

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALINDA 2007-2015
YILLARI ARASINDA MENİNGİOM TANISI ALAN OLGULARIN WHO
2007 SINIFLAMASINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nuray YAĞIŞ

Trabzon 2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KTÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALINDA 2007-2015
YILLARI ARASINDA MENİNGİOM TANISI ALAN OLGULARIN WHO
2007 SINIFLAMASINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nuray YAĞIŞ

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. İsmail SAYĞIN

Trabzon 2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY.....	vi
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meninks Anatomisi, Embriyolojisi ve Histolojisi	2
2.1.1. Meninks Anatomisi	2
2.1.2. Meninks Embriyolojisi	2
2.1.3. Meninks Histolojisi	3
2.2. Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2.1. Meningiomalrın Tanımı	3
2.2.2. Meningiomalrın Tarihçesi	4
2.3. Meningiomların Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Genetiği	4
2.3.1. Meningiomların Epidemiyolojisi	4
2.3.2. Meningiomların Etyolojisi	4
2.3.3. Meningiomların Genetiği	5

2.4. Meningiomların Lokalizasyonu, Kliniği ve Radyolojisi	6
2.4.1. Meningiomların Lokalizasyonu	6
2.4.2. Meningiomların Kliniği	6
2.4.3. Meningiomların Radyolojisi	7
2.5. Meningiomların Makroskopisi, Histopatolojisi ve Derecelendirmesi	7
2.5.1. Meningiomların Makroskopisi	7
2.5.2. Meningiomların Histopatolojisi	8
2.5.3. Meningiomların Derecelendirmesi	8
2.6. Grade I, II ve III Meningiomlar	8
2.6.1. Grade I Meningiomlar	8
2.6.2. Grade II Meningiomlar	10
2.6.3. Grade III Meningiomlar	11
2.7. Diğer Morfolojik Varyantlar	12
2.8. Meningiomlarda Beyin İnvazyonu ve Metastaz	12
2.9. Meningiom Tanısında Yardımcı Teknikler	12
2.10. Meningiomlarda Tedavi ve Prognoz	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
4. BULGULAR	17
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	17
4.1.1. Yaş ve Cinsiyet Özellikleri	17
4.1.2. Meningiomların Lokalizasyonlarına Göre Dağılımı	18
4.2. Meningiomların Morfolojik Özellikleri	21
4.2.1. WHO 2007 sınıflamasına göre gradelerin dağılımı.....	21

4.2.2. Meningiomların Histolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı	23
4.2.3. Parankim İnvazyonu Grade İlişkisi	28
4.2.4. Nekroz Grade İlişkisi	29
4.2.5. Psammom cismi Histolojik Alt Tip İlişkisi	29
4.2.6. Ki-67 Proliferasyon İndeksi Grade İlişkisi	30
4.2.7. Nüks Grade İlişkisi.....	31
5. TARTIŞMA	33
5.1. Demografik ve Klinik Özellikler	33
5.1.1. Yaş ve Cinsiyet	33
5.1.2. Lokalizasyon	34
5.1.3. Grade	34
5.1.4. Histolojik Alt Tipler	35
5.1.5. Parankim İnvazyonu	35
5.1.6. Nekroz Grade İlişkisi.....	35
5.1.7. Psammom Cismi Histolojik Alt Tip İlişkisi.....	36
5.1.7. Ki-67 Proliferasyon İndeksi Grade İlişkisi.....	36
5.1.6. Nüks Grade İlişkisi.....	36
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKLAR	39

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıőmam sũresince desteğini esirgemeyen tez danıőmanım Sayın İsmail SAYęIN'a,

İhtisas eğitimim sũresince bilgi ve deneyimlerini paylaőan baőta Sayın Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN olmak üzere Sayın Prof. Dr. Havvanur TURGUTALP'e, Sayın Prof. Dr. Kadriye YILDIZ'a, Sayın Prof. Dr. Ümit OBANOğLU'na, Sayın Doç. Dr. őafak ERSÖZ'e, Sayın Doç. Dr. Sevdegül MUNGAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emel ÇAKIR'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Emre ERCİN'e,

Asistanlığım boyunca dostluklarıyla benim bu yolda devam etmemi sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma, teknisyenlerimize ve sekreterlerimize,

Eğitim hayatım boyunca bana inanan ve desteklerini esirgemeyen kardeőim Ebru'ya, ablam őehnaz'a, anneme ve can dostum Hande'ye,

En içten sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Meningiomlar araknoid membranın en yüzeyel parçasında bulunan ‘arachnoid cap’ hücrelerinden köken alan santral sinir siteminin en sık görülen primer tümörüdür.

Çalışmamızda 2007-2015 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’nda tanı almış meningiom vakaları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2007 sınıflamasına göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Meningiom tanısı almış 325 vakanın 241’i (%74,2) kadın, 84’ü (%25,8) erkektir. Yaş aralığı 13-89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 55,3’tür. En sık görülen tümör lokalizasyonları serebral konveksite (%68), spinal bölge (%9,8) ve parasagittal bölgedir (%6,7). Histolojik alt tiplerine göre vakalarımızın 136’sı (%43) meningoteyal, 63’ü (%19,9) fibroblastik ve 37’si (%11,7) transizyonel meningiomdur. Vakaların 35’inin (%11,1) atipik ve 3’nün (0,9) anaplastik histolojik alt tipe sahip olduğu saptanmıştır. WHO 2007 sınıflamasına göre vakalarımızın %87,7’sinin Grade I meningiom, %11,1’inin Grade II meningiom ve %1,2’sinin Grade III meningiom olduğu görülmüştür. Grade II meningiomların %30,6’sında ve Grade III meningiomların %75’inde beyin invazyonu izlenmiştir. Erkeklerde beyin invazyonun daha fazla olduğu saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama değeri, grade I meningiomlarda %3,34, grade II meningiomlarda %7,54 ve grade III meningiomlarda %27,5 bulunmuştur ve grade I ile grade II meningiomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Meningiomların majör komplikasyonlarından biri olan nüks vakalarımızın on ikisinde görülürken iki vaka Grade II ve Grade III meningioma progrese olmuştur. Grade II meningiomlarda grade I meningiomlara kıyasla daha fazla nüks izlenmiştir. Genelde iyi prognoza sahip olan meningiomlarda tümör derecesi yükseldikçe mortalite oranları da artmaktadır. Sağ kalım açısından Grade II ve Grade III meningiom tanısı almış hastalarımızın hepsinin hayatta olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışma mevcut istatistiksel verileri ile gelecekteki çalışmalara kaynak teşkil edecektir.

SUMMARY

Meningioma is the most-frequently observed primary tumor of Central Nervous System, which stems from 'arachnoid cap' cells located in the most superficial part of the arachnoid membrane.

The meningioma cases that were diagnosed in KTU Faculty of Medicine, Medical Pathology Department between 2007-2015 were evaluated retrospectively according to the World Health Organization (WHO) 2007 Classification in our study.

241 of the 325 cases that were diagnosed with meningioma were female (74,2%); and 84 (25,8%) were male. The ages of the patients varied between 13-89, and the average age was 55,3. The most-frequently observed tumor localizations were cerebral convexity (68%), spinal area (9,8%) and parasagittal area (6,7%). According to histological sub-types, 136 of our cases (43%) were meningothelial, 63 (19,9%) were fibroblastic, and 37 (11,7%) were transitional meningioma. It was determined that 35 (11,1%) of the cases were atypical; and 3 (0,9%) were anaplastic histologic sub-type. According to WHO 2007 Classification, 87,7% of our cases were Grade I meningioma; 11,1% were Grade II meningioma; and 1,2% were Grade III meningioma. In 30,6% of the Grade II meningioma, and in 75% of Grade III meningioma cases, brain invasion was observed. It was determined that the brain invasion was more in male patients. It was determined that the Ki-67 proliferation index average value was 3,34% in Grade I meningioma; 7,54% in Grade II meningioma; and 27,5% in Grade III meningioma; and a statistically significant difference was determined between Grade I and Grade II meningioma. Relapse, which is one of the major complications of meningioma, was determined in 12 of our cases; and 2 cases progresses to Grade II and Grade III meningioma. More relapse was observed in Grade II meningioma when compared with Grade I meningioma. In meningioma, which has generally a good prognosis; mortality rates increase as the tumor level increases. In terms of survival, it has been observed that all of our cases, who were diagnosed with Grade II and Grade III meningioma, are still alive.

As a conclusion, this study will be a source for future studies with its statistical data.

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Dr. Nuray YAĞIŞ

25.05.1977 yılında Bursa'da doğdu. İlkokulu Süleyman Çelebi İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimini Bursa Kız Lisesi'nde tamamladı. 1994 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı ve 2002 yılında tıp doktoru olarak mezun oldu. 2006 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği bölümünde, 2006-2008 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda, 2008-2010 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı'nda, 2011 yılında Kırıkkale Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştı. 2013 Ocak ayından itibaren Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

İletişim Bilgileri: [nurayyagis@gmail.com.tr/](mailto:nurayyagis@gmail.com.tr) 05325744965

KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı tomografi

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CK: Sitokeratin

EMA: Epitelyal membran antijeni

GFAP: Glial fibriller asidik protein

NF-2: Nörofibromatozis tip 2

MRG: Manyetik rezönans görüntüleme

PAS: Periyodik Asit-Schiff

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WT1: Wilm's tümör tümör supresör gen

GRAFİKLER

Grafik 1: Cinsiyete göre hastaların dağılımı

Grafik 2: Cinsiyete göre menenjiom lokalizasyonlarının dağılımı

Grafik 3: WHO 2007 sınıflamasına göre menenjiomların gradelerine göre dağılımı

Grafik 4: Cinsiyete göre histolojik alt tiplerin dağılımı



TABLolar

Tablo 1: Yaş gruplarına ve cinsiyete göre hastaların dağılımı

Tablo 2: Meningiomların lokalizasyonlarına göre dağılımı

Tablo 3: Spinal bölgedeki meningiomların dağılımı

Tablo 4: Gradelere göre hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

Tablo 5: Cinsiyete göre gradelerin karşılaştırılması

Tablo 6: Yaş gruplarına göre gradelerin dağılımı

Tablo 7: Gradelere göre mitoz dağılımı

Tablo 8: Meningiomların histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Tablo 9: Spinal bölgedeki meningiomların histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Tablo 10: Cinsiyete göre parankim invazyon dağılımı

Tablo 11: Yaş gruplarına göre parankim invazyon dağılımı

Tablo 12: Gradelere göre nekroz dağılımı

Tablo 13: Gradelere göre Ki-67 proliferasyon indekslerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Nüks gösteren vakaların yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Tablo 15: Nüks grade ilişkisi

RESİMLER

Resim I: Meningotelyal meningiom

Resim II: Anjiomatöz meningiom

Resim III: Rabdoid meningiom

Resim IV: Şeffaf hücreli meningiom

Resim V: Anaplastik meningiom

Resim VI: Parankim invazyonu gösteren grade II meningiom

Resim VII: Psammom cismi

Resim VIII: Yüksek Ki-67 immünreaktivitesi gösteren grade III meningiom

1.GİRİŞ

Meningiomlar dura materin iç yüzeyinin altındaki araknoid membranın en yüzeyinde yer alan 'arachnoid cap' hücrelerinden köken alan santral sinir sisteminin en sık görülen primer tümörüdür. Sıklıkla intrakraniyal yerleşimli olmakla birlikte intraspinal, olfaktor oluk gibi nöral aksın herhangi bir yerinde görülebilmektedir.

Irksal farklılık göstermemektedir. Öncelikle orta ileri yaş erişkinlerde görülmektedir. Kadınları erkeklere kıyasla daha fazla etkilemektedir. Erkeklerde ve çocuklarda daha az görülmesine karşın daha agresif seyirlidir.

Çoğu meningioma etyolojisi bilinmezken yapılan çalışmalarda bazı vakalarda nörofibromatozis tip 2 (NF 2) gibi kromozomal mutasyonlar, iyonize radyasyon, hormon replasmanı, obezite gibi çeşitli faktörlerin ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2007 sınıflamasında meningiomlar morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklerine göre 3 derecede sınıflandırmıştır. Mitotik aktivitede artış, hiperselülerite, küçük hücre değişimi, makronükleol, nekroz, patern kaybı gibi atipik histolojik özellikler ve beyin invazyonuna göre derecelendirilirler. Grade I meningiomlar daha iyi prognoza sahipken Grade II ve Grade III meningiomlar agresif seyir gösterirler.

Meningiomların metastaz insidansı düşük olmakla birlikte en sık akciğer, vertebra, karaciğer ve lenf nodu metastazları gösterilmiştir.

Meningiom tedavisinde tümörün total eksizyonu en etkin yöntemdir. Fakat lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak inkomplet rezeksiyon, Grade II ve Grade III meningiomlarda adjuvan radyoterapi nüks ve mortaliteyi azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Grade II meningiomlar artmış nüks oranına sahiptir. Total rezeksiyon edilen vakalarda dahi nüks görülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Meninks Anatomisi, Histolojisi ve Embriyolojisi

2.1.1.Meninks Anatomisi

Santral sinir sistemi dışta kranial kemikler ve kolumna vertebralis, içte meninks tabakası tarafından çevrenir. Meninks tabakası dıştan içe dura mater, araknoid mater ve pia mater olarak adlandırılır.

Dura mater kranial ve spinal olmak üzere iki bölümden oluşur. Kranial bölüm lamina eksterna ve lamina interna olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Spinal bölümde lamina interna kaudale kadar uzanırken, lamina eksterna vertebral periostiumu oluşturur. Kranial bölümde internal ve eksternal tabakalar yer yer birbirlerinden ayrılarak beyin venöz sinüslerini oluşturur. Ayrıca lamina interna falks serebri, falks serebelli, tentoryum serebelli ve diyafragma sella denilen uzantılar yaparak kranial kavitede beynin stabilizasyonunu sağlar. Dura mater spinal kanalda sakral 2. vertebradan itibaren ligamentum coccygeum adını alarak koksikse kadar uzanır. Dura mater ile periost arasına epidural aralık denir ve yağ dokusu, gevşek bağ dokusu ve plexus venozus vertebralis içerir (1, 2).

Arachnoid tabaka dura mater ile birlikte 2. sakral vertebra seviyesinde sonlanır. Sinüs sagittalis superior civarında dura materin lamina internasını delerek granulationes arachnoidea denilen uzantılar oluşturur. Bunların içerisinde araknoid villi denilen beyin omurilik sıvısının subarachnoid aralıktan venöz sisteme dönüşünü sağlayan yapılar bulunur. Arachnoid ile pia mater arasında subarachnoid aralık bulunur. Beyin sapı ve beynin alt yüzünde sisterna denilen boşluklar bulunur ki bunlar hem birbirleriyle hem de subarachnoid aralık ile bağlantılıdır (1, 2).

Pia mater en içteki tabaka olup lamina interna ve lamina eksternadan meydana gelir. Lamina eksterna spinal bölgede ligamentum dentikulatı oluşturarak arachnoid mater ile dura matere yapışır. Spinal kanalda medulla spinalisin stabilizasyonunu sağlar (1, 2).

2.1.2.Meninks Embriyolojisi

Meninksler telensefalon, beyin sapı etrafındaki sefalik mezoderm ve spinal korddaki somatik mezodermden kaynaklanmaktadır (3). Embriyolojik olarak beyin ve spinal korddaki meninks oluşumu farklılıklar göstermektedir. Mezenkim ve nöral krestten beyin meninkleri gelişirken, paraaksiyel mezenkimden spinal kord meninksi gelişir. Beyin meninks oluşumu postovulatuvar 24-33. günler arasında, spinal meninks ise 26-37. günler arasında gerçekleşir. Postovulatuvar 32. günde beyinde subarachnoid aralık oluşurken spinal kordda bu aralık 49. günde meydana gelir (4-7). Doğum öncesi arachnoid villuslar bulunmazken doğumdan sonra yaşla birlikte sayısı artar (8, 9).

2.1.3.Meninks Histolojisi

Meninksler dıştan içe dura mater, arachnoid mater ve pia mater olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Dura materi periosteal ve meningeal tabakalar meydana getirir. Periosteal tabakada osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar ve kollajen lifleri bulunurken; meningeal tabakada kan damarları ve kollajen lifleri izlenir (10)

Arachnoid tabakanın iki bileşeni vardır. Dura matere komşu olan bileşeni yüzeyi tek katlı yassı epitelle örtülü kan damarı içermeyen bağ dokusundan oluşur. Bazı yerlerde dura materi delip geçerek bu tabakadaki venöz sistemlerde kıvrımlar oluşturarak sonlanır. Arachnoid villus denilen bu yapıların görevi beyin omurilik sıvısını venöz sinüslerdeki kana geri çekmektir. Pia mater ile arasında trabekül sistemi mevcuttur. Trabekül arası boşluklarda beyin omurilik sıvısı bulunur. Arachnoid altı mesafe beyin ventrikülleri ile bağlantılıdır (10).

Pia mater kan damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusudur. Beyin ve spinal kordun yüzeyini örterek burada bulunan kan damarları etrafındaki bağ doku ile devamlılık gösterir (11, 12).

2.2.Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi

2.2.1. Meningiomların Tanımı

Meningiomlar morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel olarak normal meningotelyal hücrelere benzeyen hücrelerden oluşan santral sinir sisteminin en sık görülen neoplazileridir (13).

Normal meningotelyal hücreler gibi epitelyal ve mezenkimal özellikler göstermektedirler. Mezenkimal özellikleri arasında kollajen ve diğer matriks proteinlerinin üretimi, fibroblastik ve sarkom benzeri meningiomlardaki içsel morfoloji sayılabilir. Epiteloid morfoloji, desmozom ve diğer interselüler bağlantıların varlığı, papiller büyüme kapasitesi, epitelyal membran antijen (EMA) pozitifliği, sekretuar meningiomda bez benzeri yapıların görülmesi ise epitelyal özelliklerindedir (13, 14)

2.2.2.Meningiomların Tarihçesi

Meningiomlar ilk olarak 1831 yılında Dr. Richard Bright ve daha sonra Clealand ve Schmidt'in çalışmalarıyla arachnoid cap hücrelerinden köken aldığı gösterilmiştir. Dura mater mantarı, sarkom, karsinom, mezotelyoma, endotelyoma, meningoekzotelyoma ve arachnoidal/meningeal fibroblastom gibi isimlendirmeler sonunda 1938 yılında Dr. Harvey Cushing ve Louise Eisenhardt'ın çalışmaları sonucunda meningiom ismi kullanılmaya başlanmıştır. Günümüze kadar çeşitli sınıflamalar oluşturulmuştur. En son olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2007 sınıflaması kullanılmaktadır (13, 15).

2.3.Meningiomların Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Genetiği

2.3.1.Meningiomların Epidemiyolojisi

2008-2012 Amerika Birleşik Devletleri Beyin Tümörü Kayıt Merkezi'ne (CTRBUS) göre meningiom insidansı 100.000 insan popülasyonunda 7.75 olup tüm beyin tümörlerinin %36,4'ünü oluşturmaktadır. Sıklıkla 65 yaş ve üzerinde olmak üzere yaşla birlikte insidansı artmaktadır (16). Meningiomlar kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülmektedir (14). Atipik ve anaplastik meningiomlar ise erkeklerde siktir (13, 17, 18).

Çocuklarda meningiom nadir görülmektedir. Fakat erişkinlerle karşılaştırıldığında tümör boyutları daha büyüktür, kist formasyonu, papiller ve şeffaf hücre gibi agresif seyirli histolojik alt tipler daha sık görülmektedir (19).

2.3.2.Meningiomların Etyolojisi

Birçok meningiomun etyolojisi bilinmezken bazı vakalarda iyonize radyasyona maruziyet ve Nörofibromatozis tip 2 ile ilişkisi bulunmaktadır (20). Tinea capitis hastalarına uygulanan düşük doz X ışını uygulaması sonrası, malignitelere uygulanan terapötik radyasyon uygulamaları sonrası meningiom geliştiği gösterilmiştir (21) Radyasyon maruziyeti sonrası gelişen meningiolar sıklıkla yüksek dereceli olup genç yaş grubunda görülür ve multifokaldır. Atom bombası sonrası yaşayanlarda meningiom insidansında maruz kalmayanlara kıyasla belirgin artış gösterilmiştir (22, 23).

Nörofibromatozis tip 2 hastalarında schwannom ve spinal endimom gibi meningioma da yatkınlık mevcuttur. Bu zeminde gelişen meningiolar birden fazla odakta ve agresif seyirli olup erken yaşta görülürler (24, 25).

Literatürde hormon replasman tedavisi veya oral kontraseptif kullanımı ile meningiom arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (26-28).

Obezitenin kadınlarda meningiom riskini arttırdığı gösterilirken erkeklerde benzer ilişki saptanmamıştır (29). Yapılan bazı çalışmalarda ise artmış vücut kitle indeksinin erkeklerde meningiom riskini 2 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak ekzojen östrojen benzeri ürünlerin kullanımının meningiom riskini azaltırken artmış vücut kitle indeksi gibi endojen östrojen ile ilişkili faktörlerin meningiom riskini arttırdığı düşünülmektedir (30). Yapılan çalışmalarda meningiolarında büyüme hormonu, somatostatin ve dopamin gibi steroid yapıda olmayan reseptörlerin varlığı da gösterilmiştir (31).

2.3.3.Meningioların Genetiği

Meningiolarında en sık görülen sitogenetik değişiklik 22. kromozom kaybıdır (32). Atipik meningiolarında kromozom 1p, 6q, 9q, 10q, 14q, 17p ve 18q'da allel kaybı; anaplastik meningiolarında ise 6p, 9p, 10 ve 14q'da kayıp görülmektedir (13). 1. Kromozomun kısa kolundaki kayıp ikinci en sık görülen genetik değişikliktir. Meningiolar NF2 ile yakın ilişkilidir. Bu sendroma sahip hastaların %50-75'inde yaşam süreleri içerisinde meningiom geliştiği saptanmıştır. Sporadik meningiom vakalarının %40-60'ında NF2 mutasyonu ve/veya delesyonu gösterilmiştir. NF2 mutasyonu fibroblastik, transizyonel ve psammomatöz alt tiplerde meningotelyal,

sekretuar ve mikrokistik alt tiplere kıyasla daha sıktır. Atipik ve anaplastik alt tiplerde de %70 oranında NF2 mutasyonu görülmektedir (13, 33, 34). Meningiomların %60-70'inde NF2 gen ürünü olan 4.1B protein ekspresyon kaybı ya da gen delesyonu saptanmış olup bu durum malignite derecesinin artışı ve yaşam süresinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur (35). 14. kromozomdaki anormalliklerin de yüksek grade ve rekürrens ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu kromozomda yer alan NDRG2 gen ekspresyon kaybı meningiom vakalarında agresif davranışın belirteci olarak kullanılabileceği önerilmiştir (36, 37).

AKT1E17K mutasyonu bazal ve spinal yerleşimli Grade I meningotelyal meningiomlar ile ilişkili iken Grade II ve Grade III meningiomlarda nadir olarak saptanmıştır (38).

Telomer uzunluğu malign süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Bu sebeple telomeraz reverse transkriptaz promotör mutasyonları malign transformasyon riskinin belirlenmesinde belirteç olarak kullanılabilir (39).

2.4.Meningiomların Lokalizasyonu, Kliniği ve Radyolojisi

2.4.1.Meningiomların Lokalizasyonu

Meningiomların büyük bir kısmı intrakraniyal, intraspinal ve orbital yerleşimlidirler. İntrakraniyal bölgede sıklıkla serebral konveksiteler, parasagittal alanlarda, olfaktor oluk, sfenoid kanatlar, para/suprasellar bölgeler, optik sinir kılıfı, tentoryum ve posterior fossada yerleşim gösterirler. Spinal meningiomlar sıklıkla torakal bölgede gelişirler (40-44). Atipik ve anaplastik meningiomlar ise sıklıkla falks ve lateral konveksiteleri tercih ederler (14, 45). Nadir olarak diğer organlarda da (akciğer, tükrük bezi, adrenal) meningiom gelişimi rapor edilmiştir (13, 46, 47).

2.4.2.Meningiomların Kliniği

Meningiomlar lokalizasyonlarına göre çeşitli semptomlar gösterirler. Çevre dokuya baskıya bağlı gelişen nonspesifik semptomlar, baş ağrısı, nöbet, kişilik değişiklikleri ve duyuşsal kayıplar görülebilir (13, 14).

Parasagittal yerleşimli meningiomlarda bacaklarda kuvvet kaybı, üriner inkontinansa, parasellar ve orbital yerleşimli meningiomlar görme kaybına kadar

uzanan görme bozukluklarına, serebellopontin köşe yerleşimli meningiomlar duyma kaybına, spinal yerleşimli meningiomlar motor ve duyu kayıplarına neden olabilir. İntraventriküler yerleşimli meningiomlar ancak kritik büyüklüğe ulaştığında semptomatik olurlar (13, 14).

2.4.3.Meningiomların Radyolojisi

T1 ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografide (BT) meningiomlar kontrast tutan, izodens dural kitlelerdir. T2 ağırlıklı MRG lezyonun çevre dokudan ayırt edilmesine olanak sağlar (48). ‘Dural kuyruk’ işareti diğer dural lezyonlarda da görülmekle birlikte meningiomlar için önemli bir ipucudur. Meningiomların histolojik paternine göre sinyal yoğunluğu farklılık gösterir. Meningotelyal meningiomlar hiperintens iken fibroblastik meningiomlar hipointens görülürler (48). Atipik meningiom, anaplastik meningiom ve sekretuar patern gösterenlerde peritümöral serebral ödem değişkendir. Kist oluşumu lezyonun içinde veya çevresinde görülebilir. Kalsifikasyon ise en iyi BT ile değerlendirilir. Osteolitik büyüme, kemik invazyonu ve primer intradiploik gelişim nadir görülen bulgulardır (13, 14).

2.5.Meningiomların Makroskopisi, Histopatolojisi ve Derecelendirmesi

2.5.1.Meningiomların Makroskopisi

Meningiomlar duraya geniş bir tabanla tutunan genelde iyi sınırlı, lastik kıvamında bazen lobüle yuvarlak görünümde, solid, krem renkli kitlelerdir (13). Dura ya da dural sinüsleri sıklıkla invaze ederler. Nadir olarak kafatasını invaze ederek kemik dokuda hiperosteozise neden olabilirler. Hatta deriyi ve orbitayı infiltre edebilirler. Beyin parankiminde ise infiltrasyondan ziyade itici tarzda etki gösterirler. Genelde nodüler kitleler şeklinde büyüme göstermekle birlikte sfenoid kanatta plak tarzında büyüyebilirler. Bazı meningiomlar psammom cismi içermesine bağlı olarak kumlu bir görünümde olabilirler (13, 14). Kemik oluşumu ise oldukça nadirdir. Benign meningiomlara kıyasla atipik ve anaplastik meningiomlar makroskopik olarak daha büyük çaptadırlar ve nekroz içerebilirler (14).

2.5.2.Meningiomların Histopatolojisi

Meningiomlar çok çeşitli histomorfolojik görünümüne sahiptir. Histolojik alt tipine ve derecesine göre çeşitli karakteristik özellikler gösterirler. Meningiomlar orta büyüklükte, eozinofilik sitoplazmalı, ince kromatine sahip oval nükleuslar içeren hücrelerden oluşur. Nükleer membranın invajinasyonu sonucu psödoinklüzyonlar ve nükleer vaküoller içerirler. Bu hücrelerin birbiri üzerine sarılmasıyla selüler girdap yapıları oluştururlar. Zamanla bu hücrelerde kollajen depozisyonu sonucu girdaplarda hyalinizasyon; kalsifikasyonu sonucu ise psammom cisimleri oluşur (13, 14, 46). Girdap paterni, intranükleer psödoinklüzyon ve vakuoller, psammom cisimleri meningioma spesifik olmamakla birlikte tanıda yardımcıdır. Ayrıca sitoplazmik ve stromal özellikleri, vasküler değişiklikler, kollajenizasyon derecesi, yapısal büyüme paterni, beyin ve çevre dokuya invazyonu meningiomun histolojik alt tipleri arasında değişiklik göstermektedir (14).

2.5.3.Meningiomların Derecelendirmesi

Meningiomlar WHO tarafından morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklerine göre derecelendirmiştir. Grade I meningiomlar en sık görülen ve en iyi prognoza sahip olanlardır. Atipik (Grade II) ve anaplastik (Grade III) meningiomlar ise daha agresif seyirlidir (13, 14, 46).

Meningiomlar mitoz hızı, atipik histolojik özellikler (nekroz, makronükleol, patern kaybı, küçük hücre değişimi, hiperselülerite), histolojik alt tip ve beyin invazyonuna göre derecelendirilir. Grade I meningiomlarda 10 büyük büyütmeye alanında (BBA) 0-3 mitoz, iki veya daha az atipik histolojik özellik görülmektedir. Eğer 4-19/10 BBA mitoz, atipik histolojik özelliklerden 3 veya daha fazlası, beyin invazyonu, şeffaf hücreli veya kordoid patern kriterlerinden birini karşılıyorsa Grade II meningiom olarak sınıflandırılır. 10 büyük büyütmeye alanında (BBA) 20'den fazla mitoz, papiller veya rabdoid patern, sarkom veya karsinom benzeri görünümünden biri mevcut ise Grade III meningiom olarak derecelendirilir (13, 14, 46).

2.6.Grade I,II ve III Meningiomlar

2.6.1.Grade I Meningiomlar

En sık görülen ve en iyi prognoza sahip meningiomlar olup WHO 2007'ye göre 9 farklı paterni (Meningotelyal, fibroblastik, transisyonel, psammomatöz, anjiomatöz,

mikrokistik, sekretuar, lenfoplazmositten zengin ve metaplastik) tanımlanmıştır. Bunlardan meningotelyal, fibroblastik ve transizyonel alt tipleri en sık görülenleridir (13).

Meningotelyal meningiomlar

Lobüler büyüme paterni gösteren küçük tabakalar ve girdaplar halinde düzenlenmiş ince granüler kromatine sahip oval nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, poligonal hücrelerden oluşur. Bazen çekirdeklerde psödoinklüzyon veya sitoplazmik invajinasyonlar görülebilir (13, 14).

Fibroblastik (Fibröz) Meningiomlar

Meningotelyal meningiom ile benzer özelliklere sahip olmakla birlikte zeminde yoğun kollajen birikimi görülür (13). Fasiküllerden storiforma kadar değişik yapısal düzenlenmeler gösterebilir. Girdaplar ve psammom cisimcikleri sık değildir. Soliter fibröz tümör veya serebellopontin köşede yerleştiğinde schwannom ile karışabilir (14).

Transizyonel (Mikst) Meningiomlar

En sık görülen alt tip olup meningotelyal ve fibroblastik alt tipler arasındaki geçiş paternidir. Girdaplar ve psammom cisimcikleri belirgindir (13, 14).

Psammomatöz Meningiomlar

Psammom cisimcikleri lameller kalsifiye yapılar olup bu alt tipte tümör dokusunun %50'sinden fazlasını oluşturur. Sıklıkla torakal yerleşimli ve yavaş büyüyen lezyonlardır. Psammom cisimciklerinin yoğunluğuna göre bazen meningotelyal hücreleri saptamak zor olabilir (13, 14).

Anjiomatöz meningiomlar

Tümör dokusunun %50 veya daha fazlasını kan damarlarının oluşturduğu bir alt tiptir (13, 14). Mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere iki paterni tanımlanmıştır. Mikrovasküler paternde mikrokistik değişiklik gösteren zeminde ince duvarlı küçük (<30 µm) kan damarları görülürken makrovasküler paternde ise girdaplar ve fasiküller arasında belirgin hyalinizasyon gösteren büyük çaplı (>30 µm)

kan damarları görülür. Özellikle posterior fossa yerleşimli mikrovasküler anjiomatöz meningiom hemanjioblastom ve hemanjioperisitoma ile karışabilir (49).

Mikrokistik meningiomlar

Klasik meningiomların aksine müsinöz bir matriks içinde örümcek ağı benzeri iplikçikler ile ayrılmış hiperkromatik çekirdekli değişen boyutlarda vaküoller içeren şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Girdaplar ve psammom cisimcikleri nadir görülür. Hyalinize kan damarları, kalın kollajen bantlar ve psödoinklüzyonlar meningiom tanısında yardımcı olabilir (13, 14).

Sekretuar Meningiomlar

Çoğunlukla frontal konveksite ve sfenoidal kanat yerleşimli olup kadınlarda sıktır. Belirgin özelliği olan psödopsammom cisimciği Periyodik Asit-Schiff (PAS) ile pozitifdir; immünohistokimyasal olarak Sitokeratin ve CEA ile pozitif reaksiyon verir (13, 14).

Lenfoplazmositten Zengin Meningiomlar

Yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon nedeniyle zemindeki meningotelyal komponentin gölgelendiği nadir görülen bir alt tiptir. EMA hem tümör hücrelerini hem de plazma hücrelerini boyamakla birlikte Vimentin meningotelyal komponenti göstermede yararlı olabilir (13, 14). Ayırıcı tanıda düşük dereceli lenfoma, sarkoidoz, Langerhans histiyositozu, Castleman hastalığı, Rosai-Dorfman hastalığı, plazma hücre granülomu unutulmamalıdır.

Metaplastik meningiomlar

Fokal veya yaygın olarak kemik, kıkırdak, yağ veya ksantamatöz doku içeren meningiom alt tipidir (13, 14).

2.6.2. Grade II Meningiomlar

Grade I meningiomlara göre nüks ve mortalite oranı daha yüksektir. WHO 2007 meningiom derecelendirmesine göre artmış mitoz hızı, üç ve üzeri atipik histolojik özellik, beyin invazyonu veya şeffaf hücreli ya da kordoid patern mevcut ise grade II olarak derecelendirilir (13).

Kordoid Meningiomlar

Kordoid meningiomlar supratentoryal yerleşimli, büyük tümörlerdir. Subtotal rezeksiyon sonrası sıklıkla rekürrens gösterirler. Mukoid bir zeminde kordonlar ve yuvalar halinde düzenlenmiş, vakuolize eozinofilik sitoplazmalı meningotelyal tümör hücrelerinden oluşur. Histolojik olarak kordomaya benzer. Kordoid alanlar sıklıkla tipik meningiom alanları arasında dağılmış haldedir. Pür alanlar nadirdir. Kronik inflamatuvar infiltrat genelde yama tarzındadır ama baskın da olabilir (13, 14, 46).

Şeffaf Hücreli Meningiomlar

Sıklıkla çocuklar ve gençlerde pontoserebellar bölge, posterior fossa, spinal kord ve kauda equinada görülmektedir. Morfolojik olarak glikojenden zengin şeffaf hücrelerden oluşan belirgin perivasküler ve intersitisyel kollajen birikimi gösteren bir neoplazmdır. Girdap yapıları nadirdir; psammom cisimcikleri görülmez. Histokimyasal olarak PAS reaksiyonu ile sitoplazmik glikojen birikimi gösterilebilir. Sık rekürrens göstermesi ve serebrospinal sıvı ile yayılabilmesi sebebiyle agresif seyirlidir (13, 14).

2.6.3. Grade III Meningiomlar

Anaplastik (malign) meningiomlar için WHO 2007 derecelendirme şemasına göre 10 BBA'da >20 mitoz ve/veya malign sitomorfolojinin (karsinom, sarkom veya melanom benzeri görünüm) görülmesi tanı için yeterlidir. Rabdoid ve papiller histolojik alt tipler de Grade III olarak derecelendirilir. (13, 14).

Papiller meningiomlar

Sıklıkla çocuklar ve gençlerde görülür. Tümörün büyük bir kısmında perivasküler psödopapiller patern izlenir. Rekürrenslerde bu patern artar. Vakaların %75'inde lokal invazyon ve beyin invazyonu, %55'inde rekürrens, %20'sinde metastaz ve %50'sinde ölüm görülür. (13, 14, 50).

Rabdoid Meningiomlar

Ekzantrik yerleşimli nükleuslu, belirgin nükleoluslu, paranükleer globüler inklüzyon içeren eozinofilik sitoplazmalı rabdoid hücrelerden oluşan bir neoplazmdır. Girdapları oluşturan intermedier filamentler Vimentin ve bazen sitokeratin eksprese

ederler. Mitoz aktivitesi yüksektir ve nekroz, anaplazi gibi malign histolojik özellikler gösterirler. Bazen papiller ve rabdoid patern birlikte izlenebilir. Rabdoid hücreler rekürrenslerle birlikte daha belirgin hale gelir. Agresif seyirlidir. (13, 14, 46).

2.7.Diğer Morfolojik Varyantlar

Oldukça geniş spektruma sahip olan meningiomlarda sınıflandırılmayan nadir varyantlar söz konusudur. Bunlar onkositik, müsinoz, sklerozan, girdapsı sklerozan, GFAP eksprese eden ve granülofilamentöz inklüzyon içeren meningiomlardır. Daha önceleri pigmente meningiomlar olarak isimlendirilen tümörlerin günümüzde melanositomlar olduğu bilinmektedir (13).

2.8.Beyin İnvazyonu ve Metastaz

Beyin invazyonu tümör hücrelerinin parankimi düzensiz, dil benzeri uzanımlar ile infiltre etmesidir. Tümör çevresinde GFAP pozitif boyanan reaktif astrosit adaları görülür (13, 14).

Histolojik olarak benign, atipik ve anaplastik meningiomların hepsinde beyin invazyonu görülebilir. İnvazyon varlığı rekürrens ile ilişkilidir. Genel olarak beyin invazyonu yapmış histolojik olarak benign ve atipik meningiomların rekürrens ve mortalite hızları beyin invazyonu görülmeyen atipik meningiomlara benzerdir. Beyin invazyonu yapmış histolojik olarak benign meningiomlar WHO 2007 sınıflamasında Grade II olarak derecelendirilir (13).

Ekstrakraniyal metastazlar anaplastik tümörlerle ilişkili olmakla birlikte oldukça nadirdir. Benign meningiomlarda metastaz tipik olarak cerrahi sonrası görülmekle birlikte de novo olarak da meydana gelebilir. Sistemik yol ve serebrospinal sıvı ile metastaz yapar. Akciğer, plevra, karaciğer, lenf nodu, kemik ve böbreğe metastaz yaptığı gösterilmiştir (13).

2.9.Meningiom Tanısında Yardımcı Teknikler

İmmünohistokimya:

Meningiomların %50-100'ü, atipik ve malign tipleri daha az olmak üzere EMA immünreaktivitesi gösterirler. Sitokeratin (CK) 18 meningiomların çoğunda pozitifdir. S-100 pozitifliği değişkenlik gösterirken fibröz meningiomların %90'unda boyanma

görülür (51, 52). Ayrıca schwannomlar ile ayırıcı tanıda kullanışlı olabilir. Fibröz meningiomlar Klaudin-1 ve Ezrin ile pozitif boyanırken schwannomlar WT-1 ile pozitif boyanır (53). Vimentin tüm meningiomlarda pozitiftir. Sekretuar meningiomlar kuvvetli CEA pozitifliği gösterirken vimentin ile genelde boyanmazlar. Ayrıca serum CEA seviyesi de yüksektir.

Meningiomların %88'i progesteron reseptörü, %40'ı östrojen reseptörü ve %39'u androjen reseptörü eksprese etmektedir (54). Progesteron sıklıkla Grade I meningiomlarda pozitif iken Grade II ve Grade III meningiomlarda daha az boyanma görülür (55, 56). Androjen reseptörü net cinsiyet belirginliği göstermezken benign meningiomlar ile karşılaştırıldığında atipik ve anaplastik meningiomlarda daha az eksprese edilirler (54).

Meningiomlarda mitoz spesifik marker olarak phosphohistone-H3 (PHH-3) kullanılabileceği rapor edilmiştir (57, 58). MIB-1/Ki-67 antikoru prognoz tahmininde oldukça kullanışlıdır. MIB-1/Ki-67 benign, atipik ve anaplastik meningiomlarda yaklaşık olarak sırasıyla %1,2-3,8, %3,3-7,2 ve %9,5-14,7 pozitiftir (59, 60).

Elektron Mikroskopi:

Elektron mikroskopik incelemede meningiomlarda yoğun intermediate filamanlar, kompleks hücresel bağlantılar ve desmozomal hücreler arası bağlantılar tanısal özelliklerdendir. Işık mikroskopunda da görülen nükleer psödoinklüzyonlar sitoplazmik invajinasyonların sonucudur (13). Bunlar dışında meningiom alt tiplerine göre farklı özellikler de görülmektedir. Örneğin fibroblastik meningiomlarda hücreler birbirinden kollajen bantlarla ayrılırken sekretuar alt tipte mikrovillus ile döşeli bez benzeri boşluklarda psödopsammom cisimleri izlenmektedir. Mikrokistik meningiomda interselüler aralıkta örümcek benzeri sitoplazmik uzantılar, şeffaf hücreli meningiomda ise glikojenden zengin sitoplazma görülmektedir (61-63).

2.10.Meningiomlarda Prognoz ve Tedavi

Meningiomlar genelde iyi huylu neoplazmlar olup cerrahi rezeksiyon tercih edilen tedavi yöntemidir. Tümör yerleşimi, invazyon derinliği, intrakraniyal yapılara yapışıklık gibi durumlarda neoplazmın total eksizyonu mümkün olmayabilir. Subtotal

eksizyon nüksün en önemli belirleyicisidir. Total rezeksiyon yapılmış olgularda %40'a varan nüks oranları bildirilmiştir (17, 18). Grade II meningiomlarda 5 yılda yaklaşık %45, Grade III meningiomlarda ise %60 nüks oranları görülmüştür (17, 18). Subtotal rezeksiyon yapılan ya da Grade II ve Grade III tanısı alan hastalarda nüks ve mortalite riskini azaltmak için adjuvan radyoterapi uygulanabilmektedir.

Genç yaş ve erkek cinsiyet nüks için diğer prediktif klinik faktörlerdir (13) Ancak çalışmaların çoğunda benign, atipik, anaplastik meningiomlu genç hastalarda (<40 yaş) nüks açısından farklılık bulunmamıştır (64-66). Hatta yeni yapılan çalışmalarda atipik ve malign meningiomlu ileri yaş hastalarda (>60 yaş) olumsuz sonuçlar elde edilmiştir (67-70)

5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında benign meningiomlarda oldukça iyi iken grade II ve Grade III meningiomlarda mortalite oranları sırasıyla %20 ve %70'dir (17).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2007-2015 yılları arasında meningiom tanısı alan vakaları kapsamaktadır. Patoloji raporları ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi hasta bilgi veri tabanı kayıtları esas alınmıştır. Vakalara ait patolojik ve klinik veriler istatistiki olarak incelenmiştir. Toplam 325 vaka çalışmaya katılmıştır.

Vakalar yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, histolojik alt tip, grade, nekroz, parankim invazyonu, mitoz, Ki-67 proliferasyon indeksi, nüks/progresyon varlığı açısından incelenmiştir.

Çalışmaya meningiom tanısı almış tüm yaş grubundan hastalar dahil edilmiştir. Tümör yerleşim yerleri konveksite, parasagittal, spinal, posterior fossa, olfaktor oluk, serebellum, sfenoid kanat, falks, tentoryal, suprasellar, lateral ventrikül ve sentrum semiovale olmak üzere 12 bölgede sınıflandırılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2007 sınıflaması kriterlerine göre meningiomlar grade I, II ve III olmak üzere 3 dereceye ayrılmıştır. Histolojik alt tiplerine göre Grade I meningiomlar meningotelyal, fibroblastik (fibröz), transizyonel (mikst), psammomatöz, anjiomatöz, mikrokistik, metaplastik, sekretuar ve lenfoplazmositten zengin; Grade II meningiomlar atipik, şeffaf hücreli ve kordoid ve Grade III meningiomlar anaplastik, rabdoid ve papiller olmak üzere 15 alt tipe ayrılmıştır.

Mitoz sayısı 10 BBA'da 0-3, 4-19, 20 ve üzeri olmak üzere sınıflandırılmıştır. Nekroz, parankim invazyonu, kemik invazyonu, nüks/progresyon olanlar ve olmayanlar şeklinde değerlendirilmiştir.

Araştırma verileri Karadeniz Teknik Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından SPSS 23.00 ile analiz edildi. Niteliksel verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzde, ölçümsel verilerin özetlenmesinde ortalama (minimum-maksimum) ve standart sapma kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, iki bağımsız gruptan oluşan ve normal dağılıma uyan niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student t test, normal dağılıma uymayanların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grubun normal dağılıma uyan niceliksel verilerinin karşılaştırılmasında ANOVA, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında

Kruskall Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Kruskall Wallis'in post hogunda Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulanmıştır. $p < 0,05$ olması istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

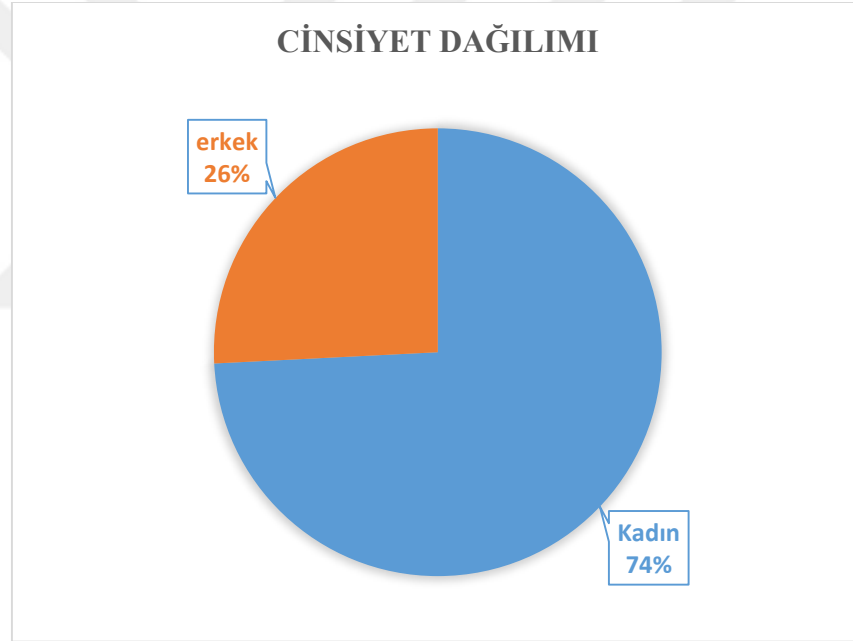
4.1.Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

4.1.1.Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2007-2015 yılları arasında meningiom tanısı almış olan 325 hasta dahil edildi.

Hastaların 241'i (%74,2) kadın, 84'ü (%25,8) erkektir. Cinsiyete göre hastaların dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.

Grafik 1: Cinsiyete göre hastaların dağılımı



Yaş dağılımı minimum 13, maksimum 89 olup ortalama yaş 55,3 olarak saptanmıştır. Vakaların çoğunu 4-6. dekat kadın hastaların oluşturduğu görülmüştür. Meningiom vakalarının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Yaş gruplarına ve cinsiyete göre hastaların dağılımı

YAŞ GRUPLARI	CİNSİYET	SAYI	YÜZDE
11-20	Kadın	1	33,3
	Erkek	2	66,7
21-30	Kadın	8	100
	Erkek	0	0
31-40	Kadın	20	80
	Erkek	5	20
41-50	Kadın	59	78,7
	Erkek	16	21,3
51-60	Kadın	81	77,1
	Erkek	24	22,9
61-70	Kadın	50	69,4
	Erkek	22	30,6
71-80	Kadın	16	53,3
	Erkek	14	46,7
81-90	Kadın	4	80
	Erkek	1	20

4.1.2.Meningiomların Lokalizasyonlarına Göre Dağılımı

Tümör yerleşim yerlerine baktığımızda ilk sırada serebral konveksite (%68) görülmekte olup onu spinal bölge (%9,8), parasagital bölge (%6,7), posterior fossa (%4,6), olfaktor oluk (%3,6), serebellum (%2,4), sfenoid kanat (%2,1), sentrum

semiovale (%0,9), falks (%0,6), lateral ventrikül (%0,3), suprasellar (%0,3), tentoryal (%0,3) takip etmektedir. Meningiomların lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Lokalizasyonlarına göre meningiomların dağılımı

Yerleşim yeri	Sayı	Yüzde
Serebral konveksite	221	68
Spinal	32	9,8
Parasagital	22	6,7
Posterior fossa	15	4,6
Olfaktor oluk	12	3,6
Serebellum	8	2,4
Sfenoid kanat	7	2,1
Sentrum semiovale	3	0,9
Falks	2	0,6
Lateral ventrikül	1	0,3
Suprasellar	1	0,3
Tentoryal	1	0,3
Toplam	325	100

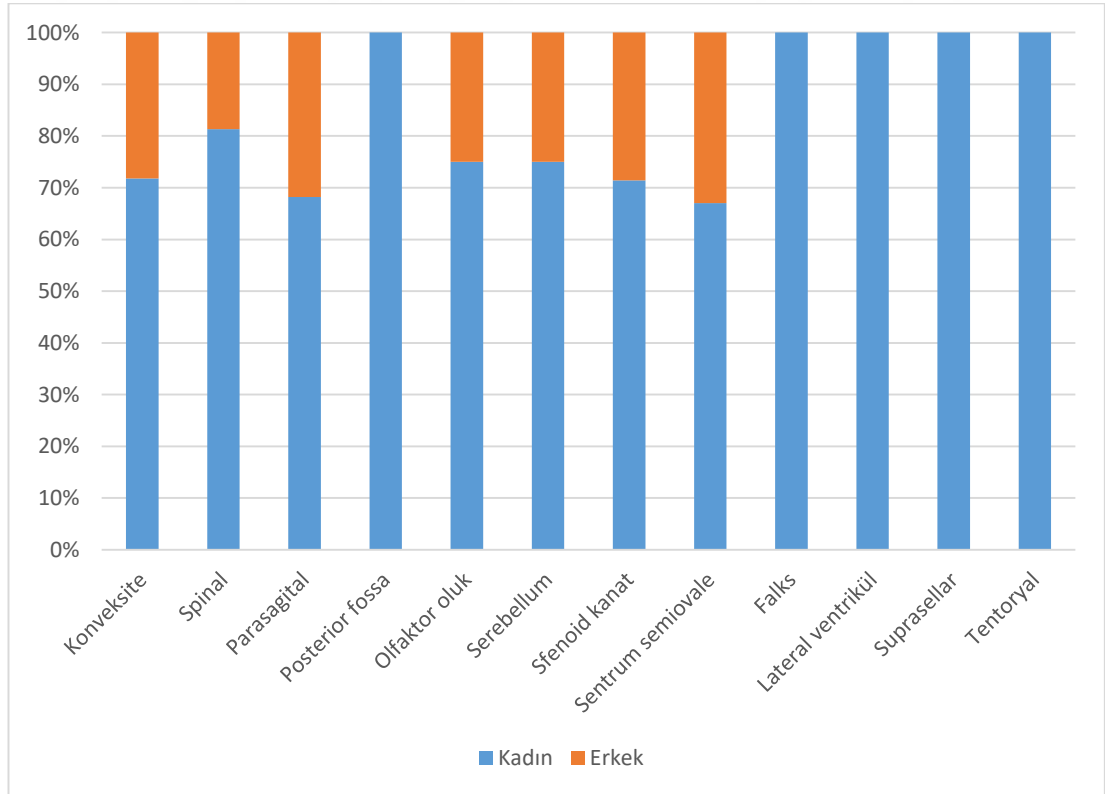
Spinal lokalizasyondaki meningiomların 24’ü (%75) torakal, 6’sı (%18,75) servikal ve 2’si (%6,25) lumbal bölgede saptanmıştır. Torakal bölgedeki meningiomların 19’u (%79,2) kadın, 5’i (%20,8) erkek, servikal bölgedeki meningiomların 5’i (%83,3) kadın, 1’i (%16,7) erkek ve lumbal bölgedeki meningiomların 2’si (%100) kadındır. Spinal bölgedeki meningiomların dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Spinal bölgedeki meningiomların dağılımı

LOKALİZASYON	KADIN	ERKEK	TOPLAM	YÜZDE
Servikal	5	1	6	%18,75
Torakal	19	5	24	%75
Lumbar	2	0	2	%6,25
Toplam	26	6	32	%100

Kadınlarda meningiomlar en sık serebral konveksite (%65,6), spinal (%10,4); erkeklerde de en sık konveksite (%75), spinal (%9,5) yerleşimli olduğu görülmüştür. Erkeklerde posterior fossa, falks, lateral ventrikül, suprasellar ve tentoryal yerleşim görülmemiştir. Cinsiyete göre meningiom lokalizasyonlarının dağılımı Grafik 2’de gösterilmiştir.

Grafik 2: Cinsiyete göre meningiom lokalizasyonlarının dağılımı

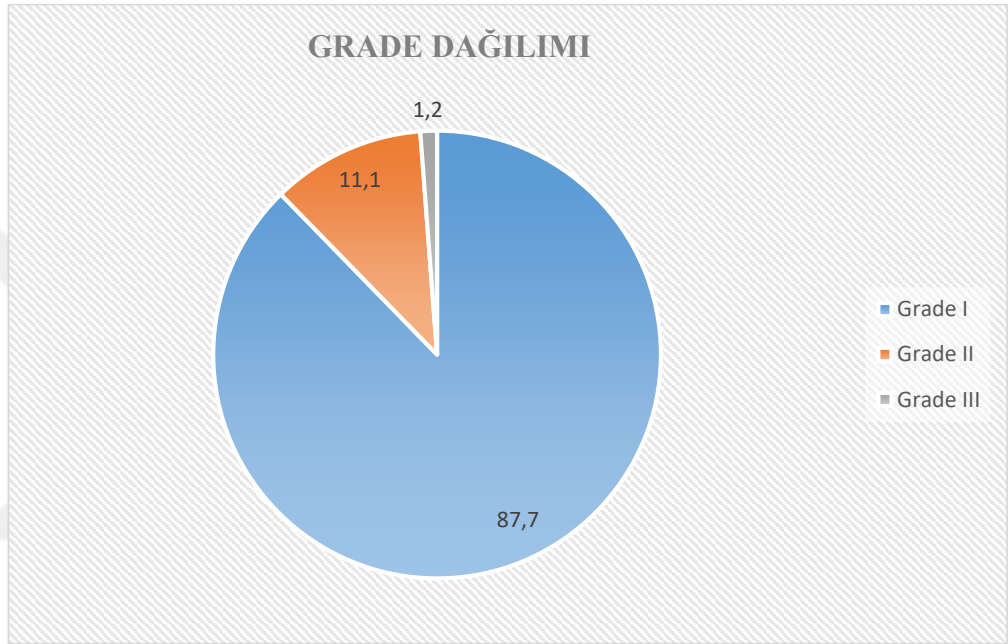


4.2.Meningiömların Morfolojik Özellikleri

4.2.1. WHO 2007 Sınıflamasına Göre Gradelerin Dağılımı

WHO 2007 sınıflamasına göre çalışmaya alınan hastaların 285'i (%87,7) Grade I, 36'sı (%11,1) Grade II ve 4'ü (%1,2) Grade III olarak saptanmıştır. Vakaların gradelerine göre dağılımları Grafik 3'te gösterilmiştir.

Grafik 3: WHO 2007 sınıflamasına göre meningoömların gradelerine göre dağılımı



285 Grade I meningoömlom vakasının 217'si (%76,1) kadın, 68'i (%23,9) erkek, 36 Grade II meningoömlom vakasının 24'ü (%66,7) kadın, 12'si (%33,3) erkek, 4 Grade III meningoömlom vakasının tamamı erkektir. Grade I vakalarının yaş ortalaması 54,92, Grade II vakalarının 57,78 ve Grade III vakalarının ise 66,50'dir. Grade I, Grade II ve Grade III meningoömlom cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Gradelerine göre cinsiyet ve yaş dağılımı

GRADE	SAYI	CİNSİYET		ORTALAMA YAŞ
		KADIN	ERKEK	
I	285	217	68	54,92
II	36	24	12	57,78
III	4	0	4	66,50

Cinsiyete göre Grade I, II ve III arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak Grade I ile Grade II ve III'ün kombinasyonu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Cinsiyete göre gradelerin karşılaştırılması

GRADE	KADIN	ERKEK	p değeri
I	%76,1	%23,9	
II ve III	%60,0	%40,0	<0,05

Yaş gruplarına göre grade dağılımına baktığımızda 18 yaş ve altındaki hastaların hepsinin Grade I meningiom olduğunu Grade III meningiomların ise çoğunun 60 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. (Tablo 6)

Tablo 6: Yaş gruplarına göre gradelerin dağılımı

YAŞ	GRADE I	GRADE II	GRADE III
18 yaş ve altı	%100	%0	%0
19-40 yaş	%81,7	%12,9	%0
41-59 yaş	%89,3	%10,1	%0,6
60 yaş ve üstü	%83,2	%11,6	%1,3

Gradelere göre mitoz dağılımını değerlendirdiğimizde grade II meningiomların %65,6'sında 4-19 mitoz/10 BBA, %34,4'ünde 0-3 mitoz/10 BBA; grade III meningiomlarda ise %75'inde 4-19 mitoz/10 BBA, %25'inde >20 mitoz/10 BBA görülmüştür (Tablo 7).

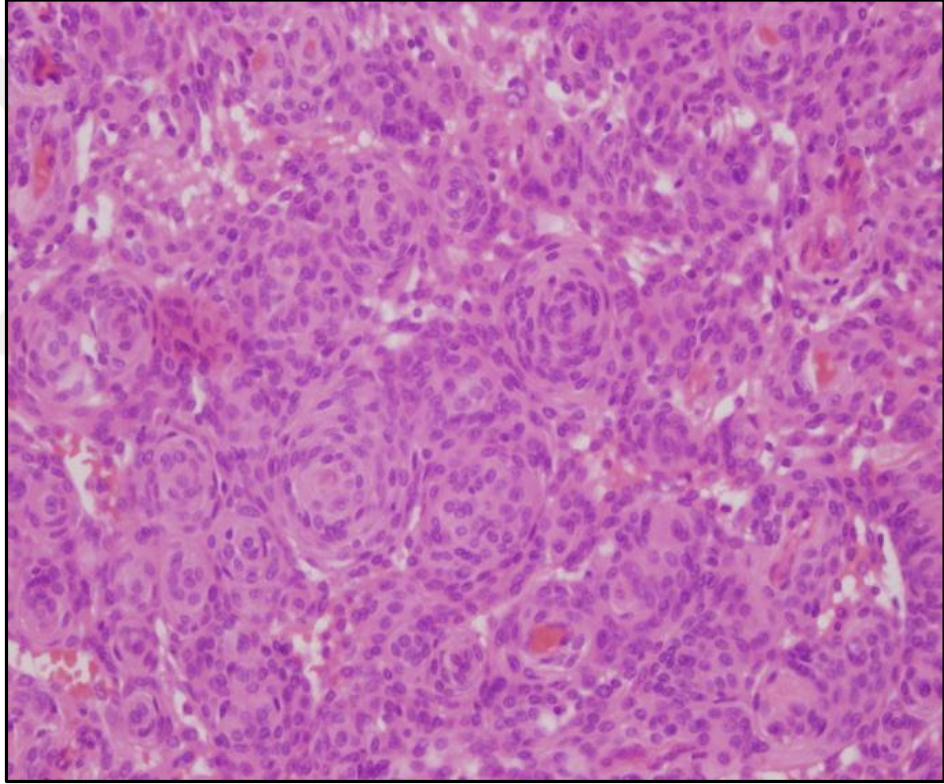
Tablo 7: Gradelere göre mitoz dağılımı

GRADE	0-3 mitoz	4-19 mitoz	>20 mitoz
I	%100	%0	%0
II	%34,4	%65,6	%0
III	%0	%75	%25

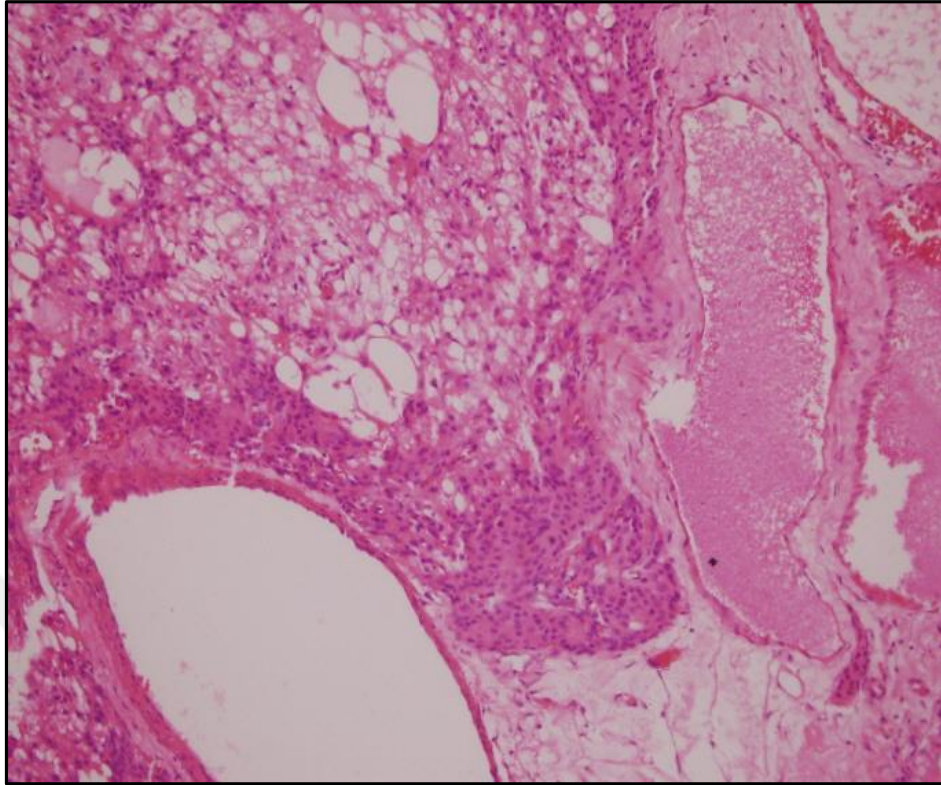
4.2.2.Meningiomların Histolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı

Histolojik alt tiplerine göre dağılıma baktığımızda 316 hastanın 136'sı (%43) meningotelyal, 63'ü (%19,9) fibroblastik, 37'si (%11,7) transizyonel, 35'i (%11,1) atipik, 20'si (%6,3) psammomatöz, 12'si (%3,8) anjiomatöz, 3'ü (%0,9) metaplastik, 3'ü (%0,9) mikrokistik, 3'ü (%0,9) anaplastik, 1'i (%0,3) kordoid, 1'i (%0,3) rabdoid, 1'i (%0,3) sekretuar, 1'i (%0,3) şeffaf hücrelidir (Resim I-V). Raporlarda 9 vakanın alt tipi belirtilmemiştir. Meningiomların histolojik alt tiplerine göre dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

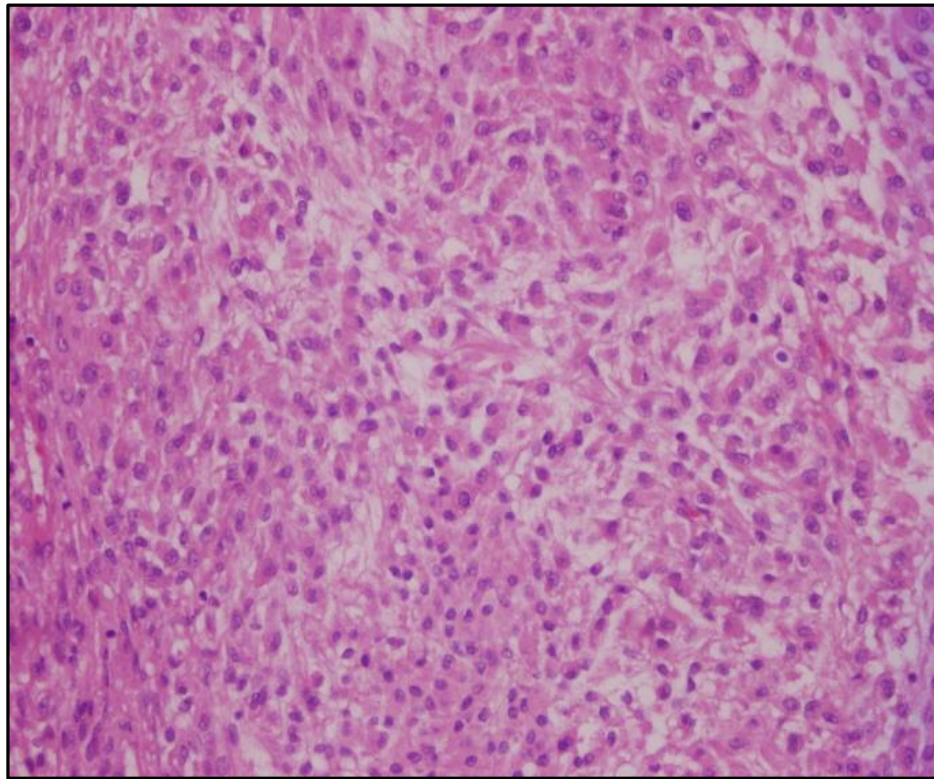
Resim I: Meningotelyal meningiom (H&E; x400)



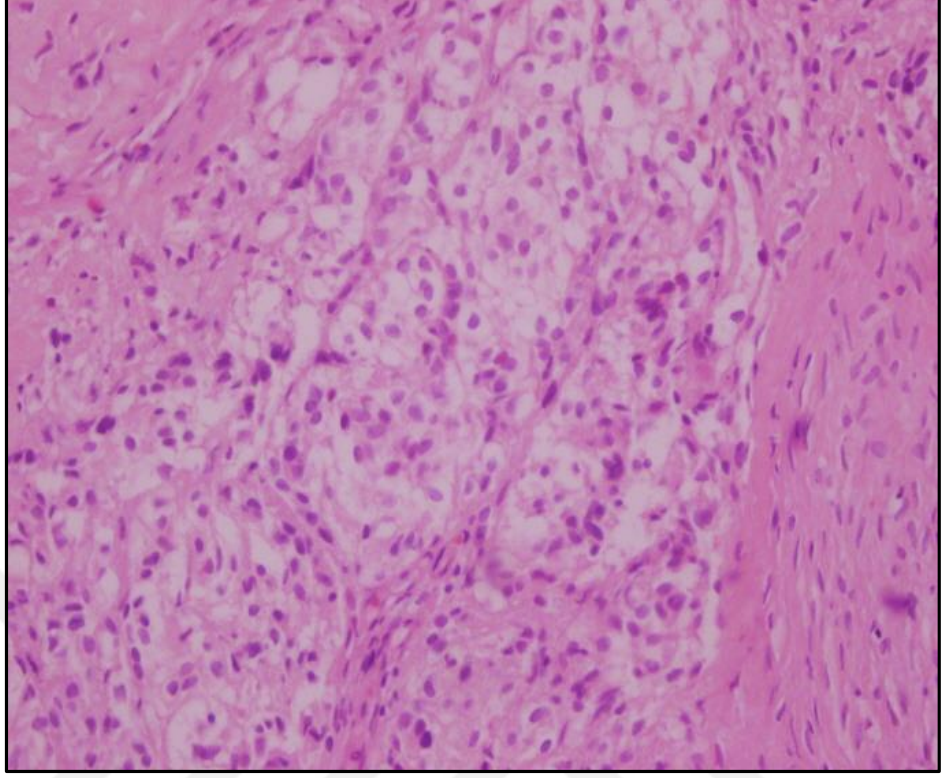
Resim II: Anjiomatöz meningiom (H&E; x400)



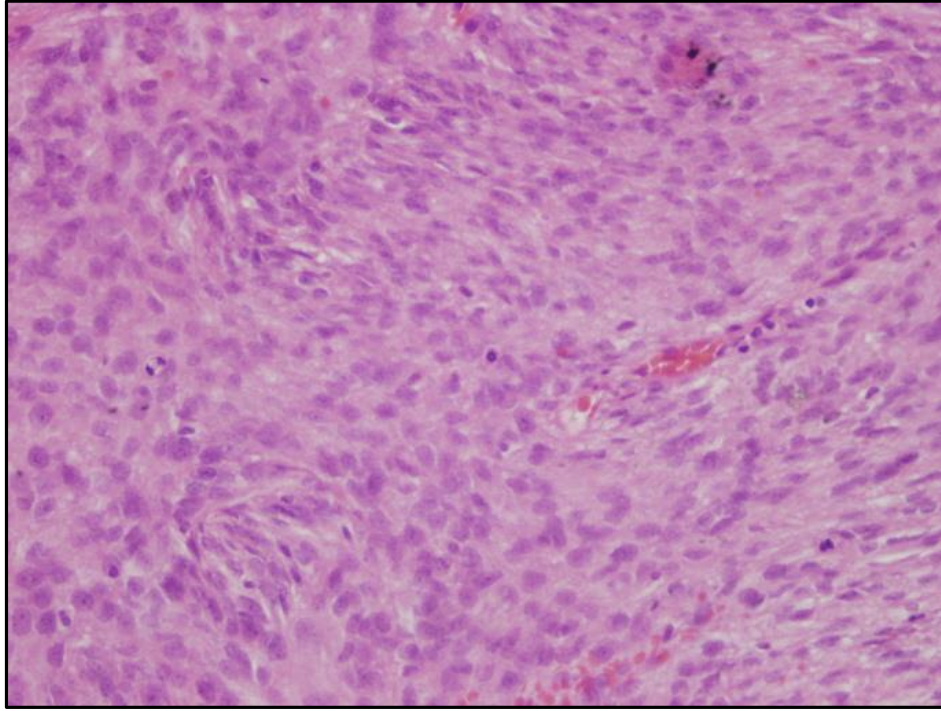
Resim III: Rabdoid meningiom (H&E; x400)



Resim IV: Şeffaf hücreli meningiom (H&E; x400)



Resim V: Anaplastik meningiom (H&E; x400)

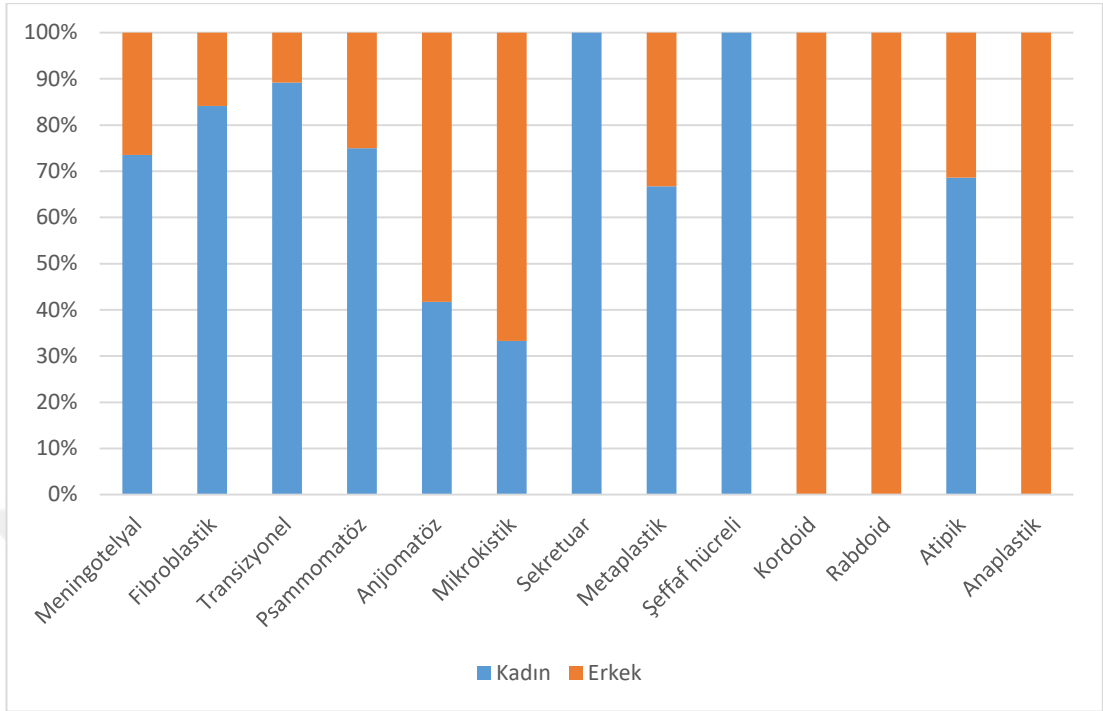


Tablo 8: Meningiomların histolojik alt tiplerine göre dağılımı

WHO GRADE	HİSTOLOJİK ALT TİP	SAYI	YÜZDE
I	Meningotelyal	136	43
I	Fibroblastik	63	19,9
I	Transizyonel	37	11,7
I	Psammomatöz	20	6,3
I	Anjiomatöz	12	3,8
I	Mikrokistik	3	0,9
I	Sekretuar	1	0,3
I	Metaplastik	3	0,9
II	Şeffaf hücreli	1	0,3
II	Kordoid	1	0,3
II	Atipik	35	11,1
III	Rabdoid	1	0,3
III	Anaplastik	3	0,9

Meningotelyal meningiom vakalarının %73,5'i kadın, %26,5'i erkek, fibroblastik meningiom vakalarının %84,1'i kadın, %15,9'u erkek, transizyonel meningiom vakalarının %89,2'si kadın, %10,8'i erkek, psammomatöz meningiom vakalarının %75'i kadın, %25'i erkek, anjiomatöz meningiom vakalarının %41,7'si kadın, %58,3'ü erkek, mikrokistik meningiom vakalarının %33,3'ü kadın, %66,7'si erkek, sekretuar meningiom vakalarının %100'ü kadın, metaplastik meningiom vakalarının %66,7'si kadın, %33,7'si erkek, şeffaf hücreli meningiom vakalarının %100'ü kadın, kordoid meningiom vakalarının %100'ü erkek, rabdoid meningiom vakalarının %100'ü erkek, atipik meningiom vakalarının %68,6'sı kadın, %31,4'ü erkek, anaplastik meningiom vakalarının %100'ü erkektir. Vakalarımızın cinsiyete göre histolojik alt tiplerinin dağılımı Grafik 4'te gösterilmiştir.

Grafik 4: Cinsiyete göre histolojik alt tiplerinin dağılımı



Spinal lokalizasyondaki meningiom vakalarının histolojik alt tiplerine baktığımızda %46,9'u meningotelyal, %31,3'ü psammomatöz, %9,4'ü transizyonel, %6,2'si fibroblastik, %3,1'i anjiomatöz ve %3,1'i metaplastik tip olduğu görülmüştür. Servikal bölgede %66,6 meningotelyal, 16,7 fibroblastik ve %16,7 psammomatöz; torakal bölgede %45,8 meningotelyal, %37,5 psammomatöz, %8,3 transizyonel, %4,2 fibroblastik, %4,2 metaplastik ve lumbar bölgede %50 transizyonel, %50 anjiomatöz tip saptanmıştır. Spinal bölgedeki meningiomların histolojik alt tiplerine göre dağılımı Tablo 9'de verilmiştir.

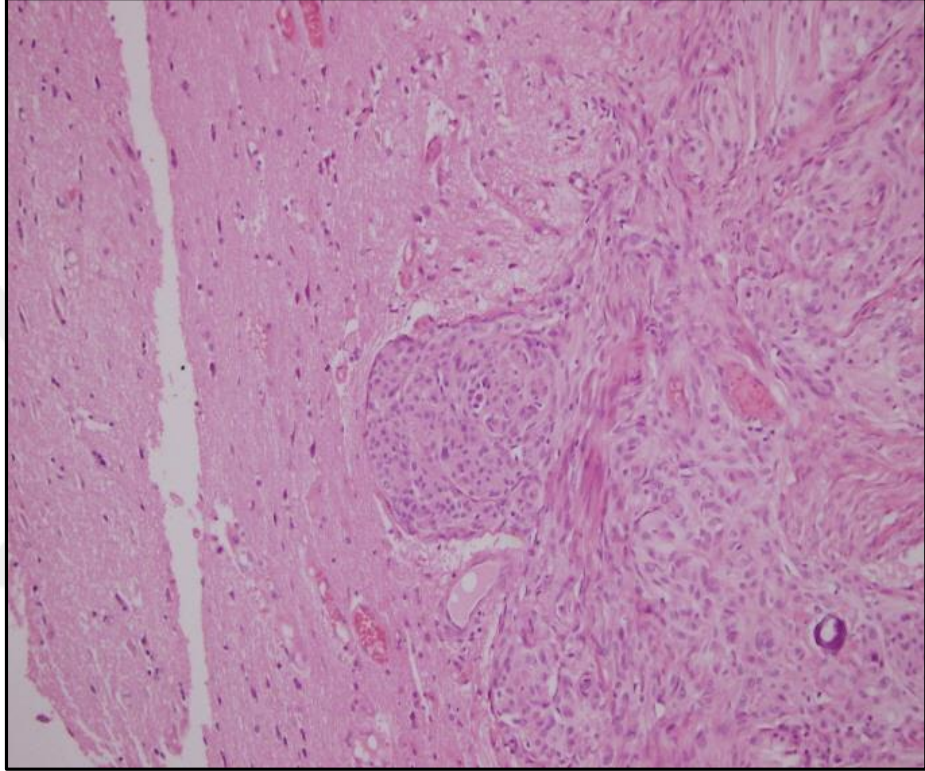
Tablo 9: Spinal bölgedeki meningiomların histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Histolojik tip	Servikal	Torakal	Lumbar	Toplam	Yüzde
Meningotelyal	4	11	0	15	%46,9
Psammatöz	1	9	0	10	%31,3
Transizyonel	0	2	1	3	%9,4
Fibroblastik	1	1	0	2	%6,2
Anjiomatöz	0	0	1	1	%3,1
Metaplastik	0	1	0	1	%3,1
Toplam	6	24	2	32	%100

4.2.3.Parankim İnvazyonu

Otuz dört Grade II vakasının 11'inde (%30,6) ve dört Grade III vakasının 3'ünde (%75) parankim invazyonu görülmüştür (Resim VI).

Resim VI: Parankim invazyonu gösteren grade II meningiom (H&E; x200)



Parankim invazyonu açısından Grade II ve Grade III meningiomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Cinsiyete göre parankim invazyonunu değerlendirdiğimizde ise erkeklerde invazyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Cinsiyete göre parankim invazyonu dağılımı

CİNSİYET	İNVAZYON VAR	İNVAZYON YOK
ERKEK	% 12	% 88
KADIN	% 4,6	% 95,4

Yaş gruplarına göre parankim invazyonu dağılımına baktığımızda 40 yaş ve altında parankim invazyonu görülmezken 60 yaş ve üzerinde %12,5 oranında invazyon izlenmiştir. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo11).

Tablo 11: Yaş gruplarına göre parankim invazyonu dağılımı

YAŞ	İNVAZYON VAR	İNVAZYON YOK
18 yaş ve altı	%0	%100
19-40 yaş	%0	%100
41-59 yaş	%4,1	%95,9
60 yaş ve üstü	%12,5	%87,5

4.2.4.Nekroz Grade İlişkisi

Nekroz varlığına baktığımızda Grade III vakalarının %75'inde nekroz görülürken; 30 Grade II vakasının %29,4'ünde ve 282 Grade I vakasının %1,8'inde nekroz saptanmıştır. Gradelere arasında nekroz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

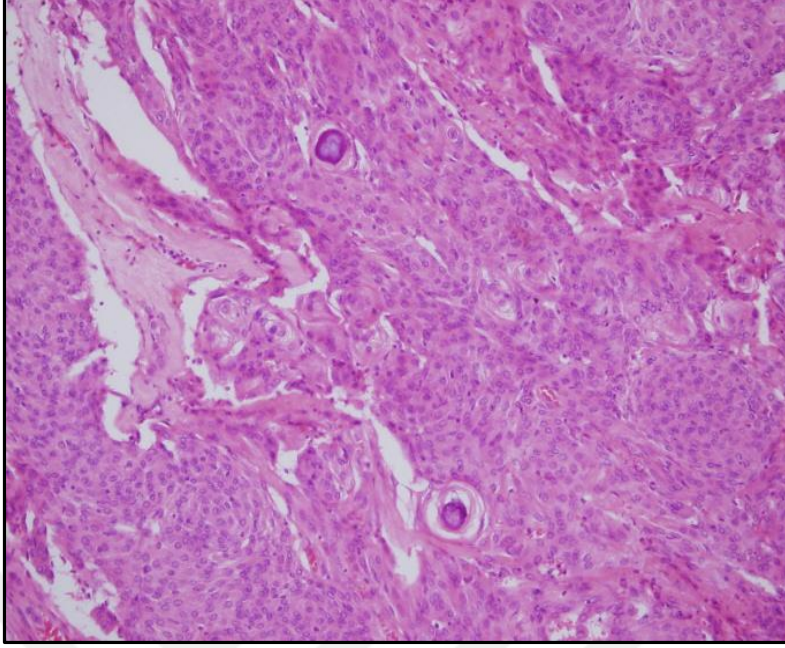
Tablo 12: Gradelere göre nekroz dağılımı

GRADE	NEKROZ VAR	NEKROZ YOK
I	%1,8	%98,2
II	%29,4	%70,6
III	%75	%25

4.2.5.Psammom Cismi Histolojik Alt Tip İlişkisi

Psammomatöz tip hariç psammom cismi en fazla transizyonel (%59,5), metaplastik (%50), fibroblastik (%46), atipik (%30,3), meningotelyal (%29,9) alt tiplerde görülmüştür (Resim VII).

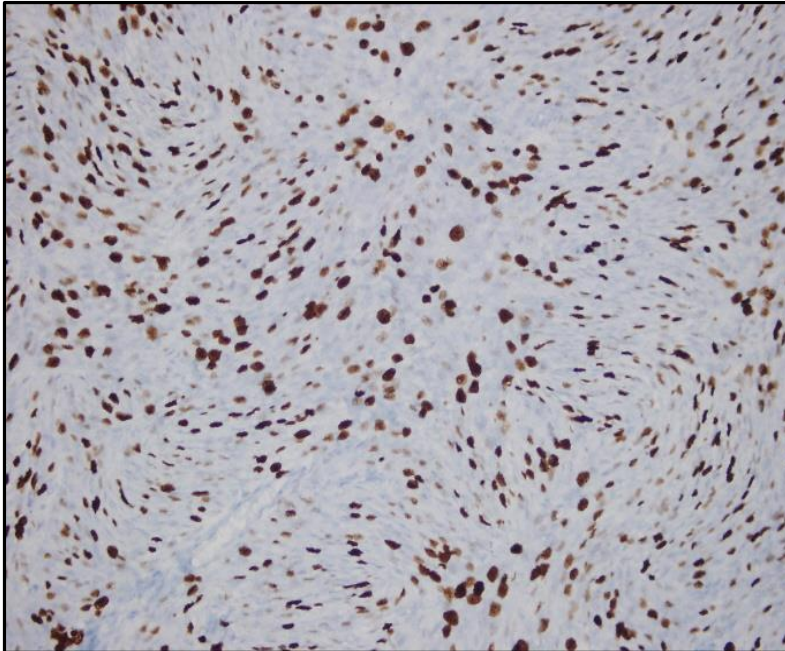
Resim VII: Psammom cismi (H&E; x200)



4.2.6.Ki-67 Proliferasyon İndeksi Grade İlişkisi

Ki-67 proliferasyon indeksi belirtilmiş 92 vakada ortalama değer grade I meningiomlarda %3,34, grade II meningiomlarda %7,54 ve grade III meningiomlarda %27,50 olarak saptanmıştır (Resim VIII).

Resim VIII:Yüksek Ki-67 immünreaktivitesi gösteren grade III menigiom (Ki-67; x400)



Grade I ve grade II meningiomerler arasında Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Gradelere göre Ki-67 proliferasyon indekslerinin karşılaştırılması

GRADE	SAYI	Ki-67 Proliferasyon İndeksi
I	68	%3,34
II	22	%7,54
III	2	%27,50

4.2.7. Nüks Grade İlişkisi

Verilerine ulaşabildiğimiz 321 hastanın 12'sinde (%3,7) nüks görülmüştür. Vakaların 8'i kadın, 4' erkektir. Lokalizasyonlarına baktığımızda 9'u serebral konveksite, 1'i parasagital, 1'i spinal, 1'i falks yerleşimlidir. Grade I meningiomerlerin %2,4'nde, Grade II meningiomerlerin %12,12'sinde ve Grade III meningiomerlerin %33,33'nde nüks saptanmıştır. Nüks ve grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Vakalardan ikisi Grade I'den Grade II ve III'e progresyon göstermiştir. Nüks gösteren vakaların klinikopatolojik bilgileri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14: Nüks gösteren vakaların yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve histolojik tiplerine göre dağılımı

VAKA	YAş/CİNSİYET	LOKALİZASYON	HİSTOLOJİK TİP
1	58/E	Konveksite	Anaplastik
2	59/K	Falks	Fibroblastik
3	63/K	Konveksite	Fibroblastik
4	21/K	Parasagital	Transizyonel
5	19/E	Spinal	Psammomatöz
6	39/K	Konveksite	şeffaf hücreli
7	53/K	Konveksite	Atipik
8	82/K	Konveksite	Meningotelyal
9	69/E	Konveksite	Atipik
10	54/K	Konveksite	Atipik
11	77/K	Konveksite	Anaplastik
12	62/K	Konveksite	Atipik

Grade III meningiomların yarısında nüks görülürken, grade II meningiomların %14,7'sinde ve grade I meningiomların %1,8'inde nüks saptanmıştır (Tablo15). Grade I meningiom ile grade II ve III meningiomlar arasında nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 15: Nüks grade ilişkisi

GRADE	NÜKS VAR	NÜKS YOK
I	% 1,8	%98,2
II	% 14,7	%85,3
III	%50	%50

5.TARTIŞMA

Meningiom dura materin iç tabakasında yer alan arachnoid cap hücrelerinden köken alan ve en sık görülen intrakraniyal tümördür. Amerika'da tüm primer santral sinir sistemi tümörlerinin %24-30'unu oluşturur. Sıklıkla yetişkinlerde ve kadınlarda görülür.

WHO 2007 sınıflamasında meningiomlar histomorfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklerine göre grade I, II ve III olarak gruplandırılmıştır. Meningiomların çoğu grade I olup iyi prognozludur. Grade II ve III meningiomlar yüksek rekürrens riskine sahiptir ve kötü prognoz gösterirler.

5.1.Demografik ve Klinik Özellikler

5.1.1.Yaş ve Cinsiyet

Meningiomlar en sık 6. ve 7. dekatta olmak üzere orta ve ileri yaşlarda görülmektedir (13). CBTRUS'a göre ortalama görülme yaşı 65'tir (16).

Literatürde Wang ve arkadaşlarının 7084 hastayı kapsayan çalışmalarında ortalama yaş 51,4 (11 ay-84 yaş); Karabağlı ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama yaş 51 (2-76 yaş) olarak bulunmuştur (71, 72). Literatüre benzer olarak bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 55,3 (13-89 yaş) bulunmuştur.

Literatüre baktığımızda meningiomlar kadın erkek oranı 2-2,6:1 olmak üzere kadınlarda sık görülmektedir (73, 74). Bizim çalışmamızda da hastaların 241'i (%74,2) kadın, 84'ü (%25,8) erkektir. Kadın erkek oranı 2,8:1 olup literatüre yakın sonuç vermiştir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın erkek oranı grade I meningiomlarda 2,57, grade II meningiomlarda 1,03 ve grade III meningiomlarda 0,76 olduğu görülmüştür (71).

Bizim çalışmamızda kadın erkek oranı grade I meningiomlarda 3,19 grade II meningiomlarda ise 2,00 olup literatür ile uyumlu olarak kadın baskınlığı dikkat çekmektedir. Grade III meningiomların tamamının erkek olması ile literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi malign meningiomların erkeklerde daha fazla görüldüğünü desteklemektedir.

5.1.2.Lokalizasyon

Meningiomların sık görülen lokalizasyonları intrakraniyal, intraspinal ve orbital bölgelerdir. İntrakraniyal olarak en sık serebral konveksiteler, parasagittal alan ve falks yerleşimli iken spinal bölgede en sık torakal seviyede görülürler (13).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı geniş serilik çalışmada 23 lokalizasyon tanımlanmış olup en sık görülen 3 lokalizasyon serebral konveksite (%38,3), suprasellar (%8) ve sfenoid kanattır (%7) (71). Pala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise en sık yerleşim yeri %%64,8 ile serebral konveksite olup onu %12 ile sfenoid kanat takip etmektedir (75).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak meningeomların en sık serebral konveksite (%68), spinal bölge (%9,8) ve parasagittal bölge (%6,7) yerleşimli olduğu bulunmuştur.

Spinal meningeomlar tüm primer spinal kord tümörlerinin %25-46'sını ve tüm meningeomların ise %7,5-12,7'sini oluşturmaktadır (42, 64, 76, 77, 78). Shrilakshmi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spinal meningeomların %75'i torakal bölgede ve %87,5'inin kadın, %12,5'inin erkek olduğu görülmüştür. Spinal lokalizasyondaki meningeomların histolojik alt tiplerinin ise psammomatöz (% 56,25), meningotelyal (%12,5), transizyonel (%12,5), fibroblastik (%12,5), şeffaf hücreli (%12,5) olduğu bulunmuştur (44).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde spinal yerleşimli 32 meningeom vakasının 24'ü (%75) torakal bölgede bulunmaktadır. Vakaların %81'i kadın, %19'u erkektir. Histolojik alt tipleri açısından bizim çalışmamızda en sık meningotelyal (%46,9) tip görülürken ikinci sırada psammomatöz (%31,3) tip saptanmıştır.

5.1.3.Grade

Meningeomların çoğu benign tümörler olup WHO'ya göre meningeomların %80-90'ı Grade I, %5-15'i Grade II ve %1-3'ü Grade III'tir (13). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında Grade I meningeomlar %91,8, Grade II meningeomlar %5,2 ve Grade III meningeomlar %2,9 olarak bulunmuştur (71). ShriLakshmi'nin yaptığı çalışmada 128 meningeom vakasının 116'sı (%90,6) Grade I, 9'u (%7) Grade II ve 3'ü (%2,3) Grade III olduğu görülmüştür (44). Bizim çalışmamızda vakaların

%87,7'si Grade I, %11,1'i Grade II ve %1,2'si Grade III olarak literatür ile uyumlu saptanmıştır.

5.1.4.Histolojik Alt Tipler

Meningiolar geniş bir histopatolojik görünümüne sahiptir. Sıklıkla meningotelyal, fibroblastik ve transizyonel alt tipler görülmektedir (13).

Pala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sık görülen alt tiplerin meningotelyal (%60,8), transizyonel (%16), fibroblastik (%4,8), psammomatöz (%4) ve atipik (%3,2) olduğu görülmüştür (75). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında vakalarının %79,3'nü meningotelyal ve fibroblastik alt tiplerin oluşturduğu bulunmuştur (71).

Bizim çalışmamızda ise vakaların 136'sı (%43) meningotelyal, 63'ü (%19,9) fibroblastik, 37'si (%11,7) transizyonel, 35'i (%11,1) atipik histolojik alt tipe sahip olduğu görülmüştür.

5.1.5.Parankim İnvazyonu

Parankim invazyonu histolojik olarak benign, atipik ve anaplastik meningiomlarda görülebilir. Spille ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 467 meningiom vakasının 32'sinde (%7) parankim invazyonu saptanmıştır. Benign meningiomlarda invazyon görülmezken, atipik meningiomlarda %48, anaplastik meningiomlarda %50 invazyon bulunmuştur (79).

Bizim çalışmamızda beyin invazyon atipik meningioların %30,6'sında ve anaplastik meningioların ise %75'inde saptanmıştır. Bu durum literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Yine Spille ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beyin invazyonu kadınların %5'inde erkeklerin ise %13'ünde izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (79).

Bizim çalışmamızda da kadınların %4,6'sında, erkeklerin ise %12'sinde olmak üzere beyin invazyonu görülmüştür. Literatürdeki çalışma sonuçlarına benzer şekilde parankim invazyonu erkeklerde daha sık izlenmektedir.

5.1.6.Nekroz Grade İlişkisi

Aksu'nun yaptığı çalışmada Grade I meningiomların %10,2'sinde, Grade II meningiomların %68'inde ve Grade III meningiomların %100'ünde nekroz görülmüştür (80). Bizim çalışmamızda da Grade I meningiomların %1,8'sinde, Grade II meningiomların %29,4'ünde ve Grade III meningiomların %75'inde nekroz izlenmiştir. Atipik histolojik özelliklerden biri olan nekroz Grade III meningiomlarının hepsinde görülürken en az Grade I meningiomlarda saptanmaktadır.

5.1.6.Psammom cismi histolojik alt tip ilişkisi

Pala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psammom cismi psammomatöz alt tip hariç en sık transizyonel ve fibroblastik meningiomlarda görülmüştür (75). Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir.

5.1.7.Ki-67 Proliferasyon İndeksi Grade İlişkisi

Literatürde Ki-67 proliferasyon indeksi ile grade arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Ancak Ki-67 immünohistokimyanın çeşitli zorluklarının olması sebebiyle bu parametre WHO 2007 sınıflamasında yer almamaktadır.

Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksinin Grade I meningiomlarda %2,91, Grade II meningiomlarda %11,67 ve Grade III meningiomlarda %26 olduğu görülmüştür. Ki-67 proliferasyon indeksinin grade I, II ve III meningiomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (81).

Bizim çalışmamızda da Ki-67 proliferasyon indeksi Grade I meningiomlarda %3,34, Grade II meningiomlarda %7,54 ve Grade III meningiomlarda %27,50 saptanmış Grade I ve II meningiom arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Yeni yapılacak çalışmalar ile belirlenecek olan Ki-67 proliferasyon indeksi için sınır değeri meningiom prognozu için yol gösterici olabilir.

5.1.8.Nüks Grade İlişkisi

Nüks meningiomun major komplikasyonlarından biridir. Tümör total çıkarılsa bile nüks görülebilir. WHO'ya göre Grade I meningiomların %7-25'inde, Grade II

meningiomların 29-52'sinde ve Grade III meningiomların %50-94'ünde nüks görülmektedir (13)

Bizim çalışmamızda Grade I meningiomlarda %1,8, Grade II meningiomlarda %14,7 ve Grade III meningiomlarda %50,2 oranında nüks görülmüştür. Grade I ve II meningiomlarda WHO'ya göre daha az nüks saptanmıştır. Bunun sebeplerinden biri nüks vakasının başka bir merkezde tedavi görmüş olması olabilir.



6.SONUÇLAR

- 1- Meningiom tanısı alan 325 vakanın %74,2'si kadın, %25,8'i erkektir. Yaş dağılımı 13-89 arasında olup ortalama yaş 55,3'tür.
- 2- Tümör lokalizasyonuna baktığımızda %68'i serebral konveksitede, %9,8'i spinal bölgede, %6,7'si parasagittal bölgede, %4,6'sı posterior fossada, %3,6 olfaktor olukta, %2,4'ü serebellumda, %2,1'i sfenoid kanatta, %0,9'u sentrum semiovalede, %0,6'sı falksta, %0,3'ü lateral ventrikülde, %0,3'ü suprasellar bölgede, %0,3'ü tentoryumda yerleşmektedir.
- 3- Histolojik alt tiplerine göre vakaların %43'ü meningotelyal, %19,9'u fibroblastik, %11,7'si transizyonel, %11,1'i atipik, %6,3 psammomatöz, %3,8'i anjiomatöz, %0,9'u metaplastik, %0,9'u mikrokistik, %0,9'u anaplastik, %0,3'ü kordoid, %0,3'ü rabdoid, %0,3'ü sekretuar, %0,3'ü şeffaf hücrelidir.
- 4- Spinal yerleşimli meningiomların en sık torakal seviyede ve meningiotelyal histolojik alt tipe sahip olduğu görülmüştür.
- 5- Dünya Sağlık Örgütü 2007 meningiom sınıflamasına göre vakalarımızın %87,7'si Grade I, %11,1'i Grade II ve %1,2 'si Grade III olduğu görülmüştür.
- 6- Parankim invazyonu, Grade II meningiomların %30,6'sında ve Grade III meningiomların %75'inde görülmüştür. Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak parankim invazyonun erkeklerde daha fazla olduğu saptanmıştır.
- 7- Ki-67 proliferasyon indeksi grade I meningiomlarda % 3,34, grade II meningiomlarda %7,54 ve grade III meningiomlarda %27,50'dir. Grade I ve II meningiomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.
- 8- Nekroz, Grade I meningiomların %1,8'inde, Grade II meningiomların %29,4'ünde ve Grade III meningiomların %75'inde izlenmektedir.
- 9- Vakaların %3,7'si nüks gösterirken iki vaka Grade I'den Grade II ve Grade III'e progresyon göstermiştir. İstatistiksel olarak Grade II ve III meningiomlarda grade I meningioma kıyasla daha fazla nüks görülmüştür.

10- Sağ kalım açısından dokuz yıllık takip süresi içerisinde Grade II ve Grade III vakalarımızın hepsi hayatta olduğu görölmüştür.



7. **KAYNAKLAR**

1. Keith L Moore, A.F.D, Clinacally Oriented Anatomy, 1999
2. Taner. P.D.D, Fonksiyonel Nöroanatomi, 9. baskı, HYB, 2015
3. Catala M. Embryonic and fetal development of structures associated with the cerebrospinal fluid in man and other species. Part I: The ventricular system, meninges and choroid plexuses. Arch d'Anat Cytol Pathol 1998; 46: 153–169.
3. J.R.D.S.R.L. Meningiomas. In: Pathology of Tumours of Nervous System. In: Arnold E, editör. 5th edition. London, 1989. p.452-506.
4. O'Rahilly R, M.F. The Meninges in human development. J Neuropathol Exp Neurol. 1986; 45: 588-608.
5. Mülelr F, O.R.R. Segmentation in staged human embryos: the occipitocervical region revisited. J Anot. 2003; 297-315.
6. Patelska-Banaszewska M, W.n.W. The subarachnoid space develops early in the human embryonic period. Folia Morphol. 2005; 212-6.
7. Filly RA, F.v. Ultrasound Evaluation of normal fetal anatomy. In: Callen PW, editör. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p.221 – 76.
8. Gomez DG. The arachnoid granulation of the noewborn human: an ultrastructural study. Int J Dev Neurosci. 1983; 139-47.
9. LH. W. The development of the cerebro-spinal spaces in pig and man. Contrib Embryol Carnegie Institution. 1917; 5-110.
10. Leslie P Gartner, J.L.H. Color Textbook of Histology.3.th ed. Saunders/Elsevier. 2001.
11. Mills. S.E. Histology for Pathologists. 4.th ed. Edited by S. Mills. LWW. 2007.
12. Luis Carlos Junqueira, J.C. Robert O. Kelley. Basic Histology. 9th. ed. Appleton & Lange. 1998.
13. Louis DN, O.H, Wiestler OD, Cavanee WK, The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon, 2007.
14. Arie Perry, D.J.B. Practical Surgical Neuropathology-A Diagnostic Approach. 2010.
15. Cushing H, E.L. Meningiomas: Their Classification, Regional Behaviour, Life History and Surgical End Results. Springfield, IL:CC Thomas; 1938.

16. CBTRUS. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2008 – 2012. Hindstale IL: Central Brain Tumor Registry of the United States. 2015.
17. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma Grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21:1455-1465.
18. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Lohse CM, Wollan PC. ‘Malignancy’ in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer.* 1999; 85:2046-2056.
19. Perry A, G.C. Raghavan R, Scheithauer BW, Bannerjee R, et al. Aggressive 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.
20. Burger PC, Scheithauer BW.: Meningioma. Tumors of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Fourth Series, Fascicle 7. Washington DC, ARP, 2007; p 331– 362
21. Munk J, Peyser E, Gruszkiewicz J. Radiation induced intracranial meningiomas. *Clin Radiol.* 1969; 20: 90– 94.
22. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, Sumida M, Kurisu K et al. High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiat Res.* 1999; 40:49-57.
23. Sadamori N, Shibata S, Mine M, Miyazaki H, Miyake H et al. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic- bomb survivors. *Int J Cancer.* 1996; 67: 318-322.
24. Perry A. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF-2 associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60(10): 994-1003.
25. Antinheimo J. Proliferation potential and histological features in Neurofibromatosis.
26. Campbell BA, Jhamb A, Maguire JA, Toyota B, Ma R. Meningiomas in 2009: controversies and future challenges. *Am J Clin Oncol.* 2009; 32: 73-85.
27. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo HJ. Female predominance in meningiomas cannot be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *Neurooncol.* 2006; 80: 1-7.

28. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg.* 2013; 118: 649-656.
29. Shao C, Bai LP, Qi ZY, Hui GZ, Wang Z. Overweight, obesity and meningioma risk: a metaanalysis. *PloS ONE.* 2014; 9: e90167.
30. Schildkraut JM, Calvocoressi L, Wang F, Wrensch M, Bondy ML, Wiemels JL, Claus EB. Endogenous and exogenous hormone exposure and the risk of meningioma in men. *J Neurosurg.* 2014; 120: 820-826.
31. Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta neurochirurgica.* 2000;142 (5):493.
32. Zang KD. Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet.* 2001; 93: 207-220.
33. Kros J. NF-2 status of meningiomas is associated with tumour localisation and history. *J Pathol.* 2001; 367 – 72.
34. Wellenreuther R. Quantitative analysis of neurofibromatosis type 2 gene transcripts in meningiomas supports the concept of distinct molecular variants. *Lab Invest.* 1997; 601-6.
35. Surace EI, Lusa E, Murakami Y, Scheithauer BW, Perry A, Gutmann DH. Loss of tumor suppressor in lung cancer-1 (TSLC1) expression in meningioma correlates with increased malignancy grade and reduced patient survival. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63: 1015– 1027.
36. Lusa EA, Watson MA, Chicoine MR, Lyman M, Roerig P, Reifenberger G, Gutmann DH, Perry A. Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma. *Cancer Res.* 2005;15: 7121– 7126
37. Skiriute D, Tamasauskas S, Asmoniene V, Saferis V, Skauminas K, Deltuva V, Tamasauskas A. Tumor grade-related NDRG2 gene expression in primary and recurrent intracranial meningiomas. *J Neurooncol.* 2011; 102: 89– 94
38. Sahm F, Bissel J, Koelsche C, Schweizer L, Capper D, Reuss D. AKT1E17K mutations cluster with meningothelial and transitional meningiomas and can be detected by SFRP1 immunohistochemistry. *Acta Neuropathol.* 2013; 126: 757-762.

39. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol.* 2013; 24: 184-489
40. Roux FX, Nataf F, Pinaudeau M, Borne G, Devaux B. Intraspinal meningiomas: review of 54 cases with discussion of poor prognosis factors and modern therapeutic management. *Surg Neurol.* 1996; 46:458-463.
41. Levy WJ Jr, Bay J, Dohn D. Spinal cord meningioma. *J Neurosurg.* 1982;57:804-812.
42. Solero CL, Fornari M, Giombini S, Lasio G, Oliveri G. Spinal meningiomas: review of 174 operated cases. *Neurosurgery.* 1989; 25: 153-160.
43. Preston-Martin S, Monroe K, Lee PJ, Bernstein L, Kelsey J, et al. (1995) Spinal meningiomas in women in Los Angeles County: investigation of an etiological hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4: 333-339.
44. Shrilakshmi S. Meningiomas: A Clinicopathological study. *Int J Med Res Health Sci.* 2015; 4(4): 827-831.
45. Burger S. *Diagnostic Pathology Neuropathology.* 1th. LWW. 2012.
46. Fletcher. C.D.M. *Diagnostic Histopathology of Tumours.* 3th. Churchill Livingstone Elsevier Limited, Philadelphia, 2007.
47. Brennan C. Metastatic meningioma: positron emission tomography CT imaging findings. *Br J Radiol.* 2010; 83:259-62.
48. Engelhard HH. Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: Diagnostic imaging, preoperative embolization. *Surg Neurol.* 2001; 55(2): 89-101.
49. Martin H, Kay WN, Werner P. Angiomatous meningioma - A clinicopathologic study of 38 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:390-3.
50. Kim JP. Papillary meningioma with leptomeningeal seeding. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011; 124 - 7.
51. Hahn HP, Bundock EA, Hornick JL. Immunohistochemical staining for claudin-1 can help distinguish meningiomas from histologic mimics. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125: 203-208.

52. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. Meningioma. *Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings*, ed 4. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002; p 49-71.
53. Singh A, Mishra AK, Ylaya K, Hewitt SM, Sharma KC, Saxena S.: Wilms tumor-1, claudin-1 and ezrin are useful immunohistochemical markers that help to distinguish schwannoma from fibroblastic meningioma. *Pathol Oncol Res.* 2012; 18: 383– 389.
54. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo HJ. Female predominance in meningiomas cannot be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *Neurooncol.* 2006; 80: 1– 7.
55. Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg.* 1997; 86: 113– 120.
56. Guevara P, Escobar-Arriaga E, Saavedra-Perez D, Martinez-Rumayor A, Flores-Estrada D, Rembao D, Calderon A, Sotelo J, Arrieta OJ.: Angiogenesis and expression of estrogen and progesterone receptors as predictive factors for recurrence of meningioma. *Neurooncol.* 2010; 98: 379– 384.
57. Ribalta T, McCutcheon IE, Aldape KD, Bruner JM, Fuller GN. The mitosis-specific antibody anti-phosphohistone-H3 (PHH3) facilitates rapid reliable grading of meningiomas according to WHO 2000 criteria. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 1532– 1536
58. Fukushima S, Terasaki M, Sakata K, Miyagi N, Kato S, Sugita Y, Shigemori M. Sensitivity and usefulness of anti-phosphohistone-H3 antibody immunostaining for counting mitotic figures in meningioma cases. *Brain Tumor Pathol.* 2009; 26: 51– 57.
59. Maier H, Wanschitz J, Sedivy R, Rössler K, Ofner D, Budka H. Proliferation and DNA fragmentation in meningioma subtypes. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1997; 23: 496– 506
60. Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M. Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas: comparison of two counting methods. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 472– 478.
61. JJ. K. The fine structure of hyaline inclusions (pseudopsammoma bodies) in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1975; 282 -94.
62. Pimentel J. Clear cell meningioma variant and clinical aggressiveness. *Clin Neuropathol.* 1998; 141 – 6.

63. Zorludemir S. Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol.* 1995; 493 – 505.
64. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg.* 1985; 62:18–24.
65. Adegbite AB, Khan MI, Paine KWE, Tan LK. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg.* 1983; 58:51–6.
66. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg.* 1999; 90:455–62.
67. Detti B, Scoccianti S, Di Cataldo V, Monteleone E, Cipressi S, Bordi L, et al. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 68 irradiated patients. *J Neurooncol* 2013;115:421–7.
68. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza R. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 2009;64:56–60.
69. Stessin A, Schwartz A, Judanin G, Pannullo S, Boockvar J, Schwartz T. Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based analysis. *J Neurosurg* 2012;117:669–75.
70. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krengli M. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the rare cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(5):1388–93.
71. Wang D, Xie Q, Gong Y, Mao Y, Wang Y, Cheng H, Zhong P. Histopathological classification and location of consecutively operated meningiomas at a single institution in China from 2001 to 2010. *Chin Med J.* 2013; 126(3) 488-493.
72. Karabağlı P, Güçlüer B, Erdinçler G, Aksoy N, Barlas A. 172 meningioma olgusunun histopatolojik özellikleri. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi.* 2004; 10(1-2): 13-19.
73. Dobes M, Khurana VG, Shadbolt B, Jain S, Smith SF, Smee R. Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of

Schwannoma (2000–2008): findings of a multicenter Australian study. *Surg Neurol Int.* 2011; 2: 176.

74. Cea-Soriano L, Wallander MA, Garcia RL. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology.* 2012; 39: 27-34.

75. Pala E, Küçük Ü, Bayol Ü, Keskin E, Çakır E, Binatlı Ö. Histopathological Review of Meningiomas: 125 Cases. *J Neurol Sci.* 2014; 42: 699-708.

76. Helseth A, Mork SJ. Primary intraspinal neoplasm in Norway 1955 to 1986. A population based survey of 467 patients. *J Neurol Surg.* 1989;71:842-5.

77. Nelson JS, Parisi JE, Schochet SS. Principles and practice of neuropathology. In: Parisi JE, Mena H. eds. *Non Glial Tumors.* St. Louis: Mosby-Year Book Inc. 1993;203-13.

78. Goldbrunner R. Intradural extramedullary tumors. In: Tonn JC, Westphal M, Rutka JT, Grosman SA. Eds. *Neuro-Oncology of CNS Tumors.* New York: Springer-Verlag, 2006, 635-643.

79. Spille D, Heb K, Sauerland C, Sanai N, Stummer W, Paulus W, Brokinel B. Brain Invasion in Meningiomas: Incidence and Correlation with Clinical Variables and Prognosis. *World Neurosurg.* 2016; 93: 346-354.

80. Aksu G. Meningiomların Histopatolojik Klasifikasyonu ve Meningiomlarda Morfolojinin Prognostik Önemi (tez). Ankara: Gazi Üniversitesi; 2013

81. Bozkurt S.U, Ayan E, Bolukbasi F, Elmaci I, Pamir N, Sav A. Immunohistochemical expression of SPARC is correlated with recurrence, survival and malignant potential in meningiomas. *APMIS* 117 2009; 651–659.