

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

**2007 – 2013 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
OPERE EDİLEN 449 İNTRAKRANİYAL
MENİNGİOM OLGUSUNUN *WHO 2007* EVRELEME
SİSTEMİ ve MEVCUT LİTERATÜR TEMEL
ALINARAK KLİNİKOPATOLOJİK RETROSPEKTİF
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMRAH ÇELTİKÇİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AHMET MEMDUH KAYMAZ

ANKARA

NİSAN 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde emek, destek, hoşgörü ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. A. Memduh KAYMAZ'a,

Nöroşirurji ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimimde bana destek olan tüm değerli öğretim üyelerine,

Asistanlığım boyunca bana verdikleri destek ve dostluklarını asla unutmayacağım başta eş kıdemlim Dr. Erkut Baha BULDUK olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve bu çalışmada verileri toplama evresinde yardımını esirgemeyen değerli çömezim Dr. Burak KARAASLAN'a,

Yoğun ve yorgun geçen tüm gece ve gündüzlerde gerektiğinde bana destek olan Nöroşirurji Yoğun Bakım, Nöroşirurji Servis ve Nöroşirurji Ameliyathanesi'nin tüm değerli hemşire, personel ve sekreterlerine,

Eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen anne ve babama,

Gerek bu çalışmadaki yardımları gerekse de ihtisasım boyunca gösterdiği sabır, anlayış ve sevgisi nedeniyle değerli eşim Dr. Pınar ÇELTİKÇİ'ye,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emrah ÇELTİKÇİ

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Teşekkür

İçindekiler

Tablo Listesi

Şekil Listesi

Kısaltmalar

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meninks Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.1.1. Meninks Anatomisi	4
2.1.2. Meninks Embriyolojisi	6
2.1.3. Meninks Histolojisi	7
2.1.4. Meninks Fizyolojisi	10
2.2. Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi	11
2.2.1. Meningiomların Tanımı	11
2.2.2. Meningiomların Tarihçesi	11
2.3. Meningiomların Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Genetiği	12
2.3.1. Meningiomların Epidemiyolojisi	12
2.3.2. Meningiomların Etyolojisi	14
2.3.3. Meningiomların Genetiği	16
2.4. Meningiomların Lokalizasyonu, Kliniği ve Radyolojisi	18
2.4.1. Meningiomların Lokalizasyonu	18
2.4.2. Meningiomların Kliniği	19
2.4.3. Meningiomların Radyolojisi	20
2.5. Meningiomların Makroskopisi, Histopatolojisi ve Derecelendirmesi	21

2.5.1.	Meningiomların Makroskopisi	21
2.5.2.	Meningiomların Histopatolojisi	23
2.5.3.	Meningiomların Derecelendirmesi	24
2.6.	Grade I, II ve III Meningiomlar	25
2.6.1.	Grade I Meningiomlar	25
2.6.2.	Grade II Meningiomlar	29
2.7.	Diğer Morfolojik Varyantlar ve Beyin İnvazyonu	34
2.7.1.	Diğer Morfolojik Varyantlar	34
2.7.2.	Beyin İnvazyonu	34
2.8.	Meningiomların Tanısında Yardımcı Teknikler ve Meningiomların Ayırıcı Tanısı	35
2.8.1.	Meningiomların Tanısında Yardımcı Teknikler	35
2.8.2.	Meningiomların Patolojik Ayırıcı Tanısı	40
2.9.	Meningiomların Proliferasyonu, Meningiomlarda Metastaz ve Multipl Meningiomlar	42
2.9.1.	Meningiomların Proliferasyonu	42
2.9.2.	Meningiomlarda Metastaz	42
2.9.3.	Multiple Meningiomlar	42
2.10.	Meningiomlarda Tedavi ve Prognoz	43
2.10.1.	Meningiomlarda Tedavi	43
2.10.2.	Meningiomlarda Prognoz	43
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1.	Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması	45
3.2.	Klinik Parametreler	46
3.3.	Etik Kurul Onayı	48
3.4.	İstatistikî Analiz	48
4.	BULGULAR	50
4.1.	Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	50
4.1.1.	Yaş ve Cinsiyet Özellikleri	50
4.1.2.	Meningiomların Lokalizasyonlarının Dağılımı	51

4.1.3.	WHO 2007 Grade ve Patolojik Alt Tiplerine Göre Meningiomların Dağılımı	51
4.1.4.	Meningiomların Eksizyon Oranlarının Dağılımı (Simpson Evresine Göre)	53
4.1.5.	Takip Eden Dönemde Derin Ven Trombozu (DVT) Görülme Sıklığı	54
4.1.6.	Takipte Nüks / Progresyon Görülme Oranları	54
4.1.7.	Takipte Gamma Knife Radyocerrahi (GKS) ve/veya Radyoterapi (RT)	54
4.1.8.	Mortalite Oranları	55
4.2.	Demografik, klinik ve Patolojik Verilerin Korelasyonları ve Grup Karşılaştırmaları	55
4.2.1.	Çalışmanın İstatistiksel Gücü	55
4.2.2.	Lokalizasyon – Patoloji İlişkisi	55
4.2.3.	Patoloji – Cinsiyet İlişkisi	57
4.2.4.	Patoloji – Simpson Evresi İlişkisi	59
4.2.5.	Derin Ven Trombozu (DVT) ve Diğer Değişkenlerin İlişkisi	59
4.2.6.	Yaş ve Diğer Değişkenlerin İlişkisi	60
4.2.7.	Nüks / Progresyon ile Patolojik Alt Tip ve Simpson Evresi İlişkisinin Analizi	61
4.2.8.	Mortalite ve Diğer Değişkenlerin İlişkisinin Analizi	62
5.	TARTIŞMA	66
5.1.	Demografik ve Klinik Özellikler	66
5.1.1.	Yaş ve Cinsiyet	66
5.1.2.	Lokalizasyon	67
5.1.3.	Grade	69
5.1.4.	Patolojik Alt Tipler	69
5.1.5.	Derin Ven Trombozu (DVT)	71
5.1.6.	Nüks / Rekürrens, Patolojik Tip, Adjuvan Tedaviler, Simpson Evresi ve Sağ Kalım İlişkisi	72
6.	SONUÇLAR	76
7.	KAYNAKLAR	81

8. ÖZET	97
9. SUMMARY	99
10. ÖZGEÇMİŞ	101

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Patolojik Alt Tipler ile Lokalizasyon İlişkisi.....	56
Tablo 2. WHO 2007 Grade ile Lokalizasyon İlişkisi.....	57
Tablo 3. Patoloji – Cinsiyet ilişkisi.....	58
Tablo 4. Yaş ve Diğer Değişkenlerin İlişkilerinin Analizi.....	61
Tablo 5. Patoloji – Mortalite İlişkisi.....	63
Tablo 6. Lokalizasyon – Mortalite İlişkisi.....	64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Cinsiyete göre hastaların dağılımı.....	50
Şekil 2. Lokalizasyonlarına göre intrakraniyal meningiomların dağılımı.....	51
Şekil 3. WHO 2007 Evreleme Sistemi'ne göre meningiomların evrelerinin dağılımı.....	52
Şekil 4. WHO 2007 Evreleme Sistemi'ne göre patolojik alt tiplerin dağılımı.....	53
Şekil 5. Eksizyon oranlarının dağılımı.....	54
Şekil 6. Yaş ve DVT ilişkisi.....	60
Şekil 7. WHO 2007 Evresine göre Kaplan – Meier Sağ Kalım Analizi.....	65

KISALTMALAR

RCC: Renal Hücreli karsinom

EMA: Epitelyal membran antijeni

GFAP: Glial fibriller asidik protein

NF-2: Nörofibromatozis – 2

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CK: Sitokeratin

1. GİRİŞ

Meningiomlar; morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel olarak meningeal, araknoidal hücrelerden köken alan neoplazilerdir. [1, 2] Santral sinir sisteminin primer neoplazileri incelendiğinde sıklıkta birinci olan meningiomların, ekstraaksiyel santral sinir sistemi neoplazileri içerisinde de ilk sırada olduğu görülebilir. [2]

Köken olarak araknoid şapka hücrelerden (cap) köken alan bu neoplazilerin epitelyal ve mezenşimal özellikler gösterdiği bilinmektedir. [2] Bu sebeple köken aldığı araknoidal şapka hücrelerinin duraya göre olan lokalizasyonlarına bağlı olarak; dura materin iç yüzünde, perivasküler boşluklar ve koroid pleksus stromasında yerleşim gösterebilirler. [2, 3]

Orta ileri yaş erişkinlerde daha sık görülen meningiomlarda bilinen bir ırksal farklılık olmamakla beraber, kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görüldüğü bilinmektedir. [1, 2, 4, 5] Çocukluk çağında daha nadir görülen meningiomlar bu yaş grubunda erişkinlere kıyasla daha farklı lokalizasyonlarda, farklı histolojik tipte ve daha yüksek nüks / progresyon eğilimine sahiptirler. [1, 2, 6]

Etyolojik olarak genetik faktörler ön planda tutulmakla beraber mevcut çalışmalar sıklıkla kromozom 22q12 mutasyonunun sık olduğu

Nörofibromatozis-2 (NF-2) üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunun yanında hormonal faktörler, radyasyon maruziyeti ve kafa travması öyküsü de rol alır. [1, 2, 4]

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 yılında belirlediği WHO 2007 evreleme sistemi menenjiomları morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel yapılarına göre derecelendirmektedir. Buna göre WHO Grade I menenjiomlar sıklıkla benign karakter sergilemekte, WHO Grade II ve WHO Grade III menenjiomlar ise prognostik olarak daha agresif seyirli kabul edilmektedir. [1, 2, 5] WHO evreleme sistemine göre artmış sellülarite ve nükleus / sitoplazma oranı, nükleol belirginliği, spontan nekroz ve mitotik aktivitedeki artış menenjiom evresini yükselten özelliklerdir. Şeffaf hücre morfolojisi (şeffaf hücreli menenjiom), kordoid pattern morfolojisi (kordoid menenjiom), rabdoid hücre morfolojisi (rabdoid menenjiom), papiller pattern morfolojisi (papiller menenjiom), yüksek mitotik aktivite (anaplastik menenjiom) gibi yüksek grade kriterlerinin yanı sıra beyin invazyonu varlığı tüm patoloji alt tipleri için tek başına ayrı bir kriterdir. [1, 2]

Kalvaryum dışına uzak organ metastazı menenjiomlarda oldukça nadir görülür. Literatüre göz atıldığında akciğer, plevra, kemik, karaciğer, lenf nodu ve böbrek metastazları bildirilmiştir. [1, 2, 5, 7, 8]

Menenjiomların tedavisinde cerrahi halen altın standart tedavidir. Kitlenin eksizyonu, patolojik tanısının konulması, tedavi ve takip planı açısından cerrahi önem taşımaktadır.

Literatür incelendiğinde mevcut referans kitaplarda dahi cerrahi istatistiklerin WHO 2007 evreleme sistemini tam anlamıyla kapsamadığı ve “update” edilmesi gerektiği görülmüştür. Bu çalışmadaki amacımız, Gazi Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda 2007 – 2013 yılları arasında opere edilmiş menenjiom olgularını, Dünya Sağlık Örgütü’nün WHO 2007 sınıflandırma ve evreleme sistemine göre ele alarak hastaları yaş, cinsiyet, pulmoner tromboemboli öyküsü (PTE), tümör lokalizasyonu, nüks oranları, patoloji alt tipine göre nüks oranları ve ek tedavi seçenekleri ile sağ kalım sürelerini hesap ederek mevcut literatürü yenilemektir.

Ayrıca mevcut çalışma Patoloji Anabilim Dalı ile beraber yürütülmüş ve geriye dönük şüpheli, nüks etmiş patolojiler yeniden incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meninks Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

2.1.1. Meninks Anatomisi

Santral sinir sistemi kalvaryal kemikler ve kolumna vertebralisini oluşturan kemik yapılar tarafından çevrelenmiştir. Evrimsel açıdan bakıldığında santral sinir sisteminin diğer anatomik yapılardan bu şekilde ayrılması, kafadan bacaklılar yada ilkel ganglionlu basit organizmalardan sonra omurgalıları bir üst seviyeye taşımaktadır. İlk defa Cambrian Patlaması döneminde, günümüzden 525 milyon yıl önce bilinen omurga ve kafatası yapılarının ilkel olarak geliştiği görülür. Fosil kayıtlar nöral yapıları saran zarların belirlenmesi için yetersizdir ancak ilk gerçek kafataslılar ve vertebralıların bu dönemde ortaya çıkmış olması leptomeninkslerin de bu dönemde evrimleşmiş olabileceğini düşündürmektedir. Tüm bu koruyucu sert yapının içindeki nöral yapıları sırasıyla dura mater, arachnoidea mater ve pia mater sarmaktadır. Dura mater “pachymeninks”, arachnoidea mater ve pia mater ise birlikte “leptomeninks” olarak adlandırılır. [9, 10]

Dura mater: Kranial ve spinal iki ayrı bölümden meydana gelen bu anatomik yapı kranial bölgede “lamina eksterna” ve “lamina interna” olmak üzere iki tabakalı kalın bir zardır. Vertebral kolona gelindiğinde ise spinal dura materin, kranial lamina interna olduğu, kranial lamina eksternanın ise

vertebral kanalı oluşturan kemik yapıların periostu olarak devam ettiği görülür.
[9, 10]

Kraniyal dura materin iç ve dış tabakalarının beynin ana venöz drenaj yapıları olan superior ve inferior saggital sinüs, sinüs rektus, transversus, sigmoideus, oksipitalis, kavernosus, superior ve inferior petrosus ve sfenoparietalis isimli sinüslerde potansiyel boşluklar meydana getirerek “sinus durae matris” isimli yapıları meydana getirdiği görülür.

Kraniyal kaviteyi birbirinden farklı kompartmanlara ayıran ve serebrumun kalvaryum içinde daha stabil kalmasını sağlayan lamina interna katlantıları mevcuttur. Bu yapılar “tentorium cerebelli”, “falks cerebelli”, “falks cerebri” ve “diaphragma sellae” adındadır. [9, 10]

Dura mater spinalis foramen magnumdan başlayıp ikinci sakral vertebraya kadar uzanım gösterir. Bu seviyeden koksiks’e kadar “ligamentum coccygeum” adıyla devam eder. [9, 10]

“Epidural aralık” dura mater ile kalvaryumun iç yüzü ve vertebraların periostu ile vertebral kanal ligamanları arasındaki gevşek bağ dokusu, yağ dokusu ve plexus venosus vertebralis internusun bulunduğu boşluğa verilen addır.

“Arachnoidea mater” az miktarda miyelinsiz sinir lifleri içerir. Kraniyal ve spinal iki bölümden oluşur. Dura materle birlikte ikinci sakral vertebra seviyesinde sonlanır. Dura mater ile arasında seröz bir sıvı bulunur ve subdural

aralığı meydana getirir. Özellikle beyin sapı ve çevresinde pia mater ile arasında “cisternae” adında bulunan boşluklar cerrahi yaklaşımlarda koridor oluşturmaları açısından önemlidirler. Kafa tabanındaki bu sistemlerin dışında filum terminale ve cauda equina'nın içinde yer aldığı “cisterna lumbalis” yer alır. [9, 10]

“Granulationes arachnoidea” arachnoidea mater'in, dura mater'in saggital sinüs komşuluğundaki bölgelerde internal laminasını delerek yaptığı uzantılardır. Bu uzantılar çok sayıda villus içerirler ve beyin omurilik sıvısının subaraknoid aralıktan emilerek yeniden venöz sisteme katılarak oradan da sağ kalbe iletilmesini sağlarlar.

“Pia mater” az sayıda myelinsiz sinir lifleri içerir ve “Cranialis” ve “spinalis” şeklinde iki bölümü vardır. “Lamina interna” ve “lamina eksterna” adında iki tabakadan meydana gelir. Eksternal lamina medulla spinaliste 21 çift olan “ligamentum denticulatum”ları oluşturarak arachnoidea mater ile birlikte dura mater iç yüzüne yapışır ve bu sayede medulla spinalisin spinal kanal içerisinde stabilizasyonunu sağlar. [9, 10]

2.1.2. Meninks Embriyolojisi

Erken embriyolojik dönemlerde mezenkimal tabaka nöral tüpü sararak “primer meninks” oluşumunu sağlar. Primer meninks hem mezenkimal hem de nöral krest kökenli hücrelerden gelişir. Yapısında pachymeninks ve leptomeninks bulunur. [11]

Meninks oluşumunu incelerken beynin ve spinal kordun meningeal yapılarının ayrı ayrı oluştuğu göz önüne alınmalıdır. Beyin meninkleri mezenkimal ve nöral krest hücreleri kökenli iken spinal kordun meningeal yapıları paraaksiyel mezenkimden gelişir. [11]

Post-ovulatuvar 24'üncü gün başlayan beyin meninks oluşumunu sırasıyla 33'üncü gün primer meninks yapılanması, 9'uncu hafta gyrus-sulcus oluşumu ile ilişkilene, 18'inci hafta da ultrasonografide dura, araknoid, pia, koroid pleksusun net görülebilir hale gelmesi takip eder.

Subaraknoid aralık oluşumu post-ovulatuvar 32'inci gün beyinde gerçekleşir. Vasküler yatağın oluşumu ise Yaşargil'in tanımlamasıyla "hamur içine batırılmış parmaklar gibi" tüm bu oluşumlardan bağımsız olarak ancak eş zamanlı şekilde meydana gelir. [149]

Araknoid granüller ve araknoid villus formasyonları doğumdan sonra oluşmaya başlar, yaşla sayısı artar. [16, 17]

2.1.3. Meninks Histolojisi

Dura mater mezenkimal orijinli basit skuamöz epitelden oluşur. Temelde iki tabakalı fibröz bağ dokusundan meydana gelir. Bu iki tabakanın birbirleri ile ilişkileri anatomik oluşumlardan sorumludur. [18]

Beyin bölgesinde periosteal tabakada osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar ve kollajen lifler izlenirken, meningeal tabakada kollajen lifler ve kan damarları bulunur. Mikroskopik olarak en içte desmozomlar ve gap

junctionlar bulunduran modifiye fibroblastların gözlendiği “sınır hücre tabakası” bulunur. [19]

Araknoidal granülasyonlar birbirleri ile desmozomlar ile bağlı uzun hücre uzantılarından oluşur. İmmünohistokimyasal olarak Vimentin pozitifler. Yaş ile birlikte araknoidal villuslarda kollajen depolanması artar ve “pacchionian cisimcikleri” adını alırlar. Bu büyük granülasyonlar superior saggital sinüste “foveola granulares” olarak isimlendirilen çukurlar meydana getirirler ve içerisinde kalsifikasyonlar içerebilirler. Bu “foveola”lar özellikle orta hatlı açılışlarda hemorajik komplikasyonlar açısından dikkat edilmesi gerekebilecek anatomik yapılardır. [18]

Arachnoidea mater mezenkimal orijinli basit squamöz epitelden oluşur, içerisinde kan damarları izlenmez, “arachnoidea trabeculae” adında zayıf uzantılarla pia mater’e bağlanır ve bu trabeküller içerisinde desmozomlar ve gap junctionlar içeren fibroblastik hücreler bulunur. [18, 19]

Yaş ilerledikçe kollajen liflerin yoğunlaşması sonrası araknoid membranlar kalınlaşır. [18]

Araknoidal hücre adaları araknoidal villuslarda görüldüğü gibi araknoidal membranda da izlenebilir. Yaş ilerledikçe girdapsı pattern (psammom cisimcikleri) yapabilirler ve bu özellikleri ile meningiomlara benzerler. Ayrıca araknoidal hücreler, koroid pleksus vasküler bağ dokusunda da izlenebilirler.

Hem normal hem de neoplastik meningotelyal hücreler “epitelyal membran antijen” (EMA) pozitifliği gösterirler. [18]

Torasik ve lumbosakral bölgede hyalinize, laminalı fibröz dokudan oluşan “arachnoiditis ossificans” isimli plaklar izlenebilir. Gerçek arachnoiditis ossificans leptomeninkslerde inflamasyon ve travmaya bağlı olarak izlenir. [18]

Pia mater modifiye fibroblastlardan oluşan ince bir zardır ve yapısında yoğun kollajen liflerinden oluşan iki tabaka bulunur. Araknoidal tabaka ile birlikte mikroskopik olarak, modifiye fibroblast içeren skuamöz epitel morfolojisindedir. [18, 19]

Vasküler yatağın santral sinir sistemi içerisindeki konumu pia mater ile çevrili tüneller şeklinde özetlenebilir. Kapiller yatağa kadar devamlılık gösteren pia mater “peri vasküler aralık” denen boşluğu oluşturur. Dolayısı ile “Virshow – Robin Mesafesi” de denen bu aralıktaki damarların çevresinde pial hücreler, makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositler gözlenebilir. [18, 19]

Kapiller yatağın bazal laminasında astrosit uzantılarının oluşturduğu, metabolitlerin nöronlara ulaşmasını sağlayan “perivasküler glia limitans” vardır. Kapiller endotel hücreleri arasında ise zonula occludens bağlantıları mevcuttur. İşte başta zonula occludensler olmak üzere glia limitans ve endotel bazal laminası “kan – beyin bariyeri” isimli yapıyı oluştururlar. [10]

Kapiller lümeni ve koroid pleksus kübik epiteli arasında “kan – beyin omurilik sıvısı bariyeri” vardır. Fenestralı olması nedeniyle, kapiller endotelin bu bariyere herhangi bir katkısı yoktur. [10, 20]

Pia mater ile nöroglial elemanlar arasında da, santral sinir sistemini beyin omurilik sıvısından ayıran nöroglial uzantılar mevcuttur. [20]

Filum terminale mikroskobik kesitlerinde, damar ve sinir yapılarının yanı sıra adipositlere de rastlanabilir. [18] Filum terminale lipomlarının kaynağının bu histolojik yapılanma olduğu düşünülebilir.

2.1.4. Meninks Fizyolojisi

Araknoidal şapka hücreleri lokalizasyon olarak, leptomeninkslerin dış tabakasında, araknoidal granülasyonlardaki perivasküler Virchow – Robin mesafelerinde ve koroid pleksusun tela koroidea’ında bulunarak meningiomlara benzerler. [2]

Aynı şekilde fizyolojik olarak santral sinir sistemini ve sinir köklerinin proksimal uçlarını sararak, kan beyin bariyerini ve kan – beyin omurilik sıvısı bariyerini oluşturarak beyin omurilik sıvısı homeostazını sağlayarak, nöroglial hücre migrasyonunu destekleyerek, bazen de makrofaj benzeri fonksiyon üstlenerek meningiomlar ile benzerlikler gösterir. [2]

2.2. Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi

2.2.1. Meningiomların Tanımı

Meningiomlar morfolojik olarak, immünohistokimyasal olarak ve ultrastrüktürel olarak meningotelyal (araknoidal) hücre neoplazileridir. [1, 2]

Sıklıkla araknoidal şapka hücrelerine benzemekle beraber nadiren (mikrokistik meningiom gibi) araknoidal trabeküler hücrelere benzeyen tipleri de mevcuttur. [2]

Meningiomlar epitelyal ve mezenkimal özelliklere sahiptirler. Belirgin iğsi morfoloji (fibroblastik ve sarkom benzeri meningiomlar gibi), ekstrasellüler matriks protein üretimi ve metaplazi gösterebilmesi “mezenkimal” özelliklerindedir. “Epitelyal” özellikleri ise epitelooid morfoloji (meningotelyal meningiom gibi), desmozom gibi intersellüler bağlantılarının oluşu, epitelyal membran antijen (EMA) pozitifliği, papiller büyüme patterni, gland benzeri yapılar oluşturması (sekretuar meningiom gibi) ve karsinom benzeri histoloji göstermesi (anoplastik meningiom gibi) bulunur. [2]

2.2.2. Meningiomların Tarihçesi

1831 yılında Dr Richard Bright, takip eden süreçte Clealand ve Schmidt'in de tanımlamasıyla, meningiomların araknoidal şapka hücrelerinden köken aldığı gösterilmiştir. [21] Tarihi seyrinde dura mater mantarı, sarkom, karsinom, mezotelyoma, endotelyoma, meningoekzotelyoma ve araknoidal / meningeal fibroblastom gibi isimler almıştır. Yirminci yüzyılın başlarında ise

nl nroirurjiyen Dr Harvey Cushing 1938 yılında Louise Eisenhardt ile ve 1982 yılında John Kepes'in geniş vaka serileri ile hem tedavileri, hem takipleri hem de sınıflandırmaları Őekillenmitir. Son yüzyılda balayan çalışmalar sonrası en son sınıflandırma Dünya Sağlık rgt (WHO) tarafından 2007 yılında yapılmıştır. [1, 21, 22]

2.3. Meningiomların Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Genetiği

2.3.1. Meningiomların Epidemiyolojisi

Meningiomlar, santral sinir sisteminin *en sık görülen* neoplazileridir. Ekstraaksiyel tümörler içerisinde diğer ekstraaksiyel tümörlere göre daha sık karşımıza çıkmaktadırlar. Tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %28'ini, tüm intrakraniyal tümörlerin %15'ini, tüm intraspinal tümörlerin de %25'ini oluşturmaktadırlar. [23]

Meningiomlar 2000 – 2004 Amerika Birleşik Devletleri Santral Beyin Tümörü Kayıtları sayımına göre %32 oranında görülmektedir. 35 ya üzerine en sık tümör tipidir ve 2004 – 2006 kayıtlarına göre 65 ya sonrasında görülme sıklığı artmaktadır. Meningiomların insidansı 100.000 insan popülasyonunda erkeklerde 3,17 – 3,76; kadınlarda 7,19 – 8,44; toplam popülasyonda yaklaşık 5,35 olarak bilinmektedir ve radyolojik olarak insidental meningiomların da tanımlanmaları ile oranları artmaktadır. Otopsi serilerinde %2,3 oranında rastlanmaktadır. [24, 25, 26, 27]

Nörofibromatozis-2 (NF-2) ve nadiren Gorlin, Cowden, Li-Fraumeni, Turcot ve von Hippel Lindau sendromu olan bireylerde karşımıza çıkar. NF-2 mutasyonu olan bireylerde multiple meingiomlara %8 oranında rastlanır. [2, 3, 23, 24]

Meningiomlar en sık orta ve ileri yaş erişkinlerde izlenmektedir. [1, 2, 4] En sık altıncı ve yedinci dekatlarda, ortalama 64 yaşında görülmektedir. [1, 2, 25] Belirgin bir ırksal farklılık bilinmemektedir. [2] Kadınlarda erkeklere göre iki ila üç kat daha sık rastlanmaktadır. [1, 4, 5, 21] Herediter tümör sendromlu genetik yatkınlığı olan hasta popülasyonları izole olarak incelendiğinde ise meningiomların daha erken yaşta ve cinsiyet ayrımı olmadan görüldüğü izlenmektedir. [1]

Meningiomlar çok nadir de olsa pediatrik yaş grubunda görülebilmektedir. [1, 4, 5] Literatüre bakıldığında çocukluk çağı beyin tümörlerinin %5'inden az kısmının intrakraniyal meningiomlar olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. [29] Çocuklarda rastlanan meningiomlar erişkinlere göre sıklıkla atipik lokalizasyonda (lateral ventrikül, posterior fossa, spinal epidural bölge gibi) izlenmektedir. [2, 6] Daha yüksek dereceli histolojiye ve daha agresif davranışa sahiptir. [1, 2, 6] Literatürde yer alan bir çalışmada çocukluk çağı meningiomlarının %25'inin agresif seyirli ve 5 yıllık sağ kalım oranlarının %83,9 oranında olduğu gösterilmiştir. [30] Cinsiyet ayrımı yoktur. [2] Erişkin meningiomlara göre daha büyük, kist formasyonu yapan, dural bağlantısı olmayan, şeffaf hücre ve papiller morfoloji sergileyen karaktere

sahiptir. [6] Olguların %50 si sporadik vakalar olup NF-2 mutasyonu ve radyasyon, çocuklardaki risk faktörlerini oluşturmaktadır. [2, 31] Epidural meningiomlar çocuklarda ve erkeklerde daha sık izlenmektedir. [3]

Yine literatüre bakıldığında atipik meningiomların %4,7 – 7,2 gibi bir oranda görüldüğü (%20 olan yayınlar da mevcuttur), anaplastik meningiomların %1,0 – 2-8 oranında karşımıza çıktığı görülebilir. Bu tipteki yüksek evreli meningiomlara erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. [1]

2.3.2. Meningiomların Etyolojisi

Meningiomların etyolojisinde başta radyasyon, kafa travması gibi çevresel faktörler, hormonlar gibi fizyolojik faktörler ve kromozom 22q12 de yer alan NF-2 gen mutasyonu gibi genetik faktörler yer alabilmektedir. [1, 2, 4]

Pekçok radyasyona sekonder neoplazi gibi meningiomlar da, radyasyon gören alanda, uzun süre sonrasında ve primer tümörden farklı histolojiye sahip şekilde ortaya çıkmaktadır. [2, 32, 33]

Radyasyon nedenli meningiomlar genellikle genç yaşlarda görülmekte, çocukların duyarlılığı fazla olduğundan maruziyet sonrasında çocuklarda daha sık sürede karşılaşılmaktadır. Radyasyona sekonder gelişmiş meningiomlar genellikle atipik, agresif, multifokal ve yüksek proliferatif aktivite gösterme eğilimindedirler. [2, 34]

Literatüre bakıldığında radyasyon tedavisi uygulanmış olan tinea capitis'i olan çocuklar, primer beyin tümörü olan, direkt radyum alan,

ventrikülografi – myelografi çekilen hastalar ve atom bombası direkt ışınımına veya nükleer serpintiye maruz kalmış insanlar ile ilgili çalışmalar mevcuttur. [1, 2] Akut lenfoblastik lösemi olan çocukların 20,6 yıllık bir takip süresinden sonra %14 ünde meningiom geliştiği bildirilmiştir. [35]

Kafa travması, Cushing ve Eisenhardt'ın çalışması ile meningiolar için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Travma sonrası 10 – 19 yıllık sürede meningiom gelişme riski olduğu belirtilmiştir. Başka çalışmalarda primer skalp kırığının ve kranioplastinin de meningiom gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda da kafa travması ile meningiom arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. [26, 36, 37, 38]

Seks hormonları kadınlarda meningioların daha sık görülmesi nedeniyle pekçok araştırmanın ana konusu olmuştur. Hamilelikte birlikte artan nörolojik bulguların gebeliğin bitmesini takiben gerilediği bildirilmiştir. Ayrıca meme kanseri gibi tümörler ile birlikteliğinin arttığı bildirilmiştir. [38, 39] Literatürde buna ilaveten uterin fibroid tümörler, endometriozis, lösemi ve tiroid kanserleri ile birlikteliğinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. [43, 44]

Progesteron reseptör varlığı meningiolarında %50 – 80 arasında görülmekte ve meningiom grade artışı ile bu oranın azaldığı bildirilmektedir. [1, 2, 45]

Oral kontreseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisinin de meningiom görülme sıklığını minimal derecede arttırdığı gösterilmiştir. [46, 47,

48] Mifepristone gibi antiprogesteron ilaçlar agresif tedavi uygulanamayan tümörlerde denenmiştir. [2] Östrojen reseptör pozitifliği meningiomlarda ortalama %40 civarındadır. [1]

2.3.3. Meningiomların Genetiği

Meningiomlardaki NF-2 mutasyonunun kromozom 22 allelik kayıpları ile birlikteliği, NF-2 nin bu kromozomda majör meningiom tümör baskılayıcı gen olduğunu göstermektedir. [1] Gerek NF-2 ilişkili meningiomlar gerekse de sporadik meningiom vakaları incelendiğinde %60 oranında NF-2 gen mutasyonu izlenmiştir. Mutasyonlar insersiyon, delesyon veya nonsense mutasyonlar şeklinde ortaya çıkmakta ve belirgin olarak merlin (schwannomin) proteinini etkilemektedir. [1] ilaveten NF-2 ilişkili meningiomlar sporadik vakalara kıyasla daha agresif seyir gösterme eğilimindedirler. [54, 55]

Atipik ve anaplastik meningiomlarda %70 oranında NF-2 gen mutasyonu izlenir. Bu oran fibröz ve transizyonel meningiomlarda %70-80 iken meningotelyal meningiomlarda %25'tir. Sekretuar ve mikrokistik meningiomlarda ise bu oran çok daha düşüktür. [1, 56, 57]

Radyasyon ilişkili meningiomlarda NF-2 gen mutasyonu ve kromozom 22 kayıpları daha az izlenirken, kromozom 1p anormalliklerine sporadik vakalardan daha sık rastlanır. [1]

Meningiomlarda en sık görülen sitogenetik anormallik hipodiploidi ile sonuçlanan kromozomal kayıplardır. En sık monozomi 22 veya 22q parsiyel delesyonu izlenir. [2]

Yüksek dereceli meningiomlarda en sık kromozom 1p kaybı görülürken kromozom 6, 10, 14 ve 18 kayıpları da izlenebilir. [2] Atipik meningiomlarda kromozom 1p, 6q, 9q, 10q, 14q, 17p ve 18q; anaplastik meningiomlarda ise kromozom 6q, 9q, 10q ve 14q allelik kayıpları izlenir. [1] Anaplastik meningiomlarda kromozom 9p21 deki CDKN2A / p16 bölge kaybı %60-80 oranındadır ve düşük sağ kalım ile ilişkilidir [59, 60]

İlaveten meningiomlarda progesteron reseptör ekspresyon kaybı, 4.1B ekspresyon kaybı, TSLC1 ekspresyon kaybı, EGFR aktivasyonu, PDGFR beta aktivasyonu, NDGR2 hipermetilasyonu ve 17q23 amplifikasyonu izlenebilir. [1, 2]

Literatür incelendiğinde telomeraz aktivitesinin yüksek dereceli meningiomlarda daha sık gösüldüğü, benign meningiomlarda ise kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir. [61] VEGF ekspresyonu derecesinin atipik ve anaplastik meningiomlarda daha yüksek olduğu, benign meningiomlarda yüksek olmasının ise rekürrens riskini arttırdığı bildirilmiştir. [62] 14q delesyonunun da rekürrenste bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. [63] EGFR ekspresyonunun ise benign meningiomlarda daha fazla görüldüğü izlenmiştir. [64]

2.4. Meningiomların Lokalizasyonu, Kliniği ve Radyolojisi

2.4.1. Meningiomların Lokalizasyonu

Meningiomlar başta intrakraniyal, intraspinal ve orbital olmak üzere meningotelyal hücrelerin yerleşim gösterdiği tüm kraniyospinal nöroaks boyunca gelişebilir. [1, 2, 5]

Bu çalışmada konusu olan intrakraniyal meningiomların dağılımı en sık konveksitede ve parasagittal bölgelerde karşımıza çıkar. Atipik ve anaplastik meningiomlar falks ve lateral konveksitelerde daha sık görülürler. [1, 2, 28] Posterior fossa, pontoserebellar bölge ve petröz bölge de meningiomların sık yerleşim gösterdiği bölgelerdendir. [1, 2, 5, 28]

Spinal meningiomlara %10-12 oranında rastanır. İntradural spinal kord ve kauda equina tümörleri içinde en sık meningiomlar izlenir. Spinal meningiomlar en sık torasik seviyede, sonra sırası ile servikal ve lomber seviyede lokalize olur. [5, 28, 65, 66, 67, 68] torasik meningiomların kadınlarda erkeklere oranla 10 kat daha sık gösüldüğüne dair literatür verileri mevcuttur. [1, 2, 21, 28] Servikal ve torasik meningiomlar spinal kordun anterior ve posterior bölgelerini daha sık tutarlar. Spinal meningiomlar schwannomlar gibi çoğunlukla birden fazla segmenti içerirler. [2] Leptomeningeal ve epidural meningiomlar çok nadirdirler. Epidural meningiomlar çocuklarda ve erkeklerde daha sık izlenirler. [3]

Orbital meningiomlar benign görünmelerine rağmen sıklıkla agresif seyirli dirler. Sık invazyon ve rekürrens gösterirler. [2, 69]

İntraventriküler meningiomlar koroid pleksusun tela choroidea'sından köken alır ve çok nadir görülürler. Sıklıkla lateral ventrikülde ve solda lokalizasyon gösterme eğilimindedirler. [2, 5, 70]

Kafa kaide meningiomları olfaktör oluk, parasellar bölge, lateral-medial sfenoid kanatlar, foramen magnum, kavernöz sinüs ve tüberkülüm sella'yı kapsar. [1, 2, 5]

Ekstrakraniyal veya ekstradural meningiomlar, orbita, diploe mesafesi, parafaringeal boşluk ve paranazal sinüslerde bulunabilirler. Bunların dışında periferik sinir, akciğer, mediasten, tükürük bezi, adrenal ve yumuşak dokuda da izlenebilirler. Akciğerde meningotelyal pulmoner nodül, kafatasında kemik invazyonu ve yumuşak dokuda da perinöroma ile karıştırılabilir [2, 28, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78]

Meningiomlarda ekstrakraniyal metastaz çok nadir görülür ve sıklıkla akciğer, plevra, kemik, karaciğer, lenf nodu ve böbreğe metastaz yapar. [1, 2, 5, 7, 8]

2.4.2. Meningiomların Kliniği

Meningiomlar genel olarak görece yavaş büyüyen ve nörolojik semptomları çevre nöral dokulara olan basılarına sekonder ortaya çıkan

tümörlerdir. Baş ağrısı, nöbet, kişilik değişiklikleri, hemiparezi, duyuşsal kayıplar ve ataksi sık görülen semptomlardır. [1, 2]

Motor sahanın parasaggital bölgedeki temsilinden dolayı parasaggital meningiomlar üriner inkontinans veya alt ekstremite güçsüzlüğü nedeniyle prezente olabilirken, parasellar, orbital meningiomlar ekzoftalmus ve görme kaybına, pontoserebellar ve tentorial meningiomlar ise işitme kaybı, dengesizlik yüz kaslarında kuvvetsizlik ve yutma güçlüğüne, olfactor oluk meningiomları ise görme ve koku duyusu kaybına neden olabilirler. [2, 28]

2.4.3. Meningiomların Radyolojisi

Meningiomlar bilgisayarlı tomografi ve T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinde tipik olarak izodens kontrast tutal dura tabanlı kitleler şeklinde görülürler. Bunun dışında kitle içi kalsifikasyonlar, komşu kemik dokuda hiperosteozis ve kistik özellikler de meningiomların özelliklerindedir. [1,2]

T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme yönteminde görüntü değışkenlik gösterir. Fibroblastik meningiomlar hipointens görülürlerken, meningotelyal meningiomlar ise hiperintens görünüme sahiptir. [79]

Radyolojide lezyonun çevre dura dokusuna uzanım göstermesine veya çevre reaktif fibrovasküler dokuya dural “tail” (kuyruk) yapmasına “dural tail sign” denir. Bu görünüm tüm dura tabanlı kitlelerde radyolojik olarak görülebilirken meningiomlarda sıklığı daha fazladır. Dural tail sign lezyonun

intraparankimal ekstraaksiyel olduğunu gösterdiği gibi özellikle pontoserebellar köşede yerleşmiş akustik schwannomları tentorial menningiomlardan ayırmak için de ayırıcı tanıda kullanılabilen bir işarettir. [1, 2, 80, 81]

Yüksek dereceli ve agresif seyirli menningiomlarda T1 ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme yönteminde irregüler sınır, geniş ödem, kalsifikasyon azlığı görülürken, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme yönteminde ise düşük “apparent diffusion coefficient” (ADC) agresif menningiomların özelliklerindedir.

Peritümöral ödem, tümör büyüklüğü, pial damar beslenmesi, konveksite veya orta fossa yerleşimi, irregüler sınır, mikroskobik beyin invazyonu, histolojik malignite ve bazı menningiom tipleri (sekretuar, mikrokistik veya anjiomatöz gibi) ile ilişkilidir. [1, 2, 86] Peritümöral ödem varlığı, menningiomlarda mortalite ve morbiditeyi artırır. [2]

Bunların dışında octreotide sintigrafisi de tanı zorluğu yaratan durumlarda, özellikle kafa tabanı ve optik sini kılıfı tümörlerinde, ve rekürrens ile granülasyon dokusunu ayırt etmede kullanılabilir. [87, 88]

2.5. Menningiomların Makroskopisi, Histopatolojisi ve Derecelendirmesi

2.5.1. Menningiomların Makroskopisi

Meningiomlar, lokalizasyon, büyüme patterni ve histolojik tiplerine göre değişen makroskopik görünümlere sahiptirler. [2]

Makroskopik olarak meningiömler çoğunlukla iyi sınırlı, yuvarlak, lastik kıvamında, bazen lobüle ve dura tabanlı kitleler şeklindedirler. Üst yüzeyleri karnıbahar benzeri dallanmalar gösterebilir. [1, 2] Atipik ve anaplastik meningiömlerin makroskopisi büyük ve yumuşak kıvamda, kesit yüzleri ise yaygın nekrotik görünümde dir. [2]

Psammomatöz meningiömler kumlu, mikrokistik meningiömler nemli-parlak ve sekretuar meningiömler kırmızı-ten rengi görünümde kesit yüzlerine sahiptirler. Ayrıca meningiömler ksantomatöz veya lipomatöz metaplazi gösteriyorsa sarı renkte, kıkırdak veya kemik metaplazisi gösteriyorsa beyaz renkte izlenir. [2]

İntraventriküler meningiömler hidrosefaliye neden olacak kadar büyük olabilir. Kafa tabanı meningiömleri (özellikle sfenoid kanat yerleşimli olanlar) “en plaque meningiömler” adı verilen, çevre dokuda hiperosteoze neden olan, düz, halı benzeri patternde gelişim gösterirler. [1, 2, 5]

Çevre beyin parankimi sıklıkla basıya bağlı değişiklikler içerir. Ancak makroskopik olarak beyin invazyonu gibi, agresif seyir gösterebilen dura ve kemik invazyonu, venöz sinüs, deri, orbita, yumuşak doku infiltrasyonu da saptanabilir. [1, 2, 5]

2.5.2. Meningiomların Histopatolojisi

Meningiomlar epitelyal ve mezenkimal, sitolojik ve histolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklerine göre çeşitli histomorfolojik tipler içeren bir spektruma sahiptirler. [2, 5]

Meningotelyal hücrelerin birbirleri üzerine sarılıp “sellüler girdap” yapma özellikleri karakteristiktir. Zamanla meningotelyal hücreler intersellüler kollajen depolayarak konsantre laminalı “hyalinize girdap”lar oluşturabilirler. Mineralizasyon ve kalsifikasyonla birlikte “psammom cisimcikleri” meydana gelir. [1, 2, 5]

Sitolojik olarak meningiom hücreleri, orta büyüklükte ve geniş eozinofilik sitoplazmalıdır. Nükleuslar oval şekilde, ince kromatin patternlere sahip; nükleoller ise belirsizdir. Nükleuslarda şeffaf vakuol ve “pseudoinklüzyon” formasyonu izlenir. Pseudoinklüzyonlar sitoplazmanın nükleus içine invajinasyonu ile oluşan, sitoplazmadan daha açık renkte görülen oluşumlardır. [1, 2, 5]

Girdap patterni, psammom cisimcikleri, nükleer vakuoller ve pseudoinklüzyonlar meningiomlara spesifik olmamakla beraber, meningiomların ayırıcı tanısında yardımcı histopatolojik özelliklerdendir. [1, 2]

Bunların dışında, sitoplazmik sitoloji, kollejenizasyon derecesi, stromal özellikler, yapısal büyüme patternleri, vasküler değişiklikler, kemik, yumuşak

doku ve beyin invazyonu da meningiom tipleri ve dereceleri arasında değişkenlik gösterir. [2]

2.5.3. Meningiomların Derecelendirmesi

Meningiomer; klinikopatolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklerine göre belirlediği histomorfolojik parametrelere göre sınıflandırılırlar. Sıklıkla benign (WHO Grade I) meningiomer görülmekle beraber klinik olarak prognozu daha kötü olan atipik (WHO Grade II) ve anaplastik (malign) (WHO Grade III) meningiomer da izlenmektedir. [1, 2, 5]

Benign meningiomer düşük, atipik meningiomer ise yüksek rekürrens ve agresif büyüme patterni göstermektedir. En sık meningotelyal meningiomer, sonra sırasıyla fibröz ve transizyonel meningiomer görülür. [1]

Sellülarite artışı, artmış nükleus / sitoplazma oranı, nükleol belirginliği, patternless pattern, spontan / coğrafik nekroz ve artmış mitotik aktivite atipik meningiomer (WHO Grade II); şeffaf hücre morfolojisi şeffaf hücreli meningiom (WHO Grade II); kordoid pattern morfolojisi kordoid meningiom (WHO Grade II); rabdoid hücre morfolojisi rabdoid meningiom (WHO Grade III); papiller pattern morfolojisi papiller meningiom (WHO Grade III); malign sitoloji ve yüksek mitotik aktivite anaplastik meningiomer (WHO Grade III) için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ortaya konan histomorfolojik parametrelerdir. [1, 2, 5]

Belirlenmiş parametreler dışında beyin invazyonu Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2007 sınıflamasında malign davranış, mortalite ve rekürrens açısından tek başına bir kriter oluşturmaktadır. [1, 2]

2.6. Grade I, II ve III Meningiomlar

2.6.1. Grade I Meningiomlar

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre grade I meningiomlar benign tümörler olup, düşük rekürrens ve düşük agresif karakter özelliklerine sahiptirler. [1]

Meningotelyal Meningiomlar:

Lobüle veya adalar oluşturan pattern gösteren, belirsiz sınırlı (sinsityal görünüm) poligonal epiteloid tümöral hücrelerden oluşur. Adaların çevresinde değişen oranda kollajen veya fibröz septa formasyonu gözlenir. [1, 2] tümöral hücreler araknoidal şapka hücrelerine benzer şekilde; uniform görünümde, oval nükleuslu ve ince kromatin patternine sahiptir. Nükleuslarda şeffaf vakuoller veya pseudoinklüzyonlar izlenir. Girdaplar ve psammom cisimcikleri nadirdir. Ancak bu yapılar görüldüklerinde transizyonel, fibröz ve psammomatöz meningiomlara göre daha az belirgin bir morfoloji gösterir. [1]

Büyük, tek yada multinükleer, koyu ve kaba kromatin patternine sahip, belirgin sitpolazmalı dev hücre şeklinde nükleer atipi izlenebilir ama tek başına ve fokal olduğunda prognostik önemi yoktur. [2]

Büyük lobüller atipik meningiomlardaki patternless pattern ile, araknoidal hücrelere benzer morfoloji ve küçük biyopsilerde reaktif meningotelyal hiperplazi ile karışabilir. [1]

Fibröz (fibroblastik) Meningiomlar:

Kollajenöz matriks içinde birbirine paraleli karışık, storiform pattern yapan işi tümöral hücrelerden oluşur. [1] Nükleuslar oval veya uzamış görünümde (nükleer şeffaf vakuoller ve pseudoinklüzyonlar dahil), klasik meningotelyal menigiom özelliklerini taşır. [1, 2] Girdaplar ve psammom cisimcikleri sık değildir, ancak schwannom ile ayırıcı tanısını yapabilecek kadar yeterlidir. [2]

Transizyonel (mikst) Meningiomlar:

En kolay tanı koyulabilen menigiom tipidir. Meningotelyal ve fibröz menigiom patternleri birlikte görülür. Sinsityal meningotelyal adalar ve kollajenden zengin işi tümöral hücrelerden meydana gelir. Girdaplar ve psammom cisimcikleri, belirgin ve iyi gelişmiş görünümde. [1, 2]

Psammomatöz Meningiomlar:

Spinal kordda torasik seviyede ve ileri yaş kadınlarda daha sık rastlanır. Yavaş büyüyen ve radyolojik olarak belirgin kalsifikasyon izlenen kitlelerdir. Psammomatöz cisimcikler kitle dokusunun %50 sinden fazlasını oluşturur.

Beraberinde osseöz metaplazi sık görülür. Girdapların ve meningotelyal hücre adalarının miktarı değişkendir. [1, 2]

Anjiomatöz Meningiolar:

Hipervasküler benign meningiom tipidir. Tümörün %50 den fazlasını kalın hyalinize damarlar ve köpüksü, nükleer atipi gösteren tümöral hücrelerin çevrelediği ince kapiller damarlar oluşturur. Radyolojide peritümöral serebral ödeme sık rastlanır. Mikrokistik meningiom ile beraber görülebilir. Ayırıcı tanıda vasküler malformasyonlar ve kapiller hemanjioblastom akla gelmelidir. [1, 89, 90]

Mikrokistik Meningiolar:

Örümcek benzeri ince uzantılı tümöral hücreler ve renksiz sıvı içeren kistlerden oluşur. Kistler içinde bazen, mavi-açık pembe renkte müsin bulunabilir. Bu morfoloji ile daha çok araknoidal trabeküler hücrelere benzerler. [1, 91] anjiomatöz meningiom ile birlikte olabildiğinden büyük pleomorfik nükleuslar ve hipervaskülarite gözlenebilir. [1, 2] girdaplar ve psammom cisimcikleri nadirdir. [2] Anjiomatöz meningiolar gibi, radyolojide peritümöral ödeme sık rastlanır. [92, 93]

Sekretuar Meningiolar:

Diğer meningiom tiplerine göre kadınlarda daha belirgin sıklıkta gözlenir. Çoğunlukla frontal konveksitede veya sfenoid kanatta lokalizasyon

gösterir. Tümör hücreleri içlerinde eozinofilik sekresyon bulunduran bez benzeri mikrovilluslu lümenlerin yapısına katılan epitelyal hücrelerin differansiasyonu ile karakterlidir. [1, 2, 94]

Sekresyon, histokimyasal olarak periyodik asit shift (PAS) pozitifdir ve sekresyonun boyanması ile ortaya çıkan görünüm “pseudopsammom cisimciği” olarak adlandırılır. İmmünohistokimyasal olarak sekresyon sadece karsinoembriyjenik antijen (CEA)i epitel ise hem CEA hem de sitokeratin (CK) ile boyanma gösterir. Kanda CEA seviyesi artabilir rezeksiyon sonrası düşebildiği gibi rekürrens sonrasında yeniden yükselebilir. [1, 2]

Literatürde diğer meningiomlardan farklı olarak sekretuar meningiomlarda perisitik hücrelerin, mast hücrelerinin ve histiositik elemanların arttığı bildirilmiştir. [1, 95, 96, 97, 98] Anjiomatöz ve mikrokistik meningiomlar gibi, radyolojide peritümöral ödem izlenir. [95, 99]

Lenfoplazmositten Zengin Meningiomlar:

Tümörün %50'sinden fazlasını yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon oluşturur. Sistemik hematolojik hastalıklarla (hiperglobulinemi gibi), monoklonal gammopatilerle ve demir eksikliği anemisi ile birlikteliği sıktır. [1, 2] İnflamatuar olayları anımsatan diğer özellikleri, genç yaşta görülmesi, “en plaque” büyüme patterni, multisentrite, spontan regresyon ve birçok yerde rekürrens olmasıdır. [2]

Metaplastik Meningiomlar:

Kemik, kıkıdak, lipomatöz, mikzoid ve ksantomatöz doku gibi mezenkimal komponenti olan meningiom tipidir. Kemik komponenti olanlar, gerçek kemik invazyonundan ayrılmalıdır. [1, 2]

2.6.2. Grade II Meningiomlar

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre grade II meningiomlar yüksek rekürrense ve / veya agresif büyüme özelliğine sahiptir. [1] Sağ kalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azdır. Lokal kontrollerinin zorluğu nedeniyle morbidite ve mortaliteleri yüksektir. [2]

Atipik Meningiomlar:

Atipik mennigiomlar %4,7-7,2 oranında görülürler ve erkeklerde daha sık görülürler. Görülme oranları olarak literatürde %20 ye dek çıkan yayınlar mevcuttur. [1]

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), atipik meningiomlar için histopatolojik birtakım kriterler belirlemiştir. 10 büyük büyütme alanında (x40) dört ve/veya dörtten fazla (<20) mitoz izlenmesi veya patternless pattern, küçük hücre formasyonu (artmış nükleus/sitoplazma oranı), hipersellülarite, makronükleol varlığı, spontan / coğrafik nekroz (embolizasyon ve radyasyon dışında) parametrelerinin üçünün de birlikte görülmesi atipik meningiom tanısı konulması için yeterlidir. [1, 2, 5]

Bu kriterlerin varlığının rekürrensi sekiz kat arttırdığı gösterilmiştir. [1]
Total rezeksiyon yapılan atipik meningiom tanılı olgularda 5 yıllık rekürrens hızı %40 oranında iken benign meningiom olgularında bu oran %5'tir. [2]

Fokal sitolojik atipi, pleomorfizm, dura, kemik ve yumuşak doku invazyonu atipik meningiomlar gibi benign meningiomlarda da görülebilir, dolayısı ile bu mikroskopik morfolojiler meningiom derecesi ile ilişkili değildir. [2]

Şeffaf Hücreli Meningiomlar:

Spinal kord, kauda equina, posterior fossa, pontocerebellar bölge ve çocuklarda daha sık rastlanır. Şeffaf sitoplazmalı, poligonal tümöral hücreler ve belirgin interstisyel, perivasküler hyalinizasyon ile birlikte. Sitoplazmada histokimyasal olarak PAS pozitif, diastaz duyarlı boyanan glikojen depolanması mevcuttur. Az oranda girdaplar izlenir ancak psammom cisimcikleri saptanmaz. [1, 2, 5, 100, 101]

Bazen kollejenizasyonun çok geniş alanda gözlenmesi ve asellüler hyalinizasyon alanları nedeniyle "sklerozan meningiom" adı verilir. [102]
Amiantoid tip fibriller gözlenebilir. [2]

Sık rekürrens göstermesi ve serebrospinal sıvı yolu ile yayılma özelliği nedeniyle agresif davranışa sahiptir. [1] Literatürde, %61 oranında rekürrens ve (serebrospinal sıvı yolu ile yayılım nedeniyle) %23 oranında mortalite hızı olduğu bildirilmiştir. [103]

Kordoid Meningiomlar:

Sıklıkla büyük supratentorial tümörler olarak karşımıza çıkarlar. Mukoid matriks içerisinde kordoma benzeri kord veya trabeküller yapan, eozinofilik vakuollü sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Yama tarzında kronik inflamatuvar infiltrasyon gözlenir. [1, 2, 5, 104]

Nadiren hematolojik hastalıklarla (Castleman hastalığı, anemi, inflamatuvar cevap gibi) birlikteliği izlenir. Rezeksiyon sonrası bu sistemik bulgular geriler. [1, 105]

Subtotal rezeksiyon sonrası rekürrens yüksektir. [1, 2] Literatürde total rezeksiyon sonrası da rekürrens araştırılmış ancak arttığı kesinlik kazanmamıştır. [106, 107] Serebrospinal yol ile yayılım nadir görülür. [105]

2.6.3 Grade III Meningiomlar

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre grade III meningiomlar, yüksek rekürrense ve agresif büyüme özelliğine sahip, metastaz ve mortalite oranları yüksek kitlelerdir. [2]

Anaplastik Meningiomlar:

Anaplastik meningiomlar %1,0-2,8 oranında ve erkeklerde sık rastlanır. [1] aslında atipik meningiomların kesin kriterlerinin belirlenmesi sonrasında, atipik meningiomların görülme sıklığı artarken anaplastik meningiomların görülme sıklığı azalmıştır. [2]

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) atipik meningiomlar için histopatolojik tanı kriterleri belirlemiştir. Karsinom, sarkom veya melanom benzeri malign sitoloji veya 10 büyük büyütmede (x40) yirmi ve / veya yirmiden fazla mitoz görülmesi anaplastik meningiom tanısını koymak için yeterlidir. [1, 2, 5]

Coğrafik nekroz, beyin invazyonu, atipik mitotik figürler ve Ki-67 proliferasyon indeksinin %20 oranında olması sık rastlanan morfolojilerdir. [2] Tek başına beyin invazyonu olması, anaplastik meningiom için kriter değildir. [1] anaplastik meningiomlarda, karsinom benzeri bez oluşumları içeren veya sarkom benzeri (rabdomyoblastik, myofibroblastik gibi) metaplazik alanlar izlenebilir. [108]

Sarkomatöz meningiom ve gerçek meningeal sarkomlar ile karıştırılmamalıdır. [2] Ortalama sağ kalım 2 yıldan azdır. [1]

Papiller Meningiomlar:

Çocuklarda sık görülür. Perivasküler pseudopapiller pattern ile karakterlidir. Bu pattern, birbirinden ayrı tümöral hücrelerin oluşturduğu pseudopapiller yapılanma ve epitelooid tümör hücrelerinin ependimom benzeri perivasküler yerleşmesinden oluşur. Vasküler duvarlar nadiren hyalinizasyon gösterir. [1, 2, 5, 109, 110]

Papiller meningiomlar oldukça agresif seyirli dirler. Rekürrens oldukça primer tümöre göre daha geniş alanda papiller morfolojiye rastlanır. Papiller

meningiomlarda %75 oranında beyin invazyonu, %55 oranında rekürrens, %20 oranında metastaz ve %50 oranında ölüm görülür. [1, 2, 112]

Rabdoid Meningiolar:

Şişkin, ekzantrik nükleuslu, belirgin inklüzyon benzeri sitoplazmalı, belirgin nükleollü ve açık kromatin patternine sahip rabdoid morfolojide tümöral hücrelerin oluşturduğu meningeom tipidir. Sitoplazmada immünohistokimyasal olarak Vimentin pozitif boyanan (nadiren desmin ve glial fibriler asidik protein –GFAP- pozitif), paranükleer globüler ve girdapsı filamenter inklüzyonlar görülebilir. Nadiren papiller morfoloji ile birlikte izlenebilir. [1, 2, 5]

Papiller meningiomlara benzer şekilde rabdoid morfoloji tümörün %50'sinden fazlasında görülmelidir. Tümör fokal rabdoid morfoloji içeriyor ise baskın morfolojiye göre tanı verilmeli, ancak rabdoid morfoloji belirtilerek klinisyene tümörün agresif davranış gösterebileceği yönünde patoloğ tarafından bilgi verilmelidir. [2] Rabdoid meningeomlar sıklıkla yüksek proliferatif aktivite ve malign özellikler (sellüler anaplazi ve nekroz gibi) gösterir. [1, 2, 113]

Papiller meningeomlar gibi rekürrens oldukça, primer tümöre göre daha geniş alanda rabdoid morfolojiye rastlanır. Agresif seyirlidir ancak fokal rabdoid morfoloji gösteren vakaların davranış patternleri bilinmemektedir. [1, 2] Rabdoid meningeomlarda %87 oranında rekürrens, %13 oranında ekstrakraniyal metastaz ve %53 oranında ölüm görülür. [114]

2.7. Diğer Morfolojik Varyantlar ve Beyin İnvazyonu

2.7.1. Diğer Morfolojik Varyantlar

Meningiomların, çok nadir görüldüklerinden herhangi bir gruba dahil edilemeyen varyantları vardır. Bunlar onkositik, müsinöz, sklerozan, girdapsı sklerozan, Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) eksprese eden ve granülofilamentöz inklüzyon içeren meningiom'lar şeklindedir. Müsinöz varyant, kordoid ve metaplastik-mikzoid subtipiyle, granülofilamentöz inklüzyon içeren varyant ise metaplastik-ksantomatöz subtipiyle örtüşür.

Meningoanjiomatozis ile birlikte görülen meningiomlara, sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde rastlanır. Uzamış fibroblast benzeri hücrelerin ve meningotelyal hücrelerin perivasküler proliferasyonu ile karakterlidir. Beyin invazyonu ile karıştırılabilir ve WHO grade II olarak düşünülebilir. Dolayısıyla tüm bu varyantların Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına girmesi için yeni ve geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır. [2, 28, 115]

2.7.2. Beyin İnvazyonu

Beyin invazyonu tümör hücrelerinin pial tabakadan beyin parankimine geçmesidir. Meningiomlarda beyin invazyonu, çevre beyin parankiminde gliozis ile birlikte görülen, irregüler, dil benzeri uzanımlar yada GFAP ile boyanan çevre beyin parankiminde meningotelyal hücre adalarının varlığı şeklinde tanımlanmaktadır. [1, 2, 5]

Beyin invazyonu, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2000 sınıflamasında benign, atipik veya anaplastik meningiomlarda görülebilir ancak kriter olarak geçmemektedir. Sonraki dönemde vaka serileri göstermiştir ki, histolojik olarak benign ve atipik olan meningiomların, atipik meningiomlardakine benzer rekürrens ve mortalite hızına sahip oldukları izlenmiştir. Ayrıca literatürde beyin invazyonu yapan histolojik olarak benign meningiomların genetik yapılarının, atipik meningiomlar ile benzer olduğu bildirilmiştir. [1]

Dolayısıyla, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2007 sınıflamasına göre, beyin invazyonu gösteren benign meningiomlar prognostik açıdan WHO grade II olarak değerlendirilmektedir. [1, 2, 5]

2.8. Meningiomların Tanısında Yardımcı Teknikler ve Meningiomların Ayrıcı Tanısı

2.8.1. Meningiomların Tanısında Yardımcı Teknikler

Sitoloji:

Meningiomların sitolojisi, dondurulmuş (frozen) kesitlerden daha değerlidir. Sitoloji preparatlarında, doku fragmanları, meningotelyal hücreler, girdaplar, psammom cisimcikleri ve nükleer pseudoinklüzyonlar görülür. Kromatin patterni şeffaf izlenmekle beraber, WHO grade I meningiomlarda küçük, WHO grade II-III meningiomlarda büyük nükleoller dikkat çeker. Bazı olgularda dejeneratif nükleer atipi gözlenebilir. WHO grade II meningiomlarda, küçük hücre değişikliklerine rastlanılabilir. Ayrıca WHO grade II ve III meningiomlarda atipik mitozlar saptanabilir. [28]

Klasik morfoloji dışında meningiomlar tiplerine göre değişik sitolojik özelliklere sahiptirler. Bunlar, fibröz meningiomlarda sellüler uzamalar, mikrokistik meningiomlarda vakuol ve nükleer pleomorfizm içeren tümöral hücreler, sekretuar meningiomlarda pseudopsammom cisimcikler, kordoid meningiomlarda mikzoid matriks içinde kordonlar yapan tümöral hücreler, papiller meningiomlarda perivasküler pseudorozet formasyonları ve rabdoid meningiomlarda rabdoid morfolojidir. [28]

Elektron Mikroskopi:

Elektron mikroskopik olarak meningiomlar tiplendirilmeden bağımsız olarak, kompleks intersellüler bağlantılar, birbiri içine giren uzantılar ve yoğun intrasellüler filamanlardan oluşur. Meningotelyal hücrelerin sinsityal patterni, birbiri içine giren hücre uzantılarının ışık mikroskopik görünümüdür. İntersellüler bağlantılar, desmozomlar, hemidesmozomlar ve gap junctionlardan ibarettir. Meningiomlardaki immünhistokimyasal vimentin pozitifliği, intermediate filamanların yoğun olması kaynaklıdır. Intermediate filamanlar desmozomlara bağlanarak girdaplar oluşturur. Nükleer pseudoinklüzyonlar da elektron mikroskopik olarak izlenir. [1, 2, 28]

Meningiomlar tiplerine göre değişik elektron mikroskopik özelliklere sahiptirler. Bunlar, mikrokistik meningiomlarda intersellüler boşluklarda örümcek benzeri sitoplazmik uzantılar, sekretuar meningiomlarda pseudopsammom adı verilen mikrovillus içeren bez benzeri boşluklar, şeffaf

hücreli meningiomlarda glikojenden zengin sitoplazmalar, rabdoid meningiomlarda paranükleer inklüzyonlar, sınıflandırmada olmayan onkositik varyantlarda sitoplazmada yoğun mitokondri bulunması ve granüler varyantlarda lizozomal birikim (diastazlı periodik asit shift -dPAS- ile boyanır) varlığıdır. [1, 28, 91, 114, 116, 117, 118, 119]

Histokimya:

Meningiomların tanısında genelde histokimyasal olarak, retikülin, alcian blue periodik asit shift (ABPAS), diastazlı periodik asit shift (dPAS), melanin soldurma ve demir boyaları (Prusya mavisi hemosiderin) uygulanır.

Retikülin boyası ile grupları çevreleyen retiküler çatı izlenir. Bu çatı meningiomların derecesi arttıkça kaybolur. (Tek tek hücreleri çevreleyen retiküler çatı ise grade 2 ve grade 3 hemanjioperisitomların özelliğidir)

Alcian Blue Periodik Asit Shift (APPAS) ve Diastazlı Periodik Asit Shift (dPAS) ile özellikle sekretuar, şeffaf hücreli, mikrokistik ve kordoid meningiomlarda glikojen ve müsün varlığına bakılır.

Melanin Soldurma ve Demir Boyaları (Prusya Mavışşş, Hemosiderin) ise, rutin kesitlerde görülen kahverengi pigmentin melanin veya kanama alanı ayrımında yardımcı olur. Kahverengi pigment melanin ise, leptomeningeal melanositlerin ve diğer meningeal melanositik neoplazilerin ayrımı yapılmalıdır.

İmmünohistokimya:

Vimentin tüm meningiomlarda pozitif olduğundan tanısal değeri azdır. [1, 2, 5, 28]

Epitelyal membran antijen (EMA)'nın membranöz boyanması, meningiomların çoğunda karşımıza çıkar. Ancak, atipik ve anaplastik meningiomlarda tutarlılığı azalır. Fibröz meningiomlarda da fokal ve zayıf boyanabilir. [1, 2, 5, 28]

S-100 proteini meningiomlarda değişken oranlarda belirgin olmayan boyanma şeklindedir. Fibröz meningiomlarda sık boyanır. Schwannomlardaki gibi diffüz ve belirgin boyanma patterni göstermez. [1, 2, 5, 28]

Karsinoembriyojenik antijen (CEA), sekretuar meningiomlarda hem sekresyonları hem de lümeni oluşturan epitel hücrelerini boyar. [1, 2, 5, 28]

Sitokeratinler (CK), meningiomlarda değişen oranlarda boyanma gösterirler. Sitokeratin 18 (CK 18), olguların üçte ikisinde pozitifdir. Sekretuar meningiomlarda CK 7, 8, 18, 19 ve AE1/AE3 lümeni oluşturan epitel hücrelerinde boyanma gösterir. CK 20 meningiomlarda negatiftir. [1, 2, 4, 28, 120]

Sekretuar meningiomlardaki pseudopsammomatöz cisimcikler CA-19.9, Alfa 1-antitripsin ve immünooglobulinler'le de boyanma gösterebilir. [121]

Gliyal fibriler asidik protein (GFAP), meningiomlarda beyin invazyonunu saptamada yardımcıdır. Bazı meningiomlarda eksprese olabilir. [1, 2]

Prostaglandin D sentetaz, meningotelyal ve koroid pleksus hücrelerinden salınan, immünohistokimyasal olarak tanımlanabilir bir BOS proteindir. Ancak, meningeal hemanjioperisitomlarda da pozitif boyanması, spesifikliğini azaltmakta ve ileri araştırma gerektirmektedir. [125, 126]

Progesteron reseptör pozitifliği değişkenlik göstermekle beraber meningiomlarda %50 – 80 oranında görülmektedir. Bu oran meningiomların derecesi ile ters orantılıdır. Arada kalınan sınırdaki atipik durumlarda ise immünohistokimyasal olarak Ki-67 proliferasyon indeksi yardımcı olmaktadır. [1, 2, 45]

Östrojen reseptör pozitifliği meningiomlarda tipik olarak daha düşük olmakla beraber ortalama %40 oranındadır. Ancak rutinde sık kullanılmaz. [1]

Bugün için rutin incelemelerde yeri olmayan prolaktin hormonu, büyüme hormonu, tiroid hormonu ve kolesistokinin hormonu reseptörleri literatürde incelenmiş ancak gerçek rolleri belirlenememiştir. [49, 50, 51, 52, 53]

Ki-67 proliferasyon indeksi, meningiomlarda intra ve intertümöral değişkenlik göstermektedir. Derecelerine göre kesinlik kazanmamış olsa da yapılan çalışmalarda Ki-67 proliferasyon indeksinin %4'ten fazla olması atipik meningeom, %20 den fazla olması da anaplastik meningeom lehine değerlendirilir. Ancak Ki-67 ile düşük dereceli meningiomlarda yüksek

proliferatif aktivite, yüksek dereceli meningiomlarda düşük proliferatif aktivite saptanabilir. [1, 2] Literatürde, rekürrens gösteren meningiomların yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olduğu belirtilmiştir. [127, 128, 129]

2.8.2. Meningiomların Patolojik Ayırıcı Tanısı

Meningiomların tanısı sıklıkla hematoksil-eozin boyama ile hazırlanan kesitlerde konur. Tanı zorluğu olan bazı olgularda ayırıcı tanı amacıyla immünohistokimya çalışmak, elektron mikroskopisi ile ultrastrüktürel yapıyı incelemek ya da genetik çalışma yapmak lazım gelebilir. [2]

Meningiomlar nadir olarak astrositlerle karıştırılabilir. Bu durumda astrositlerde görülen yoğun GFAP pozitifliği ve EMA negatifliği tanıya yardımcı olacaktır. [2]

Sekretuar meningiomlar adenokarsinomlarla, mikrokistik meningiomlar ise özellikle frozen çalışmalarında düşük gradeli astrositlerle karıştırılabilir. Ayırıcı tanı çevrede klasik meningiom alanlarının bulunması ve dural bağlantının görülmesi ile yapılır. [2]

Lenfoplazmositten zengin meningiom tanısı koyulurken diğer lenfoplazmositten zengin meningeal hastalıklar, enfektif süreçler, Rosai-Dorfman Hastalığı (masif lenfadenopati ile birlikte sinüs histiozisi), plazma hücreli granülom, meningeal romatoid nodül, Wegener granülomatosisi, Castleman hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar ve primer / sekonder düşük dereceli lenfomalar (marjinal zon lenfoma gibi) ekarte edilmelidir. [2]

Bir diğer ayırımı zor tümör grubu ise kordoid meningiomlar ile kordomalardır. Kordomalar kordoid meningiomlara göre daha kuvvetli, diffüz S-100 boyanma özelliği gösterir. [2, 28]

Şeffaf hücreli meningiomlar, renal şeffaf hücreli karsinomlar ile ayırıcı tanısı yapılması gereken bir meningiom grubudur. Her ikisi de PAS pozitifliği gösterir. Renal şeffaf hücreli karsinomların sitokeratin (CK), CD 10 ve renal hücreli karsinom (RCC) pozitifliği ve progesteron reseptör negatifliği ayırıcı tanı yapmayı kolaylaştırır. [103, 130, 131]

Papiller meningiomların ayırıcı tanısına ependimomlar, astroblastomlar ve koroid pleksus tümörleri girer. Ependimomlar ve astroblastomlar kuvvetli GFAP pozitifliği gösterirken, koroid pleksus tümörlerinde de kuvvetli sitokeratin (CK) pozitifliği izlenir. [2]

Rabdoid meningiomlar, atipik teratoid rabdoid tümörler (ATRT) ile patolojik olarak karışabilir. SMARCB1 nükleer ekspresyonu rabdoid meningiomlarda devam ederken, atipik teratoid rabdoid tümörlerde kaybolur. [132]

Anaplastik meningiomlar, nadiren hemanjioperisitom ile karışabilir. Hemanjioperisitomlar EMA negatif olup yoğun intersellüler retikülin depolanması ile birlikte CD 99, CD 34 ve Bcl-2 pozitifliği gösterirler. [133]

2.9. Meningiomların Proliferasyonu, Meningiomlarda Metastaz ve Multipl Meningiolar

2.9.1. Meningioların Proliferasyonu

Genel olarak meningioların derecesi ve büyüme hızı yükseldikçe proliferatif aktivitesi de artar. Benign meningiolarla ortalama %3,8 oranında, atipik meningiolarla ortalama %7,2 oranında ve anaplastik meningiolarla ortalama %14,7 oranında proliferasyon görülür. [1]

2.9.2. Meningiolarla Metastaz

Meningiolarla ekstrakranial metastaz çok nadir görülür. Sistemik yok veya serebrospinal yol ile gerçekleşebilir. [1, 2] Sıklıkla akciğer, plevra, kemik, karaciğer, lenf nodu ve böbrek metastazları ile karşımıza çıkar. [1, 2, 5, 7]

Bunların yanında meningiolar sık sistemik metastaz alan reseptör neoplazilerinden biridir. En sık meme ve akciğer kanserlerinden metastaz alırlar. [135]

2.9.3. Multiple Meningiolar

Genellikle bir meningioma kitlesinin dominant olup diğer kitleler yakın veya uzak yerleşimlidir. Bu kitleler aynı veya farklı tip morfoloji içerebilir. Literatürde bu kitlelerin de tıpkı NF-2 benzeri gen mutasyonu gösterdiği bildirilmiştir. [136]

2.10. Meningiomlarda Tedavi ve Prognoz

2.10.1. Meningiomlarda Tedavi

Meningiomlar genel olarak cerrahi rezeksiyon ve adjuvan radyoterapi ile tedavi edilmekle beraber tedavinin kendisi prognozu etkileyen parametreler arasındadır. [1, 2]

Meningiomların tedavisinde en etkili, altın standart tedavi şekli cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi açıdan riskli hastalarda ise radyasyon tedavisi uygulanabilir. Subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda ve yüksek dereceli meningiomu olan hastalarda adjuvan radyoterapinin rekürrens hızını azalttığı bildirilmektedir. [137]

2.10.2. Meningiomlarda Prognoz

Meningiomlarda prognozu etkileyen faktörler cerrahi rezeksiyon şekli, histopatoloji ve derecesidir. [1]

5 yıllık sağ kalım oranları incelendiğinde benign meningiomlarda %70,1 iken malign meningiomlarda % 29 – 52 ve anaplastik meningiomlarda % 50 – 94'tür. [1]

Cerrahi rezeksiyon genişliği meningiomlarda rekürrenste en önemli klinik faktörlerdendir. Simpson derecelendirme sistemi, meningiomlarda rekürrens ile rezeksiyon genişliği arasında tahmini bir korelasyon sağlar. Bu sisteme göre dura, sinüs ve kemik ile birlikte olan total rezeksiyon sonrası 10 yıllık rekürrens hızı % 9 oranında iken subtotal rezeksiyon sonrası % 40 oranına

kadar çıkmaktadır. [139] Tümör lokalizasyonu (kafa tabanı gibi), invazyon genişliği, tümörün önemli intrakraniyal yapılara tutunması, cerrahın beceri ve tecrübesi, cerrahi rezeksiyonun şeklini belirler. Kavernöz sinüs, petroklival bölge, süperior saggital sinüsün posterior 1 / 3'ü, optik sinir kılıfı ve parasaggital yerleşimli meningiomların morbidite hızı yüksektir. [140, 141] Total rezeksiyona rağmen WHO grade II meningiomlarda rekürrens oranı, WHO grade III meningiomlarda ise ölüm oranı daha yüksektir. [2]

Genç yaşta ve erkek cinsiyette de; yüksek dereceli meningiomların görülmesi nedeniyle, rekürrens sıklığıdır. [1]

Yüksek proliferasyon indeksi de agresif davranışla ilişkilidir. Malign histolojiye sahip meningiomların ortalama sağ kalım süresi 2 yıldan azdır. [2]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmamızda; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı'nda, Ocak 2007 – Aralık 2013 tarihleri arasında intrakraniyal yer kaplayan kitleler nedeni ile opere olup patoloji sonuçları ile meningiom tanısı almış olgulara ait patolojik tiplendirme verileri ile klinik bilgiler istatistiki olarak incelenmiştir. Toplam 449 olgu çalışmaya katılmıştır.

Olgulara ait klinik bilgiler hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Olguların patolojik preparatlarının incelenmesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. İlgili bölümce geriye dönük olarak tüm preparatlar WHO 2007 kriterleri çerçevesinde yeniden incelenmiştir. Hastaların takip verileri hastalar telefon yolu ile direkt aranarak yada hastane otomasyon sisteminden kontrol edilmiştir. Bu kontrollerin öncesinde her hastanın TC kimlik numarası ile ölüm bildirim sistemine girilmiş, hayatta olup olmadığı kontrol edilmiş, hasta eğer vefat ettiyse ve ölüm kliniğin dışında gerçekleşti ise ölüm bildirim sisteminden ölüm tarihleri istatistiki veri olarak girilmiştir.

Patolojik incelemeler Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Tüm olgular; Hematoksilen – Eozin (H – E) boyalı preparatlardaki histolojik özellikler ışık mikroskobu (Olympus BX51) ile değerlendirilerek, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2007 kriterlerine göre yeniden sınıflandırılmışlardır.

Ayrıca her vakanın tanı anında yapılmış olan Ki – 67 ile proliferasyonu, Retikülin ile grupları çevreleyen retiküler çatısı, Alcian Blue Periyodik Asit Shift (ABPAS) ve Diyastazlı Periyodik Asit Shift (dPAS) ile özellikle sekretuar, şeffaf hücreli, mikrokistik ve kordoid meningiomlarda glikojen ve müsin varlığı, melanin soldurma ve demir boyaları (Prusya mavisi, Hemosiderin) ile rutin kesitlerde görülen kahverengi pigmentin melanin veya kanama alanı ayrımı incelenmiştir.

3.2. Klinik Parametreler

Olgular klinik olarak; yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, patolojik alt tipi, Simpson evresi, takipte nüks / progresyon varlığı, takipte derin ven trombozu gelişmesi, adjuvan gamma knife radyocerrahi yada adjuvan radyoterapi uygulanması ve sağ kalım süreleri açısından incelenmiştir.

Yaş: Olgular erişkin hasta popülasyonu ile sınırlı tutulmuş ve 18 yaş altı hasta grubu çalışmanın dışında bırakılmışlardır.

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak belirtilmiştir.

Tümör lokalizasyonu: Olgular tümörün yerleşim yerine göre; parasagittal, konveksite, sfenoid kanat, sellar ve suprasellar, posterior fossa, olfaktor oluk, orta fossa ve meckel cave, tentorial, peritorcular ve intraventriküler olarak 10 tümör yerleşim yerine göre sınıflandırılmıştır.

Patolojik alt tip: Olgular histopatolojik özellikler değerlendirilerek Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2007 sınıflaması kriterlerine göre grade 1, 2, 3

meningiomlar şeklinde sınıflandırılmış, bu evrelerin dışındakiler gradelenemeyenler olarak tasnif edilmiştir. WHO Grade I meningiomlar meningotelyal, fibröz (fibroblastik), transizyonel (miks), psammomatöz, anjiyomatöz, mikrokistik, sekretuar, lenfoplazmositten zengin ve metaplastik olarak ayrı ayrı; WHO Grade II meningiomlar atipik, şeffaf hücreli (clear cell) ve kordoid olarak ayrı ayrı; WHO grade III meningiomlar rabdoid, papiller ve anaplastik olarak ayrı ayrı; gradelenemeyen meningiomlar ise tek başlarına bütün olarak alınmış ve tasnif edilmişlerdir.

Simpson evresi: Simpson evreleme sistemine göre sınıflanan hastalar Simpson evre 1, Simpson evre 2 ve Simpson evre 3 ve 4 olarak 3 gruba ayrılmışlardır. Simpson evre 3 ve 4 olan hastalar aynı grup içerisinde tasnif edilmişlerdir.

Takipte nüks / progresyon varlığı: Hastaların klinik kayıtları ve takip manyetik rezonans görüntüleri incelenmiş, takip süresinin sonuna kadar olan dönemde nüks veya progresyonu olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirilmişlerdir.

Takipte derin ven trombozu gelişmesi: Hastalar takip sürelerinden bağımsız olarak, ister erken dönem ister geç dönemde gelişmiş olsun, derin ven trombozu gelişmesi açısından klinik kayıtları incelenmiş, derin ven trombozu olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirilmiştir.

Adjuvan gamma knife radyocerrahi: Takiplerinde gamma knife radyocerrahi alan hastalar ve almayan hastalar olarak incelenmişlerdir.

Adjuvan radyoterapi uygulanması: Takiplerinde radyoterapi alan hastalar ve almayan hastalar olarak incelenmişlerdir.

Sağ kalım süresi: Tüm hasta kayıtları son tarih olan 31.12.2014'e kadar incelenmiştir. Bu tarihten sonraki takip bilgileri ve ölüm kayıtları çalışmaya alınmamıştır. Belirtilen tarihe kadar olan ölüm bilgileri ölüm bildirim sistemi (ÖBS) kullanılarak değerlendirilmiş ve eğer hasta takipte öldü ise bu sistemdeki ölüm tarihi esas alınmıştır. Bunların dışında post operatif erken dönemde görülen mortaliteler de hastane otomasyon sisteminden alınmıştır. Alınan veriler sağ kalım grafiği oluşturacak şekilde değerlendirilmiştir.

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden yerel etik kurul onayı alınmıştır. Olguların incelenmesinde, Nöroşirurji Anabilim Dalı'na ait ameliyat arşiv sistemi kullanılmış, takip bilgileri amacıyla otomasyon ve telekomünikasyon sistemleri kullanılmış ve hiçbir finansal kaynağa ihtiyaç duyulmamıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmadaki veriler SPSS 15.00 istatistik programına, her veriye numerik bir değer atayarak çalışmayı yapan kişi tarafından atanması ile numerik olarak girilmiştir. Niteliksel değişkenler, frekans ve yüzde dağılımı ile; niceliksel

değişkenler, ortalama +/- standart sapma ve minimum-maksimum değerler ile sunulmuştur. İstatistiksel karşılaştırmada Ki-kare testi kullanılmış olup belirli gruplar arasındaki karşılaştırmada bağımsız 2 örneklem t-testi, Fisher-Exact testi ve Pearson Ki-kare kullanılmıştır. $p < 0,05$ olması istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

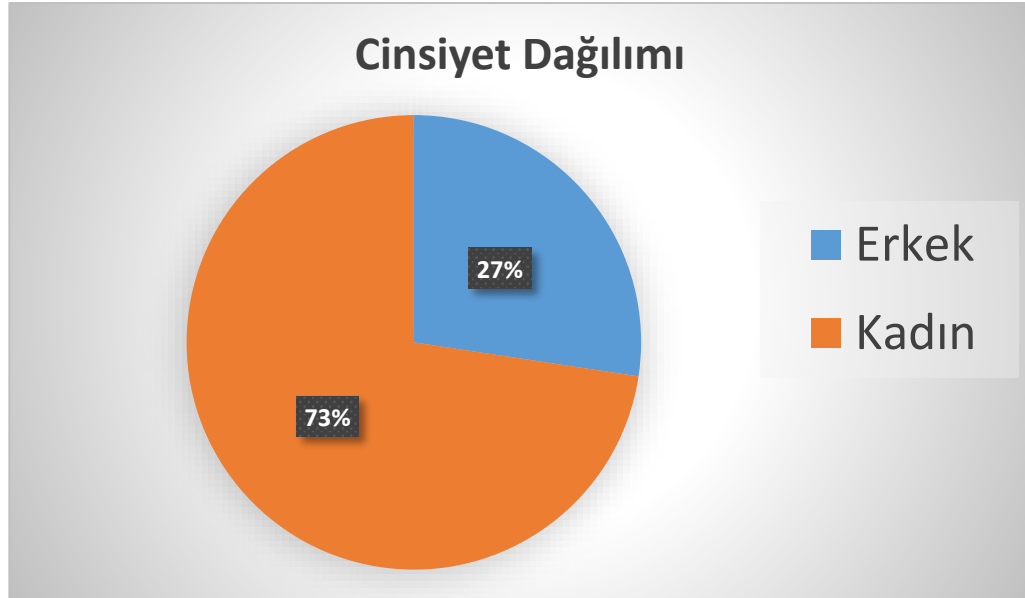
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

4.1.1. Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

Çalışmaya 18 yaş üzerinde 449 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $51,67 \pm 11,96$ olarak belirlenmiştir. Hastaların yaş dağılımının minimum 18 maksimum 84 arasında olduğu görülmüştür.

Hastaların 123'ü (%27,4) erkek, 326'sı (%72,6) ise kadındır. Cinsiyete göre hastaların dağılımı **Şekil 1**'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Cinsiyete göre hastaların dağılımı.

4.1.2. Meningiomların Lokalizasyonlarının Dağılımı

Tüm hastaların ameliyat kayıtları retrospektif incelendiğinde lokalizasyon dağılımları; 68'i parasaggital (%15,1), 132'si konveksite (%29,4), 49'u sfenoid kanat (%10,9), 36'sı sellar ve parasellar alan (%8), 53'ü posterior fossa (%11,8), 23'ü tentorial (%5,1), 13'ü peritorkular (%2,9) ve 2'sinin intraventriküler (%0,4) yerleşimli olduğu görüldü. Lokalizasyon dağılımları **Şekil 2**'de gösterilmiştir.



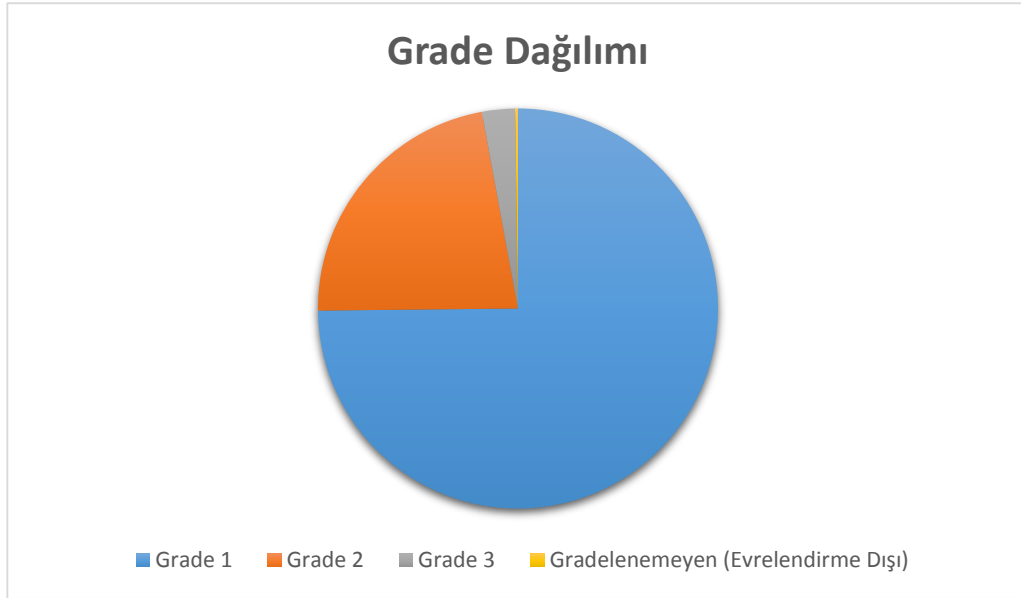
Şekil 2. Lokalizasyonlarına göre intrakraniyal meningiomların dağılımı.

4.1.3. WHO 2007 Grade ve Patolojik Alt Tiplerine Göre Meningiomların Dağılımı

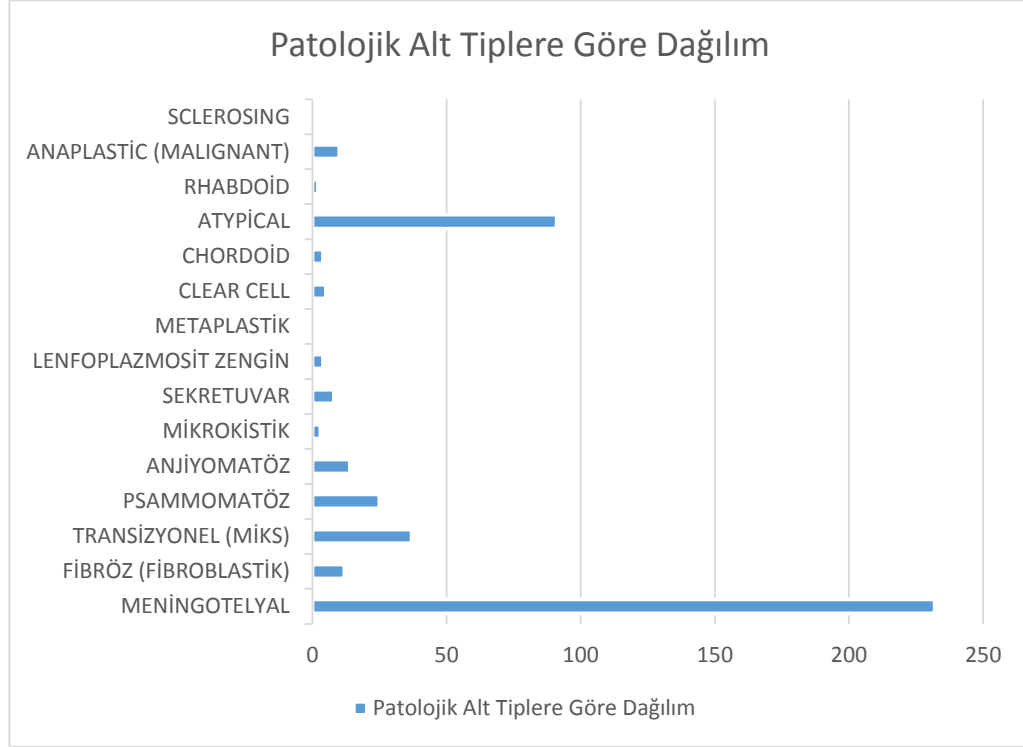
Çalışmaya alınan hastaların WHO 2007 sistemine göre 336'sı Grade 1 (%74,8), 100'ü Grade 2 (%22,3), 12'si Grade 3 (%2,7) olarak tespit edildi. 1

hastada (%0,2) sklerozan meningiom tespit edildi ve gradeleme sistemi dışında kabul edildi.

449 hastanın; 232'si meningotelyal (%51,7), 12'si fibröz (%2,7), 37'si transizyonel (%8,2), 25'i psammomatöz (%5,6), 14'ü anjiyomatöz (%3,1), 3'ü mikrokistik (%0,7), 8'i sekretuar (%1,8), 4'ü lenfoplazmositten zengin (%0,9), 1'i metaplastik (%0,2), 5'i şeffaf hücreli (%1,1), 4'ü kordoid (%0,9), 91'i atipik (%20,3), 2'si rabdoid (%0,4), 10'u anaplastik (%2,2) ve 1'i sklerozan (%0,2) meningiom olarak belirlendi. Hastaların gradelerine göre dağılımı **Şekil 3**'te patolojik alt tiplerine göre dağılımları ise **Şekil 4**'te gösterilmiştir.



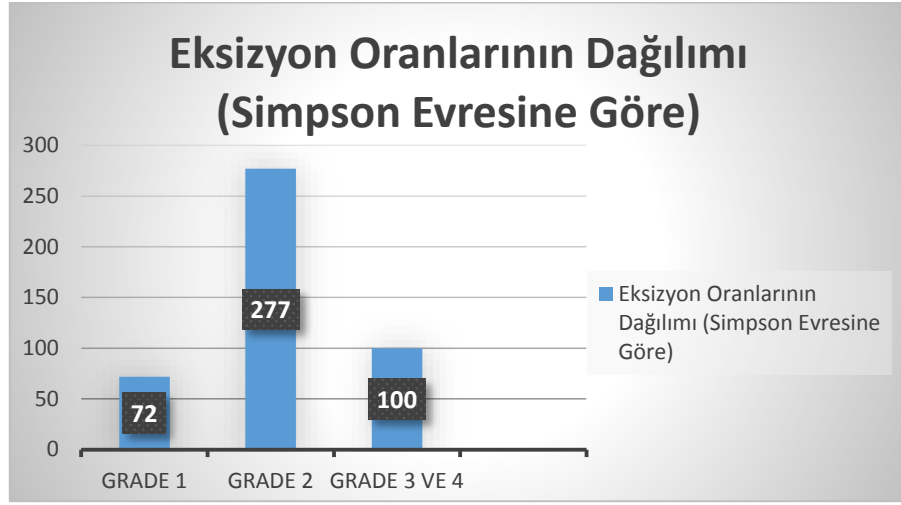
Şekil 3. WHO 2007 Evreleme Sistemi'ne göre meningiomların evrelerinin dağılımı.



Şekil 4. WHO 2007 Evreleme Sistemi'ne göre patolojik alt tiplerin dağılımı

4.1.4. Meningiomların Eksizyon Oranlarının Dağılımı (Simpson Evresine Göre)

Tüm diğer klinik ve demografik özelliklerden bağımsız olarak incelendiğinde hastaların 72'sinin (%16) Simpson grade 1, 277'sinin (%61,7) Simpson grade 2, 100'ünün (%22,2) Simpson grade 3 ve 4 olduğu belirlendi. Eksizyon oranlarının grafik dağılımı **Şekil 5**'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Eksizyon oranlarının dağılımı (Simpson Evresine Göre)

4.1.5. Takip Eden Dönemde Derin Ven Trombozu (DVT) Görülme Sıklığı

Tüm klinik ve demografik özelliklerden bağımsız olarak 21 hastada (%4,7) DVT görülmüştür.

4.1.6. Takipte Nüks / Progresyon Görülme Oranları

Tüm diğer klinik ve demografik özelliklerden bağımsız olarak 58 hastada (%12,9) takipte nüks / progresyon izlenmiştir.

4.1.7. Takipte Gamma Kufe Radyocerrahi (GKS) ve/veya Radyoterapi (RT)

Hastaların 73'üne (%16,3) GKS, 64'üne RT uygulandığı belirlenmiştir. Analizde dikkati çeken husus RT alan 4 hastanın takipte GKS de almasıdır. Bu 4 hasta incelendiğinde 4 hastanın tamamı Simpson grade 2'dir, 3'ü (%75) atipik meningiom ve 1'i (%25) anaplastik meningiomdur. 4 hastaya da cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanmış ve takiplerinde kitle boyutlarında progresyon izlendiğinden tarafımızca GKS uygulanmıştır.

4.1.8. Mortalite Oranları

Tüm diğer değişkenler ve takip süresinden bağımsız olarak en son takip tarihi olan 31.12.2014'e kadar 44 hastanın öldüğü belirlenmiştir.

Ölen 44 hastanın 13'ü (%29,5) operasyon sonrası hastaneden taburcu olamadan yoğun bakım ünitesinde ölen hastalardır. Bu 13 hastanın 5'i DVT nedeniyle ölürken diğer hastalar enfeksiyon gibi yoğun bakım komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir.

44 hastanın 4'ü (%9) takibinde ortaya çıkan başka maligniteler nedeniyle ölmüştür. Bu 4 hasta incelendiğinde; transizyonel meningiom tanılı bir hasta kolon kanseri nedeniyle, meningotelyal meningiom tanılı bir hasta myosarkom nedeniyle, psammomatöz meningiom tanılı bir hasta akciğer adenokanseri nedeniyle, lenfoplazmositten zengin meningiom tanılı bir hasta da diffüz büyük B-hücreli lenfoma nedeniyle ölmüştür.

4.2. Demografik, klinik ve Patolojik Verilerin Korelasyonları ve Grup Karşılaştırmaları

4.2.1. Çalışmanın İstatistiki Gücü

Bu çalışmada korelasyon ve grup karşılaştırmaları için %5 hata düzeyinde istatistiksel gücü %83'tür. Bu oran bize çalışmada yapılacak grup karşılaştırmalarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

4.2.2. Lokalizasyon – Patoloji İlişkisi

Tablo 1'de patolojik alt tip ile lokalizasyon ilişkisi gösterilmiştir. Fisher exact test kullanılarak mevcut veriler incelendiğinde patolojilerin lokalizasyona

göre değiştiği görülmektedir. Ancak dağılım çok geniş olduğundan istatistiki veriler yorumu güçleştirmektedir. WHO 2007 evresine göre lokalizasyon – grade karşılaştırması yapılması tarafımızca daha uygun bulunmuştur. Grade’e göre lokalizasyon ilişkisi yine Fisher exact test kullanılarak yapılmıştır ve veriler **Tablo 2**’de görülebilir. Buna göre Ki-kare = 47,27 ve $p = 0.009 < 0.05$ olarak hesaplanmış olup grade ile lokalizasyon arasında ilişki varlığı tespit edilmiştir. Buna göre özellikle Grade 2 ve Grade 3 meningiomların konveksitede yerleştiği dikkat çekicidir.

LOKALİZASYON	PATOLOJİ														Toplam	
	MENİNGEYAL	FİBRÖZ (FİBRBLAĞTİK)	TRANSİZYONEL (MKS)	PSALMOMAT Z	ANJİYOMATÖZ	MİKROKİĞTİK	SEKRETUAR	LENFOPLAZİ OSİT ZENGİN	METAPLAĞTİK	CLEAR CELL	CHORDD	ATYPICAL	RHABDD	ANAPLASTİK (MALIGNANT)		SCLEROSİNG
PARASAGİTAL	29	5	6	4	0	1	1	2	0	2	0	18	0	0	0	88
KONVEKSİTE	49	5	7	7	7	2	4	1	0	3	1	37	1	8	0	132
SPENOİD KAVAT	36	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	5	0	0	1	49
SELLAR / SUPRASELLAR	28	0	2	3	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	36
POSTERİOR FOSSA	31	1	8	3	1	0	2	0	0	0	3	5	0	1	0	53
OLFACOR OLUK	10	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	6	0	1	0	20
ORTA FOSSAMECKEL CAVE	31	0	5	4	1	0	0	0	0	0	0	11	1	0	0	53
TENTORIAL	11	0	4	2	2	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	23
PERITORCULAR	5	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	13
INTRAENTRİKLER	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Toplam	232	12	37	25	14	3	8	4	1	5	4	91	2	10	1	449

Tablo 1. Patolojik Alt Tipler ile Lokalizasyon İlişkisi, Kullanılan Yöntem Fisher Exact Test

LOKALİZASYON	GRADE				Toplam
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	GRADLENEMEYEN	
PARASAGGITAL	48	20	0	0	68
KONVEKSİTE	82	41	9	0	132
SFENOID KANAT	43	5	0	1	49
SELLAR / PARASELLAR	34	2	0	0	36
POSTERIOR FOSSA	44	8	1	0	53
OLFAKTOR OLUK	13	6	1	0	20
ORTA FOSSAMECKEL CAVE	41	11	1	0	53
TENTORIAL	19	4	0	0	23
PERITORCULAR	10	3	0	0	13
INTRAVENTRİKÜLER	2	0	0	0	2
Toplam	336	100	12	1	449

Tablo 2. WHO 2007 Grade ile Lokalizasyon İlişkisi, Kullanılan Yöntem Fisher Exact Test, $p = 0.009$.

4.2.3. Patoloji – Cinsiyet İlişkisi

Çalışmada cinsiyet ile patoloji ilişkisi varlığı incelenmiştir. Cinsiyet ve patoloji dağılımı **Tablo 3**'te belirtilmiştir. Bu dağılımda Ki-Kare analizi verilerin karşılaştırılması için kullanılmıştır. Ki-Kare: 12,037, $p = 0,572 > 0,05$ olarak hesaplanmıştır. Bu durum bize patolojilerin cinsiyetten bağımsız rastgele dağılım gösterdiğini telkin etmektedir. Yani patoloji ile cinsiyet ilişkisi yoktur.

PATOLOJİ		CİNSİYETE0K1		Toplam
		Erkek	Kadın	
MENİNGOTELYAL	#	56	176	232
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	45,5%	54,0%	51,7%
FİBRÖZ (FİBROBLASTİK)	#	3	9	12
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	2,4%	2,8%	2,7%
TRANSİZYONEL (MİKS)	#	11	26	37
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	8,9%	8,0%	8,2%
PSAMMOMATÖZ	#	4	21	25
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	3,3%	6,4%	5,6%
ANJİYOMATÖZ	#	6	8	14
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	4,9%	2,5%	3,1%
MİKROKİSTİK	#	1	2	3
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	,8%	,6%	,7%
SEKRETUVAR	#	1	7	8
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	,8%	2,1%	1,8%
LENFOPLAZMOSİT ZENGİN	#	1	3	4
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	,8%	,9%	,9%
METAPLASTİK	#	0	1	1
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	0,0%	,3%	,2%
CLEAR CELL	#	2	3	5
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	1,6%	,9%	1,1%
CHORDOİD	#	1	3	4
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	,8%	,9%	,9%
ATYPICAL	#	32	59	91
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	26,0%	18,1%	20,3%
RHABDOİD	#	1	1	2
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	,8%	,3%	,4%
ANAPLASTİK (MALIGNANT)	#	4	6	10
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	3,3%	1,8%	2,2%
SCLEROSING	#	0	1	1
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	0,0%	,3%	,2%
GENEL	#	123	326	449
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 3. Patoloji – Cinsiyet ilişkisi, Ki-Kare: 12,037, p = 0,572 > 0,05

4.2.4. Patoloji – Simpson Evresi İlişkisi

Patoloji ile Simpson evresi arasında Ki-Kare analizi kullanılarak yapılan incelemede istatistiki olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p > 0,05$)

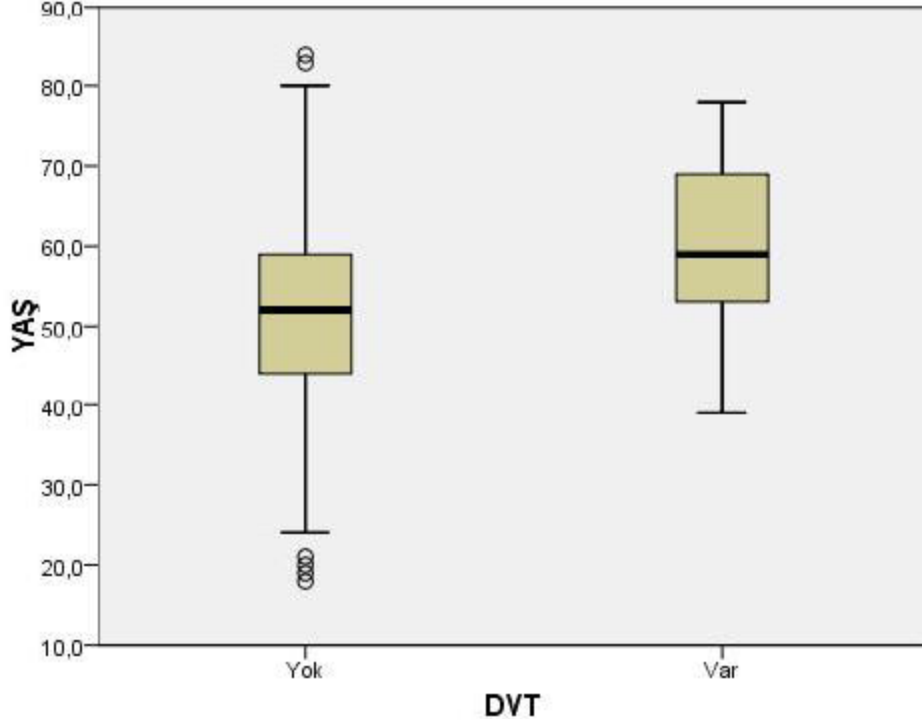
4.2.5. Derin Ven Trombozu (DVT) ve Diğer Değişkenlerin İlişkisi

DVT ile cinsiyet ilişkisi incelenmiştir. Bu iki değişkenin ilişki analizi için Ki-Kare analizi kullanılmıştır. Ki-Kare: 4,531, $p = 0,033 < 0,05$ olarak hesaplanmıştır. İstatistiki olarak anlamlı şekilde DVT erkek cinsiyette daha sık görülmüştür.

DVT ile patolojik alt tip ilişkisi incelenmiştir. Bu iki değişkenin ilişkisi Fisher kesin Ki-Kare analizi ile incelenmiştir. Ki-Kare: 18,081, $p = 0,181 > 0,05$ olarak hesaplanmıştır. Bu durumda patolojik alt tip ile DVT arasında istatistiki bir ilişki yoktur.

Simpson evresi ile DVT ilişkisi incelenmiştir. Bu iki değişkenin ilişkisi Fisher kesin Ki-Kare analizi ile incelenmiştir. Ki-Kare: 2,831, $p = 0,525 > 0,05$ olarak hesaplanmıştır. Bu durumda DVT ile Simpson evresi arasında ilişki saptanmamıştır.

Yaş ile DVT arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu iki değişkenin ilişkisi Bağımsız 2 Örneklem t-testi ile analiz edilmiştir. Test istatistiği olarak $T = -3,012$, $p = 0,003 < 0,05$ hesaplanmıştır. Bu analiz bize DVT izlenen grubun ortalama yaşının DVT olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. **Şekil 6**'da her iki grubun yaş dağılım grafiği gösterilmiştir.



Şekil 6. Yaş ve DVT ilişkisi, Bağımsız 2 Örneklem t-testi $T = -3,012$, $p = 0,003 < 0,05$

4.2.6. Yaş ve Diğer Değişkenlerin İlişkisi

Hasta yaşı ile WHO 2007 grade'i ve hasta yaşı ile Simpson evresi arasındaki ilişki tek yönlü varyans analizi ile incelenmiş olup anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Hasta yaşı ile takipte radyoterapi (RT) alma arasındaki ilişki bağımsız iki örneklem t-testi kullanılarak incelenmiş ve anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Hasta yaşı ile takipte nüks / progresyon görülmesi ve hasta yaşı ile takipte gamma kufe radyocerrahi (GKS) uygulanması bağımsız iki örneklem t-testi ile

incelenmiş olup istatistiki ilişki görülmüştür. Buna göre nüks / progresyon görülen hastaların görülmeyenlere göre ($p = 0,025$) ve takipte GKS uygulanan hastaların uygulanmayanlara göre ($p = 0,001$) yaş ortalaması daha gençtir. Yaş ve diğer değişkenlerin analiz sonuçları **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Değişken	Kullanılan İstatistiksel Test	Değişken	YAŞ					p
			Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	
GRADE	Tek yönlü varyans analizi	Grade 1	51,0	11,7	51,0	18,0	83,0	0,206
		Grade 2	53,4	12,5	53,5	26,0	84,0	
		Grade 3	55,7	14,9	61,0	19,0	72,0	
SIMPSON	Tek yönlü varyans analizi	1	54,2	11,0	56,0	28,0	79,0	0,126
		2	51,7	12,7	52,0	18,0	84,0	
		3	44,0		44,0	44,0	44,0	
		4	49,9	10,3	48,0	27,0	77,0	
NÜKSPROGRESYON	Bağımsız 2 örnekleme t-testi	Yok	52,2	11,7	52,0	18,0	84,0	0,025
		Var	48,4	13,0	50,0	19,0	74,0	
GKS	Bağımsız 2 örnekleme t-testi	Yok	52,5	12,3	54,0	18,0	84,0	0,001
		Var	47,5	9,2	48,0	24,0	72,0	
RT	Bağımsız 2 örnekleme t-testi	Yok	51,4	11,9	52,0	18,0	84,0	0,252
		Var	53,3	12,2	54,0	19,0	75,0	

Tablo 4. Yaş ve Diğer Değişkenlerin İlişkilerinin Analizi

4.2.7. Nüks / Progresyon ile Patolojik Alt Tip ve Simpson Evresi İlişkisinin Analizi

Tüm patolojik alt tipler takiplerinde nüks / progresyon görülme açısından değerlendirilmiştir. Buna göre istatistiki açıdan anlamlı olan 4 patolojik alt tipte nüks / progresyon daha sık görülmüştür. Bu patolojik alt tipler içerisinde en yüksek nüks / progresyon oranı %70 ile anaplastik meningiomlarda görülürken, %25'lik nüks / progresyon oranları ile sekretuar ve lenfoplazmositten zengin

meningiom hasta grupları onu takip etmektedir. İstatistiki olarak anlamlı dördüncü grup ise %22'lik nüks / progresyon oranı ile atipik meningiomlardır.

Nüks / progresyon izlenen 58 hastanın patolojileri incelendiğinde 7'si WHO Grade III anaplastik meningiom, 20'si WHO Grade II atipik meningiom, 31'i ise WHO Grade I meningiomlar olarak saptanmıştır.

Nüks / progresyon görülen tüm hastalar içerisinde yalnızca bir hastanın Simpson Evre 1 olduğu, bu hastanın da patolojisinin WHO Grade III anaplastik meningiom olduğu görülmüştür. Bu istatistiki olarak anlamlıdır. Yani Simpson evresi ile nüks / progresyon arasında ilişki mevcuttur ($p < 0,05$).

4.2.8. Mortalite ve Diğer Değişkenlerin İlişkisinin Analizi

Patoloji ile mortalite ilişkisi diğer değişkenlerden bağımsız olarak incelendiğinde istatistiki olarak anlamlı iki patolojik alt tip bulunmaktadır. Buna göre takipte ölen hastaların 13'ü (%29,5) meningotelyal meningiom, 11'i (%25) atipik meningiom tanılı hastalardır. Patoloji ve mortalite ilişkisi **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

PATOLOJİ	Yaşam			
	Yaşiyor		Ex	
	#	%	#	%
MENİNGOTELYAL	219	54,1%	13	29,5%
FİBRÖZ (FİBROBLASTİK)	12	3,0%	0	0,0%
TRANSİZYONEL (MİKS)	32	7,9%	5	11,4%
PSAMMOMATÖZ	22	5,4%	3	6,8%
ANJİYOMATÖZ	12	3,0%	2	4,5%
MİKROKİSTİK	2	,5%	1	2,3%
SEKRETUVAR	7	1,7%	1	2,3%
LENFOPLAZMOSİT ZENGİN	3	,7%	1	2,3%
METAPLASTİK	1	,2%	0	0,0%
CLEAR CELL	4	1,0%	1	2,3%
CHORDOİD	4	1,0%	0	0,0%
ATYPİCAL	80	19,8%	11	25,0%
RHABDOİD	1	,2%	1	2,3%
PAPİLLARY	0	0,0%	0	0,0%
ANAPLASTİK (MALIGNANT)	5	1,2%	5	11,4%
GIANT CELL	0	0,0%	0	0,0%
INTRASTOPLAZMİK EOZİNOFİLİK İNKLÜZYONLU	0	0,0%	0	0,0%
SCLEROSİNG	1	,2%	0	0,0%
ONCOCYTIC	0	0,0%	0	0,0%

Tablo 5. Patoloji – Mortalite İlişkisi

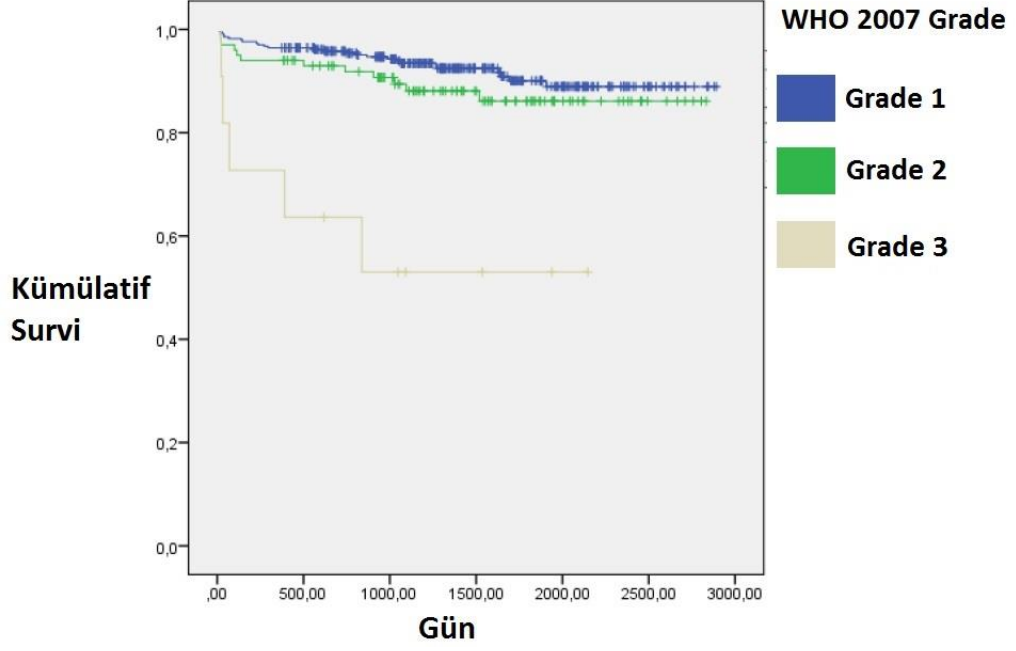
Lokalizasyon ile mortalite ilişkisi diğer değişkenlerden bağımsız olarak incelenmiş olup konveksite, mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili tek lokalizasyon olarak bulunmuştur. Lokalizasyon ve mortalite ilişkisi **Tablo 6**'da özetlenmiştir.

LOKALİZASYON	Yaşam			
	Yaşıyor		Ex	
	#	%	#	%
KONVEKSİTE	114	28,1%	18	40,9%
PARASAGGİTAL	64	15,8%	4	9,1%
ORTA FOSSA/MECKEL CAVE	50	12,3%	3	6,8%
POSTERIOR FOSSA	49	12,1%	4	9,1%
SFENOID KANAT	46	11,4%	3	6,8%
SELLAR / SUPRASELLAR	32	7,9%	4	9,1%
TENTORIAL	20	4,9%	3	6,8%
OLFAKTOR OLUK	18	4,4%	2	4,5%
PERITORCULAR	10	2,5%	3	6,8%
INTRAVENTRİKÜLER	2	,5%	0	0,0%

Tablo 6. Lokalizasyon – Mortalite İlişkisi

Takipte yaşamını yitiren 44 hastadan 5'inde DVT görülmüştür. Bu 5 hastanın tamamı, cerrahi sonrası taburcu olamadan hastanede yaşamını yitiren 13 hasta içerisinde yer almaktadır.

Sağ kalım süreleri kullanılarak kümülatif survi grafiği elde edilmiştir. Bu grafik yorumlandığında WHO 2007 evresi ile sağ kalımın korele olduğu, yani grade arttıkça sağ kalım beklentisinin azaldığı görülmüştür. **Şekil 7'**de kümülatif sağ kalım beklentisi grafiği görülmektedir.



Şekil 7. WHO 2007 Evresine göre Kaplan – Meier Sağ Kalım Analizi

5. TARTIŞMA

Meningiomlar, santral sinir sisteminin en sık görülen neoplazileridir. Ekstraaksiyel tümörler içerisinde, diğer ekstraaksiyel tümörlere kıyasla daha sık karşımıza çıkmaktadırlar. [2]

Meningiomlar; klinikopatolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklere göre belirlediği histomorfolojik parametrelere göre sınıflandırılırlar. [1, 2, 5] Meningiomlarda; olguların tedavi şekli, histopatolojisi ve WHO evresi prognozu belirleyen faktörlerdir. [1]

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre grade I meningiomlar düşük; grade II ve grade III meningiomlar ise yüksek rekürrense ve / veya agresif büyüme özelliğine sahiptir. [1] Grade II meningiomların sağ kalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azdır. Lokal kontrollerinin zorluğu nedeniyle, morbidite ve mortalite yüksektir. [2] Grade III meningiomların ise mortalite riski belirgin derecede yüksektir. [2]

5.1. Demografik ve Klinik Özellikler

5.1.1. Yaş ve Cinsiyet

Meningiomlar en sık orta ve ileri yaş erişkinlerde izlenmektedir. [1, 2, 4] En sık altıncı ve yedinci dekatlarda, ortalama 64 yaşında görülmektedir. [1, 2, 25] Meningiomlar 2000 – 2004 Amerika Birleşik Devletleri Santral Beyin

Tümörü Kayıtları sayımına göre %32 oranında görülmektedir. 35 yaş üstünde en sık tümör tipidir ve 2004 – 2006 kayıtlarına göre de 65 yaş sonrasında görülme sıklığı artmaktadır. [24, 25, 26, 27]

Şu anda literatürdeki en yeni ve en geniş seri olan Wang ve arkadaşlarının yaptığı 7084 hastalık çalışmada, hastaların yaş ortalaması 51,4 (11 ay – 86 yaş aralığı); Kane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, hastaların yaş ortalaması $54 \pm 0,94$ (15 – 90 yaş aralığı) olarak belirtilmiştir. [142, 143]

Literatür bilgileri ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $51,67 \pm 11,96$ olarak belirlenmiştir. Hastaların yaş dağılımının minimum 18 maksimum 84 arasında olduğu görülmüştür. Bahsi geçen diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamıza 18 yaş altı pediatrik olgular dahil edilmese de yaş ortalamasının benzer bulunması dikkat çekicidir ve meningiomların orta ve ileri yaşta daha sık görüldüğünü işaret etmektedir.

Literatürde kadınlarda erkeklere oranla iki – üç kat daha fazla oranda rastlandığı görülmektedir. [1, 4, 5, 21] Bizim çalışmamızda hastaların 123'ü (%27,4) erkek, 326'sı (%72,6) ise kadındır. Bu oran da literatür ile uyumludur.

5.1.2. Lokalizasyon

Meningiomlar meningotelyal (araknoidal) hücrelerin yerleşim gösterdiği tüm kraniyospinal nöroaks boyunca gelişebilir. [1, 2, 5] Literatürdeki çalışmalarda meningiomların lokalizasyonları değişik şekillerde

değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda meningiomların intrakraniyal yerleşimleri ayrıntılı şekilde sınıflandırarak incelenmiştir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intrakraniyal meningiomların %38,33'ünün konveksite, %8,37'sinin sellar / parasellar, %7,27'sinin sfenoid kanat, %5,77'sinin tentorium, %5,76'sının falks ve %5'inin ise parasaggital yerleşimli olduğu görülmektedir. [142]

Bizim çalışmamızdaki meningiomların 68'i parasaggital (%15,1), 132'si konveksite (%29,4), 49'u sfenoid kanat (%10,9), 36'sı sellar ve parasellar alan (%8), 53'ü posterior fossa (%11,8), 20'si olfaktör oluk (%4,5), 53'ü posterior fossa (%11,8) 23'ü tentorial (%5,1), 13'ü peritorkular (%2,9) ve 2'sinin intraventriküler (%0,4) yerleşimli olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda konveksite ve parasaggital alan yerleşimi literatüre kıyasla benzer oranda bulunmuştur (%44,5). Posterior fossa literatürle uyumludur. Tentorial bölge de ilave edildiğinde kaide yerleşimi %28,5 oranında görülmekte olup literatürden bir miktar farklıdır. Kaide yerleşiminin daha az görülmesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı'nın referans bir Gamma Knife Radyocerrahi (GKS) merkezi olması ile açıklanabilir. 3 cm'den küçük kaide yerleşimli meningiomlarda GKS'de alternatif bir seçenek olduğundan görülme sıklığını azalttığı düşünülmektedir.

5.1.3. Grade

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre; grade 1 %80-90, grade 2 %5-15, grade 3 %1-3 oranında görülmektedir. [1]

Becker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WHO 2000 sınıflamasına göre; hastalardaki meningiomların %73,5'i grade 1, %25,5'i grade 2 ve %1'i grade 3 olarak tanı almıştır. WHO 2007 sınıflamasına göre %68,9'u grade 1, %30,1'i grade 2 ve %1'i grade 3 olarak değerlendirilmiştir. Yani aynı çalışma WHO 2007 kriterlerine göre incelendiğinde grade 1 olgular %4,6 azalırken, grade 2 olgular %4,6 artmıştır. [144]

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında 7084 hastanın 6507'si WHO grade I (%91,8), 369'u WHO grade II (%5,2), ve 208'i WHO grade III olarak (%2,9) izlenmektedir. [142]

Bizim çalışmamızdaki hastaların WHO 2007 sistemine göre 336'sı Grade 1 (%74,8), 100'ü Grade 2 (%22,3), 12'si Grade 3 (%2,7) olarak tespit edildi. 1 hastada (%0,2) sklerozan meningiom tespit edildi ve gradeleme sistemi dışında kabul edildi. Bu oranlara göre literatür ile kıyaslandığında bizim çalışmamızdaki grade 2 meningiom olguları çok daha fazla oranda iken grade 3 meningiom olgularının görülme sıklığı literatür ile uyumludur.

5.1.4. Patolojik Alt Tipler

Literatür incelendiğinde bizim çalışmamızdaki kadar ayrıntılı alt tip oranı incelemesinin yalnızca Al-Mefty ve arkadaşları ile aynı çalışmayı örnek

alan Wang ve arkadaşlarının serilerinde görmekteyiz. [142] Al-Mefty ve arkadaşlarının serisi patolojik tiplendirmede kullanılan yöntem nedeniyle bizim çalışmamız ile karşılaştırmaya uygun değildir. Ancak yalnızca intrakraniyal meningiomları incelemesi yönünden benzerdir. Wang ve arkadaşlarının serisinde ise hastaların %2,77'sinde spinal meningiom izlenmiş olup mevcut istatistiki dağılımları önemli ölçüde değiştirmemektedir.

Wang ve arkadaşlarının çalışmasındaki 7084 hastadan; 2061 hastada meningotelyal (%29), 3556 hastada fibröz (%50,1), 323 hastada transiyonel (%4,55), 156 hastada psammomatöz (%2,2), 211 hastada anjiyomatöz (%2,97), 84 hastada mikrokistik (%1,18), 78 hastada sekretuar (%1,1), 23 hastada lenfoplazmositten zengin (%0,32), 15 hastada metaplastik (%0,21), 21 hastada kordoid (%0,29), 23 hastada şeffaf hücreli (%0,32), 325 hastada atipik (%4,5), 23 hastada papiller (%0,32), 19 hastada rabdoid (%0,26) ve 166 hastada anaplastik (%2,34) alt tipler izlenmiştir.

Bizim çalışmamızdaki 449 hastanın; 232'si meningotelyal (%51,7), 12'si fibröz (%2,7), 37'si transizyonel (%8,2), 25'i psammomatöz (%5,6), 14'ü anjiyomatöz (%3,1), 3'ü mikrokistik (%0,7), 8'i sekretuar (%1,8), 4'ü lenfoplazmositten zengin (%0,9), 1'i metaplastik (%0,2), 5'i şeffaf hücreli (%1,1), 4'ü kordoid (%0,9), 91'i atipik (%20,3), 2'si rabdoid (%0,4), 10'ü anaplastik (%2,2) ve 1'i sklerozan (%0,2) meningiom olarak belirlendi. Literatür ile mukayese edildiğinde meningotelyal ve atipik meningiom olguların sayılarının belirgin derecede fazla olduğu görülmektedir. Anaplastik meningiom

sayısı literatürle uyumludur. Wang ve arkadaşlarının serisinde fibröz meningioma olguları belirgin derecede daha fazladır.

5.1.5. Derin Ven Trombozu (DVT)

Literatürde meningioma ile DVT ilişkisini gösteren pek çok yayın mevcuttur. [149 – 158] En yeni ve geniş serilerden olan Hoefnagel ve arkadaşlarının 581 hastadan oluşan 2014 tarihli tromboembolik komplikasyonları araştırmaya yönelik serileri incelendiğinde hastaların %80,6'sının WHO grade 1, %15,1'inin WHO grade 2, ve %4,3'ünün WHO grade 3 olduğu görülür. [148] Bu serideki hastaların 41'inde (%7,2) DVT geliştiği izlenmektedir. Post operatif 90 günlük dönemde tromboembolik olay ilişkili mortalite %11,2 olarak belirlenmiştir. Çalışmada tümör evresi ile DVT arasında ilişki bulunmamıştır. Bu çalışma daha çok vücut kitle indeksi ile DVT ilişkisi üzerine yoğunlaşmış ve cinsiyet ve yaş gibi parametrelerin ayrıntılı incelemesi yapılmamıştır. [148]

Bizim çalışmamızda tüm klinik ve demografik özelliklerden bağımsız olarak 21 hastada (%4,7) DVT görülmüştür. Bizim serimizdeki DVT sıklığı Hoefnagel ve arkadaşlarının serisine kıyasla belirgin derecede azdır. Bizim serimizde takipte yaşamını yitiren 44 hastadan 5'inde DVT görülmüştür. Bu 5 hastanın tamamı, cerrahi sonrası taburcu olamadan hastanede yaşamını yitiren 13 hasta içerisinde yer almaktadır. DVT ile mortalite görülmesi ilişkisi literatür ile benzerlik göstermektedir. Mevcut durumun yatağa bağımlı veya kısıtlı mobilize diye tabir edilen hasta grubunda mobilizasyon kısıtlılığına bağlı geliştiği aşikardır. Bunun

yanında bizim çalışmamızda ileri yaş ile DVT görülmesi sıklığının pozitif ilişkisi de yine ileri yaş ile mobilizasyonun azalması şeklinde yorumlanabilir.

5.1.6. Nüks / Rekürrens, Patolojik Tip, Adjuvan Tedaviler, Simpson Evresi ve Sağ Kalım İlişkisi

Literatür incelendiğinde WHO 2007 evrelemesine göre yazılmış geniş serilerin takip verilerini içermediğini görmekteyiz. Ancak 2015 yılında Piscevic ve arkadaşlarının 1995 ve 2006 yılları arasında tek merkezde opere edilen 1190 hastalık serisine ait takip verileri bizim çalışmamızla karşılaştırma için uygun görülmüştür. [159] Bu serideki 1102 hasta (%92,6) grade I, 75 hasta (%6,3) grade II ve 13 hasta (%1,1) grade III olarak belirlenmiştir. Bu serideki hastaların 75'i atipik ve 13'ü anaplastik meningiom tanılıdır. Hastaların %63,6'sına post operatif radyoterapi uygulanmıştır. Hastalar ortalama 67,4 ay takip edilmiş olup ortalama sağ kalım 68 ay olarak ve 5 yıllık sağ kalım %54,5 olarak hesaplanmıştır. Cerrahi ve adjuvan radyoterapi ile sağ kalım 76 ay iken, yalnızca cerrahi uygulanan grupta 40 aydır. Hastaların 58'inde (%65,9) nüks / progresyon izlenmiştir. Çalışmadaki 88 yüksek gradeli hastanın 79'unda (%89,8) Simpson grade 1 ve 2 eksizyon yapılırken 9 hastada (%10,2) Simpson grade 3 ve 4 eksizyon uygulanmıştır. WHO Grade 2 ve WHO Grade 3 meningiomlar arasında anlamlı derecede sağ kalım farkı bulunmuştur. Lokalizasyon ilişkisi incelendiğinde en sık görülen lokalizasyonların parasagittal ve konveksite olduğu, parasagittal ve konveksite yerleşimli kitlelerin nüks oranının da daha fazla olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde olunmuştur. İstatistiki açıdan anlamlı olan 4 patolojik alt tipte nüks / progresyon daha sık görülmüştür. Bu patolojik alt tipler içerisinde en yüksek nüks / progresyon oranı %70 ile anaplastik meningiomlarda görülürken, %25'lik nüks / progresyon oranları ile sekretuar ve lenfoplazmositten zengin meningiom hasta grupları onu takip etmektedir. İstatistiki olarak anlamlı dördüncü grup ise %22'lik nüks / progresyon oranı ile atipik meningiomlardır. Bu verilerden anaplastik ve atipik meningiomların nüks / progresyon oranları literatür ile uyumlu ve beklenen düzeyde iken sekretuar ve lenfoplazmositten zengin grupların nüks oranları literatür ile uyumsuzdur. Nüks / progresyon izlenen 58 hastanın patolojileri WHO grade'lemesi bazında incelendiğinde 7'si WHO Grade III anaplastik meningiom (%12), 20'si WHO Grade II atipik meningiom (%34), 31'i ise WHO Grade I meningiomlar (%53,4) olarak saptanmıştır. Yalnızca grade 2 ve grade 3 meningiomlar bahsi geçen çalışma ile karşılaştırma amacıyla incelendiğinde bizim serimizdeki anaplastik oranının daha fazla olduğu görülebilir.

Nüks / progresyon görülen tüm hastalar içerisinde yalnızca bir hastanın Simpson Evre 1 olduğu, bu hastanın da patolojisinin WHO Grade III anaplastik meningiom olduğu görülmüştür. Bu istatistiki olarak anlamlıdır. Yani Simpson evresi ile nüks / progresyon arasında ilişki mevcuttur ($p < 0,05$). Bu ilişki bize WHO Grade I olgularda görülen nüks / progresyon oranını açıklar.

Literatür ile uyumlu olarak konveksite ve parasaggital bölge meningiomlarının nüks / progresyon oranı bizim serimizde de daha fazladır. Bu

durum WHO Grade II ve III meningiomların gerek bizim serimizde gerekse de literatürde bu bölgelerde daha sık görülmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Bizim serimizde nüks / rekürrens görülen 20 atipik meningiom olgusunun 6'sının adjuvan radyoterapi almadığı 14'ünün adjuvan radyoterapi aldığı görülmektedir. Serimizde toplam 91 atipik meningiom olgusunun olduğu düşünüldüğünde 20 hastalık nüks / progresyon sayısı literatüre kıyasla daha düşüktür. Bunun sebebi nüks / progresyon izlenmeyen grubun Simpson derecelerinin daha düşük olması, sinüs invazyonu gibi cerrahiye kısıtlayacak durumlarda adjuvan radyoterapinin kesinlikle uygulanıyor oluşu gibi sebeplerin yanı sıra, bizim çalışmamızdaki takip süresinin literatürdeki benzer büyüklükteki çalışmaların takip sürelerine kıyasla daha kısa olmasıdır. Ancak bahsi geçen literatürlerin tamamının patolojik sınıflandırmasının WHO 2007'ye göre yapılmadığını da unutmamak gerekir.

Serimizde adjuvan tedavi alan hastaların 73'üne (%16,3) GKS, 64'üne RT uygulandığı belirlenmiştir. Analizde dikkati çeken husus RT alan 4 hastanın takipte GKS de almasıdır. Bu 4 hasta incelendiğinde 4 hastanın tamamı Simpson grade 2'dir, 3'ü (%75) atipik meningiom ve 1'i (%25) anaplastik meningiomdur. 4 hastaya da cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanmış ve takiplerinde kitle boyutlarında progresyon izlendiğinden tarafımızca GKS uygulanmıştır. Çalışma referans bir Gamma Knife Radyocerrahi (GKS) merkezinde yapıldığından literatüre kıyasla daha fazla GKS uygulanmış olması doğaldır. [148, 159]

Piscevic ve arkadaşlarının serisinde %89,8 hastada Simpson grade 1 ve 2 eksiyon yapılırken %10,2 hastada Simpson grade 3 ve 4 eksizyon uygulanmıştır. Bizim serimizde hastaların %77,7'sinin Simpson grade 1 ve 2, %22,2'sinin Simpson grade 3 ve 4 olduğu görülmektedir. Literatürle karşılaştırıldığında bizim serimizde Simpson grade'i yüksek hasta oranının daha fazla olmasına rağmen nüks / rekürrens görülme oranının daha düşük olması dikkati çekmektedir. Bu durum WHO grade'i düşük Simpson grade'i yüksek hasta grubuna post operatif ilk 6 ayda tarafımızca GKS'nin rutin uygulanması ile açıklanabileceği gibi çalışmamızın takip süresinin literatürdeki benzer büyüklükteki serilere göre daha kısa olmasıyla da açıklanabilir. [159]

Şekil 7'de görülen kümülatif sağ kalım için yapılan Kaplan – Meier analizleri literatür ile karşılaştırıldığında elde edilen veriler literatür ile uyumludur. [159] Piscevic ve arkadaşlarının grade 2 ve grade 3 meningiomların sağ kalımlarına ilişkin elde ettikleri Kaplan – Meier grafiklerinin eğimleri bizim çalışmamıza kıyasla daha uzun takip süresine sahip olduklarından daha fazladır. Ancak beklenti analizi yapıldığında benzer sonuçlar elde olunmaktadır. Dolayısı ile sağ kalım ile tümör grade'i arasında belirgin ilişki vardır.

6. SONUÇLAR

1) Literatür bilgileri ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $51,67 \pm 11,96$ olarak belirlenmiştir. Hastaların yaş dağılımının minimum 18 maksimum 84 arasında olduğu görülmüştür. Bahsi geçen diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamıza 18 yaş altı pediatrik olgular dahil edilmese de yaş ortalamasının benzer bulunması dikkat çekicidir ve meningiomların orta ve ileri yaşta daha sık görüldüğünü işaret etmektedir.

2) Literatürde meningiomların kadınlarda erkeklere oranla iki – üç kat daha fazla oranda rastlandığı görülmektedir. [1, 4, 5, 21] Bizim çalışmamızda hastaların 123'ü (%27,4) erkek, 326'sı (%72,6) ise kadındır. Bu oran da literatür ile uyumludur.

3) Bizim çalışmamızda konveksite ve parasagittal alan yerleşimi literatüre kıyasla benzer oranda bulunmuştur (%44,5). Posterior fossa literatürle uyumludur. Tentorial bölge de ilave edildiğinde kaide yerleşimi %28,5 oranında görülmekte olup literatürden bir miktar farklıdır. Kaide yerleşiminin daha az görülmesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı'nın referans bir Gamma Knife Radyocerrahi (GKS) merkezi olması ile açıklanabilir. 3 cm'den küçük kaide yerleşimli meningiomlarda GKS'de alternatif bir seçenek olduğundan görülme sıklığını azalttığı düşünülmektedir. Bu durum Gamma Knife Radyocerrahi (GKS) gibi tedaviler geliştikçe özellikle düşük grade'li ve kaide gibi cerrahisi daha zor bölgelerdeki meningiomların cerrahisinden uzaklaşıp GKS'ye yönelenebileceği öngörüsünü sağlamaktadır. Ancak

GKS'nin halen kısıtlılıkları mevcuttur. Özellikle 3 cm'den büyük kitlelerde cerrahi seçeneği önde gelmektedir.

4) Bizim çalışmamızdaki hastaların WHO 2007 sistemine göre 336'sı Grade 1 (%74,8), 100'ü Grade 2 (%22,3), 12'si Grade 3 (%2,7) olarak tespit edildi. Bu oranlar literatür ile kıyaslandığında bizim çalışmamızdaki grade 2 meningiom olguları çok daha fazla oranda iken grade 3 meningiom olgularının görülme sıklığı literatür ile uyumludur. Grade 2 olguların daha fazla olmasının muhtemel nedenleri

a) Merkezimizin referans GKS merkezi olması dolayısı ile düşük grade'li ve boyutu 3 cm'den küçük olgulara patolojik tanı konulamadan GKS uygulanması,

b) WHO grade 2 ve 3 meningiomların tümör hacmi görece daha büyük olunca tanı almaları, merkezimizin referans merkez olması nedeniyle de başka merkezlerde opere edilemeyen bu hasta popülasyonunun çoğunun tarafımızca opere edilmesi,

olarak sıralanabilir.

5) Bizim çalışmamızdaki 449 hastanın; 232'si meningotelyal (%51,7), 12'si fibröz (%2,7), 37'si transizyonel (%8,2), 25'i psammomatöz (%5,6), 14'ü anjiyomatöz (%3,1), 3'ü mikrokistik (%0,7), 8'i sekretuar (%1,8), 4'ü lenfoplazmositten zengin (%0,9), 1'i metaplastik (%0,2), 5'i şeffaf hücreli (%1,1), 4'ü kordoid (%0,9), 91'i atipik (%20,3), 2'si rabdoid (%0,4), 10'u

anaplastik (%2,2) ve 1'i sklerozan (%0,2) meningiom olarak belirlendi. Literatür ile mukayese edildiğinde meningotelyal ve atipik meningiom olgularının oranlarının belirgin derecede fazla olduğu görülmektedir.

6) Bizim çalışmamızda tüm klinik ve demografik özelliklerden bağımsız olarak 21 hastada (%4,7) DVT görülmüştür. Bizim serimizdeki DVT sıklığı literatürdeki geniş hasta sayılı ve yeni serilere kıyasla belirgin derecede azdır. Bizim serimizde takipte yaşamını yitiren 44 hastadan 5'inde DVT görülmüştür. Bu 5 hastanın tamamı, cerrahi sonrası taburcu olamadan hastanede yaşamını yitiren 13 hasta içerisindedir. DVT ile mortalite görülmesi ilişkisi literatür ile benzerlik göstermektedir. Mevcut durumun yatağa bağımlı veya kısıtlı mobilize diye tabir edilen hasta grubunda mobilizasyon kısıtlılığına bağlı geliştiği aşıkardır. Bunun yanında bizim çalışmamızda ileri yaş ile DVT görülmesi sıklığının pozitif ilişkisi de yine ileri yaş ile mobilizasyonun azalması şeklinde yorumlanabilir. Dolayısı ile meningiom olgularının post operatif ilk 90 günlük takiplerinde öncelikli olarak erken ve sık mobilizasyon önem taşımaktadır. Post operatif dönemde yatak bağımlılığı fazla olan hastalarda, ve ileri yaş gruptaki hastalarda enoksaparin ve fraksiptarin gibi tedaviler başlanmalıdır.

7) Bizim çalışmamızda istatistiki açıdan anlamlı olan 4 patolojik alt tipte nüks / progresyon daha sık görülmüştür. Bu patolojik alt tipler içerisinde en yüksek nüks / progresyon oranı %70 ile anaplastik meningiomlarda görülürken, %25'lik nüks / progresyon oranları ile sekretuar ve lenfoplazmositten zengin meningiom hasta grupları onu takip etmektedir. İstatistiki olarak anlamlı

dördüncü grup ise %22'lik nüks / progresyon oranı ile atipik meningiomlardır. Bu verilerden anaplastik ve atipik meningiomların nüks / progresyon oranları literatür ile uyumlu ve beklenen düzeyde iken sekretuar ve lenfoplazmositten zengin grupların nüks oranları literatür ile uyumsuzdur. Ancak göz önünde bulundurulması gereken kısıtlılık sekretuar ve lenfoplazmositten zengin meningiom gruplarının hasta sayılarının sağlıklı değerlendirme için görece daha az olduğudur.

8) Serimizde adjuvan tedavi alan hastaların 73'üne (%16,3) GKS, 64'üne RT uygulandığı belirlenmiştir. Analizde dikkati çeken husus RT alan 4 hastanın takipte GKS de almasıdır. Bu 4 hasta incelendiğinde 4 hastanın tamamı Simpson grade 2'dir, 3'ü (%75) atipik meningiom ve 1'i (%25) anaplastik meningiomdur. 4 hastaya da cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanmış ve takiplerinde kitle boyutlarında progresyon izlendiğinden tarafımızca GKS uygulanmıştır. Çalışma referans bir Gamma Knife Radyocerrahi (GKS) merkezinde yapıldığından literatüre kıyasla daha fazla GKS uygulanmış olması doğaldır.

9) Literatürle karşılaştırıldığında bizim serimizde Simpson grade'i yüksek hasta oranının daha fazla olmasına rağmen nüks / rekürrens görülme oranının daha düşük olması dikkati çekmektedir. Bu durum WHO grade'i düşük Simpson grade'i yüksek hasta grubuna post operatif ilk 6 ayda tarafımızca GKS'nin rutin uygulanması ile açıklanabileceği gibi çalışmamızın takip süresinin literatürdeki benzer büyüklükteki serilere göre daha kısa olmasıyla da açıklanabilir.

10) Çalışmamızda sağ kalım için yapılan Kaplan – Meier grafikleri literatür ile karşılaştırıldığında elde edilen veriler mevcut literatür ile uyumludur. Ancak bizim çalışmamız eş değer sayılabilecek benzer örneklem büyüklüğüne sahip diğer çalışmalara kıyasla daha kısa takip süresine sahiptir. Bunun başlıca sebebi çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların öncesinde de, ikinci defa kontrol edildiğinde de WHO 2007 derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiş olmasıdır. Literatürde benzer içerikli yakın tarihli vaka serilerinden en yeni olanı en son hasta operasyonunu 2006 yılında yapmıştır.

11) Al-Mafdy, Wang, Hoefnagel ve Piscevic gibi eşdeğer olabilecek geniş ve görece güncel seriler incelendiğinde bu serilerin yalnızca patoloji – lokalizasyon - cinsiyet ilişkisini, patoloji – lokalizasyon – sağ kalım ilişkisini, patoloji – lokalizasyon – derin ven trombozu ilişkisini yada patoloji – lokalizasyon – adjuvan terapi – sağ kalım ilişkisini incelediğini görmekteyiz. Bizim serimiz geniş hasta popülasyonunda daha fazla değişkenin ilişkisinin istatistiki olarak incelendiği bir çalışma olarak ön plana çıkmaktadır. Fakat aynı zamanda çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. Diğer çalışmalara kıyasla takip sürelerimiz daha kısadır. Ancak mevcut hasta popülasyonunun verileri elde olduğundan bu hasta grubunun daha uzun dönem takipleri de yapılacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Louis DN, O.H., Wiestler OD, Cavanee WK., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Lyon 2007.
2. Arie Perry, D.J.B., *Practical Surgical Neuropathology-A Diagnostic Approach*. 2010.
3. J., R.D.S.R.L., *Meningiomas*. In: *Pathology of Tumours of Nervous System*. 1989, 5th edition, Edward Arnold, London, p452-506.
4. Rosai., j., *Rosai Ackerman's Surgical Pathology*. 2011.
5. Fletcher., C.D.M., *Diagnostic Histopathology of Tumours*. 2007
6. Perry A, G.C., Raghavan R, Scheithauer BW, Bannerjee R, et al., *Agressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF-2 associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases*. J Neuropathol Exp Neurol. 2001 60: 994-1003
7. Brennan C, et al., *Metastatic meningioma: positron emission tomography CT imaging findings*. Br J Radiol. 2010 83:e259-62
8. Yekeler E, et al., *Multiple pulmonary metastases from intracranial meningioma: MR imaging findings*. Diagn Interv Radiol. 2005 Mar; 11: 28-30
9. Keith L Moore, A.F.D., *Clinically Oriented Anatomy*. 1999.
10. Taner. P.D.D., *Fonksiyonel Nöroanatomi*
11. O'Rahilly R, M.F., *The Meninges in human development*. J Neuropathol Exp Neurol 1986 45: 588-608

12. Mülelr F, O.R.R, *Segmentation in staged human embryos: the occipitocervical region revisited.* J Anot 2003: 297-315
13. Patelska – Banaszewska M, W.n.W., *The subarachnoid space develops early in the human embryonic period.* Folia Morphol 2005: 212-6
14. Filly RA, F.v., *Ultrasound Evaluation of normal fetal anatomy.* In: Callen PW (ed), *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2000, pp.221 – 76.
15. Osaka K., et al. *Development of the cerebrospinal fluid pathway in the normal and abnormal embryos.* Childs Brain 1980: 26-38
16. Gomez DG., et al. *The arachnoid granulation of the noewborn human: an ultrastructural study.* Int J Dev Neurosci 1983: 139-47
17. LH., W., *The development of the cerebro-spinal spaces in pig and man.* Contrib Embryol Carnegie Institution 1917: 5-110
18. Mills., S.E., *Histology for Pathologists.* 2007.
19. Leslie P Gartner, J.L.H., *Color Textbook of Histology*, 2001
20. Luis Carlos Junqueira, J.C., Robert O. Kelley, *Basic Histology.* 1998.
21. J., K., *Meningiomas: Biology, Pathology and Differential Diagnosis.* New York: Masson 1982.
22. Cushing H, E.L., *Meningiomas: Their Classification, Regional Behaviour, Life History and Surgical End Results.* Springfield, IL:CC Thomas; 1938.

23. Louis D N, S.B.W., Budka H, et al., *Meningiomas: World Health Organisation Classification of Tumors* In: Keliheues P, Cavenee WK (eds), 2000.
24. Nakasu S, H.A., et al., *Incidental Meningiomas in Autopsy Study*. *Surg Neurol*. 1987: 319-22.
25. CBTRUS., *Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000 – 2004*. Hindstale IL: Central Brain Tumor Registry of the United States, 2008.
26. Bondy M, L.B., *Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review*. *J Neurooncol*. 1996: 197-205
27. Longstreth WT Jr, et al., *Epidemiology of intracranial meningioma*. *Cancer* 1993: 639 – 48.
28. Burger S., *Diagnostic Pathology – Neuropathology*. 2012.
29. Greene S., et al., *Meningiomas in children*. *Pediatr Neurosurg*. 2008: 9-13
30. Thuijs NB, UB et al., *Pediatric meningiomas in the Netherlands 1974 – 2010: a descriptive epidemiological case study*. *Childs Nerv Syst*. 2012: 1009-15
31. Perry A., *Meningeal tumors of childhood and infancy. An update and literature review*. *Brain Pathol*. 2003: 386 – 408.

32. Neglia JP et al., *New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study* J Natl Cancer Inst 2006: 1528 – 37.
33. Walter AW et al., *Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital.* J Clin Oncol 1998: 3761-7.
34. Harrison MJ, et al., *Radiation-induced meningiomas: Experience at the Mount Sinai Hospital and review of the literature.* J Neurosurg 1991: 564 – 74.
35. Hijiya N., et al., *Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia.* JAMA 2007: 1207 – 15.
36. Phillips LE., et al., *History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population base control study.* Neurology 2002: 1849 – 52.
37. Inskip PD., et al., *Incidence of intracranial tumors following hospitalisation for head injuries (Denmark).* Cancer Causea Control. 1998:109 – 16.
38. Barnholtz – Sloan JS, *Meningiomas: Causes and risk factors.* Neurosurg Focus 2007: 23
39. Kan P., et al., *Cellular phone use and brain tumor: a meta-analysis.* J Neurooncol. 2008: 71-8

40. Lieu AS., et al., *Intracranial meningioma and breast cancer*. J Clin Neurosci. 2003: 553 – 6.
41. Custer BS., et al., *The association between breast carcinoma and meningioma in women*. Cancer. 2002: 1626 – 35.
42. Kanaan I., *Management strategy for meningioma in pregnancy: a clinical study*. Skull Base. 2003: 197 – 203.
43. Claus EB., et al., *Family and personal medical history and risk of meningioma*. J Neurosurg. 2011: 1072-7.
44. Johnson DR., et al., *Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's HEalth Study*. Neuro Oncol. 2011: 1011-9.
45. Roser F., et al., *The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas*. J Clin Pathol. 2004: 1033 – 7.
46. Custer B., et al., *Homonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population based case control study*. BMC Cancer. 2006: 152.
47. Claus EB., et al., *Epidemiology of intracranial meningioma*. Neurosurgery. 2005: 1088 – 95.
48. Murata Y., et al., *Meningioma in a woman receiving hormone therapy*. Intern Med. 2003: 1267.
49. Ciccarelli E., et al., *Hyperprolactinaemia and prolactin binding in benign intracranial tumours*. J Neurosurg Sci. 2001: 70 – 4.

50. McCutcheon IE., et al., *Antitumor activity of the growth hormone receptor antagonist pegvisomant against human meningiomas in nude mice.* J Neurosurg. 2001: 487 – 92.
51. Chen J., *Expression of androgen receptor in meningiomas.* J Tongji Med Univ. 2001: 140 – 2.
52. Oikonomou E., et al., *Meningiomas expressing and responding to cholecystokinin (CCK).* J Neurooncol. 2005: 199 – 204.
53. Wang CJ., et al., *Expression of thyroid hormone receptors in intracranial meningiomas.* Kaohsiung J Med Sci. 2003: 334-8.
54. Antinheimo J., et al., *Proliferation potential and histological features in neurofibromatosis 2 associated and sporadic meningiomas.* J Neurosurg 1997: 610-4.
55. Lamszus K., et al., *Allelic losses in neurofibromatosis 2 associated meningiomas.* J Neuropathol Exp Neurol 2000: 504-12.
56. Kros J., et al., *NF-2 status of meningiomas is associated with tumour localisation and history.* J Pathol. 2001: 367 – 72.
57. Wellenreuther R., et al., *Quantitative analysis of neurofibromatosis type 2 gene transcripts in meningiomas supports the concept of distinct molecular variants.* Lab Invest. 1997: 601-6.
58. Al-Mefty O., et al., *Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings.* Neurosurg. 2004: 210 – 8.

59. Boström J., et al., *Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A, p14, CDKN2B and CDKN2C in atypical and anaplastic meningiomas.* Am J Pathol. 2001: 661 – 9.
60. Perry A., et al., *A role for chromosome 9p21 deletions in the malignant progression of meningiomas and the prognosis of anaplastic meningiomas.* Brain Pathol. 2002: 183-90.
61. Langford LA., et al., *Telomerase activity in ordinary meningiomas predicts poor outcome.* Hum Pathol 1997: 416 – 20.
62. Yamasaki F., et al., *Recurrence of meningiomas.* Cancer 2000: 1102-10
63. Maillo A., et al., *New Classification scheme for prognostic stratification of meningioma on the basis of chromosome 14 abnormalities, patient age and tumor histopathology.* J Clin Oncol 2003: 3285 – 95.
64. Wernicke AG., et al., *Assessment of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in human meningioma.* Radiat Oncol. 2010: 46
65. Rohringer M. Et al., *Incidence and clinicopathological features of meningioma.* Radiat Oncol. 2010: 46
66. New PF., et al., *National Cancer Institute Study: Evaluation of Computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms. IV. Meningiomas* Radiology 1980: 665-75.
67. Ko JK., et al., *Non-dura based intraspinal clear cell meningioma J Korean Neurosurg Soc.* 2011: 71 – 4.

68. Sandalcioglu IE., et al., *Spinal meningiomas: critical review of 131 surgically treated patients*. Eur Spine J. 2008 1035 – 41.
69. Monteiro ML., et al., *Optic Nerve Sheath Meningioma in the First Decade of Life: Case Report and Review of the Literature*. Case Rep Ophthalmol. 2012: 270 – 6.
70. Kim HD., et al., *Intraventricular Atypical Meningiomas*. J Korean Neurosurg Soc. 2011: 292 – 5.
71. Budhdeo S., et al., *Primary intraosseous osteoblastic meningioma*. JRSM Short Rep. 2011: 52.
72. Gungor S., et al., *Intracranial anaplastic meningioma presenting as a cutaneous lesion: A case report of a cutaneous meningioma*. Dermatol Online J. 2012: 6.
73. Masago K., et al., *Is primary pulmonary meningioma a giant form of a meningothelial like nodüle? A case report and review of literature*. Case Rep Oncol. 2012: 471 – 8.
74. Singh SK., et al., *SCALP Meningioma*. Indian J Dermatol. 2008: 196 – 8.
75. Mogi A., et al., *Primary mediastinal atypical meningioma: Report of a case and literature review*. World J Surg Oncol. 2012: 17.
76. Tuncay IC., et al., *Primary extracranial meningioma of the lower limb*. Eklem Hastalik Cerrahisi 2011: 114 – 7.
77. Morato D., *Intraosseous Meningioma*. West J Emerg Med. 2010: 222.

78. Rushing EJ., et al., *Primary extracranial meningiomas: An analysis of 146 cases*. Head Neck Pathol. 2009: 116 – 30.
79. HH., E., *Prognosis in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: diagnostic imaging, preoperative embolisation*. Surg Neurol 2001: 89 – 101.
80. Sotoudeh H., *A review on dural tail sign*. World J Radiol 2010: 188 – 92.
81. EW., W., *The dural tail sign*. Radiology 2004: 56-7.
82. Filippi CG., et al., *Appearance of meningiomas on diffusion weighted images: correlating diffusion constants with histopathological findings*. AJNR Am J Neuroradiol. 2001: 65 – 72.
83. Hakyemez B., et al., *The contribution of diffusion weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas*. Neuroradiology 2006: 513- 20.
84. Zhang H., et al., *Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas*. Neuroradiology. 2008: 525 – 30.
85. Nagar VA., et al., *Diffusion weighted MR imaging: Diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation*. ANJR Am J Neuroradiol. 2008: 1147 – 52.
86. Perry A., et al., *Molecular pathogenesis of meningiomas*. J Neurooncol. 2004: 183 – 202.
87. Saeed P., et al., *Somatostatin receptor sintigraphy for optic nerve sheath meningiomas*. Ophthalmology 2009: 1581 – 6.

88. Bohuslavizki KH., et al., *Somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of meningioma*. Nucl Med Commun 1996: 302 – 10.
89. Tamiya T., et al., *Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: effects of radiological and histological factors*. Neurosurgery 2001: 1046 – 51.
90. Hasselblatt M., et al., *Angiomatous meningioma: a clinicopathologic study of 38 cases*. Am J Surg Pathol. 2004: 390 – 3.
91. Nishio S., et al., *Microcystic meningioma: tumors of arachnoidal cap vs trabecular cells*. Clin Neuropathol. 1994: 197 – 203.
92. Paek SH., et al., *Microcystic meningiomas: radiological characteristics of 16 cases*. Acta Neurochir 2005: 965 – 72.
93. Chen CJ., et al., *Microcystic meningioma: importance of obvious hypointensity on T1 weighted magnetic resonance images*. J Comput Assist Tomogr. 2008: 130 – 4.
94. Regelsberger J., et al., *Secretory meningiomas: A benign subgroup causing life threatening complications*. Neuro Oncol 2009: 819 – 24.
95. Tirakotai W., et al., *Secretory meningioma: immunohistochemical findings and evaluation of mast cell infiltration*. Neurosurg Rev. 2006: 41 – 8.
96. Colakoglu N., et al., *Secretory meningiomas*. J Neurooncol. 2003: 233 – 41.

97. Caffo M., et al., *CD68 and CR3/43 immunohistochemical expression in secretory meningiomas*. Neurosurgery. 2005: 551 – 7.
98. Caffo M., et al., *Immunohistochemical study of the extracellular matrix proteins laminin, fibronectin and type IV collagen in secretory meningiomas*. J Clin Neurosci. 2008: 806 – 11.
99. Buhl R., et al., *Brain edema in secretory meningiomas*. J Clin Neurosci. 2001: 19 – 21.
100. Ranjan R., *Supratentorial clear cell meningioma in a child: a rare tumor at unusual location*. J Pediatr Neurosci. 2010: 141 – 3.
101. Lui PC., et al., *Cytology of chordoid meningioma: a series of five cases with emphasis on differential diagnoses*. J Clin Pathol. 2007: 1024 – 8.
102. Im SH., et al., *Sclerosing meningioma: clinicopathological study of four cases*. J Neurooncol. 2004: 169 – 75.
103. Zorludemir S., et al., *Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma*. Am J Surg Pathol. 1995: 493 – 505.
104. Yeon JY., et al., *Chordoid meningioma: a case report*. J Korean Med Sci. 2003: 768 – 71.
105. Kepes JJ., et al., *Chordoid meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasmocellular infiltrates causing systemic*

- manifestations of the Castleman syndrome. A report of seven cases.*
Cancer. 1988: 391 – 406.
106. Kozler P., et al., *Chordoid meningioma: presentation of two case reports, review of the literature, and plea for data standardisation.* J Neurooncol. 2008: 115 – 20.
107. Couce ME., et al., *Chordoid meningioma: a clinicopathologic study of 42 cases.* Am J Surg Pathol. 2000: 899 – 905.
108. Lach B., et al., *Myofibroblastic sarcoma in meningioma: a new variant of metaplastic meningioma.* Ultrastruct Pathol. 2007: 357 – 63.
109. Jiang XB., et al., *Intraparenchymal papillary meningioma of brainstem: case report and literature review.* World J Surg Oncol. 2012: 10
110. Avninder S., et al., *Papillary meningioma: a rare but distinct variant of malignant meningioma.* Diagn Pathol. 2007: 3
111. Al-Habib A., et al., *Intracerebral rhabdoid and papillary meningioma with leptomeningeal spread and rapid clinical progression.* Clin Neuropathol. 2005: 1 – 7
112. Kim JP., et al., *Papillary meningioma with leptomeningeal seeding.* J Korean Neurosurg Soc. 2011: 124 – 7.
113. Kashimura H., et al., *Unusual growth pattern of a meningioma.* Surg Neurol Int. 2012: 63.

114. Perry A., et al., *Rhabdoid meningioma: an aggressive variant*. Am J Surg Pathol. 1998: 1482 – 90
115. Chen YY., et al., *Sporadic meningiomatosis associated atypical meningioma mimicking parenchymal invasion of brain: a case report and review of the literature*. Diagn Pathol. 2010: 39.
116. JJ., K., *The fine structure of hyaline inclusions (pseudopsammoma bodies) in meningiomas*. J Neuropathol Exp Neurol. 1975: 282 – 94.
117. Pimentel J., et al., *Clear cell meningioma variant and clinical aggressiveness*. Clin Neuropathol. 1998: 141 – 6.
118. Lach B., *Granular cell meningioma. A case report*. Folia Neuropathol. 2007: 19 – 22.
119. Roncaroli F., et al., *Oncocytic meningioma*. Am J Surg Pathol. 1997: 375 – 82.
120. Liu Y., et al., *Expression of cytokeratin by malignant meningiomas: diagnostic pitfall of cytokeratin to separate malignant meningiomas from metastatic carcinoma*. Mod Pathol. 2004: 1129 – 33.
121. Probst – Cousin S., et al., *Secretory meningioma: clinical, histologic and immunohistochemical findings in 31 cases*. Cancer. 1997: 2003 – 15.
122. Lusic EA., et al., *High throughput screening of meningioma biomarkers using tissue microarray*. J Neurooncol. 2005: 219 – 23.

123. A., V., *Antigen expression on recurrent meningioma cells*. Radiol Oncol. 2010: 107 – 12.
124. Castilla EA., et al., *Immunohistochemical Expression of Cathepsin D in meningiomas*. Am J Clin Pathol. 2003: 123 – 8.
125. Yamashima T., et al., *Prostaglandin D synthase in human arachnoid and meningioma cells: roles as a cell marker or in cerebrospinal fluid absorption, tumorigenesis and calcification process*. J Neurosci. 1997: 2376 – 82.
126. Kawashima S., et al., *Prostaglandin D synthase in meningeal hemangiopericytoma*. Mod Pathol. 2001: 197 – 201.
127. Babu S., et al., *Meningiomas: correlation of Ki-67 with histological grade*. Neurol India. 2011: 204 – 7.
128. Bruna J., et al., *Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma*. Neuropathology. 2007: 114 – 20.
129. Kasuya H., et al., *Clinical and radiological features related to the growth potential of meningioma*. Neurosurg Rev. 2006: 296 – 7.
130. Benchetrit M., et al., *Primary clear cell meningioma of the orbit mimicking a metastatic carcinoma: usefulness of immunohistochemistry and cytogenetic analysis*. Virchows Arch. 2008: 209 – 13.
131. Jayasree K., et al., *The cytology of intracranial clear cell meningioma with an unusual scalp presentation*. J Cytol. 2011: 117 – 20.

132. Perry A., et al., *INI1 expression is retained in composite rhabdoid tumors, including rhabdoid meningiomas*. Mod Pathol. 2005: 951 – 8.
133. Rajaram V., et al., *Anaplastic meningioma versus meningeal hemangiopericytoma: immunohistochemical and genetic markers*. Hum Pathol. 2004: 1413 – 8.
134. Adlakha A., et al., *Meningioma metastatic to the lung*. Mayo Clin Proc. 1999: 1129 – 33.
135. Takei H., et al., *Tumor to tumor metastasis to the central nervous system*. Neuropathology. 2009: 303 – 8.
136. Stangl AP., et al., *Clonality of multiple meningiomas*. J Neurosurg. 1997: 853 – 8.
137. McMullen KP., et al., *Meningioma: current treatment options and future directions*. Curr Treat Options Oncol. 2004: 499 – 509.
138. McCarthy BJ., et al., *Factors associated with survival in patients with meningioma*. J Neurosurg 1998: 831 – 9.
139. D., S., *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957: 22 – 39.
140. Roberti F., et al., *Posterior fossa meningiomas: Surgical experience in 161 cases*. Surg Neurol 2001: 8 – 20.
141. Black PM., et al., *Aggressive surgery and focal radiation in the management of the skull base: preservation of function with maintenance of local control*. Acta Neurochir. 2001: 555 – 62.

142. Wang DJ., 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: 488 – 93.
143. Kane AJ., et al., *Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas*. Cancer. 2011: 1272 – 8.
144. Backer-Grondahl T., et al., *The histopathological spectrum of human meningiomas*. Int J Clin Exp Pathol. 2012: 231 – 42.
145. Moradi A., et al., *Pathodiagnostic parameters for meningioma grading*. J Clin Neurosci. 2008: 1370 – 5.
146. Mehta N., et al., *Meningiomas in children: a study of 18 cases*. J Pediatr Neurosci. 2009: 61 – 5.
147. Santos MV., et al., *Pediatric meningiomas: a single center experience with 15 consecutive cases and review of the literature*. Childs Nerv Syst. 2012: 1887 – 96.
148. Hoefnagel D., et al., *The incidence of postoperative thromboembolic complications following surgical resection of intracranial meningioma. A retrospective study of a large single center patient cohort*. Clin Neurol Neurosurg. 2014: 150 – 4.
149. Yasargil MG., *Microneurosurgery, Volume 1*, Theme Medical Publishers, New York, 1987.

8. ÖZET

Meningiomlar ile ilgili takip verileri içeren mevcut literatürdeki geniş seriler incelendiğinde, hasta sayısı fazla olan ve halen kaynak kitaplara referans teşkil eden yayınların pek çoğunun WHO 2007 sisteminden yada radyocerrahinin yaygınlaşmasından önce yazıldığını görebiliriz. Mevcut literatürün güncellenmesi gerektiği fikri ile WHO 2007 sistemini baz alarak intrakraniyal meningiom olgularını retrospektif inceledik.

Ocak 2007 ve Aralık 2013 tarihleri arasında opere edilen erişkin 488 intrakraniyal meningioma olgusu şüpheli görülen patoloji sonuçları tekrar incelenmek sureti ile retrospektif incelendi. Tıbbi verisi eksik olan hastalar telefon yolu ile arandı. 449 hasta verisi çalışma için uygun görüldü. Patoloji oranları, yaş, cinsiyet, kitle lokalizasyonu, Simpson Grade'i, nüks/progresyon varlığı, derin ven trombozu (DVT) öyküsü, gamma knife radyocerrahi (GKS), konvansiyonel radyoterapi (RT) ve sağ kalımlar incelendi.

18 - 84 yaş arası ($51,6 \pm 11,9$) 449 hastanın 326'sı kadın cinsiyette (%72,6) 123'ü erkek cinsiyette (%27,4) olarak bulundu. Patolojilerden bağımsız olarak takipleri süresince %4,7 oranında DVT, %12,9 oranında nüks / progresyon izlendi. Hastaların %16,3'üne GKS %14,3'üne RT uygulandı. Meningotelyal meningiomlar %51,7 (n=232) ile ilk sırada izlenirken literatürden farklı olarak Atipik meningiomlar %20,3 (n=91) ikinci sırada izlendi. WHO Grade 1 meningiomların her lokalizasyonda görülebildiği, WHO Grade 2 meningiomların sıklık sırası ile konveksite, parasaggital ve orta fossada daha sık

yerleştiği görüldü. Patolojik dağılım ile cinsiyet ilişkisi bulunmadı. DVT varlığı ile Simpson evresi ve patoloji arasında ilişki bulunmazken DVT'nin erkeklerde ve ileri yaş grubunda daha sık görüldüğü izlendi. Nüks/progresyon Anaplastik meningiomlarda %70 atipik meningiomlarda %22, sekretuar ve lenfoplazmositten zengin meningiomlarda ise %25 oranında bulundu. Takip süresince ex olan hasta sayısı 44 bulundu. Bu hastalarda en sık görülen patolojiler sırası ile meningitelyal ve atipik alt tiplerdi. Yine bu hastalarda görülen en sık tümör lokalizasyonu konveksite olarak bulundu ve bu durum konveksitede yüksek evreli kitle görölme oranının yüksekliği ile bağdaştırıldı. Nüks/progresyon oranının genç yaş ile ilişkisi bulundu ve kümülatif survi grafiğinde beklendiği gibi grade ile sağ kalımlar arasında negatif korelasyon bulundu. Çalışmanın istatistiksel gücü %5 hata payı ile %83 olarak hesaplandı.

Bu çalışma mevcut istatistiksel verileri ile literatüre ışık tutacağı gibi ilerideki çalışmalara da kaynak teşkil edecektir.

Anahtar Kelimeler: meningioma, restrospektif analiz, WHO Grade 2007, intrakranial

9. SUMMARY

Meningioma literature has many large case series which have been references of text books and neurosurgical practice. Many of those large series were investigated before radiosurgical practice were so often or in terms of WHO 2000 classification. In this study we aimed an update to the current literature.

Between January 2007 and December 2013, 488 intracranial meningioma patients underwent open surgery. All pathological specimens reexamined by department of pathology in terms of WHO 2007 classification. All demographical records, follow up records and imaging archives were investigated by using Gazi University Hospital's central automation system and National Central Population Management System. If records were not available or enough, investigators made phone calls to patients. Pediatric patients not included to this study.

449 adult patients were eligible for analysis. 326 were female (76,2%) and 123 were male (27,4%). Age distribution were 18 - 84 years ($51,6 \pm 11,9$). Irrelevant from pathological subtype, patient demographic and follow up results demonstrated most common subtype is meningothelial meningioma ($n = 232$, 51,7%), following by atypical subtype ($n = 91$, 20,3%). Also WHO Grade I meningiomas has statistically random localisation distribution but WHO Grade II meningiomas are more common in convexity, parasagittal and middle fossa. Total 44 patients died, 11 of them were died in the first first month following

surgery or never able to discharge from intensive care unit. Younger patient age were found significantly related with recurrence or progression. As expected WHO grade were found related with survival. Convexity found most common localisation related with mortality significantly, which is also found the most common localisation for high grade meningiomas.

Mortality, localisation, patient age and pathological subtype has a relation in meningioma patients.

Key words: meningioma, retrospective analysis, WHO Grade 2007, intracranial

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Emrah Çeltikçi

Doğum Yeri ve Tarihi: Balıkesir, 19.05.1984

Eğitimi:

İlk, Orta ve Lise Öğrenimi: 1990 – 1995 Ankara Alparslan İlkokulu

1995 – 2002 Ankara Atatürk Lisesi

Yüksek Öğrenim: 2003 – 2009 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzmanlık Eğitimi: 2009 - ... Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji A.D.

Yabancı Dili: İngilizce, Almanca

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: European Association of Neurosurgical Societies (EANS)

Yayınlar:

1. Kurt G, Yildirim Z, Cemil B, Celtikci E, Kaplanoglu GT: Effects of curcumin on acute spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. J Neurosurg Spine. 2014
2. Kurt G, Tonge M, Celtikci E, Capraz I, Serdaroglu A, Bilir E: Surgery for Intractable Temporal Lobe Epilepsy: Experience of Single Institution. Turk J Med Sci. 2014
3. Durdag E, Kaymaz M, Borcek AO, Emmez H, Gulbahar O, Kaymaz F, Celtikci E, Aykol S: Acute Neuroprotective Effects of Alpha-lipoic acid in Experimental Spinal Cord Injury In Rats. J Neurol Sci Turk. 2013

4. Cemil B, Kurt G, Erdogan B, Dogulu F, Tun K, Kirar F, Celtikci E, Ceviker N: Does the third cervical vertebra need to be rimmed for odontoid screwing? A hypothetical study of anatomic landmarks. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2012
5. Ocal O, Celtikci E, Secen AE, Bulduk EB, Kurt G: Ekstratemporal Epilepsilerde Cerrahi (Surgery in Extratemporal Epilepsy). Turk Norosirurji Dergisi 2: 124-9, 2014
6. Aykol S, Celtikci E: Deneyimlerimiz Isiginda Trigeminal Nevraljide Retrogasserian Termokoagulasyon (RF Thermocoagulation for Trigeminal Neuralgia). Turk Norosirurji Dergisi 2014
7. Celtikci E, Borcek AO, Baykaner MK: Kraniosinostozlar (Craniosynostosis). Turk Norosirurji Dergisi 23: 132-7 2013
8. Celtikci E, Borcek P, Borcek AO, Baykaner MK: Primer Spinal Glioblastoma (Primary Spinal Glioblastoma). Selcuk Pediatri Dergisi 1: 173-8, 2013
9. Celtikci E, Kurt G: Intrakraniyal Kitlelerde Cerrahi (Surgery for Intracranial Tumors). Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 6: 19-24, 2013
10. Kurt G, Celtikci E: Intrakraniyal Kitlelerde Gamma Knife Radyocerrahi (Gamma Knife Radiosurgery for Intracranial Tumors). Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 6: 25-8, 2013