



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**

PATOLOJİ KLİNİĞİ

**MENİNGİOMLARDA KÖK HÜCRE BELİRTEÇLERİNİN
(CD133, CD44, OCT4) KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Seda Mazmanoğlu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dilek Yavuzer

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2020



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**

PATOLOJİ KLİNİĞİ

**MENİNGİOMLARDA KÖK HÜCRE BELİRTEÇLERİNİN
(CD133, CD44, OCT4) KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Seda Mazmanoğlu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dilek Yavuzer

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca beni benden çok düşünen, BOARD sınavına dahi beni elleriyle kaydeden, gerek mikroskop başında gerekse hayata dair bilgi ve tecrübesi ile yoluma ışık tutan, oluşturduğu eğitim ortamı sayesinde donanımlı bir uzman olmamı sağlayan, her zaman O'nun öğrencisi olmaktan gurur duyacağım çok değerli hocam Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık'a,

Hem tez sürecimde, hem asistanlık eğitimim boyunca her türlü soruma geçgündüz demeden sabır ve içtenlikle cevap veren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda beni yüreklendirip yüreğime su serpen tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Dilek Yavuzer'e,

Akılcı çözüm önerileriyle, pozitif enerjisiyle, bilgi ve görgüsüyle her daim hayranlık duyduğum hocam Prof. Dr. Aylin Ege Gül'e,

Ne zaman neye ihtiyaç duysam arkamda var olduğunu bildiğim, dünyanın en vefalı ve yardımsever insanı biricik Doç. Dr. Sevinç Hallaç Keser'e,

Bilgisiyle, duruşuyla, fikirleriyle bana örnek olan, beni anlayan, zarif ve tatlı uzmanlarım Dr. Dilek Ece ve Dr. Şermin Kökten'e,

Gerek makroskopide, gerek mikroskop başında benimle her türlü bilgi ve deneyimini paylaşan, bu noktaya gelebilmem için emek harcayan uzmanlarım Dr. Murat Erkan, Dr. Sibel Kayahan, Dr. Kayhan Başak, Dr. Şükran Kayıpmaz, Dr. Deniz Çelik, Dr. Gonca Gül Geçmen, Dr. Esmehan Pehlivan ve Dr. Didem Doğan'a,

Her gün işe keyifle gelmemi sağlayan, her zaman desteklerini ve yardımlarını yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Fatma Çakmak Kazancı, Dr. Begüm Başlı Ersoy, Dr. Özge Hande Güneş, Dr. Özgül Özdemir, Dr. Hakan Öztürkçü, Dr. Şule Sağlam Arda, Dr. Merve Çaputçu, Dr. Yağız İnallı ve Dr. Gizem Kat Anıl'a

Tez vakalarının kesitinde ve boyamasında emekleri olan Nimet Yeşilbaş ve Senem Elif Arpa başta olmak üzere asistanlık hayatım boyunca her türlü sorunumu çözmemde yardımcı olan tüm Patoloji Bölümü çalışanlarına,

Ömür boyu destekçim olan, aldığım kararların hep arkasında durup, her daim bana güvenen, beni bu noktalara taşıyan canım annem, babam ve abime,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Seda Mazmanoğlu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	50
ÖZGEÇMİŞ	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BTKH	: Beyin tümörü kök hücreleri
CD133	: Cluster of differentiation-133
CD24	: Cluster of differentiation-24
CD34	: Cluster of differentiation-34
CD38	: Cluster of differentiation-38
CD44	: Cluster of differentiation-44
CDKN2A	: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
C-MYC	: Cellular myelocytomatosis oncogene
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EANO	: European Association of Neuro-Oncology
EDTA	: Etilen diamin tetraasetik asit
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
EMA	: Epithelial membrane antigen
ESA	: The excretory-secretory antigen
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
H&E	: Hematoksilen & Eozin
İHK	: İmmünohistokimya
iPSC	: İndüklenmiş pluripotent kök hücreler
KKH	: Kanser kök hücre
KLF4	: Kruppel-like factor 4
MgSC	: Meningiom sphere cells
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NANOG	: Nanog Homeobox
NCSS	: Number cruncher statistical system
NF2	: Neurofibromatosis type II
OCT4	: Octamer-binding transcription factor 4
PAS	: Periodic acid-Schiff
PCR	: Polymerase chain reaction
PDGFR	: Platelet-derived growth factor receptor
PR	: Progesteron reseptör

SMARCE1 : SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily

SOX2 : SRY-Box Transcription Factor

TERT : Telomerase Reverse Transcriptase

TRAF7 : TNF Receptor Associated Factor 7

VEGFR : Vascular endothelial growth factor



TABLO LİSTESİ

Tablo-1: DSÖ 2016 Meningiom Sınıflaması.....	10
Tablo-2: Yaş, cinsiyet, histolojik derece ve tümör lokalizasyonu dağılımları	25
Tablo-3: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyon durumu.....	27
Tablo-4: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile yaş ilişkisi	29
Tablo-5: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile cinsiyet ilişkisi	30
Tablo-6: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile lokalizasyon ilişkisi	31
Tablo-7: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile histolojik derece ilişkisi....	32
Tablo-8: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile Ki67 proliferasyon indeksleri ilişkisi	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Lobül ve girdap benzeri yapılar oluşturan neoplastik meningotelyal hücreler, psammom cisimcikleri (H&E, x400)	8
Şekil-2: Dura ile düzgün bir şekilde kendini sınırlayan meningiom (H&E, x100).....	9
Şekil-3: Meningotelyal meningiom(H&E, x100).....	11
Şekil-4: Fibröz meningiom (H&E, x100).....	11
Şekil-5: Transizyonel meningiom (H&E, x100)	12
Şekil-6: Psammomatöz meningiom (H&E, x100)	12
Şekil-7: Mikrokistik ve anjiomatöz meningiom (H&E, x100).....	13
Şekil-8: Kemik invazyonu olan bir meningiom olgusu (H&E, x40)	14
Şekil-9: Kordoid meningiom (H&E, x200).....	15
Şekil-10: Şeffaf hücreli meningiom (H&E, x400)	16
Şekil-11: Atipik meningiomda “sheet-like”patern ve artmış sellülarite (H&E, x100) ..	16
Şekil-12: Atipik meningiomda artmış mitotik aktivite (H&E, x400)	17
Şekil-13: Tümör nekrozu (H&E, x200)	17
Şekil-14: Rabdoid meningiom (H&E, x400)	18
Şekil-15: Anaplastik meningiom (H&E, x200).....	19
Şekil-16: CD133 ekspresyonları; pozitif olarak değerlendirilen boyanmalar (İHK x200)	23
Şekil-17: Membranöz CD44 ekspresyonları; a-zayıf ekspresyon, b-orta şiddette ekspresyon, c-kuvvetli ekspresyon (İHK x200).....	23
Şekil-18: Nükleer ve/veya sitoplazmik OCT4 ekspresyonları; a-zayıf ekspresyon, b-orta şiddette ekspresyon, c-kuvvetli ekspresyon (İHK x200).....	23
Şekil-19: Olguların cinsiyetlere göre dağılımı	25
Şekil-20: Olguların lokalizasyonlara göre dağılımı	26
Şekil-21: Olguların tümör histolojik derecesine (grade) göre dağılımı	26
Şekil-22: Kanser kök hücre belirteçlerinden CD133’ün dağılımı.....	27
Şekil-23: OCT4ve CD44 ile tümör hücrelerinin boyanma yüzdesi	28
Şekil-24: OCT4 ve CD44 ile tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğu	28
Şekil-25: CD44 boyanma yüzdesine göre Ki67 proliferasyon indeks dağılımı.....	34

ÖZET

Amaç: Kanser kök hücreleri birçok kanserin öncüsü olduğu düşünülen ve kemoterapi direnci, rekürrens, metastaz gibi kötü prognoz kriterleriyle ilişkilendirilen hücrelerdir. Birçok kanser tipine spesifik kök hücre belirteçleri bulunmakla birlikte sık nükslerle seyreden meningiomlarda bu belirteçlerin ekspresyonu ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada amacımız; kök hücre belirteçlerinden CD133, CD44 ve OCT4'ün meningiomlardaki ekspresyonunu inceleyip bu ekspresyonun tümörün derecesi, Ki67 proliferatif indeksi ve hastaların klinik özellikleri ile ilişkisini araştırarak bu belirteçlerin meningiomlarda prognostik bir önemi olup olamayacağına katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü arşivinden 198 meningiom vakası değerlendirmeye alınmış, tüm vakalara immünohistokimyasal olarak CD133, CD44 ve OCT4 boyaları uygulanmış, ekspresyon yaygınlığı ve yoğunluğu değerlendirilmiştir. Ayrıca olguların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyon bilgileri ile tümörlerin histolojik derecesi ve Ki67 proliferasyon indeksleri kaydedilmiş ve bu parametrelerin her bir belirteç ile ilişkisi ayrı ayrı araştırılmıştır.

Bulgular: Olguların %88,4'ü CD44 ile, %90,4'ü OCT4 ile, %6,6'sı CD133 ile ekspresyon göstermiştir. CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığının %75'in üzerinde olduğu olgularda supratentorial lokalizasyonun baskınlığı; %0-5 olduğu olgularda ise supratentorial yerleşimin az görüldüğü saptanmıştır ($p<0,01$). CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı %0-5 olan grupta Ki67 proliferasyon indeksleri %25-75 ve %75'in üzerinde olan gruplara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,025$, $p=0,046$; $p<0,05$). OCT4'ün tümör hücrelerindeki boyanma yoğunluğu ile yaş dağılımı arasında anlamlı farklılığın mevcut olduğu, yaş arttıkça boyanma yoğunluğunun azaldığı saptanmıştır ($p=0,043$; $p<0,05$). OCT4'ün tümör hücrelerinde boyanma yoğunluğunun orta şiddette olduğu grupta erkek cinsiyet baskınlığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuçlar: Meningiomlardaki CD44 ekspresyonu ve Ki67 proliferasyon indeksleri arasında saptanan anlamlı ilişki ile CD44'ün agresiflik belirteci olarak kullanımında iyi bir aday olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca OCT4 ile orta

şiddette ekspresyon gösteren grupta erkek cinsiyet baskınlığının olması, meningiomlarda kötü prognostik faktörlerden biri olan erkek cinsiyetin bu belirteç ile ilişkisinin anlamlı olabileceğini göstermiştir. CD44 ve OCT4'ün olguların büyük çoğunluğunda eksprese edilmesi ile bu belirteçlerin meningiomlarda kullanılabilecek prognostik kök hücre belirteçleri olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: kök hücre, meningiom, CD133, CD44, OCT4, Ki67, histolojik derece



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF STEM CELL MARKERS (CD133, CD44, OCT4) WITH CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN MENINGIOMAS

Aim: Cancer stem cells are thought to be the precursors of many cancers and associated with poor prognosis criteria such as chemotherapy resistance, recurrence, and metastasis. Although there are specific stem cell markers for many cancer types, studies on the expression of these markers in meningiomas with frequent recurrences are limited. Our aim in this study; to contribute to whether these markers can have a prognostic significance in meningiomas by examining the expression of CD133, CD44 and OCT4, which are the stem cell markers, in meningiomas and investigating the relationship between this expression and the degree of tumor, Ki67 proliferative index and clinical characteristics of the patients.

Materials and Methods: 198 meningioma cases were evaluated from the archives of University of Health Sciences Dr. Lutfi Kirdar Kartal City Hospital Medical Pathology Department, CD133, CD44 and OCT4 immunohistochemical stains were applied and evaluated. In addition, age, gender, tumor localization information, histological grade of the tumors and Ki67 proliferation indices were recorded.

Results: 88,4% of the cases were expressed by CD44, 90,4% by OCT4, and 6,6% by CD133. The predominance of supratentorial localization in cases where the staining prevalence of CD44 in tumor cells is over 75%; supratentorial location was less common in cases with 0-5% ($p < 0.01$). The prevalence of CD44 staining in tumor cells was found to be significantly lower in the group with 0-5% Ki67 proliferation indexes compared to the groups with 25-75% and above 75%. (respectively; $p = 0.025$, $p = 0.046$; $p < 0.05$). It has been found that there is a significant difference between the staining intensity of OCT4 in tumor cells and the age distribution, and the staining intensity decreases as the age increases ($p=0.043$; $p<0.05$). Male gender predominance was found in the group where the intensity of OCT4 staining in tumor cells was moderate ($p<0.05$).

Conclusion: With the significant relationship determined between CD44 expression and Ki67 proliferation indices in meningiomas, it was concluded that CD44 could be a good candidate for use as an aggressiveness marker. With the expression of CD44 and OCT4 in the majority of the cases, it was thought that these markers could be stem cell markers that can be used in meningiomas. In addition, the presence of male gender predominance in the group showing moderate expression by OCT4 showed that the relationship of male gender, which is one of the poor prognostic factors in meningiomas, with this marker may be significant.

Keywords: stem cell, meningioma, CD133, CD44, OCT4, Ki67, histological grade

GİRİŞ VE AMAÇ

Meningiomlar dura ile bağlantılı, araknoid meningotelyal hücrelerden köken alan santral sinir sistemi tümörleridir(1). Tüm beyin tümörlerinin %36'sını oluşturan ve erişkinlerde en sık görülen beyin tümörüdür(2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün "Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması"na göre meningiomlar histopatolojik olarak 3 dereceye ayrılmaktadır. Tümörlerin derecesi rekürrensi tahmin etmek için en faydalı morfolojik kriterdir. Rekürrens oranları benign (Derece I) meningiomlar için yaklaşık %7-25, atipik (Derece II) meningiomlar için %29-52, anaplastik (Derece III) meningiomlar için %50-94'tür(3).

Meningiomların tedavisi, cerrahi ve radyoterapi ya da radyoterapi olmaksızın tümör rezeksiyonudur. Bununla birlikte, tedaviye yönelik hiçbir kemoterapi rejimi oluşturulamamıştır(4,5). Bu nedenle, özellikle nüks oranları fazla olan yüksek dereceli meningiomların yönetimi için yeni terapötik stratejilere acilen ihtiyaç vardır.

Kanser kök hücre (KKH) terimi, kendini yenileyen, pluripotent ve tümör başlatıcı özellikleri ile bilinen sınırlı bir tümör hücre alt grubunu temsil eder(6). KKH'lerin birçok kanserin öncüsü olduğu düşünülmekte olup kemoterapiye karşı direnç, rekürrens veya metastaz gelişimi gibi kötü prognoz kriterleriyle ilişkilendirilmiş ve bu hücrelerin birçok kanserin tedavisinde önemli bir hedef noktası olabileceği bildirilmiştir. Mide, meme ve kolorektal kanserlerde KKH'leri hedefleyen klinik çalışmalar devam etmektedir(7). Bazı kanser tiplerinde KKH belirteçleri (CD133, CD34, CD38, CD44, CD24, ESA) gösterilmiş olmakla birlikte meningiomlardaki KKH'leri henüz net anlaşılamamış ancak aday olarak CD133, nestin, OCT4, SOX2, NANOG, c-Myc ve KLF4 gibi birkaç molekül bildirilmiştir(8-12).

CD133, tümöröenez, metastaz, kemoterapi-radyoterapi direnci ve anti-apoptozda anahtar rol oynayan bir transmembran proteinidir(13). Birçok kanser tipinde olduğu gibi meningiomlardaki kök hücreler tarafından da eksprese edildiği gösterilmiştir(14,15,16). Bazı çalışmalarda, agresif meningiomlarda daha yüksek seviyelerde CD133 ekspresyonu saptanmış, bu ekspresyonun tümör histolojik derecesi veya sağkalımı ile korelasyonu araştırılmıştır(17,18,19).

CD44 migrasyon, diferansiasyon, motilite gibi hücrenin yaşamını devam ettirebilmesini sağlayan birçok süreçte görevli, glikoprotein yapıda bir hücre yüzey

reseptörüdür(20,21). Tümör invazyonu ve metastaz ile ilişkili bir KKH yüzey belirteci olduğu düşünülüp meningiomlar da dahil olmak üzere birçok tümör tipinde çalışılmıştır(22). CD44 ekspresyonu ile tümör histolojik derecesi ve hastaların sağkalımı arasındaki ilişki yanı sıra CD44 belirtecinin prognostik önemini araştıran çalışmalar mevcuttur(17,23,24).

OCT4 “DNA bağlayıcı protein” ailesine ait bir transkripsiyon faktör proteindir. Embriyogenezde görevli olduğu gibi tümörögenез, tümör metastaz ve rekürrensinde de anahtar rol oynar(25,26). Glial tümörlerde derece ve sağkalım ile OCT4 ekspresyonu ilişkisi araştırılmıştır(27,28). Meningiomlardaki varlığına yönelik çalışma sayısı oldukça az olmasına rağmen iyi bir aday olabileceği düşünülmektedir(12).

Ki67 antijeni hücre siklusunun sadece aktif proliferasyon fazında eksprese edilir. Ki67 proliferasyon indeksleri meningiomların davranışını tahmin etmek için kullanılmaktadır(29).

Meningiomların nükslerinin sık olması, radyoterapiye direnç ve agresif davranış gibi özellikleri nedeniyle, çalışmamızda KKH’lerinin meningiomlardaki varlığını ve bu hücrelerin prognostik parametrelerle ilişkisi olup olmadığını araştırmak istedik. Bu amaca yönelik CD133, CD44 ve OCT4’ün meningiomlardaki ekspresyonunu ve bu ekspresyonun tümörün derecesi, Ki67 proliferatif indeksi ve hastaların klinik özellikleri ile ilişkisini araştıracağız. Bu belirteçlerin ekspresyonunun prognostik bir önemi olup olmadığına ve meningiomlara spesifik KKH belirteci olarak kullanılabilirliğine katkıda bulunacağız. Ayrıca kısıtlı tedavi seçeneğine sahip meningiomlar için, son zamanlarda araştırmalar ile aydınlatılmaya çalışılan, KKH’leri hedefleyen farmakoterapi seçeneğine de dikkat çekeceğiz.

GENEL BİLGİLER

MENİNKS ANATOMİ, EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

Meninks Anatomisi

Santral sinir sistemi dışta kranial kemikler ve kolumna vertebralis, içte meninks tabakası tarafından çevrelenmektedir. Meninks; dıştan içe dura mater, araknoid mater ve pia mater tabakalarından oluşmaktadır.

Dura mater kranial ve spinal olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kranial bölüm lamina eksterna ve lamina interna olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Spinal bölümde lamina interna kaudale kadar uzanırken, lamina eksterna vertebral periostiumu oluşturur. Kranial bölümde internal ve eksternal tabakalar yer yer birbirlerinden ayrılarak beyin venöz sinüslerini oluşturur. Ayrıca lamina interna falks serebri, falks serebelli, tentoryum serebelli ve diyafragma sella denilen uzantılar yaparak kraniyal kavitede beynin stabilizasyonunu sağlar. Dura mater spinal kanalda sakral 2. Vertebradan itibaren ligamentum koksigeum adını alarak koksikse kadar uzanır. Dura mater ile periost arasındaki epidural aralık, yağ dokusu, gevşek bağ dokusu ve plexus venozus vertebralis içerir(30).

Araknoid tabaka dura mater ile birlikte 2. Sakral vertebra seviyesinde sonlanır. Sinüs sagittalis superior civarında dura materin lamina internasını delerek ‘granulationes arachnoidea’ denilen uzantılar oluşturur. Bunların içerisinde ‘araknoid villi’ isimli beyin omurilik sıvısının subaraknoid aralıktan venöz sisteme dönüşünü sağlayan yapılar bulunur. Araknoid ile pia mater arasında subaraknoid aralık bulunur. Beyin sapı ve beynin alt yüzünde sisterna denilen boşluklar bulunur ki bunlar hem birbirleriyle hem de subaraknoid aralık ile bağlantılıdır(30).

Pia mater en içteki tabaka olup lamina interna ve lamina eksternadan meydana gelir. Lamina eksterna spinal bölgede ligamentum dentikulatı oluşturarak araknoid mater ile dura matere yapışır. Spinal kanalda medulla spinalisin stabilizasyonunu sağlar(30).

Meninks Embriyolojisi

Meninksler telensefalon, beyin sapı etrafındaki sefalik mezoderm ve spinal korddaki somatik mezodermden kaynaklanmaktadır(31). Embriyolojik olarak beyin ve spinal korddaki meninks oluşumu farklılıklar göstermektedir. Mezenkim ve nöral krestten beyin meninksleri gelişirken, paraaksiyel mezenkimden spinal kord meninksi

gelişir. Beyin meninks oluşumu postovulatuvar 24-33. günler arasında, spinal meninks ise 26-37. günler arasında gerçekleşir. Postovulatuvar 32. günde beyinde subaraknoid aralık oluşurken spinal kordda bu aralık 49. günde meydana gelir(32,33). Doğum öncesi araknoid villuslar bulunmazken, doğumdan sonra yaşla birlikte sayısı artar(34).

Meninks Histolojisi

Meninksler dıştan içe dura mater, araknoid mater ve pia mater olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Dura materi periosteal ve meningeal tabakalar meydana getirir. Periosteal tabakada osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar ve kollajen lifler bulunurken; meningeal tabakada kan damarları ve yine kollajen lifler izlenir(35).

Araknoid tabakanın iki bileşeni vardır. Dura matere komşu olan bileşeni, yüzeyi tek katlı yassı epitelle örtülü, kan damarı içermeyen bağ dokusundan oluşur. Bazı yerlerde dura materi delip geçer, bu tabakadaki venöz sistemde kıvrımlar oluşturarak sonlanır. ‘Araknoid villi’ isimli bu yapılar beyin omurilik sıvısını venöz sinüslerdeki kana geri çekmekle görevlidir. Pia mater ile arasında trabekül sistemi mevcuttur. Trabekül arası boşluklarda beyin omurilik sıvısı bulunur. Araknoid altı mesafe beyin ventrikülleri ile bağlantılıdır(35).

Pia mater kan damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusudur. Beyin ve spinal kordun yüzeyini örterek, burada bulunan kan damarları etrafındaki bağ doku ile devamlılık gösterir(36,37).

MENİNGİOMLAR

Meningiomlar araknoid meningotelyal hücrelerden köken alan ve genellikle dura ile bağlantılı santral sinir sistemi tümörleridir. Beynin dış yüzünde bulunabilecekleri gibi ventriküler sistem içinde de gelişebilirler(1).

Epidemiyoloji

Meningiomlar yetişkinlerde en sık rastlanan beyin tümörü olup tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %36’sını oluşturur. Bir insanda yaşam boyu meningiom gelişme riski yaklaşık %1’dir. Bu risk yaş ile birlikte artmaktadır(2,3).Yıllık insidans kadınlarda yüz binde 10.5 iken erkeklerde4.8’dir. Kadın/erkek oranı 35-44 yaş aralığında, menopoz öncesi dönemde, en yüksektir (3,15:1) (38). Yaş ile meningiom prognozu arasında

anlamlı bir ilişki kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bazı çalışmalar genç hastalarda prognozun daha kötü olduğunu gösterse de(39) yaşın prognostik öneminin tam olarak aydınlatılamadığına ilişkin çalışmalar da mevcuttur(40).

Etyoloji

Meningiom için kanıtlanmış tek çevresel risk faktörü iyonizan radyasyondur. Çocuk yaşta radyasyona maruz kalmak, erişkinlerin maruziyetine kıyasla daha fazla risk taşımaktadır(3). Yine birçok meningiom, progesteron reseptörü eksprese ettiği için gebelik esnasında hızlı bir şekilde büyüebilmektedir(1,41). Egzojen hormon kullanımı, yüksek vücut kitle indeksi ve sigara içicisi olmanın riski hafif derecede arttırdığı gösterilmiştir(42).

Meningiomlarda en sık görülen genetik değişiklikler 22. kromozomun uzunkolundaki (22q) mutasyonlardır(1). Bu alan aynı zamanda 22q12 bölgesine lokalize *NF2* genini içermektedir. Özellikle Tip 2 Nörofibromatozis hastaları olmak üzere bu mutasyonu taşıyan hastaların %5-15 kadarında multipl meningioma gelişmektedir(41,43). Sporadik meningioma'nın yaklaşık %60'ında *NF2* mutasyonu saptanmaktadır. DSÖ derece II ve DSÖ derece III meningioma'larda ise bu oran %70'e çıkmaktadır(44,45). Meningioma'larda en sık görülen ikinci mutasyon (%8-24) olan "TNF Receptor Associated Factor 7 (*TRAF7*)" mutasyonu sekretuar meningioma'nın %93-100'ünde *KLF4* mutasyonu ile beraber bulunmaktadır(46). Şeffaf hücreli meningioma ise *SMARCE1* mutasyonunun sebep olduğu ortaya konmuştur(47). Anaplastik meningioma'larda, *CDKN2A* genini de içeren 9p21 bölgesindeki delesyonlar sık görülmekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir(48). "Telomerase Reverse Transcriptase (*TERT*)" promotor mutasyonlarının telomerez aktivitesini artırarak tümör derecesinden bağımsız olarak kötü prognoza neden olduğu gösterilmiştir(49).

Klinik Özellikler

Meningioma'lar genellikle yavaş büyüyen, nodüler görünümlü ve basıya bağlı nörolojik semptomlar ile klinik bulgu veren neoplazilerdir. Baş ağrısı ve nöbet en sık görülen semptomlardır(3,41). Kranium dışı metastazlar çok nadir olup genellikle derece III meningioma'larda görülür(3).

Lokalizasyon

İntrakranial, spinal veya orbita yerleşimli olabilirler. Daha az sıklıkta intraventriküler ve epidural yerleşim izlenebilir. Akciğer gibi, santral sinir sistemi dışında gelişen, nadir örnekler de rapor edilmiştir. İntrakranial yerleşim alanları sıklık sırasına göre hemisferlerin dış yüzü (konveksiyal bölge), parasagittal bölge (falks ve venöz sinüsler), olfaktör çentikler, sfenoid çıkıntılar ,para/suprasellar bölge, optik sinir kılıfı, petroz çıkıntılar, tentorium ve posterior fossadır. Spinal meningiomların çoğu torasik bölge yerleşimlidir. Bazı bölgelerde (özellikle sfenoid kanat), meningiomlar nodüler düzgün sınırlı kitleler yapmak yerine “en plaque” büyüme paterni ismi verilen ve dura boyunca yayılan düz-diffüz büyüme paterni gösterebilir(3).

Radyoloji

Meningiomlar “Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)”de izodens kontrast tutan dural tabanlı kitleler şeklinde ortaya çıkar. Karakteristik görüntüleme bulgusukitlenin dural tabanında reaktif fibrovasküler dokunun oluşturduğu “dural kuyruk (dural tail)”tur(3). Peritümöral beyin ödemi nadirdir. Özellikle yüksek dereceli grupta ve bazı histolojik alt tiplerde (sekretuar, anjiomatöz, mikrokistik ve lenfositten zengin) belirgin olabilir(50). Çevre yapılara invazyon daha çok yüksek dereceli meningiomlara ait bir özellik olmakla birlikte benign meningiomlar bile sıklıkla çevre anatomik yapılara (özellikle dura) invazyon gösterebilir(3).

Tedavi

Rastlantısal olarak tespit edilen ve klinik olarak semptom oluşturmeyen küçük boyutlu meningiomlar takip altında tutulabilmektedir(41,51). Kitle etkisi nedeniyle semptomlara yol açan formlar için primer tedavi cerrahidir. Hastanın cerrahi tedaviye uygunsuzluğu (yaş, komorbidite vs.) veya tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak total rezeksiyon yapılamaması durumunda; ve/veya yüksek dereceli tümörlerde; radyoterapi uygulamaları devreye girmektedir. Tedavi seçenekleri ve endikasyonlarına aşağıda kısaca değinilmiştir.

1. Cerrahi: Meningiomlarda primer tedavi seçeneği cerrahidir. Yapılan rezeksiyona, işlemi yapan cerrah tarafından “Simpson” cerrahi evresi verilir. Bu

evreleme sistemi 1957 yılında Donald Simpson tarafından tanımlanmıştır(52) ve rekürrens riski açısından önemli bir prognostik faktördür(51,52).

2. Radyoterapi: Cerrahi uygulanamayan durumlar, subtotalçıkarılmış tümörler, yüksek dereceli tümörler (Grade II-III) ve primercerrahi sonrası nüks etmiş tümörler için radyoterapi uygulamaları yapılabilmektedir(41,51).

- a. Stereotaktik radyocerrahi
- b. Fraksiyone stereotaktik radyoterapi
- c. Yoğunluk ayarlı radyoterapi

3. Farmakoterapi: Meningiomlar için standart bir farmakoterapi olmamakla birlikte bazı kemoterapötikler (hidroksiüre, siklofosamid-doksorubisin- vinkristin), immünmodülatörler (interferon alfa), progesteron reseptör inhibitörleri (mifepriston), somatostatin analogları (okreotid), “platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)” inhibitörleri (imatinib), “epidermal growth factor receptor (EGFR)” inhibitörleri (erlotinib), “vascular endothelial growth factor (VEGFR)” inhibitörleri (bevacizumab) cerrahi ve radyoterapiye dirençli olgularda denenmektedir(41,51,53,54). “European Association of Neuro-Oncology (EANO)”nin hazırladığı meningiom tanı ve tedavi kılavuzuna göre farmakoterapi tüm derecelerde deneysel düzeyde olup ancak cerrahi ya da radyoterapidenden fayda görmeyen hastalar için düşünülmelidir. Bu tedavi seçenekleri içinde en çok ümit vadedenleri “bevacizumab” gibi anti-anjiogenik özellik taşıyan ilaçlardır(51,53).

Takip

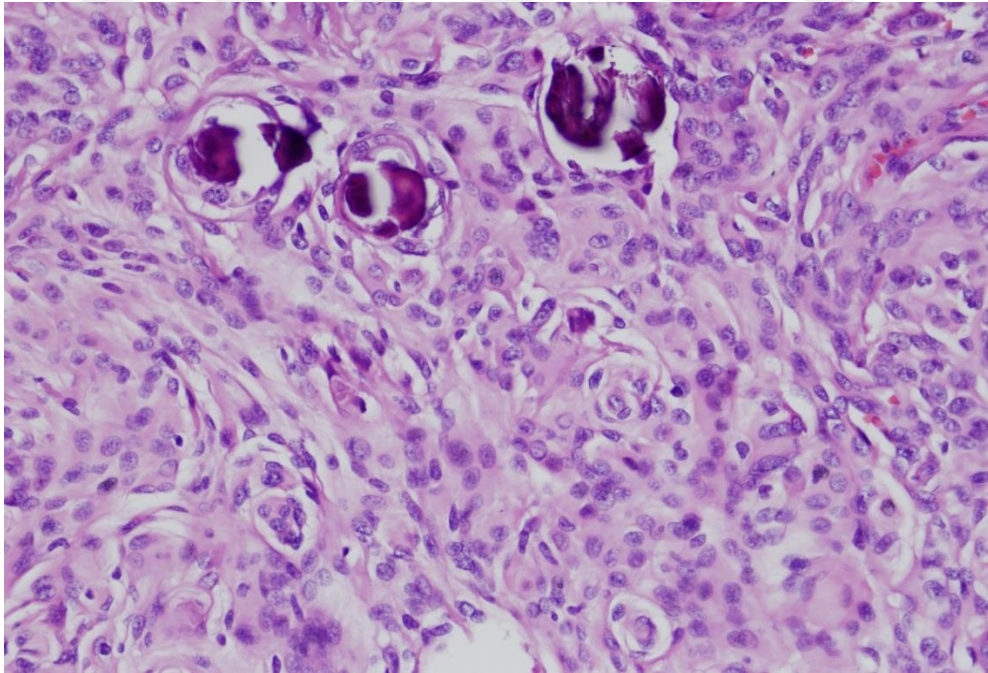
Cerrahi sonrası takip protokolleri, özellikle Grade I tümörler için, tümöre total eksizyon uygulanıp uygulanamamasına göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle cerrahiden 48 saat veya 3 ay sonra, yapılan cerrahi işlemin radyolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir(51). Tamamen rezeke edilmiş Grade I meningiomların %19’unun 20 yıl içinde nüks ettiği bildirilmiştir(55). Bu olgular için önerilen takip protokolü 5 yıl boyunca yılda bir kez, bundan sonra da iki yılda bir MRG kontrolüdür. Total olarak çıkarılamayan vakalar için bu sıklık ilk yıl 6 ayda bir, daha sonra da yıllık MRG kontrolüdür(51).

Grade II meningiomların 5 yıllık rekürrens veya progresyon oranları total rezeksiyonlar için %30'a, subtotal rezeksiyonlar için ise %40'a ulaşabilmektedir. Ortanca (median) yaşam süreleri 11-19 yıldır(56). Grade II meningiomlar için ilk 5 yıl 6 ayda bir, daha sonra da yıllık MRG kontrolü önerilmektedir(51).

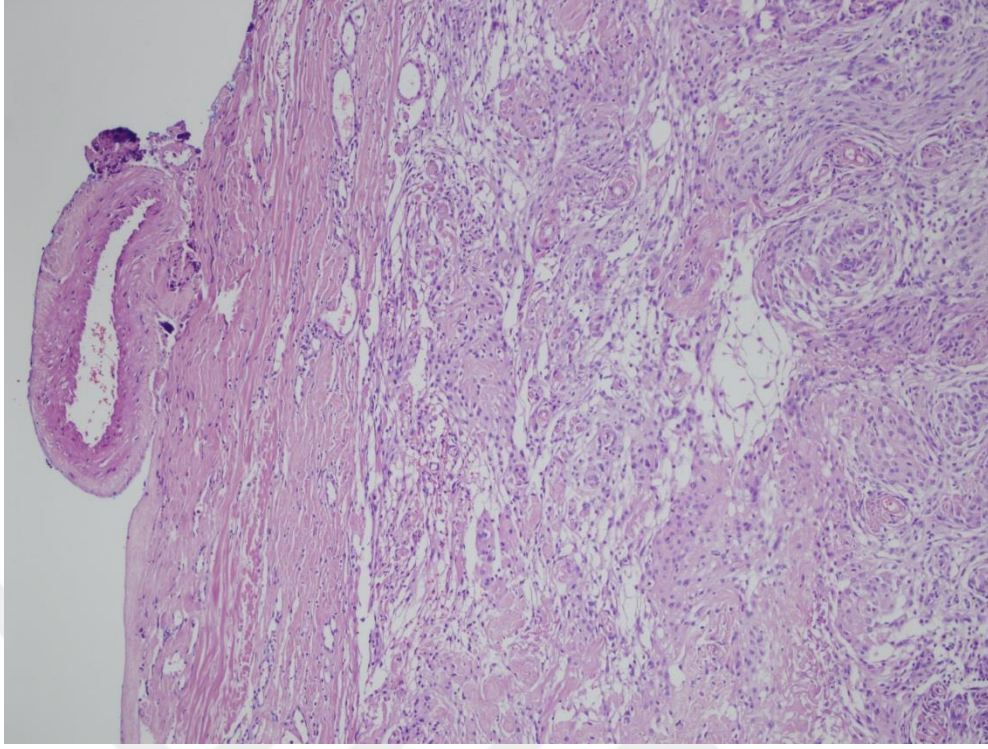
Grade III meningiomların 5 yıllık rekürrens oranları ise %55 kadardır. Agresif seyir gösteren bu tümörlerin 5 yıllık sağ kalım oranları %30'a kadar düşebilmektedir. Ortanca yaşam süresi 2-7 yıldır(56). Önerilen takip sıklığı 3-6 aydır(51). Bu nedenle, yüksek dereceli meningiomların yönetimi için yeni terapötik stratejilere acilen ihtiyaç vardır.

MENİNGİOMLARDA DSÖ SINIFLAMASI VE DERECELENDİRMESİ

Meningiomlar histolojik olarak kollajenöz septa ile çevrili lobüller ve girdap benzeri yapılar oluşturan, psammom cisimcikleri içerebilen (Şekil-1), farklı morfolojik görünümlere sahip tümörlerdir. Tümörün dura ile ilişkisi iyi örneklenmiş kesitlerde gösterilebilir (Şekil-2).



Şekil 1: Lobül ve girdap benzeri yapılar oluşturan neoplastik meningotelyal hücreler, psammom cisimcikleri (H&E, x400)



Şekil 2: Dura ile düzgün bir şekilde kendini sınırlayan meningiom (H&E, x100)

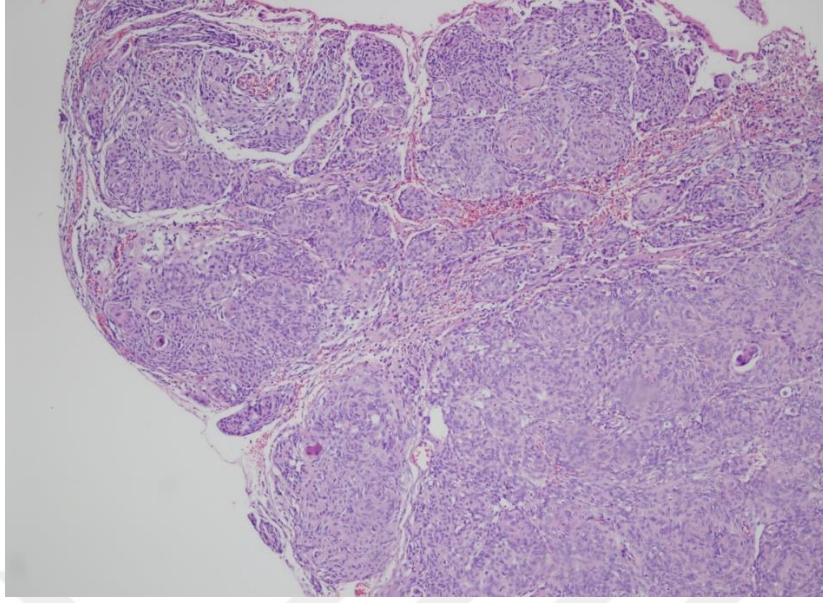
DSÖ, meningiomları belli başlı kriterlere göre üç dereceye (Grade I, II ve III) ayırmaktadır. Bunların büyük çoğunluğu Grade I (benign) tümörlerdir. Bazı özel histolojik alt tipler ya da bazı morfolojik parametrelerin spesifik kombinasyonlarını içeren meningiomlar kötü klinik gidişli olup histolojik olarak Grade II ve Grade III meningiomları oluştururlar(3). Bunlar sırasıyla tüm meningiomların %20-25 ve %1-6 kadardır(57,58). DSÖ'nün 2016 meningiom sınıflaması Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 : DSÖ 2016 Meningiom Sınıflaması

Alt Tip	Tanı Kriteri	Grade
Meningotelyal	Morfolojik	I
Fibröz (Fibroblastik)	Morfolojik	I
Transizyonel (Mikst)	Morfolojik	I
Psammomatöz	Morfolojik	I
Anjiomatöz	Morfolojik	I
Mikrokistik	Morfolojik	I
Sekretuar	Morfolojik	I
Lenfoplazmasitten zengin	Morfolojik	I
Metaplastik	Morfolojik	I
Kordoid	Morfolojik	II
Şeffaf Hücreli	Morfolojik	II
Atipik	• 4-19 mitoz/10 BBA ve/veya • Beyin invazyonu ve/veya • Şu özelliklerden en az üç tanesi: Sellülarite artışı, küçük hücreli değişiklik, belirgin nükleol, “sheet-like” (paternsiz)morfoloji, nekroz.	II
Papiller	Morfolojik	III
Rabdoid	Morfolojik	III
Anaplastik	• ≥ 20 mitoz/10 BBA ve/veya • Malign sitolojik özellikler (karsinom, melanom veya yüksek derecelisarkoma benzeri)	III

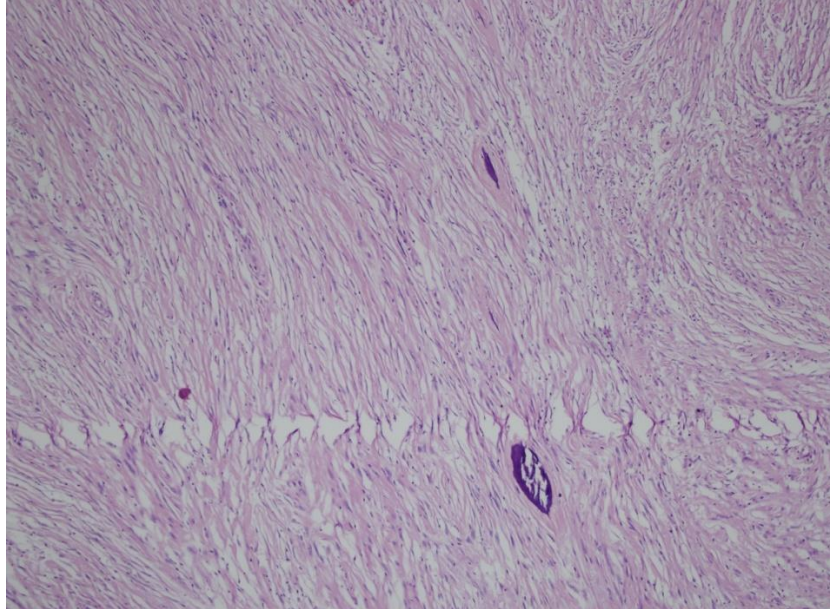
Grade I Meningiomlar

1. Meningotelyal meningiom: Klasik ve sık görülen bir histolojik alt tiptir. Orta büyüklükte oval nükleuslu, ince kromatin yapısına sahip epiteloïd tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Nükleer psödoinklüzyonlar görülebilir. Hücreler geniş eozinofilik sitoplazmalıdır (Şekil-3) (3).



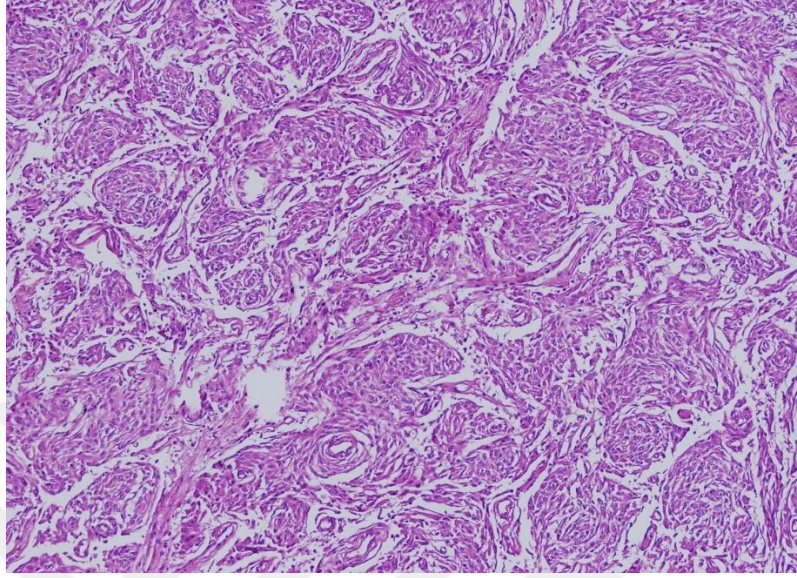
Şekil 3: Meningotelyal meningiom(H&E, x100)

2. Fibröz meningiom: Paralel, storiform ya da birbirini kesen demetler oluşturan, içsi hücrelerin meydana getirdiği, kollajenden zengin bir matriks içeren meningiom varyantıdır (Şekil-4). Konveksite lokalizasyonu ve NF2 mutasyonları sıktır(3).



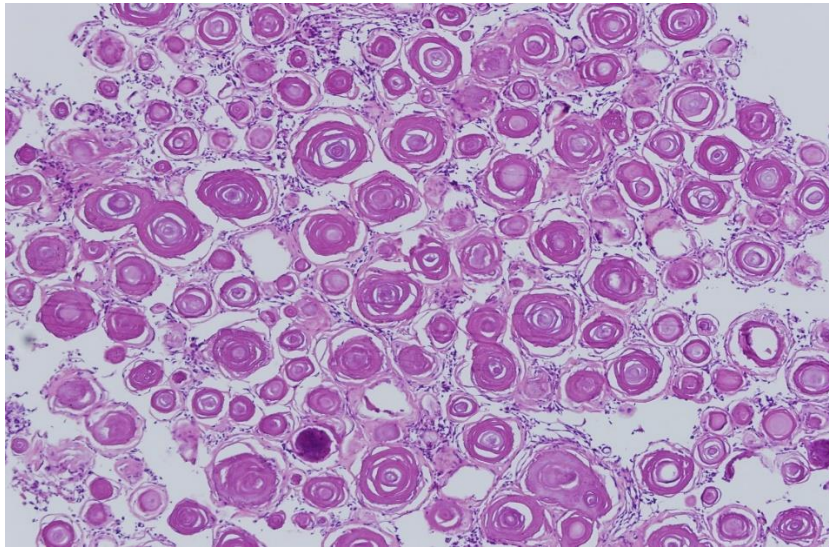
Şekil 4: Fibröz meningiom (H&E, x100)

3. Transizyonel meningiom: Meningotelyal, fibröz ve bunlar arasındaki geçiş paternini barındıran meningiomlardır (Şekil-5).



Şekil 5: Transizyonel meningiom (H&E, x100)

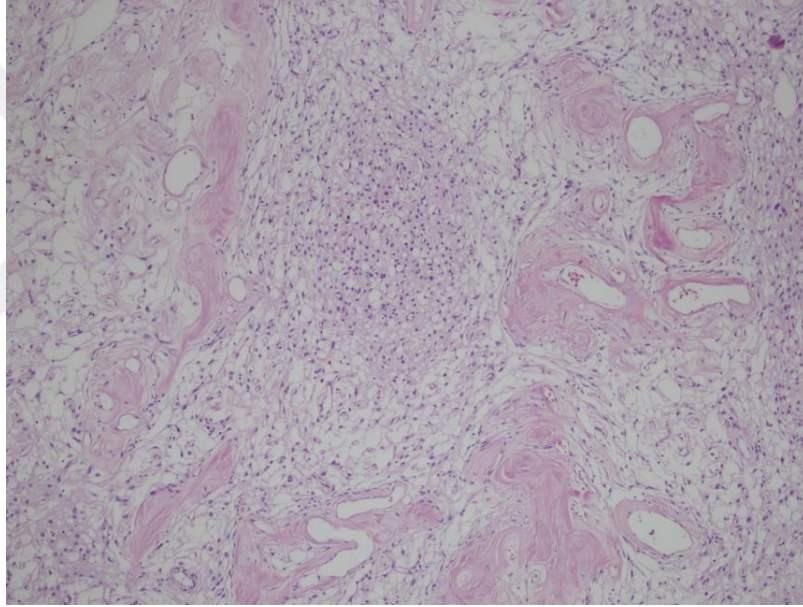
4. Psammomatöz meningiom: Tümör hücrelerini aşan miktarda yoğun psammom cisimcikleri içeren herhangi bir histolojik alt tipe (genellikle transizyonel tip) verilen isimdir (Şekil-6). Bu alt tip karakteristik olarak torasik spinal bölgede orta-ileri yaş kadınlarda görülür(3).



Şekil 6: Psammomatöz meningiom (H&E, x100)

5. Anjiomatöz meningiom: Tümöral kitlenin büyük bir kısmını, aralarında az sayıda meningotelyal hücrenin izlendiği yoğun vasküler yapılar oluşturur. Vasküler meningiom olarak da bilinir (Şekil-7) (3). Diğer meningiomların aksine 22. kromozom anomalileri göstermeyip özellikle 5,13 ve 20. kromozomlarda polizomi bildirilmiştir(59).

6. Mikrokistik meningiom: İnce uzantılarla örümcek ağı benzeri bir arka planda mikrokistik yapılar ile karakterizedir (Şekil-7). Nadiren makroskopik ya da radyolojik olarak seçilebilen makrokistler de oluşturabilirler. Dejeneratif atipi sık görülür(3).

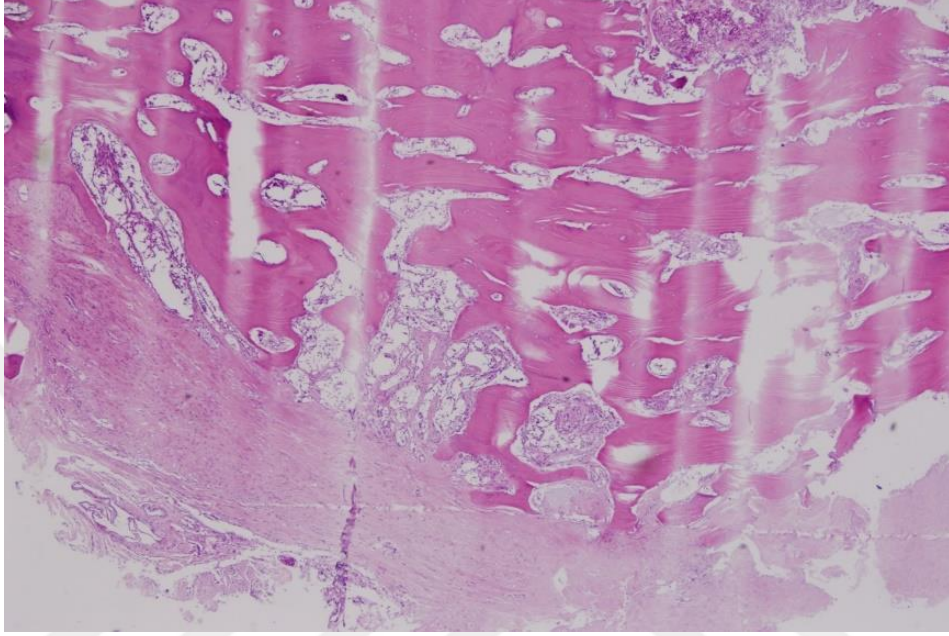


Şekil 7: Mikrokistik ve anjiomatöz meningiom (H&E, x100)

7. Sekretuar meningiom: Meningiyotelyal hücrelerde epitelyal diferansiyasyon ve lümen benzeri yapılar oluşturma eğilimi mevcuttur. Bu yapıların içindeki “psödopsammom cisimcikleri” adı verilen ve “*periodic acid-Schiff* (PAS)” pozitif boyanan eozinofilik sekresyonlar ile karakterizedir(3). Sekretuar meningiomlarda KLF4, K409Q ve TRAF7 mutasyonlarının birlikte görülmesi karakteristiktir(46).

8. Lenfoplazmasitten zengin meningiom: Bazen meningotelyal komponenti gölgeleyebilecek kadar yoğun kronik inflamatuvar hücre içeren meningiomlardır(3).

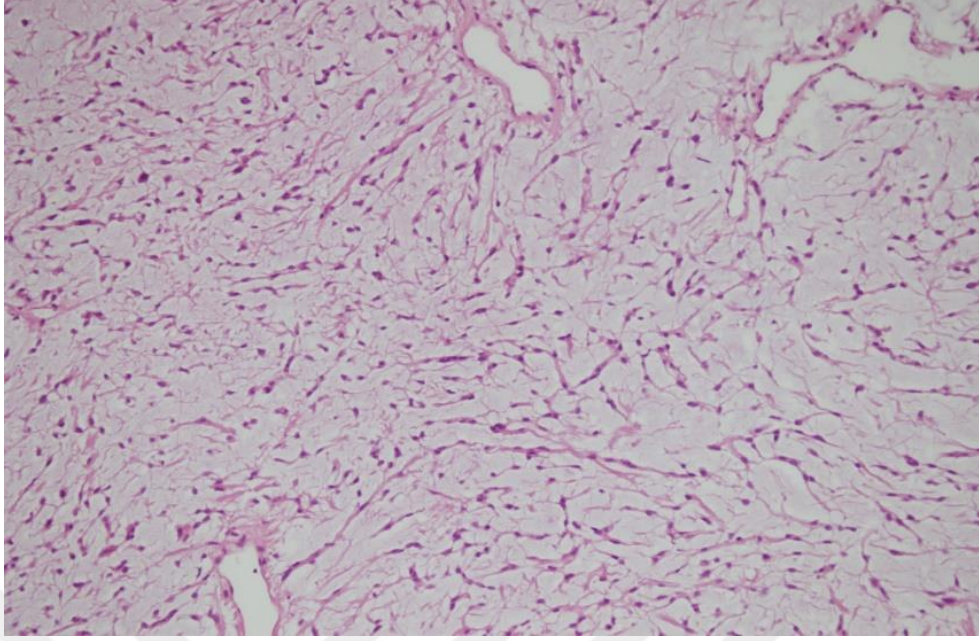
9. Metaplastik meningiom: Fokal ya da diffüz mezenkimal komponent içeren meningiomlardır. Bu komponent osseöz, kartilaginöz, lipomatöz, miksoid veya ksantomatöz olabilir. Ossifiye meningiomları, kemik invazyonu gösteren meningiomlardan (Şekil-8) ayırmak klinik olarak zordur(3).



Şekil 8: Kemik invazyonu olan bir meningiom olgusu (H&E, x40)

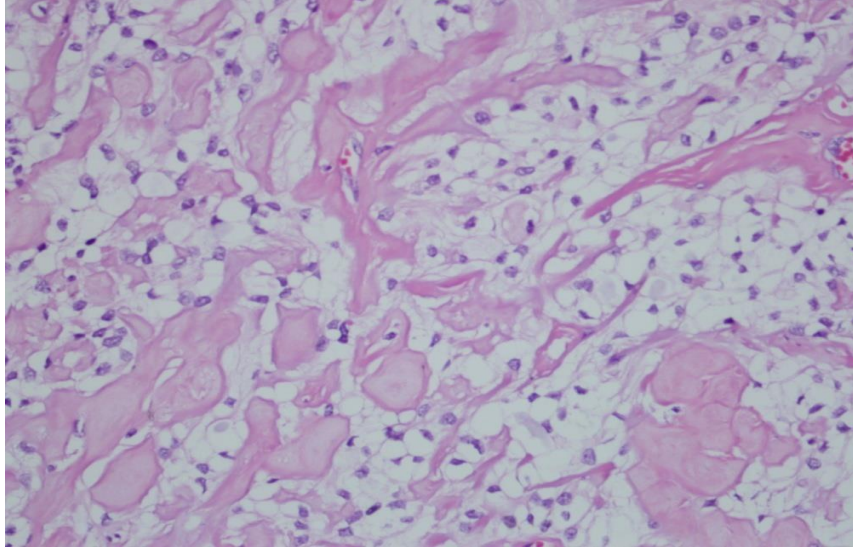
Grade II Meningiomlar

1. Kordoid meningiom: Histolojik olarak “kordoma”ya benzeyen nadir bir varyanttır. Eozinofilik ve çoğunlukla vakuollü hücreler miksoid bir matriks içinde trabeküler yapılar ve kordonlar oluşturur (Şekil-9). Bu alanlar genellikle tipik meningiom alanlarının aralarına serpiştirilmiş görünümündedir. Saf kordoid meningiomer nadirdir. Kordoid paternin baskın patern olması halinde, bu tümörün DSÖ Derece II’ye denk gelen ve daha agresif seyir gösteren bir tümör olduğu gösterilmiştir(3). Subtotal rezeke edildiğinde çoğunlukla nüks eder(60).



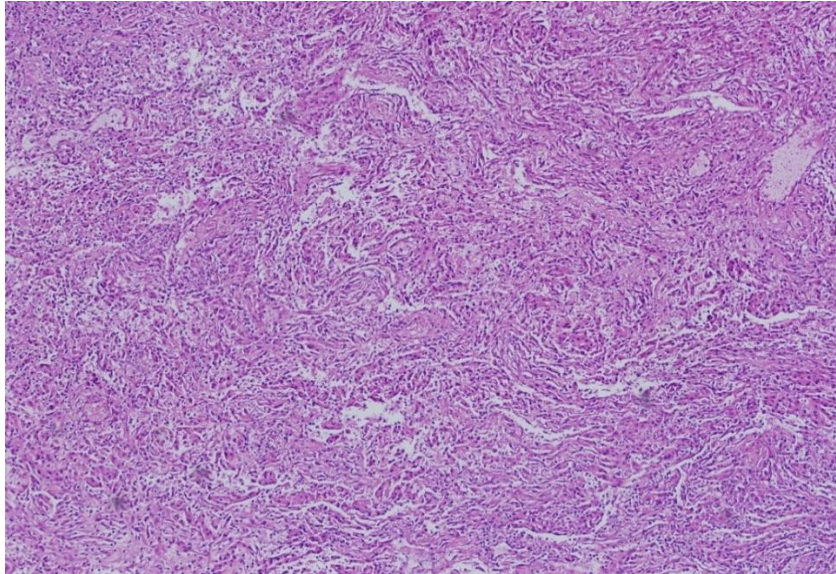
Şekil 9: Kordoid meningiom (H&E, x200)

2. Şeffaf hücreli meningiom: Belirgin perivasküler ve interstisyel kollajenin bulunduğu, şeffaf, glikojenden zengin sitoplazmaları olan (PAS pozitif, diastaz sensitif), oval-poligonal hücrelerin, herhangi bir patern oluşturmada (paternsiz ya da “sheet-like”) meydana getirdiği meningiomlardır (Şekil-10). Genellikle girdap yapıları seçilemez ve psammom cisimcikleri yoktur. Serebellopontin köşe ile spinal kord yerleşimi (özellikle “cauda equina”) sıktır. Gençlerde daha sık görülür. Bu tümörün, şeffaf hücreli paternin baskın patern olması halinde, DSÖ Derece II’ye denk gelen ve daha agresif seyir gösteren bir tümör olduğu gösterilmiştir(3). Bazen beyin omurilik sıvısı (BOS) aracılığıyla yayılım yapabilir(61).

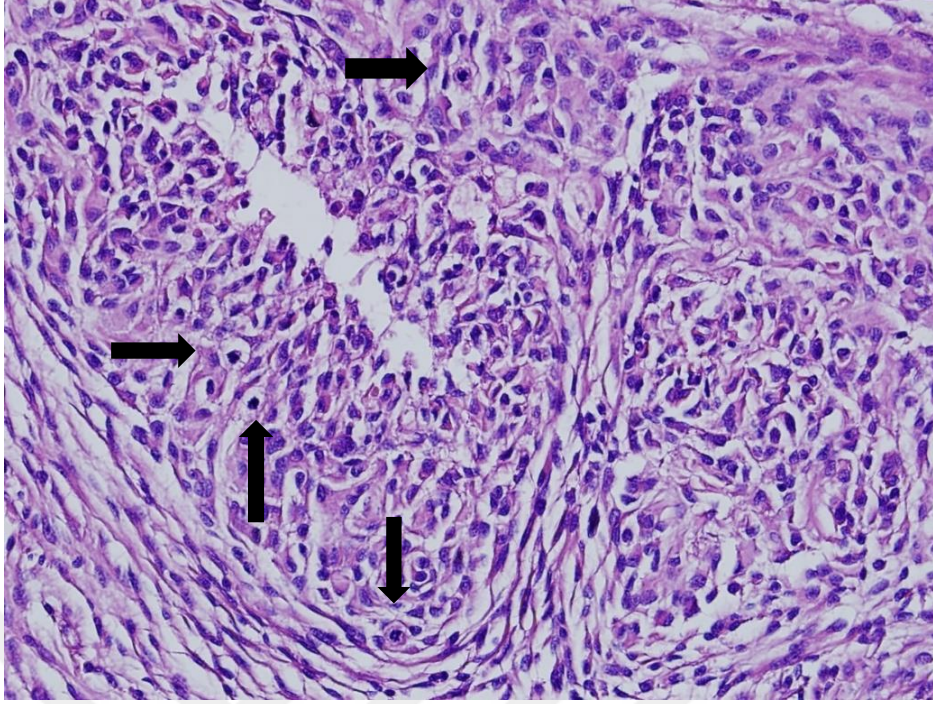


Şekil 10: Şeffaf hücreli meningiom (H&E, x400)

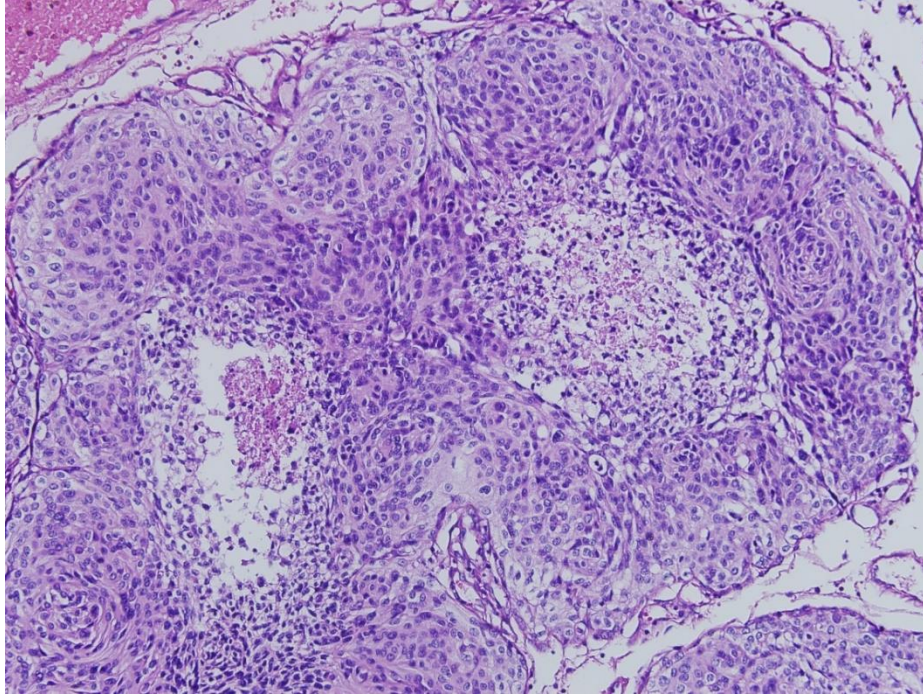
3. Atipik meningiom: Atipik meningiom tanısı bazı morfolojik parametrelerle konulmaktadır. DSÖ kriterlerine göre, 4-19 mitoz/10 BBA ve/veya beyin invazyonu ve/veya şu özelliklerden en az üç tanesinin bulunması gerekir: selülarite artışı, küçük hücre değişikliği, belirgin nükleol, “sheet-like” (paternsiz) morfoloji ve nekroz (Şekil-11,12,13). İsmine rağmen genelde meningiomlarda dejeneratif değişikliklere bağlı gelişen nükleer atipi bir kriter değildir(3). Atipik meningiomlar total rezeke edilseler bile yüksek nüks oranlarına sahiptir(62).



Şekil 11: Atipik meningiomda “sheet-like”patern ve artmış sellülarite(H&E, x100)



Şekil 12: Atipik meningioma da artmış mitotik aktivite (H&E, x400)

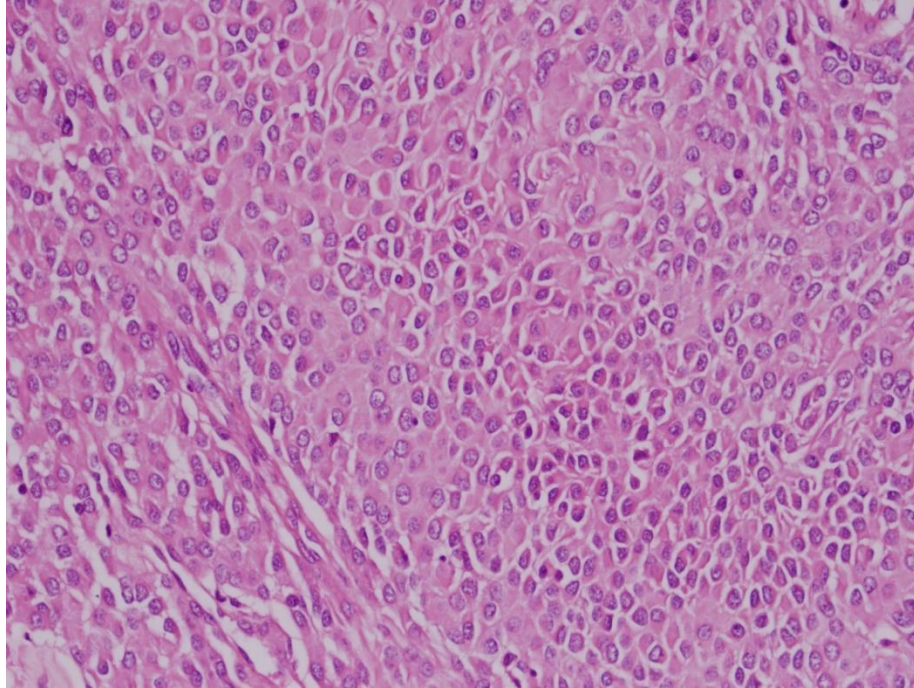


Şekil 13: Tümör nekrozu (H&E, x200)

Grade III Meningiomlar

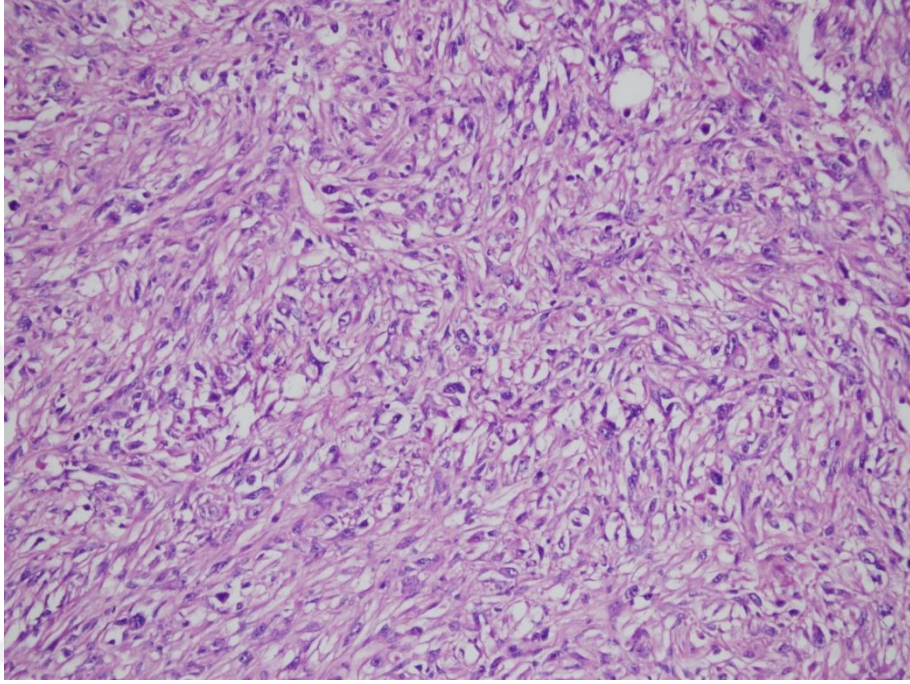
1. Papiller meningiom: Genellikle genç hastalarda ve çocuklarda görülen bir meningiomdur(63). Perivasküler psödopapiller patern izlenir. Damarların etrafında ependimom rozetlerine benzeyen, perivasküler boş bir alanı hemen takiben, koheziv olmayan meningotelyal hücrelerin oluşturduğu psödorozet benzeri yapılar görülür. Vakaların %75’inde beyin invazyonu, %55’inde rekürrens, %20’sinde metastaz (çoğunlukla akciğer) görülmektedir. Mortalite oranları %50’ye yakındır. Papiller meningiomlar DSÖ Derece III’e denk gelen ve daha agresif seyir gösteren bir tümördür(3).

2. Rabdoid meningiom: Geniş sitoplazmalı ve belirgin kompakt eozinofilik paranükleer inklüzyonları bulunan, nükleusu eksantrik yerleşimli ve açık kromatinli, belirgin nükleollü rabdoid hücrelerden meydana gelen bir meningiomdur (Şekil-14) (3). Fokal rabdoid özellikler gösteren ve/veya malignite kriterleri için tüm histolojik kriterleri sağlamayan bazı meningiomlar agresif olmayan bir grubu oluşturur. Bu grup için önerilen, normal derecelendirmeye birlikte “rabdoid özellikler içeren” yorumunun rapora eklenmesi, böylece hastanın yakın takibe alınmasını sağlamaktır(64).



Şekil 14: Rabdoid meningiom (H&E, x400)

3. Anaplastik(malign) meningiom: Anaplastik meningiom tanısı Tablo 1’de belirtilen morfolojik parametrelerle konulmaktadır. Çoğu olgu belirgin nekroz içerir. Genellikle ölümcül seyrederek. Ortanca yaşam süreleri 2-7 yıldır(56) (Şekil-15).



Şekil 15: Anaplastik meningiom (H&E, x200)

MENİNGİOMLARIN İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Meningiom tanısı için çoğunlukla H&E boyalı kesitlerden yapılan morfolojik değerlendirme yeterli olmaktadır. Ancak immünohistokimyasal çalışmalar bazı olgularda gerekli olabilmektedir. Spesifik olmamakla birlikte “vimentin” ile pozitif işaretlenirler. “Epithelial Membrane Antigen (EMA)” ile immünoreaktivite göstermeleri meningiomların karakteristik özelliğidir ve olguların büyük çoğunluğu bu özelliği gösterirler. Ancak atipik ve anaplastik meningiomlarda EMA pozitiflik oranı azalabilmektedir. S100 pozitifliği özellikle fibröz meningiomlarda saptanabilmektedir (3).

Progesteron reseptör (PR) ekspresyonu ile meningiom derecesi arasında ters bir ilişki vardır. Derece III meningiomların neredeyse tamamı PR negatiftir(3). Bazı serilerde PR yokluğunun hastalıksız geçen süreyi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir(65).

Ki67 antijeni hücre siklusunun sadece aktif proliferasyon fazında eksprese edilen bir belirteçtir. Ki67 proliferasyon indeksleri meningiomların davranışını tahmin etmek için kullanılmaktadır(29). Genellikle tümörün derecesi ile orantılı olarak artış gösterir(3). %4'ün üzerinde Ki67 proliferasyon indeksi olan meningiomlar, atipik meningiomlar gibi artmış nüks riskine sahip olup bunların da %20'si anaplastik meningiomlardakine benzer ölüm oranı gösterirler(66). Ancak önemli teknik ve yorumlama farklılıkları nedeniyle kesin bir “cut off” değeri belirlemek güçtür(3).

KANSER KÖK HÜCRELERİ VE MENİNGİOM

Kanser kök hücre (KKH) terimi, kendini yenileyen, pluripotent ve tümör başlatıcı özellikleri ile bilinen sınırlı bir tümör hücre alt grubunu temsil eder(6). KKH'leri spesifik yüzey belirteçlerine sahip olup bu yüzey belirteçleri tümör tipine göre değişiklik göstermektedir. Kemoterapiye karşı direnç, rekürrens veya metastaz gelişimi gibi kötü prognoz kriterleriyle ilişkilendirilen bu hücreler birçok kanserin tedavisinde önemli bir hedef olabilir. Mide, meme ve kolorektal kanser tedavilerinde, kök hücreleri hedefleyen araştırmalar devam etmektedir(7). Glioblastom ve kolon kanserinde CD133(67,68,69); akut myeloid lösemide CD34, CD38(70); baş-boyun skuamöz hücreli karsinomunda (SCC) CD44(71); pankreatik kanserlerde CD44, CD24, ESA gibi KKH belirteçleri rapor edilmiştir(72,73). Ancak meningiom KKH'leri henüz net anlaşılamamış, aday olarak CD133, nestin, OCT4, SOX2, NANOG, c-Myc ve KLF4 gibi birkaç molekül bildirilmiştir(8-12).

Meningiomlarda cerrahi spesmenlerden elde edilmiş hücre kültürlerinde KKH'lerinin özelliklerini gösteren CD133+ hücreler tanımlanmış, CD133'ün glioblastomlarda olduğu gibi meningiomlar için de spesifik bir belirteç olabileceği düşünülmüştür(12,14,16).

Bir adhezyon molekülü olan, tümör invazyonu ve metastaz yeteneği ile ilişkili olduğu düşünülen CD44, meningiomları da içeren birçok tümör tipinde çalışılmıştır(75). İmmünohistokimyasal yöntemle CD44 ekspresyon yoğunluğunun meningiom alt tiplerinde farklılıklar gösterdiği, meningiom alt tip ve derecesine bağlı olarak hücre adhezyon moleküllerinin farklı ekspresyon paternleri gösterebileceği belirtilmiş, kesin bir sonuca ulaşılamasa da CD44 ekspresyonu ile beyin invazyonu arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir(23,74,75,76,77).

Kanserlerde tanımlanan OCT4+ hücreler KKH'leri temsil etmekte, tümörlerin devamlılığı ve yayılmasından sorumlu tutulmaktadır(78,79). OCT4'ün prostat, oral kavite ve glioblastom gibi birçok kanser ile ilişkisi gösterilmiştir(25,26,80). Meningiomlarda bu molekül ile ilgili yapılmış çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte immüno floresan yöntem ile OCT4 ekspresyonu gösterilebilmiştir(10). Ancak immünohistokimyasal yöntemle astrositomlarda OCT4 ekspresyonunun tümör derecesi ile ilişkisini araştıran benzer bir çalışma(19) meningiomlar için henüz yapılmamıştır.

Bu çalışmada meningiom olgularımızda kanser kök hücre belirteçlerinden CD133, CD44 ve OCT4'ün ekspresyonunu araştırdık.

CD133: Tümörögenез, metastaz, kemoterapi-radyoterapi direnci ve anti-apoptozda anahtar rol oynayan bir transmembran proteinidir(13). Birçok kanser tipinde olduğu gibi meningiomlardaki kök hücreler tarafından da eksprese edildiği bildirilmiştir(14,15,16).

CD44: Matriks aracılı hücre sinyali ve hücre-matriks adhezyonunda rol oynayan ekstraselüler matriks proteini “hyalüronan”ın ligandı olan hücre yüzey glikoprotein reseptörüdür. Neredeyse bütün insan hücrelerinde eksprese edilir. Adhezyon, migrasyon, angiogeneз, proliferasyon ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar(20,21).

OCT4: “DNA bağlayıcı protein” ailesine ait bir transkripsiyon faktör proteinidir. Embriyogeneзде kritik bir rol oynamaktadır(25).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

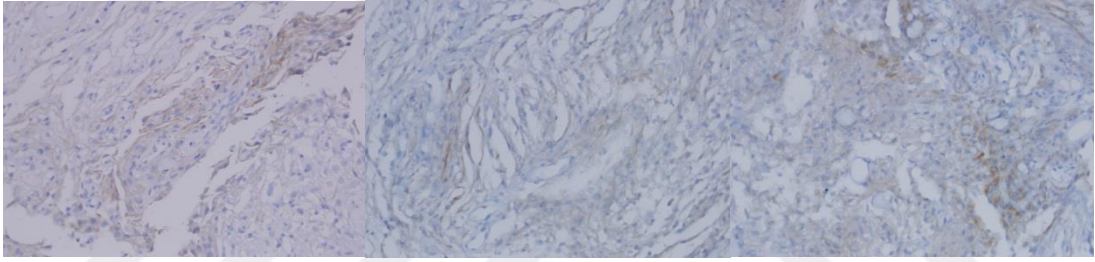
Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde 2014-2020 yılları arasında meningiom tanısı almış 198 olgu alındı. Olgulara ait H&E boyalı kesitler, formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş bloklar arşivden çıkarılarak incelendi. Her olgu için yeterli miktarda doku içeren birer blok seçildi. Kesiti eksik olan olgular için bloklardan yeni kesit yapılarak H&E boyası uygulandı. Çalışmaya 135 Grade I, 54 Grade II, 9 Grade III meningiom olgusu alındı. Ayrıca olguların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyon bilgileri ile tümörün histolojik derecesi ve Ki67 proliferasyon indeksleri kaydedildi.

YÖNTEM

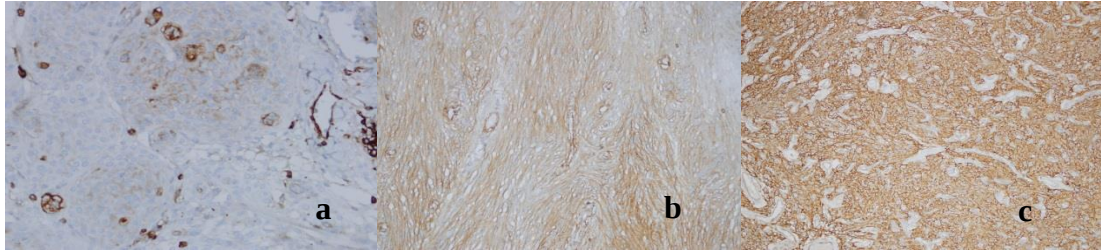
İmmünohistokimyasal boyama işlemi Ventana Medical System-Benchmark Ultra/ISH Staining ile gerçekleştirildi. Ultraview Universal DAB Detection Kit kullanılarak şu prosedürler uygulandı:

1. Parafin bloklardan kesitler 4 mikron kalınlığındaki pozitif şarjlı lamlara alındı.
2. 70°C'lik etüvde 1 saat bekletildi.
3. Lamlar Benchmark Ventana Ultra marka immünohistokimya cihazına alındı.
4. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH:8'de (CC1) antijen geri kazanımı yapıldı.
5. Antikor enkübasyonu: 1/400 oranında dilüsyon ile CD133 (D2V8Q) tavşan monoklonal antikor, 1/150 oranında dilüsyon ile CD44 (MRQ-13) fare monoklonal antikor, 1/50 oranında dilüsyon ile OCT4 (EP143) tavşan antikor, 40'ar dakika boyunca uygulandı.
6. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen (Ventana Medical Systems) 16 dakika uygulandı.
7. Bluing Reagent (mavileştirme solüsyonu) (Ventana Medical Systems) 4 dakika uygulandı.
8. Lamlar deterjanlı suyla yıkandı.
9. Lamlar absolü alkolde 2 kez çalkalandı.
10. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı.

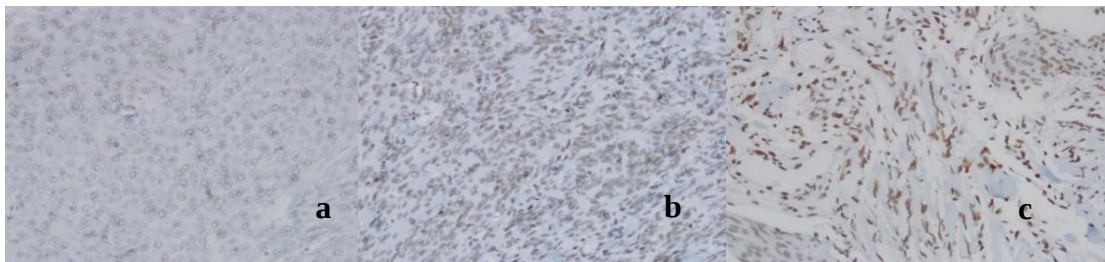
İmmunohistokimyasal boyama sonrası tüm kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. CD44 ve OCT4 için tümör hücrelerinin boyanma yaygınlığı (yüzdesi) ve yoğunluğuna göre bir skorum sistemi oluşturuldu. Tümör hücrelerinin boyanma yaygınlığı için; Skor 1:%0-5, Skor 2:%5-25, Skor3:%25-75, Skor 4:≥%75 şeklinde bir skorum kullanıldı. Yoğunluk için ise “zayıf, orta, kuvvetli” olarak üç kategoride değerlendirme yapıldı. CD44 için membranöz, OCT4 için nükleer boyanmalar değerlendirildi. Her iki immünhistokimyasal inceleme için Skor 1 (%0-5) olarak değerlendirilen vakalar “negatif”, skor 2,3,4 (%5 ve üzeri) olarak değerlendirilen vakalar “pozitif” kabul edildi. CD133’te ise herhangi bir boyanma yaygınlığı ve yoğunluğundaki sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma pozitif, boyanma izlenmemesi ise negatif kabul edildi. Pozitif olgularda zayıf boyanma hakim olduğu için yoğunluk ayrıca derecelendirilmedi (Şekil-16, 17, 18).



Şekil 16: CD133 ekspresyonları; pozitif olarak değerlendirilen boyanmalar (İHK x200)



Şekil 17: Membranöz CD44 ekspresyonları; a-zayıf ekspresyon, b-orta şiddette ekspresyon, c-kuvvetli ekspresyon (İHK x200)



Şekil 18: Nükleer ve/veya sitoplazmik OCT4 ekspresyonları; a-zayıf ekspresyon, b-orta şiddette ekspresyon, c-kuvvetli ekspresyon (İHK x200)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Student t test; üç grup değerlendirmelerinde Oneway ANOVA test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi; üç grup değerlendirmelerinde ise Kruskal Wallis test; post hoc karşılaştırmalarında Dunn test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact test ve Fisher-Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Çalışmanın yürütülebilmesi için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'na başvuruldu. 28.01.2020 tarihinde "2020/514/170/21" karar numarası ile onay alındı (bkz. EK-2).

ÇALIŞMA İÇİN İZLENEN KILAVUZ

Çalışma tasarımı için STARD (Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies) araştırma kılavuzu kullanılmıştır(64).

ÖZGÜNLÜK

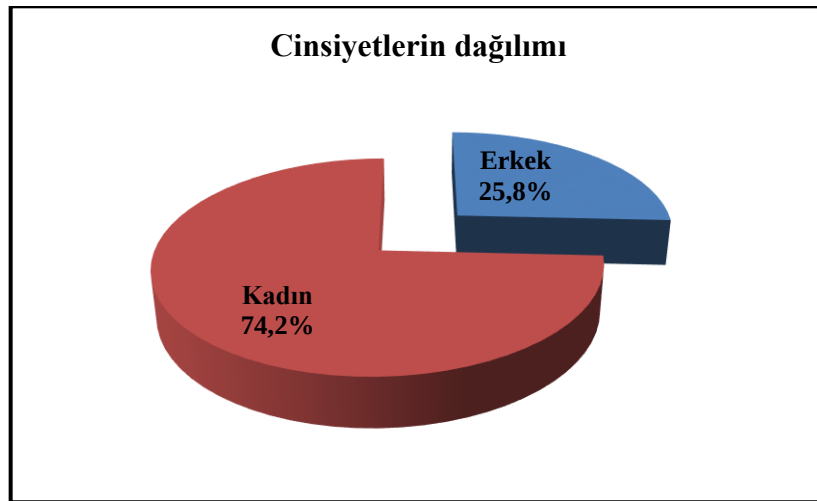
Çalışmanın özgünlük açısından değerlendirilmesi için "Turnitin" intihal analiz programı(65) kullanılmış olup "Genel Bilgiler" ile "Kaynaklar" bölümü hariç benzerlik saptanmamıştır (%36, bkz. EK-3).

BULGULAR

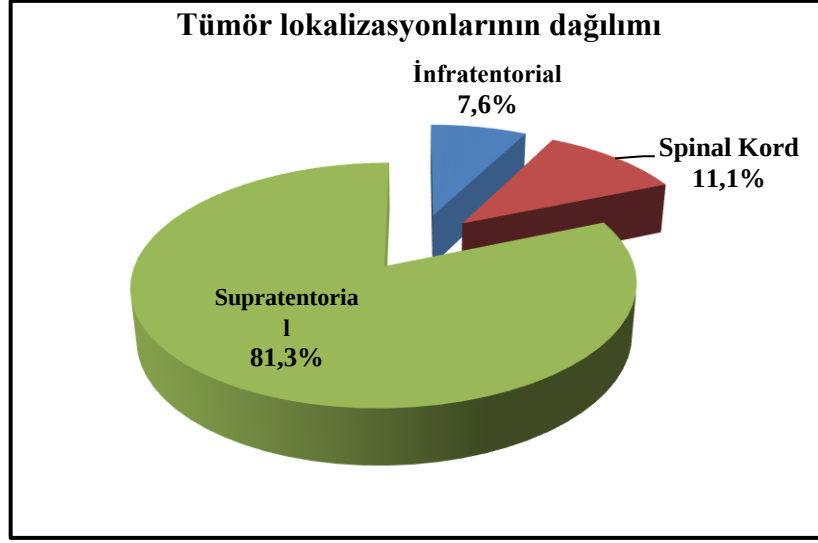
Çalışmaya 147'si kadın (%74,2), 51'i erkek (%25,8) olmak üzere toplam 198 hasta alınmıştır (Şekil-19). Olguların yaşları 30 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama 57.65 ± 12.43 yıldır. Olguların 161'i (%81,3) supratentorial, 22'si (%11,1) spinal, 15'i (%7,6) infratentorial yerleşimlidir (Şekil-20). Spinal korddaki tümörlerin %68'i (n=15) torakal bölgeye lokalizedir. Torakal bölgeyi sırasıyla servikal (%14) ve lomber bölge (%4,5) izlemektedir. Ayrıca hepsi lateral ventrikül olmak üzere 4 olguda (%2) ventrikül içi yerleşim saptanmıştır. Tümörlerin 135'i (%68,2) Grade I, 54'ü (%27,3) Grade II, 9'u (%4,5) Grade III'tür (Şekil-21) (Tablo-2).

Tablo 2: Yaş, cinsiyet, histolojik derece ve tümör lokalizasyonu dağılımları

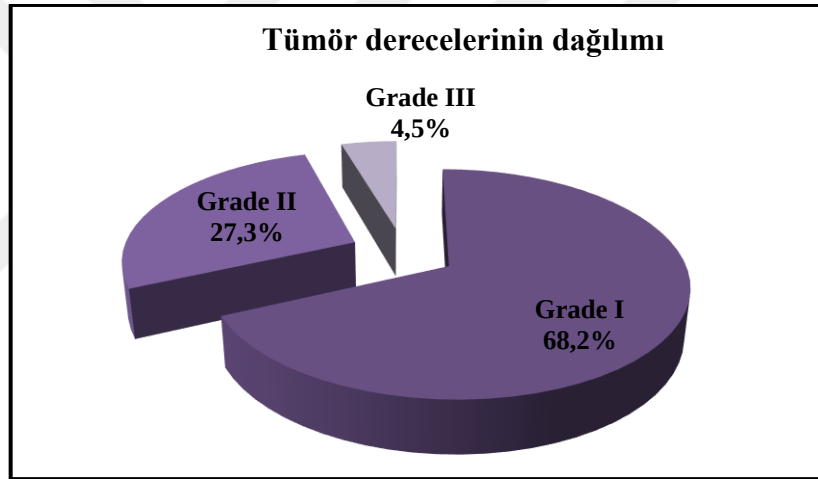
Yaş (yıl)	Min-Mak	30-88	
	Ort $\pm$ Ss	57,65 $\pm$ 12,43	
Cinsiyet	Erkek	n	%
	Kadın	51	25,8
Lokalizasyon	İnfratentorial	147	74,2
	Spinal Kord	15	7,6
	Supratentorial	22	11,1
Grade	I	161	81,3
	II	135	68,2
	III	54	27,3
		9	4,5



Şekil 19: Olguların cinsiyetlere göre dağılımı



Şekil 20: Olguların lokalizasyonlara göre dağılımı



Şekil 21: Olguların tümör histolojik derecesine (grade) göre dağılımı

Kanser kök hücre belirteçlerinden CD133 ile olguların 185'inde (%93,4) boyanma izlenmemiştir, sadece 13 olguda (%6,6) boyanma saptanmıştır (Şekil-22).

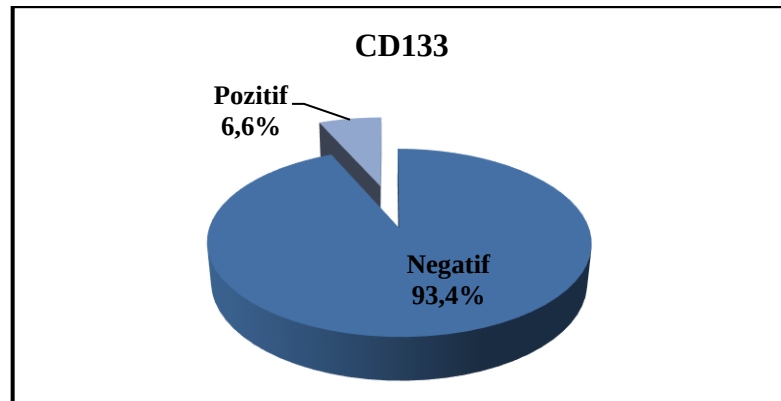
OCT4 ile tümör hücrelerinin boyanma yaygınlığı araştırıldığında, boyanma yüzdesi 0-5 arasında 19 (%9,6), 5-25 arasında 17 (%8,6), 25-75 arasında 52 (%26,3), 75 üzerinde 110 (%55,6) olgu saptanmıştır. Tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğu araştırıldığında, kuvvetli 54 (%30,2), orta şiddette 89 (%49,7), zayıf 36 (%20,1) olgu saptanmıştır (Şekil-23, 24).

CD44 ile tümör hücrelerinin boyanma yaygınlığı araştırıldığında, boyanma yüzdesi 0-5 arasında 23 (%11,6), 5-25 arasında 37 (%18,7), 25-75 arasında 56 (%28,3),

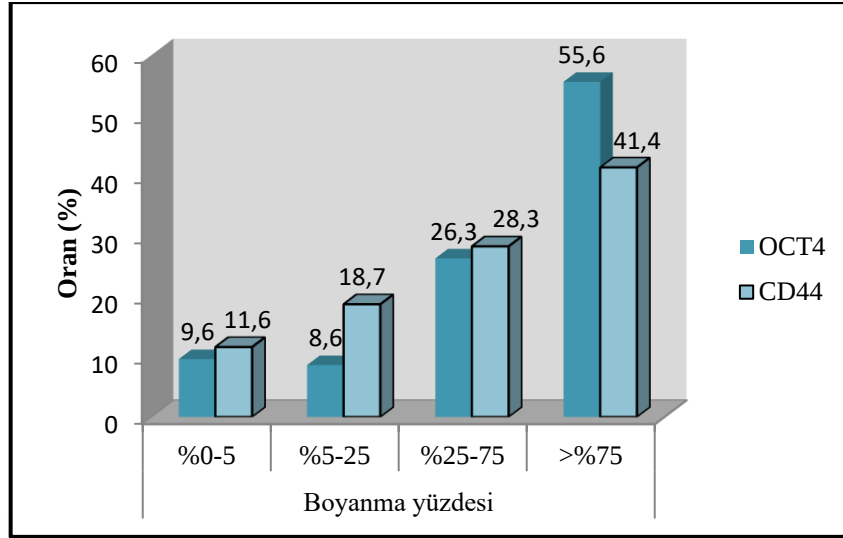
75 üzerinde 82 (%41,4) olgu saptanmıştır. Tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğu araştırıldığında, kuvvetli 73 (%41,7), orta şiddette 62 (%35,4), zayıf 40 (%20,2) olgu saptanmıştır (Şekil-23,24) (Tablo-3).

Tablo 3: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyon durumu

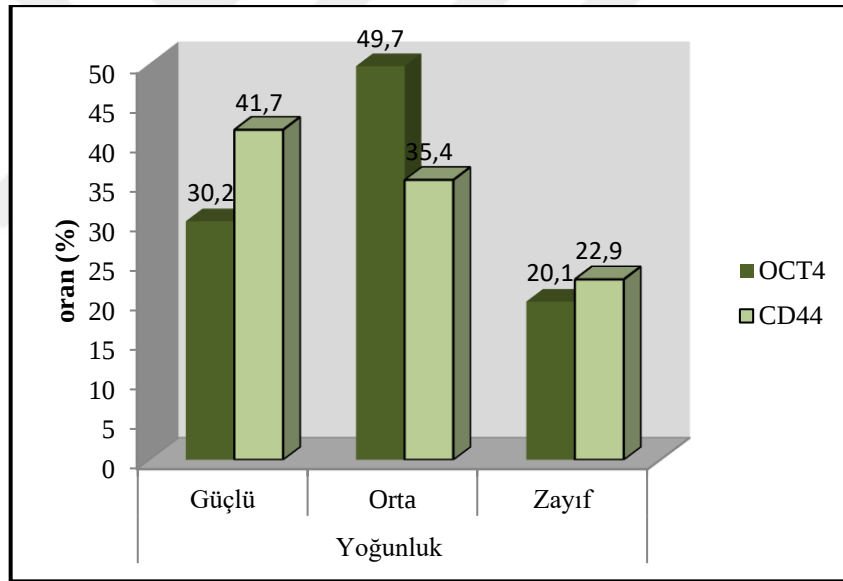
		n	%
CD133	Negatif	185	93,4
	Pozitif	13	6,6
OCT4	%0-5	19	9,6
Boyanma yüzdesi	%5-25	17	8,6
	%25-75	52	26,3
	>%75	110	55,6
OCT4 yoğunluk (n=179)	Güçlü	54	30,2
	Orta	89	49,7
	Zayıf	36	20,1
CD44	%0-5	23	11,6
Boyanma yüzdesi	%5-25	37	18,7
	%25-75	56	28,3
	>%75	82	41,4
CD44 yoğunluk (n=175)	Güçlü	73	41,7
	Orta	62	35,4
	Zayıf	40	22,9



Şekil 22: Kanser kök hücre belirteçlerinden CD133'ün dağılımı



Şekil 23: OCT4ve CD44 ile tümör hücrelerinin boyanma yüzdesi



Şekil 24: OCT4 ve CD44 ile tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğu

CD133'ün tümör hücrelerindeki boyanma durumu, OCT4'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı, CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu ile yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak bulgular Bonferroni düzeltmeli test ile incelendiğinde OCT4'ün tümör hücrelerindeki boyanma yoğunluğu ile yaş dağılımı arasında anlamlı

farklılığın mevcut olduğu, yaş arttıkça boyanma yoğunluğunun azaldığı saptanmıştır (p=0,043; p<0,05) (Tablo-4).

Tablo 4: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile yaş ilişkisi

		YAŞ		p
		Ort±SD	Medyan (Min-Max)	
CD133	Negatif	57,9±12,6	59 (30-88)	^a 0,274
	Pozitif	54±10	58 (31-68)	
OCT4	%0-5	57,4±9,7	58 (43-74)	^b 0,750
Boyanma yüzdesi	%5-25	55,3±12,1	54 (36-74)	
	%25-75	59±12,9	62,5 (30-84)	
	>%75	57,4±12,7	58 (30-88)	
OCT4	Güçlü	55,1±13,3	57 (31-88)	^b 0,049*
yoğunluk	Orta	57,6±12,8	58 (30-84)	
(n=179)	Zayıf	61,6±10,8	63,5 (30-78)	
CD44	%0-5	56,3±11	57 (38-74)	^b 0,059
Boyanma yüzdesi	%5-25	53,8±12,5	54 (30-78)	
	%25-75	60,8±12	61,5 (33-88)	
	>%75	57,6±12,7	58,5 (30-80)	
CD44	Güçlü	58,6±11,8	59 (30-80)	^b 0,318
yoğunluk	Orta	58,7±13,2	60 (32-88)	
(n=175)	Zayıf	55,2±13,1	56 (31-84)	

^aStudent t test

^bOnewayAnova test

*p<0,05

CD133'ün tümör hücrelerindeki boyanma durumu, OCT4'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı, CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu ile cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p>0,05); OCT4'ün tümör hücrelerinde boyanma yoğunluğunun orta şiddette olduğu grupta erkek cinsiyet baskınlığı saptanmıştır (p<0,05) (Tablo-5). Orta şiddette boyanma yoğunluğunun görülme oranı erkek olgularda daha yüksektir.

Tablo 5: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile cinsiyet ilişkisi

		Cinsiyet				
		Erkek		Kadın		
		n	%	n	%	^c <i>p</i>
CD133	Negatif	50	98,0	135	91,8	^d <i>0,190</i>
	Pozitif	1	2,0	12	8,2	
OCT4	%0-5	2	3,9	17	11,6	^e <i>0,443</i>
Boyanma	%5-25	4	7,8	13	8,8	
yüzdesi	%25-75	15	29,4	37	25,2	
	>%75	30	58,8	80	54,4	
OCT4	Güçlü	10	20,4	44	33,8	<i>0,038*</i>
yoğunluk	Orta	32	65,3	57	43,8	
(n=179)	Zayıf	7	14,3	29	22,3	
CD44	%0-5	5	9,8	18	12,2	<i>0,211</i>
Boyanma	%5-25	5	9,8	32	21,8	
yüzdesi	%25-75	18	35,3	38	25,9	
	>%75	23	45,1	59	40,1	
CD44	Güçlü	21	45,7	52	40,3	<i>0,704</i>
yoğunluk	Orta	14	30,4	48	37,2	
(n=175)	Zayıf	11	23,9	29	22,5	

^cPearsonkikare test^dFisher exact kikare test^eFisher Freeman Halton test

*p<0,05

CD133'ün tümör hücrelerindeki boyanma durumu, OCT4'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu, CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yoğunluğu ile tümör lokalizasyonunun dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Ancak CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığının %75'in üzerinde olduğu olgularda supratentorial lokalizasyonun baskınlığı; %0-5 olduğu olgularda ise supratentorial yerleşimin az görüldüğü saptanmıştır (p<0,01) (Tablo-6).

Tablo 6: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile lokalizasyon ilişkisi

		LOKALİZASYON						P
		İnfratentorial		Spinal Kord		Supratentorial		
		n	%	n	%	n	%	
CD133	Negatif	15	100,0	20	90,9	150	93,2	0,623
	Pozitif	0	0,0	2	9,1	11	6,8	
OCT4	%0-5	0	0,0	5	22,7	14	8,7	0,249
Boyanma yüzdesi	%5-25	0	0,0	1	4,5	16	9,9	
	%25-75	6	40,0	4	18,2	42	26,1	
	>%75	9	60,0	12	54,5	89	55,3	
OCT4	Güçlü	5	33,3	9	52,9	40	27,2	0,103
Yoğunluk (n=179)	Orta	9	60,0	4	23,5	76	51,7	
	Zayıf	1	6,7	4	23,5	31	21,1	
CD44	%0-5	6	40,0	6	27,3	11	6,8	0,001**
Boyanma yüzdesi	%5-25	1	6,7	6	27,3	30	18,6	
	%25-75	6	40,0	5	22,7	45	28,0	
	>%75	2	13,3	5	22,7	75	46,6	
CD44	Güçlü	5	55,6	5	31,3	63	42,0	0,306
Yoğunluk (n=175)	Orta	1	11,1	5	31,3	56	37,3	
	Zayıf	3	33,3	6	37,4	31	20,7	

^eFisher Freeman Halton test

**p<0,01

CD133'ün tümör hücrelerindeki boyanma durumu, OCT4 ve CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu ile tümörün histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo-7).

Tablo 7: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile histolojik derece ilişkisi

		Grade						<i>p</i>
		Grade 1		Grade 2		Grade 3		
		n	%	n	%	N	%	
CD133	Negatif	127	94,1	49	90,7	9	100,0	0,748
	Pozitif	8	5,9	5	9,3	0	0,0	
OCT4	%0-5	15	11,1	3	5,6	1	11,1	0,627
Boyanma	%5-25	11	8,1	6	11,1	0	0,0	
yüzdesi	%25-75	34	25,2	17	31,5	1	11,1	
	>%75	75	55,6	28	51,9	7	77,8	
OCT4	Güçlü	36	30,0	14	27,5	4	50,0	0,544
Yoğunluk	Orta	60	50,0	25	49,0	4	50,0	
(n=179)	Zayıf	24	20,0	12	23,5	0	0	
CD44	%0-5	20	14,8	2	3,7	1	11,1	0,267
Boyanma	%5-25	25	18,5	10	18,5	2	22,2	
yüzdesi	%25-75	33	24,4	20	37,0	3	33,3	
	>%75	57	42,2	22	40,7	3	33,3	
CD44	Güçlü	46	40,0	23	42,3	5	62,5	0,436
Yoğunluk	Orta	40	33,9	20	38,5	3	37,5	
(n=175)	Zayıf	38	26,1	11	19,2	0	0	

CD133'ün tümör hücrelerindeki boyanma durumu, OCT4'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu, CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yoğunluğu ile Ki67 proliferasyon indeksleri dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığı %0-5 olan grupta Ki67 proliferasyon indeksleri %25-75 ve %75'in üzerinde olan gruplara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,025$, $p=0,046$; $p<0,05$). Boyanma yaygınlığı %0-5 ile %5-25 olan gruplar arasında; %5-25 ile %25-75 ve >%75 olan gruplar arasında; %25-75 ile >%75 olan gruplar arasında Ki67 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil-25) (Tablo-8).

Tablo 8: Kanser kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile Ki67 proliferasyon indeksleri ilişkisi

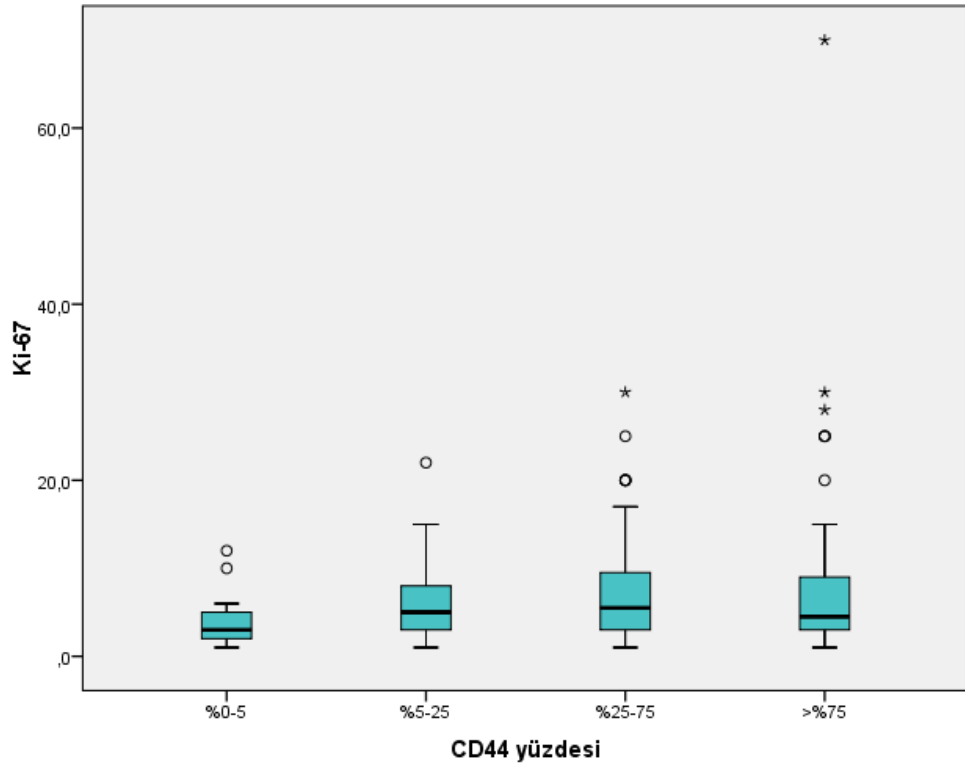
		Ki-67		p
		Ort±SD	Medyan (Min-Max)	
CD133	Negatif	7,0±7,4	5(1-70)	^f 0,984
	Pozitif	7,2±7,7	4(3-30)	
OCT4	%0-5	4,7±4,6	3(1-15)	^g 0,058
Boyanma yüzdesi	%5-25	9,3±8,4	5(1-30)	
	%25-75	6,5±6,0	4(1-28)	
	>%75	7,2±8,1	5(1-70)	
OCT4	Güçlü	7,8±9,9	5,5(1-70)	^g 0,861
Yoğunluk (n=179)	Orta	6,8±6,1	5(1-30)	
	Zayıf	7,5±7,0	5(1-30)	
CD44	%0-5	3,9±2,7	3(1-12)	^g 0,034*
Boyanma yüzdesi	%5-25	6,4±4,6	5(1-22)	
	%25-75	7,7±6,5	5,5(1-30)	
	>%75	7,7±9,4	4,5(1-70)	
CD44	Güçlü	8,9±10,3	5(1-70)	^g 0,209
Yoğunluk (n=175)	Orta	7,1±5,5	5,5 (1-25)	
	Zayıf	5,1±3,0	4,5 (1-14)	

^fMann Whitney U t test

^gKruskal Wallis test

*p<0,05

**p<0,01



Şekil 25: CD44 boyanma yüzdesine göre Ki67 proliferasyon indeks dağılımı

TARTIŞMA

Meningiomlar dura ile bağlantılı, araknoid meningotelyal hücrelerden köken alan ve erişkinlerde en sık görülen beyin tümörüdür(1,3). Olguların ortanca (median) yaşı 65 olarak bildirilmekte olup yaşla birlikte meningiom gelişme riski artmaktadır(2). Hastaların yaş ortalaması Wang ve ark.nın çalışmasında 51,4 (11 ay-86 yaş aralığı); Kane ve ark.nın çalışmasında ise 54 (15-90 yaş aralığı) olarak belirtilmiştir (81,82). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 57,65 (30-88 yaş aralığı) olarak saptanmıştır.

Meningiomlar kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (83). Yıllık insidans kadınlarda yüz binde 10.5 iken erkeklerde 4.8'dir. Kadın/erkek oranı 35-44 yaşları arasında ve menopoz öncesi dönemde en yüksektir (3.15:1) (3). Wang ve ark.nın çalışmasında bu oran 2.3:1'dir (81). Bizim çalışmamızda kadın hastaların erkek hastalara oranı 2.9:1 olup literatür bilgileriyle uyumludur.

Meningiomlar sıklıkla intrakranial, spinal veya orbital yerleşim gösterirler. İntraventriküler ve epidural lokalizasyon nadirdir. Kafa boşluğu içerisinde en sık, serebral konveksite-sıklıkla falks ile ilişkili parasagittal bölge-, olfaktör oluk ve sfenoid çıkıntı; spinal kordda ise torasik bölge etkilenir(3). Wang ve ark.nın en fazla saptadıkları lokalizasyonlar sırasıyla serebral konveksite, spinal kord ve parasagittal bölge olmuştur(81). Çalışmamızda tümör lokalizasyonlarını supratentorial, infratentorial ve spinal kord olmak üzere 3 bölgeye ayırdık. Serebral konveksite, olfaktör oluk, sfenoid kanat, sellar bölge ve nadir görülen ventrikül içi yerleşimleri supratentorial grupta inceledik. Çalışmamızdaki meningiomların sıklık sırasına göre supratentorial, spinal kord ve infratentorial yerleşimli olduğunu gördük. Ayrıca hepsi lateral ventrikül olmak üzere 4 olguda (%2) ventrikül içi yerleşim saptadık. Spinal korddaki tümörlerimizin büyük çoğunluğunun torakal bölge, ardından sırasıyla servikal ve lomber bölgelerde izlenmesini literatürle uyumlu bulduk.

Cerrahi sonrası histopatolojik inceleme ile belirlenen tümör derecesinin, meningiomların tedavi ve takip protokollerinin şekillenmesindeki rolü çok önemlidir. Bu tümörlerin histopatolojik derecelendirilmesi "DSÖ Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması"nda yer alan tanı kriterleri esas alınarak yapılmaktadır (3). Çalışmamızda yer alan tümörlerin %68,2'si Grade I, %27,3'ü Grade II, %4,5'i Grade III'tür. Geniş vaka serilerinin kullanıldığı literatürde, Wang ve ark.nın çalışmasında olguların %91,8'i

Grade I, %5,2'si Grade II, %2,9'u Grade III; Olar ve ark.nın çalışmasında olguların %74'ü Grade I, %23'ü Grade II, %3'ü Grade III olarak bildirilmiştir(81,84). Bunlar dışında başka yayınlarda meningiomların yaklaşık %20-25'i ve %1-6'sı sırasıyla Grade II ve III olarak belirtilmiştir(57,58). Bizim çalışmamızda Grade II meningiomların oranını %27,3 olarak saptadık. Bu oranın literatüre göre biraz yüksek olmasını, tümörlerden çok sayıda örnek alıp bu örneklerin tamamında ayrıntılı mitoz sayımı yapılması ile ilişkilendirdik.

Ki67 antijeni hücre siklusunun sadece aktif proliferasyon fazında eksprese edilir. Ki67 proliferasyon indeksleri meningiomların davranışını tahmin etmek için kullanılmaktadır. Nüks görülen meningiomlarda ort. %5,4 nüksü olmayanlarda ise ort. %1,5 Ki67 proliferasyon indeksleri rapor edilmiştir(29,85). Nüks görülen meningiomlarda, görülmeyenlere göre belirgin olarak yüksek Ki67 proliferasyon indekslerinin saptandığı başka bir çalışmada Ki67 proliferasyon indeksi “önemli bir prognostik faktör” olarak tanımlanmış ve artmış nüks riskini belirlemek için, meningiomların derecelendirilmesindeki histolojik parametreler ile birlikte kullanılması önerilmiştir(86). Çalışmamızda Ki67 proliferatif indeksleri ile histolojik grade, nüks ve sağkalım süreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmedığımız için Ki67 proliferatif indeksinin prognostik önemi hakkında yorum yapamadık.

CD133 tümörögenез, metastaz, kemoterapi-radyoterapi direnci ve anti-apoptozda anahtar rol oynayan bir transmembran proteindir(13). Singh ve ark.ları farklı beyin tümörlerinde (medulloblastom, pilositik astrositom, ependimom, gangliogliom, astrositom) belirgin proliferasyon ve diferansiyasyon kapasitesine sahip, kendini yenileme ve tümör başlatıcı özellikleri olan “beyin tümörü kök hücreleri (BTKH)”nden bahsetmiş ve bu hücreleri sadece nöral kök hücre yüzey belirteci CD133'ü eksprese eden hücre fraksiyonundan izole edebilmişlerdir. Hücre kültüründe bu CD133+ hücreler, fenotipik olarak hastadaki tümörü andıran hücrelere farklılaşabilmektedir. BTKH'nin tanımlanmasının, santral sinir sisteminde tümörojenik sürecin araştırılması ve BTKH'leri hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi için güçlü bir araç olduğunu belirtmişlerdir. Ardından yaptıkları başka bir çalışmada da CD133+ hücrelerin tümör başlatıcı etkisini fare beyinde invivo olarak göstermişlerdir(67,87). BTKH'nin meningiomlardaki varlığına dair ilk çalışmada, primer tümörü astrositom olup postoperatif radyoterapi sonrasında gelişen sekonder tümörde malign meningiom tanısı

alan bir olgudan bahsedilmiştir. Her iki tümörde immünohistokimyasal olarak CD133 ekspresyonu izlenmiştir. Bu tümörlerden elde edilen hücre kültüründe BTKH varlığı araştırılmış, primer astrositomda bu hücrelerin varlığı gösterilirken malign meningiomda gösterilememiştir. Bu durum meningiomlar ile astrositomların histogenetik ve embriyogenetik farklılığı ile ilişkilendirilmiştir. Meningiomlarda BTKH'nin varlığı hücre kültüründe gösterilemese de normal kök hücre ve/veya progenitör hücrelerin radyoterapi ile uyarılıp CD133+ menigiom BTKH'ne dönüştüğü, böylece hızlı büyüyen agresif bir menigioma yol açtığı düşünülmüştür(15). Literatürde menigiomlarda KKH'leri gibi davranan “menigiom sphere cells (MgSC)” olarak tanımlanan hücrelerde immünohistokimya ve immünofloresan yöntemleriyle CD133 ekspresyonu gösterilmiştir. Bu hücrelerin, ilaca dirençli gen ekspresyonu, kemoradyoterapi direnci, yüksek tümörojenik aktivite gibi özellikleri tanımlanmış, dirençli menigiomların tedavisinde yeni bir hedef olabileceği vurgulanmıştır(16). Literatürde agresif menigiomlarda hücrelerin CD133 ile daha fazla boyanma yaygınlığı ve yoğunluğuna sahip olduğu belirtilmiş, bunun DSÖ patolojik derece ile korele olabileceğine dikkat çekilmiştir(18). Grade II-III menigiomlarda yapılmış bir çalışmada CD133 ekspresyonunun, progresyonsuz sağkalım ile negatif korele olduğu saptanmış, bu belirtecin yüksek dereceli menigiomlar için spesifik bir kök hücre belirteci olabileceğinden bahsedilmiştir(17). Biz de bu düşüncelerden yola çıkarak çalışmamızda kök hücre belirteçlerinden CD133'e öncelik verdik. Ancak olgularımızın büyük çoğunluğunda (%93,4'ünde) immünohistokimyasal olarak CD133 ekspresyonunu gösteremedik. Grade I ve II menigiomlarda yapılan bir çalışmada CD133 ekspresyonu ile histolojik derece arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir(88). Elsaka ve ark.ları da yüksek dereceli menigiomlarda daha yüksek seviyelerde CD133 ekspresyonu saptamış ve CD133 ekspresyonunu kötü prognoz ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca bu bulguyu, CD133 ekspresyonu ile Ki67 proliferasyon indeksleri arasında pozitif korelasyon saptayarak desteklemişlerdir(19). İmmünohistokimyasal boyanmalarda laboratuvar, antikör klon/marka farklılıkları nedeniyle problemler olabildiğini biliyoruz. Histolojik derece ve Ki67 proliferasyon indeksleri ile CD133 ekspresyonu arasındaki anlamlı ilişkiyi gösterebilmiş bu yegane çalışmada kullanılan CD133 antikoru da dahil olmak üzere farklı antikör klonlarını (CD133(D4W4N) rabbit mAb, CD133/1(AC133) pure human, CD133 (D2V8Q) rabbit mAb) geniş olgu

serimizde denememize karşın az sayıda olgumuzda fokal zayıf boyanma saptayarak anlamlı bir immünreaktivite elde edemedik. Kontrol olarak kullandığımız tümörlerde ise CD133 ile güçlü ekspresyon saptamamız, bu durumun laboratuvar koşulları kaynaklı değil, tümör biyolojisi ile ilişkili olabileceğini ve belki de CD133'ün meningiomlar için uygun bir KKH belirteci olmadığını düşündürebilir. Meningiomlarda CD133 ile ilgili bundan sonra yapılacak çalışmalarda sonuçlarımızın göz önünde bulundurulmasını önerebiliriz.

CD44 meme, akciğer, pankreas, prostat, kolorektal, böbrek ve over gibi birçok kanser tipinde “kanser kök hücre yüzey belirteci” olarak kabul edilmiş olup prognostik önemine yönelik araştırmalar devam etmektedir. CD44 eksprese eden kanser hücrelerinin agresif davranış gösterdiği, tümör invazyonu ve metastazdan sorumlu olduğu düşünülmektedir(89,90). Rooprai ve ark.ları ependimom, astrositom, glioblastom, medulloblastom ve meningiom gibi birçok beyin tümöründe bu belirtecin ekspresyonunu araştırmıştır. Meningiomlarda yaptıkları çalışmada, kullandıkları tekniklerden (immünohistokimyasal, immünositokimyasal ve flow sitometri) bağımsız olarak meningiomların büyük çoğunluğunda bu belirtecin eksprese edildiğini göstermiş ancak sınırlı vaka sayısı nedeniyle (n=25) ekspresyon yoğunluğu ile histolojik grade arasında bir korelasyon saptayamamışlardır(75). Başka bir çalışmada, CD44 ekspresyon yoğunluğunun meningiom alt tiplerinde farklılıklar gösterdiği, meningiom alt tip ve derecesine bağlı olarak hücre adhezyon moleküllerinin farklı ekspresyon paternleri gösterebileceği belirtilmiştir(74). Trenda ve ark.ları 61 meningiom olgusu ile yaptıkları çalışmada, Grade II meningiomlarda Grade I'lere göre daha güçlü ekspresyon saptamış ve CD44 molekülünün neoplastik hücrelerde invaziv büyüme potansiyeli üzerindeki rolünü destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir(23). Grade I ve II meningiomlarda yapılan bir başka çalışmada ise CD44 ekspresyonu ile histolojik grade arasında pozitif korelasyon belirtilmiştir(88). Çalışmamızda CD44 ekspresyonu ile histolojik grade arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bir başka çalışmada Grade I, II, III meningiomlarda artmış Ki67 proliferasyon indeksinin beyin parankim invazyonu ile korele olduğu bulunmuş ve Ki67'nin meningiomlarda “agresif davranış belirteci” olduğu desteklenmiştir. CD44 ile beyin parankim invazyonu arasında ise benzer bir ilişki gösterilememiş ancak Grade II-III meningiomlarda daha yüksek seviyelerde CD44 ekspresyonu saptanmış ve artmış CD44 ekspresyonunun Ki67 proliferasyon indeksiyle

pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında CD44'ün "tümör agresifliği" ile ilişkili bir belirteç olduğuna dikkat çekilmiş ve yüksek dereceli meningiomlarda meme kanserinde olduğu gibi CD44 hedefli tedavilerin tanımlanması için araştırmalar yapılmasının önemi vurgulanmıştır(24). Gassoum ve ark. da atipik ve fibröz meningiom alt gruplarında Ki67 proliferasyon indeksini daha yüksek saptamışlardır. Yine aynı alt tiplerde daha kuvvetli CD44 ekspresyonu da belirledikleri için bu olguların daha agresif seyredebileceğini belirtmişlerdir(91,92). Grade II-III meningiomlarda saptanan yüksek CD44 ekspresyonu, daha kısa progresyonsuz sağkalıma doğru bir yatkinlik gösterdiği için CD44'ün "agresiflik belirteci" olabileceğinden de bahsedilmiştir(17). Arsene ve ark.ları ise 113 meningiom olgusu ile yaptıkları çalışmada, vakaların CD44 boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu ile tümör derecesi arasında bir ilişki saptayamamıştır. Ancak Ki67 proliferasyon indekslerini Grade I, II, III meningiomlarda sırasıyla ort. %3.8, %13.42 ve %18 bulmuşlar, meningiomların genel klinik davranışını değerlendirmek için Ki67'nin önemli bir ek belirteç olduğunu kanıtlamışlardır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da CD44 skorları ile Ki67 proliferasyon indekslerinde paralel artışa doğru bir kayma tespit etmişlerdir(93). Çalışmamızda tümör derecesi ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulamasak da boyanma yaygınlığının düşük olduğu (%0-5) meningiom grubunda, diğer gruplara (%25 ve üzeri) göre anlamlı düzeyde düşük Ki67 proliferasyon indeksleri saptadık. Yüksek Ki67 proliferasyon indeksleri izlenen olgularda CD44 ekspresyon oranının da yüksek seyretmesi bu tümörlerin daha agresif davranacağını, dolayısıyla da CD44'ün agresif seyir gösterecek tümörlerin tespitinde uygun bir kök hücre belirteci olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

OCT4 tümörögenез, tümör metastaz ve rekürrensinde anahtar rol oynar(26). Prostat, oral kavite, ve glioblastom gibi birçok kanser ile ilişkisi gösterilmiştir (25,26,80). KKH'nin çoğunda eksprese edildiği varsayılan OCT4, glioblastomda yaygın olarak tümör kitlesi içinde, oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomunda ise ayrı küçük gruplar halinde tümör hücrelerinde gösterilebilmiştir (25,80). Meningiom biyolojisi ile ilgili, bu transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ve rolü hakkında sınırlı veri olmasına rağmen, yüksek dereceli glial tümörlerde, indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin (iPSC) oluşumunda çok önemli bir etkidir(94,95). Freitag ve ark.ları meningiomlarda NANOG ile SOX2 ve OCT4'ün birlikte ekspresyonunu göstermişlerdir. Bu belirteçlerin

birlikte ekspresyonunun meningiomlardaki potansiyel pluripotent hücrelerin varlığına dair bir kanıt olduğundan ve bu hücrelerin tümör başlatıcı etkisi ile dediferansiyasyon yeteneklerinden bahsetmişlerdir(10). Peterson ve ark.ları astrositik beyin tümörlerinin tamamında immünohistokimyasal ve immüno floresan yöntemler ile OCT4 ekspresyonu göstermişlerdir. OCT4 ekspresyonu ile histolojik derece arasında pozitif korelasyon saptamışlar ancak OCT4 ekspresyonunun total sağkalım ile ilişkisini gösterememişlerdir(96). Astrositomlar ile yapılmış başka bir çalışmada ise yüksek dereceli gliomlarda kuvvetli OCT4 ekspresyonu saptanmıştır. Bu nedenle astrositomlarda progresyonu önlemek ve muhtemel immünoterapi tedavisinden fayda görmek için OCT4 supresyonunun etkisinin araştırılması önerilmiştir(28). Meningiomlarda OCT4 ile ilgili, özellikle immünohistokimyasal teknikle yapılmış az sayıda çalışma olması nedeniyle çalışmamızda bu belirtece yer verdik. Olgularımızın büyük çoğunluğunda bu belirtecin eksprese edilmesi ile OCT4'ün meningiomlarda kök hücre belirteci olarak kullanılabilirliği konusunda yapılmış olan çalışmalara katkı sağlamış olduk. Heterojen ve geniş vaka serimize rağmen OCT4 ekspresyonu ile tümör histolojik derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Ayrıca OCT4 boyanma yoğunluğunun genç hasta grubunda daha yüksek olduğunu tespit ettik. Literatürde 65 yaş üzeri ve erkek hastalarda Grade II-III meningeom görülme riskinin daha yüksek olduğundan bahsedilmiştir(53,82). OCT4 de biyolojik açıdan daha agresif davranışı destekleyeceği için genç hastalardaki bu sonucu anlamlı olarak yorumlamadık. Ancak OCT4 yoğunluğunun orta şiddette olduğu grupta erkekleri kadınlara göre daha fazla sayıda tespit etmemiz, erkek cinsiyetin kötü bir prognostik faktör olduğu düşünüldüğünde anlamlı kabul edilebilir.

Çalışmamızda kullandığımız diğer KKH belirteçleri CD133 ve CD44 ile hasta yaşı ve cinsiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Literatüre baktığımızda bu konu ile ilgili bilgiler sınırlı olduğu için daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tümör lokalizasyonlarına göre KKH belirteçlerinin ekspresyonunu değerlendirdiğimizde CD44'ün tümör hücrelerindeki boyanma yaygınlığının %75 ve üzeri olduğu grupta supratentorial yerleşim baskınlığı gözlenirken, %0-5 olduğu grupta bu lokalizasyonu daha seyrek saptadık. Ancak hem CD133, hem de OCT4 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

CD133, CD44, OCT4 moleküllerini içeren birçok çalışmaya bakıldığında tek yöntem kullanılmayıp birden fazla yöntemin (immünohistokimya, imm nositokimya, flow sitometri, Northern blot reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu gibi) kullanılmasının, sonuçlardaki çelişkileri daha rahat giderdiğini görebiliyoruz. Çalışmamızda sadece immünohistokimyasal yöntem uyguladık. Bir başka yöntem ile verilerimizi konfirme etme imkanımız olmadı. Kullandığımız CD133, CD44 ve OCT4 KKH belirteçlerinin ekspresyonları ile nüks ve sağkalım oranları arasındaki ilişkiye bakılmaması da çalışmamızın eksikliklerinden biriydi. Gelecekte yapılması planlanan çalışmalar için bunlar birkaç öneri olabilir.



SONUÇLAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yaptığımız çalışmada, 2014-2020 yılları arasında meningiom tanısı almış olgularda kanser kök hücre belirteçleri olan CD133, CD44 ve OCT4'ün ekspresyonu ile olguların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu gibi klinik özellikleri ve tümörün histolojik derece, Ki67 proliferasyon indeksi gibi histolojik özellikleri arasındaki ilişki araştırılmış olup şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışmamızda 57,7 olarak saptadığımız ortalama meningiom görülme yaşı ve 2.9:1 olarak saptadığımız K/E oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur.
2. Olgularımızdaki tümör lokalizasyonları sıklık sırasına göre supratentorial, infratentorial ve spinal kord olarak saptanmıştır. Spinal kord yerleşimli meningiomlar en sık torasik bölgede izlenmiştir. Ayrıca ventrikül içi yerleşim gösteren meningiomlarda en sık lokalizasyon lateral ventrikül olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumludur.
3. Olgularımızdaki Grade II meningiomların oranını %27,3 olarak saptadık. Bu oranın literatüre göre biraz yüksek olmasını her tümörden çok sayıda örnek alıp mitoz açısından ayrıntılı olarak incelememiz ile ilişkilendirdik.
4. Farklı klonlar denenmesine rağmen CD133 ile olguların büyük çoğunluğunda ekspresyon saptanmamıştır. Bu durumun tümör biyolojisiyle ilişkili olduğu veya CD133'ün meningiomlara spesifik bir KKH belirteci olmadığı düşünülebilir.
5. Ekspresyon saptanan az sayıdaki olgunun istatistiksel değerlendirmesinde CD133 ekspresyonu ile hasta yaşı ve cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, tümör derecesi, Ki67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
6. CD44 ekspresyonu ile Ki67 proliferasyon indeksleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre ekspresyon oranlarının yüksek olduğu meningiomlarda Ki67 proliferasyon indeksi de yüksek bulunmuştur. Bu belirteci eksprese eden tümörlerin daha agresif davranabileceği ve bunun prognostik bir önemi olabileceği düşünülmüştür. Böylece CD44'ün meningiomlarda “agresif davranış belirteci” olarak kullanılabilirliğine katkı sağlanmıştır.

7. CD44 boyanma yaygınlığının yüksek olduğu grupta supratentorial lokalizasyon daha sıktır. Aksine boyanma yaygınlığının düşük olduğu grupta bu yerleşim seyrektr.
8. CD44 ekspresyonu ile hasta yaşı, cinsiyeti, meningiom derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
9. OCT4 ile orta şiddette ekspresyon gösteren grupta erkek cinsiyet baskınlığı saptanmıştır. Meningiomlarda kötü prognostik faktörlerden biri olan erkek cinsiyetin bu belirteç ile ilişkisinin anlamlı olabileceği düşünülmüştür.
10. OCT4 ekspresyonu yüksek olgularda daha genç yaş saptanmıştır. Ancak 65 yaş üzeri hastaların daha kötü prognoza sahip olması ve OCT4 belirtecinin agresif davranışı temsil etmesi nedeniyle bu bulgu anlamlı kabul edilmemiştir.
11. CD44 ve OCT4 ile olguların büyük çoğunluğunda ekspresyon saptanması CD44 ve OCT4'ün meningiomlar için uygun KKH belirteçleri olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu belirteçlerin meningiomlardaki prognostik önemini anlamak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Olguların nüks ve sağkalım oranları ile bu belirteçlerin ekspresyonunu kıyaslamak daha kesin sonuçlar sağlayabilir.
12. İmmünohistokimyasal yöntemi destekleyecek bir veya birden fazla yöntemin (FISH, PCR, immünofloresan vb.) kullanılması, ekspresyon varlığına ait sorunların giderilmesine yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Frosch MP, Anthony DC, De Girolami U. The Central Nervous System. In: Robbins And Cotran Pathologic Basis of Disease International Edition. 9th ed. 2015. p. 1314–5.
2. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol.* 2012 Nov;14 Suppl 5(Suppl 5):v1-49. doi: 10.1093/neuonc/nos218. Erratum in: *Neuro Oncol.* 2013 May;15(5):646-7. PMID: 23095881; PMCID: PMC3480240.
3. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2016.
4. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhi R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol.* 2010;99:365-378.
5. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol.* 2014;16:829-840.
6. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer.* 2013;13:714-726.
7. Dragu DL, Necula LG, Bleotu C, Diaconu CC, Chivu-Economescu M. Therapies targeting cancer stem cells: current trends and future challenges. *World J Stem Cells.* 2015;7:1185-1201.
8. Galani V, Alexiou GA, Miliaras G, et al. Expression of stem cell marker nestin and MicroRNA-21 in meningiomas. *Turk Neurosurg.* 2015;25:574-577.
9. Khan I, Baesa S, Bangash M, et al. Pleomorphism and drug resistant cancer stem cells are characteristic of aggressive primary meningioma cell lines. *Cancer Cell Int.* 2017;17:1-14.
10. Freitag D, McLean AL, Simon M, et al. NANOG overexpression and its correlation with stem cell and differentiation markers in meningiomas of different WHO grades. *Mol Carcinog.* 2017;56:1953-1964.
11. Alamir H, Alomari M, Salwati AAA, et al. In situ characterization of stem cells-like biomarkers in meningiomas. *Cancer Cell Int.* 2018;18:1-14.
12. Shivapathasundram G, Wickremesekera AC, Tan ST, Itinteang T. Tumour stem cells in meningioma: a review. *J Clin Neurosci.* 2018;47:66-71.
13. Zhong L. CD133: a stem cell biomarker and beyond. *Exp Hematol Oncol* 2013;2(17):8.
14. Rath P, Miller DC, Litofsky NS, Anthony DC, Feng Q, Franklin C, Pei L, Free A, Liu J, Ren M, Kirk MD, Shi H. Isolation and characterization of a population of stemlike progenitor cells from an atypical meningioma. *Exp Mol Pathol* 2011;90(2):179–88.
15. Hu W, Shen F, Chen G, Liu W, Zhou J. Possible involvement of brain tumour stem cells in the emergence of a fast-growing malignant meningioma after surgical resection and radiotherapy of high-grade astrocytoma: case report and preliminary laboratory investigation. *J Int Med Res* 2009;37:7.
16. Hueng D-Y, Sytwu H-K, Huang S-M, Chang C, Ma H-I. Isolation and characterization of tumor stem-like cells from human meningioma. *J Neurooncol* 2011;104:9.

17. Kamamoto D, Saga I, Ohara K, Yoshida K, Sasaki H. Association Between CD133, CD44, and Nestin Expression and Prognostic Factors in High-Grade Meningioma [published online ahead of print, 2018 Dec 26]. *World Neurosurg*. 2018;S1878-8750(18)32890-0.
18. Xiao ZY, Chen XJ, Pan Q, Yang QZ, Li KZ. Expression of Nestin, CD133 and Sox2 in Meningiomas. *Turkish Neurosurgery*. 2017;10.5137/1019-5149.JTN.21234-17.2. Epub 2018/01/26. 10.5137/1019-5149.jtn.21234-17.2 .
19. El-Saka AM, Zamzam YA: Stem cell markers CD133, MMP-9, and Ki-67 expressions in different grades of meningiomas and their prognostic significance. *Egypt J Pathol* 33(2):151-156, 2013.
20. Naor D, Nedvetzki S, Golan I, Melnik L, Faitelson Y. CD44 in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2002;39(6):527–79.
21. Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signaling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(1):33–45.
22. Naruse M, Shibasaki K, Yokoyama S, Kurachi M, Ishizaki Y. Dynamic changes of CD44 expression from progenitors to subpopulations of astrocytes and neurons in developing cerebellum. *PLoS One*. 2013;8(1):e53109.
23. Trenda W, Omulecka A, Janczukowicz J, Papierz W. CD44 expression in human meningiomas: an immunohistochemical analysis. *Pol J Pathol*. 2004;55(1):33-37.
24. Mostafa RR, Khairy RA. CD44 Expression in Meningioma and its Correlation with Proliferation Indices. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):EC12–EC15.
25. Zeineddine D, Abou Hammoud A, Mortada M, Boeuf H. The Oct4 protein: more than a magic stemness marker. *Am J Stem Cells* 2014;3(2):9.
26. Baillie R, Tan ST, Itinteang T. Cancer stem cells in oral cavity squamous cell carcinoma: a review. *Front Oncol* 2017;7(112).
27. Krogh Petersen J, Jensen P, Dahl Sørensen M, Winther Kristensen B. Expression and Prognostic Value of Oct-4 in Astrocytic Brain Tumors. *PLoS One*. 2016 Dec 28;11(12):e0169129. doi: 10.1371/journal.pone.0169129. PMID: 28030635; PMCID: PMC5193446.
28. Ayoub,M.M.,Al-Sheikh,S.A.,Abdel-Salam,L.O.,Al-Hariry,E.S.,(2018).*Expression of Oct4 Protein in Astrocytic Tumours: Histopathologic and Immunohistochemical Study*, 12(11), EC18-EC21.
29. Devaprasath, A & Chacko, Geeta. (2003). Diagnostic validity of the Ki-67 labeling index using the MIB-1 monoclonal antibody in the grading of meningiomas. *Neurology India*. 51. 336-40.
30. L., Moore K, F., DalleyII A, M.R., Agur A, D’Antoni A V. Clinically Oriented Anatomy, 7. Basim. Vol 27; Baltimore:Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2014:865- 878.
31. Catala M. Embryonic and fetal development of structures associated with the cerebro-spinal fluid in man and other species. Part I: The ventricular system, meninges and choroid plexuses. *Arch Anat Cytol Pathol*. 1998;46(3):153-169.
32. O’Rahilly R, Müller F. The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986;45(5):588-608.
33. Patelska-Banaszewska M, Woźniak W. The subarachnoid space develops early in the human embryonic period. *Folia Morphol (Warsz)*. 2005;64(3):212-216.

34. Gomez DG, Ehrmann JE, Gordon Potts D, Pavese AM, Gilanian A. The arachnoid granulations of the newborn human: An ultrastructural study. *Int J Dev Neurosci.* 1983;1(2).
35. Gartner L, Hiatt J. *Color Atlas and Text of Histology*; 6. Basim. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer Business. 2012: 156-170.
36. Linden MD. *Histology for Pathologists.* *Am J Surg Pathol.* 2008;32(7):1109-1110.25. Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas., Anthony L. Mescher; 12. Basim. The McGraw-Hill Medical Companies Inc. 2010:140-167.
37. Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas., Anthony L. Mescher; 12. Basim. The McGraw-Hill Medical Companies Inc. 2010:140-167.
38. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99(3):307-314.
39. Domingues PH, Sousa P, Otero A, Goncalves JM, Ruiz L, de Oliveira C, et al. Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype. *NeuroOncol.* 2014 May;16(5):735–47.
40. Ildan F, Erman T, Gocer AI, Tuna M, Bagdatoglu H, Cetinalp E, et al. Predicting the probability of meningioma recurrence in the preoperative and early postoperative period: a multivariate analysis in the midterm follow-up. *Skull Base.* 2007 May;17(3):157–71.
41. American Brain Tumor Association Meningioma Brochure [Internet]. [cited 2018 Feb 3]. Available from: <http://www.abta.org/secure/meningiomabrochure.pdf>
42. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg.* 2013 Mar;118(3):649–56.
43. Tiwari R, Singh AK. Neurofibromatosis Type 2. In *Treasure Island (FL)*; 2017.
44. Lekan 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(6):1022-1029.
45. Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol.* 1995;146(4):827-832.
46. Reuss, D.E., Piro, R.M., Jones, D.T.W. et al. Secretory meningiomas are defined by combined *KLF4* K409Q and *TRAF7* mutations. *Acta Neuropathol* 125, 351–358 (2013).
47. Smith MJ. Germline and somatic mutations in meningiomas. *Cancer Genet.* 2015;208(4):107-114.
48. 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(2):661-669.
49. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol.* 2014;24(2):184-189.
50. Osawa T, Tosaka M, Nagaishi M, Yoshimoto Y. Factors affecting peritumoral brain edema in meningioma: special histological subtypes with prominently extensive edema. *J Neurooncol.* 2013 Jan;111(1):49–57.

51. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):e383-91.
52. Simpson D. The Recurrence of Intracranial Meningiomas After Surgical Treatment. Vol. 20, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1957. p. 22–39.
53. Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol*. 2012 Aug;109(1):63–70.
54. Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *J Neurooncol*. 2012 Apr;107(2):315–21.
55. 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 Nov;26(5):461–9.
56. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):981–98.
57. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999;85(9):2046-2056.
58. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg*. 2010;113(2):202-209.
59. Abedalthagafi MS, Merrill PH, Bi WL, Jones RT, Listewnik ML, Ramkissoon SH, et al. Angiomatous meningiomas have a distinct genetic profile with multiple chromosomal polysomies including polysomy of chromosome 5. *Oncotarget*. 2014 Nov;5(21):10596–606.
60. Couce ME, Aker F V, Scheithauer BW. Chordoid meningioma: a clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol*. 2000 Jul;24(7):899–905.
61. Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Van Houten C, Miller G, Meyer FB. Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol*. 1995 May;19(5):493–505.
62. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery*. 2009;64(1):56-60.
63. Ludwin SK, Rubinstein LJ, Russell DS. Papillary meningioma: a malignant variant of meningioma. *Cancer*. 1975 Oct;36(4):1363–73.
64. Vaubel, R. A., Chen, S. G., Raleigh, D. R., Link, M. J., Chicoine, M. R., Barani, I., ... Giannini, C. (2016, March 4). Meningiomas with rhabdoid features lacking other histologic features of malignancy: A study of 44 cases and review of the literature. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins.
65. 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(10):872-879.

66. 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*.
67. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*. 2003;63(18):5821-5828.
68. Vaiopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, Papavassiliou AG. Concise review: colorectal cancer stem cells. *Stem Cells*. 2012;30:363-371.
69. Cherciu I, B_arb_alan A, Pirici D, M_arg_aritescu C, S_aftoiu A. Stem cells, colorectal cancer and cancer stem cell markers correlations. *Curr Heal Sci J*. 2014;40:153-161.
70. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997;3:730-737.
71. Han J, Fujisawa T, Husain SR, Puri RK. Identification and characterization of cancer stem cells in human head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:173.
72. Muhammad A-H, Max SW, Adalberto B-H, Sean JM, Michael FC. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:3983-3988.
73. Li L, Hao X, Qin J, et al. Antibody against CD44s inhibits pancreatic tumor initiation and postradiation recurrence in mice. *Gastroenterology*. 2014;146:1108-1118.
74. Figarella-Branger D, Roche PH, Daniel L, Dufour H, Bianco N, Pellissier JF. Cell-adhesion molecules in human meningiomas: correlation with clinical and morphological data. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997;23:113-22.
75. Rooprai HK, Liyanage K, King A, Davies D, Martin K, Pilkington GJ. CD44 expression in human meningiomas: an immunocytochemical, immunohistochemical and flow cytometric analysis. *Int J Oncol*. 1999;1(5):855– 60.
76. Panagopoulos AT, Lancellotti CL, Veiga JC, de Aguiar PH, Colquhoun A. Expression of cell adhesion proteins and proteins related to angiogenesis and fatty acid metabolism in benign, atypical, and anaplastic meningiomas. *J Neurooncol*. 2008;89:73-87.
77. Ruiz J, Martinez A, Hernandez S, Zimman H, Ferrer M, Fernandez C, et al. Clinicopathological variables, immunophenotype, chromosome 1p36 loss and tumour recurrence of 247 meningiomas grade I and II. *Histol Histopathol*. 2010;25:341-49.
78. Webster JD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Trosko JE, Chang CC, Kiupel M. Expression of the embryonic transcription factor Oct4 in canine neoplasms: A potential marker for stem cell subpopulations in neoplasia. *Vet Pathol*. 2007;44:893-900.
79. Chiou SH, Yu CC, Huang CY, et al. Positive correlations of Oct-4 and Nanog in oral cancer stem-like cells and high-grade oral squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4085-4095.
80. Bradshaw A, Wickremesekera A, Brasch HD, Chibnall AM, Davis PF, Tan ST, Itinteang T. Cancer stem cells in glioblastoma multiforme. *Front Surg* 2016;3:48.
81. Wang D, Xie Q, Gong Y, et al. Histopathological classification and location of consecutively operated meningiomas at a single institution in China from 2001 to 2010. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(3):488-493.

82. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT. Anatomic location is a risk factor for atypical and 119 malignant meningiomas. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1272-8.
83. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: An analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(12):1455-1465.
84. Olar A, Wani KM, Sulman EP, et al. Mitotic Index is an Independent Predictor of Recurrence-Free Survival in Meningioma. *Brain Pathol*. 2015;25(3):266-275.
85. Abramovich CM, Prayson RA. Histopathologic features and MIB-1 labeling indices in recurrent and nonrecurrent meningiomas. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:793–800.
86. Torp SH, Lindboe CF, Grønberg BH, Lydersen S, Sundstrøm S. Prognostic significance of Ki-67/MIB-1 proliferation index in meningiomas. *Clin Neuropathol*. 2005;24(4):170-174.
87. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*. 2004;432(7015):396-401.
88. Saygin I, Cakir E, Ercin ME. Investigation of Relationship Between Hypoxic Process and Cancer Stem Cells in Meningioma [published online ahead of print, 2020 Jan 25]. *Turk Neurosurg*. 2020;10.5137/1019-5149.JTN.27546-19.2.
89. Jaggupilli A, Elkord E (2012) Significance of CD44 and CD24 as Cancer Stem Cell Markers: An Enduring Ambiguity. *Clin Dev Immunol* 2012: 708036.
90. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, et al. (2007) Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 67: 1030–1037.
91. Gassoum, Alsadig & Arbab, Mohamed & Aldeaf, Sawsan & Hassan, Lamyaa & Elhassan, Ahmed. (2014). Ki 67 Antigen Immunohistochemistry in Intracranial Meningioma Among Sudanese Patients. *International Journal of Current Research*. vol.6. 6643-6646.
92. Gassoum A, Arbab MA, Aldeaf SAH, Elhassan LA, Bashier BM, Saad MSA, et al. CD44 expression in sudanese meningioma patients. *International Journal of Recent Scientific Research*. 2016;7(6):11900-04.
93. Arsene D, Comanescu M, Ardeleanu C. Adhesion cell molecules as potential markers of aggressiveness in meningiomas. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(2):585–89.
94. Elsir T, Edqvist P-H, Carlson J, Ribom D, Bergqvist M, Ekman S, Popova SN, Alafuzoff I, Ponten F, Nistér M, Smits A. A study of embryonic stem cell-related proteins in human astrocytomas: identification of Nanog as a predictor of survival. *Int J Cancer* 2014;134(5):1123–31.
95. Shi G, Jin Y. Role of Oct4 in maintaining and regaining stem cell pluripotency. *Stem Cell Res Ther* 2010;1(5):39.
96. Krogh Petersen J, Jensen P, Dahl Sørensen M, Winther Kristensen B. Expression and Prognostic Value of Oct-4 in Astrocytic Brain Tumors. *PLoS One*. 2016; 11(12):e0169129. Published 2016 Dec 28.

EKLER

EK-1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı soyadı:	Seda Mazmanoğlu
Telefon:	05365450073
E-posta:	sedamazmanoglu@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	20.07.2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	20.07.2020
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doç. Dr. Dilek Yavuzer
Telefon:	05336543357
e-posta:	dilekyavuzer@yahoo.com

*Araştırma Tez Konusu(Study Title)

-Meningiomlarda Kök Hücre Belirteçlerinin (CD44, CD133, OCT4) Klinik ve Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi

1-Araştırma Sorusu (Research Problem)

-Meningiomlarda kök hücre belirteçlerinin ekspresyonunun; histolojik derece ile ilişkisi var mı? -İleriye dönük meningiomların tedavisine katkıda bulunabilir miyiz? -Hastaların prognozuna ilişkin öngörü oluşturabilir miyiz?
2- Arka Plan ve Gerekçe (Background/Rationale) -Kanser kök hücreleri; tümör başlatıcı ve tümör büyümesini tetikleyici etkisi olan, nükslerle ilişkilendirilen bir hücre alt grubudur. -Meningiom tedavisinde tümör rezeksiyonuna ek olarak radyoterapi uygulanabiliyor. Ancak bu hastalara yönelik bir kemoterapi rejimi henüz mevcut değil. -Düşük dereceli alt tiplerde genellikle nüks izlenmiyor. Ancak azımsanmayacak sıklıkta nükslerle ilerleyen bir hastalık olduğu için tedavide yeni seçenekler aranıyor. -Bazı kök hücre belirteçleri bazı tümörlerde fazla eksprese ediliyor. Son yıllarda yapılan çalışmalarda meningiomlarda sıklıkla eksprese edilen bazı kök hücre belirteçleri ortaya konulmuş. -Projemizde meningiom tanısı almış hastalarda bu kök hücre belirteçlerinin(CD44, CD133, OCT4) immünohistokimyasal olarak varlığına ve histopatolojik tümör derecesi ile boyanma sıklığı arasındaki ilişkiye bakacağız. -Böylece bu hastalarda ileriye dönük tedavi aşamasına katkıda bulunacağız.
3-Araştırma Amacı (Objective) -Meningiomlarda kök hücre belirteçlerinin ekspresyonunun; histolojik derece ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmak -İleriye dönük meningiomların tedavisine katkıda bulunmak -Hastaların prognozuna ilişkin öngörü oluşturmak
4-Hipotez (Hypothesis) -Meningiomlarda tümör rezeksiyonuna ek olarak bazen radyoterapi tedavisi uygulanabiliyor. Bazı meningiomlar nükslerle agresif seyredebiliyor. Bu agresif seyirli meningiom alt tiplerinde kök hücre belirteçlerinin daha yoğun eksprese olabilir. Yine

meningiomların histolojik derecesi ile korele olabilir. Ve henüz bilinen bir kemoterapi rejimi olmadığından, bu hastalara yönelik bir kemoterapi rejimi ilerleyen dönemde oluşturulabilir.
5-Araştırma Türü/tasarım (Study Design) Restrospektif
6-Araştırma Yeri (Study Setting/Location) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
7- Araştırmaya Katılanlar/denekler (Study Population) -Hastanemizde meningiom tanısı almış (Ocak 2014-Mart 2020) 200 adet hasta
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (primary and secondary outcome) Birincil Değişken: Meningiomlarda CD133, CD44 ve OCT4'ün ekspresyonu İkincil Değişken: Meningiomların histolojik tipleri ve patolojik evresi ile bu kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ilişkisi
9-Araştırma Süreçleri (Study Procedures) -Hastanemizde meningiom tanısı almış (Ocak 2014-Mart 2020) 200 adet hastaya ait klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bilgilerin dökümü yapılacaktır. Ayrıca hastanemiz beyin cerrahisi/radyoloji kliniğinden elde edilecek tümör lokalizasyonu vb. gibi klinik parametreler ile bu bilgiler karşılaştırılacaktır. -Patoloji arşivinden bu tanıyı almış hastalara ait preparatlar çıkarılarak uygun parafin blok seçimi yapılacak, ardından seçilen bu parafin bloklara immünohistokimyasal analiz ile CD44, CD133 ve OCT4 uygulanacaktır. -Uygulanan immünohistokimyasal analiz sonuçlarının dökümü ile histolojik derece

karşılaştırılacak, tüm bu verilerin istatistiksel analizleri de yapıp ileriye dönük bu hastaların tedavisine yönelik bir katkı sağlamak amaçlanacaktır. 10- Örnek Büyüklüğü ve İstatistiksel Güç (Sample Size and Statistical Power) Meningiom tanısı alan 200 hasta belirlenmiştir.
11- İstatistiksel Yöntemler (Statistical Methods) Elde edilen sonuçlar SPSS programı ile değerlendirilecektir. Karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis test, Ki-kare, Man Whitney U Test ve Sperman korelasyonu uygun olduğu şekilde kullanılacaktır.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Bu araştırmanın yürütülmesi sırasında yapılacak uygulamalar Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olarak araştırma etik kuralları ile çelişmeyecek şekilde yapılacaktır.
13-Anahtar Kelimeler (Key Words) meningiom, immünohistokimya, CD44, CD133, OCT4

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU**KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meningiomlarda kök hücre belirteçlerinin(CD44, CD133, OCT4) klinik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Şemsi Denizler Cad. E-5 Karayolu Cevizli Mevkii 34890 Kartal / İstanbul
	TELEFON	0216 441 39 00 - 0216 458 30 00 Dahili 23 311
	E-POSTA	etikkurul@sbkeah.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Dilek Yavuzer		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	
		Tez Çalışması	☒	
		Tez Dışı Bilimsel Araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANE VE KLİNİK
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Meningiomlarda kök hücre belirteçlerinin(CD44, CD133, OCT4) klinik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☒	Yardımcı Araştırmacılar: 1. Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık/Tıbbi Patoloji Kliniği/ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. As. Dr. Seda Mazmanoğlu/ Tıbbi Patoloji Kliniği/ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi *As. Dr. Seda Mazmanoğlu'nun tez çalışmasıdır.			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/514/170/21		Tarih: 28.01.2020		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Nejdet BİLDİK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Nejdet BİLDİK	GENEL CERRAHİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR E.A.H.	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Özcan KESKİN	İÇ HASTALIKLARI	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR E.A.H.	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Nagehan ÖZDEMİR BARIŞIK	PATOLOJİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR E.A.H.	E	K	E	H	E	H	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı
İmza:
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Başkanı

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Meningiomlarda kök hücre belirteçlerinin(CD44, CD133, OCT4) klinik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç. Dr. Asuman ORÇUN	BİYOKİMYA	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gaye FİLİNTE	PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇETİN	AİLE HEKİMLİĞİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR E.A.H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hatice İKİŞİK	HALK SAĞLIĞI	MEDENİYET ÜNV. TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI A.B.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uz. Dr. Hazan ÖZYURT	FARMAKOLOJİ DOKTORU	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Sivil Üye Semiha KESİMAL	İŞLETME	EMEKLİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Mühendis Sibel CAYMAZ	BİYOMEDİKAL	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Emre Can SEPETÇİ	HUKUK	SERBEST AVUKAT	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nejat Bilişik
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

EK-3. TURNITIN ORJİNALLİK RAPORU

[Skip to Main Content](#)



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Seda Mazmanoğlu
Ödev başlığı: 2020-2021 Tıpta Uzmanlık Tezleri
Gönderi Başlığı: Meningiomlarda kök hücre belirteçle...
Dosya adı: turnitin_dosyas.docx
Dosya boyutu: 7.35M
Sayfa sayısı: 53
Kelime sayısı: 9,812
Karakter sayısı: 67,778
Gönderim Tarihi: 08-Eki-2020 12:00ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1408394532

LGİRİŞ VE AMAÇ

Meningiomlar dura ile bağlantılı, araknoid meningeoepitel hücrelerden köken alan santral sinir sistemi tümörleridir(1). Tüm beyin tümörlerinin %36'sını oluşturan ve erişkinlerde en sık görülen beyin tümörleridir(2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nin "Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması"na göre meningiomlar histopatolojik olarak 3 dereceye ayrılır. Tümörlerin derecesi rekürrensi tahmin etmek için en faydalı morfolojik kriterdir. Rekürrens oranları benign (Derece I) meningiomlar için yaklaşık %7-25, atipik (Derece II) meningiomlar için %29-52, anaplastik (Derece III) meningiomlar için %50-84'dir(3).

Meningiomların tedavisi, cerrahi ve radyoterapi ya da radyoterapi olmaksızın tümör rezeksiyonudur. Bununla birlikte, tedaviye yönelik hiçbir kemoterapi rejimi oluşturulamamıştır(4,5). Bu nedenle, özellikle nüks oranları fazla olan yüksek dereceli meningiomların yönetimi için yeni terapötik stratejilere acilen ihtiyaç vardır.

Kanser kök hücre (KHH) terisi, kendini yenileyen, pluripotent ve tümör başlangıcı özellikleri ile bilinen sınırlı bir tümör hücre altı grubunu temsil eder(6). KHH'lerin birçok kanserin öncüsü olduğu düşünülmekte olup kemoterapiye karşı direnç, rekürrens veya metastaz gelişimi gibi kötü prognosis kriterleriyle ilişkilendirilir ve bu hücreleri birçok kanserin tedavisinde önemli bir hedef noktası oluşturduğu bildirilmiştir. Mide, meme ve kolorektal kanserlerde KHH'leri hedefleyen klinik çalışmalar devam etmektedir(7). Bu kanser türlerinde KHH belirteçleri CD133, CD34, CD38, CD44, CD24, ESA gibi gösterilmiştir olmakla birlikte meningiomlardaki KHH'leri henüz net tanımlanamay ancak aday olarak CD133, nestin, OCT4, SOX2, NANOG, c-Myc ve KLF4 gibi birkaç molekül bildirilmiştir(8-12).

CD133, tümörögenез, metastaz, kemoterapi-radyoterapi direnç ve anti-apoptozda anahat rol oynayan bir transmembran proteindir(13). Birçok kanser

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Seda Mazmanoğlu

Doğum yeri ve tarihi: İstanbul, 14.11.1989

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: İçerenköy Mah. İspirli Canip
Sk. Deniz Ap. No:16/9, Ataşehir/İSTANBUL

Yabancı Dili: İngilizce

II- Eğitimi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Maltepe Anadolu Lisesi (2003-2007)

Bostancı Atatürk İlköğretim Okulu (2000-2003)

III- Ünvanları

Asistan Hekim, Pratisyen Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2013-2014)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Patoloji Derneği, Sitopatoloji Derneği, Avrupa
Patoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Hematopatoloji, Sitopatoloji, Nöropatoloji, Üropatoloji
Yayınları;

*Anal Melanoma: Outcomes of Current Surgical
Approaches, S Kaya, M Kement¹, YE Altuntas, O Altin, A Seker, S
Mazmanoglu², L Kaptanoglu¹, N Bildik, HF Kucuk

* New-Onset Granulomatous Mastitis in a Systemic Lupus
Erythematosus Patient While on Immunosuppressive,
Mehmet Engin Tezcan, Kenan Cetin, Seda Mazmanoglu, Nimet
Karadayı

- * Identification of the Most Efficient Factors that Explain Confrontations Faced by Health Workers by Using a Two-Factor, Cross-Classification Linear Model with Applications, *Adnan MAZMANOĞLU, Abdulkadir TEPECİK, Seda MAZMANOĞLU*

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Sınav: Patoloji Dernekleri Federasyonu Yeterlik Sınavı (2018)'nı başarıyla verip Yeterlik Belgesi almaya hak kazanmıştır.

Katıldığı Kongre ve Kurslar:

- * 27. Ulusal Patoloji Kongresi, 15-18 Kasım 2017, Antalya
- * 28. Ulusal Patoloji Kongresi, 27-30 Ekim 2018, Ankara
- * 29. Ulusal Patoloji Kongresi, 23-26 Ekim 2019, Trabzon
- * 5. Patoloji Kış Okulu, 20-21 Şubat 2016, Ankara (Ankara Patoloji Derneği)
- * 5. Patoloji Kış Okulu, 26-27 Mart 2016, Ankara (Ankara Patoloji Derneği)
- * 6. Patoloji Kış Okulu, 18-19 Şubat 2017, Ankara (Ankara Patoloji Derneği)
- * 6. Patoloji Kış Okulu, 18-19 Mart 2017, Ankara (Ankara Patoloji Derneği)
- * Tiroid Sitopatoloji Kursu, 21 Ocak 2017, İzmir (Sitopatoloji Derneği)
- * Pediatrik ve Perinatal Patoloji Otopsi Kursu, İstanbul (Türk Patoloji Derneği)
- * Acıbadem İnteraktif Sitoloji Kursu, 10-11 Haziran 2017, İstanbul (Sitopatoloji Derneği)
- * Servikal Sitolojinin A'sı B'si C'si Değil, 13 Ocak 2018, Ankara (Sitopatoloji Derneği)
- * Tiroid İnce İğne Aspirasyonu ve Seröz Effüzyon Sitolojisi Kursu, 10 Şubat 2018, İstanbul (Sitopatoloji Derneği)
- * 7. Patoloji Kış Okulu, 17-18 Şubat 2018, Ankara (Ankara Patoloji Derneği)
- * 7. Patoloji Kış Okulu, 14-15 Nisan 2018, Ankara (Ankara Patoloji Derneği)
- * Lenf Nodu Patolojisi Kursu, 24-25 Şubat 2018, İstanbul (Türk Patoloji Derneği)
- * Gastrointestinal Sistem Patolojisi Kursu, 30 Ekim 2018, Ankara (28. Ulusal Patoloji Kongresi Kapsamında)
- * Meme Patolojisi Kursu, 21-22 Nisan 2019, İstanbul (Türk Patoloji Derneği)
- * Kemik İliği Patolojisi Kursu, 27 Nisan 2019, Edirne (Türk Patoloji Derneği)