic implications. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60(6):628-36.
 279. Ketter R, Henn W, Niedermayer I, et al. Predictive value of progression-associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. *J Neurosurg* 2001; 95: 601-607.

280. Buckley PG, Jarbo C, Menzel U, et al. Comprehensive DNA copy number profiling of meningioma using a chromosome 1 tiling path microarray identifies novel candidate tumor suppressor loci. *Cancer Res.* 2005; 65(7):2653-61.
281. Schwab M, Praml C, Amler LC. Genomic instability in 1p ad human malignancies. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 16:211–29.
282. Al Saadi A, Latimer F, Madercic M, et al. Cytogenetic studies of human brain tumors and their clinical significance. II. Meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;26: 127-141.
283. Cai DX, James CD, Scheithauer BW, et al. PS6K amplification characterizes a small subset of anaplastic meningiomas. *Am J Clin Pathol* 2001., 115: 213-218.
284. Katsuyama J, Papenhausen PR, Herz F, et al. Chromosome abnormalities in meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22: 63-68.
285. Lekanne Deprez RH, Bianchi AB, Groen NA, et al. Frequent NF2 gene transcript mutations in sporadic meningiomas and vestibular schwannomas. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 1022-1029.
286. Prempre T, Amornmarn R, Faillace WJ, et al. 1;19 translocation in human meningioma. *Cancer* 1993; 71:2306-2311.
287. Schneider BF, Shashi V, von Kap-herr C, et al. Loss of chromosomes 22 and 14 in the malignant progression of meningiomas. A comparative study of fluorescence in situ hybridization (FISH) and standard cytogenetic analysis. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 85:101-104.
288. Vagner Capodano AM, Grisoli F, Gambarelli D, et al. Correlation between cytogenetic and histopathological findings in 75 human meningiomas. *Neurosurgery* 1993; 32:892-900.
289. Barbashina V, Salazar P, Holland EC, Rosenblum MK, Ladanyi M. Allelic losses at 1p36 and 19q13 in gliomas: correlation with histologic classification, definition of a 150-kb minimal deleted region on 1p36, and evaluation of CAMTA1 as a candidate tumor suppressor gene *Clin Cancer Res.* 2005; 11(3):1119-28.
290. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1473–1479.
291. Capper D, Reuss D, Schittenhelm J, et al. Mutation-specific IDH1 antibody differentiates oligodendrogliomas and oligoastrocytomas from other brain tumors with oligodendroglioma-like morphology. *Acta Neuropathol.* 2011; 121(2):241-52.
292. Rosenberg JE, Lisle DK, Burwick JA, et al. Refined deletion mapping of the chromosome 19q glioma tumor suppressor gene to the D19S412-STD interval. *Oncogene.* 1996; 13(11):2483-5.
293. Smith JS, Alderete B, Minn Y, et al. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype *Oncogene.* 1999; 18(28):4144-52.
294. Smith JS, Tachibana I, Lee HK, et al. Mapping of the chromosome 19 q-arm

- glioma tumor suppressor gene using fluorescence in situ hybridization and novel microsatellite markers. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000; 29(1):16-25.
295. Reifenberger G, Louis D. Oligodendroglioma: toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62:111–126.
 296. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, et al. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors show preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 1994; 145:1175–1190.
 297. Gresner SM, Rieske P, Wozniak K, et al. Gliomas: association of histology and molecular genetic analysis of chromosomes 1p, 10q, and 19q. *Acta Neurobiol Exp* 2007; 67:103–112.
 298. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:479–489.
 299. Bello MJ, Vaquero J, De Campos JM, et al. Molecular analysis of chromosome 1 abnormalities in human gliomas reveals frequent loss of 1p in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer* 1994; 57: 172–175.
 300. Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, et al. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:321–328.
 301. Kanner A, Staugitis S, Castilla E, et al. The impact of genotype on outcome in oligodendroglioma: validation of the loss of chromosome arm 1p as an important factor in clinical decision making. *J Neurosurg* 2006; 104:542–550.
 302. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66:9852–9861.
 303. Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 636–645.
 304. Hoang-Xuan K, He J, Huguet S, et al. Molecular heterogeneity of oligodendrogliomas suggests alternative pathways in tumor progression. *Neurology* 2001; 57: 1278–1281.
 305. Grimwood J, Gordon LA, Olsen A, et al. The DNA sequence and biology of human chromosome 19. *Nature*. 2004; 428:529–535.
 306. Kolomietz E, Meyn MS, Pandita A, Squire JA. The role of Alu repeat clusters as mediators of recurrent chromosomal aberrations in tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 35:97–112.
 307. Schwab M, Praml C, Amler LC. Genomic instability in 1p and human malignancies. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 16:211–29.