

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MENİNGİOMLARDA Kİ-67 ve PCNA
İMMÜNREAKTİVİTELERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK
VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

**(Comparison of PCNA and Ki-67 immunoreactivity with
clinicopathological features on meningiomas)**

Uzmanlık Tezi

Dr. Recep BEDİR

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Abdulkadir REİS



Trabzon, 2003

ÖNSÖZ

Bu çalışmayı destekleyen KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Fonuna, tezimin hazırlanmasında gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlarından dolayı sayın hocalarım Doç. Dr. Abdulkadir REİS ve Yrd. Doç. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU' na ve yardımlarını esirgemeyen patoloji çalışanlarına teşekkür ederim.

KISALTMALAR

HE: Hemotoksilen Eozin

PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen

EMA: Epitelyal Membrane Antijen

CEA: Karsino Embriyonik Antijen

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein

PR: Progesteron Reseptörü

AgNOR: Argyrophilic Nucleolar Organizer Region

BrdU: Bromodeoxyuridine

CT: Computerize Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

NF2: Nörofibromatozis 2 geni

S.H: Standart Hata

S.S: Standart Sapma

LI: İşaretleme indeksi (Labelling Index)

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1: Klinik ve Radyolojik Özellikleri.....	4
2.2: Makroskopik Özellikleri.....	5
2.3: Mikroskopik Tipler ve Özellikleri.....	5
2.3.1: Meningotelyomatöz meningiom.....	7
2.3.2: Fibröz Meningiom.....	7
2.3.3: Transisyonel Meningiom.....	8
2.3.4: Psammomatöz Meningiom.....	8
2.3.5: Anjiomatöz Meningiom.....	8
2.3.6: Sekretuar Meningiom.....	9
2.3.7: Mikrokistik Meningiom.....	9
2.3.8: Lenfoplazmositlerden Zengin Meningiom.....	10
2.3.9: Metaplastik Meningiom.....	10
2.3.10: Clear Cell Meningiom.....	11
2.3.11: Kordoid Meningiom.....	12
2.3.12: Papiller Meningiom.....	12
2.3.13: Rhabdoid Meningiom.....	13
2.3.14: Atipik Meningiom.....	14
2.3.15: Anaplastik (Malign) Meningiom.....	15
2.4: İmmünohistokimyasal ve Elektron Mikroskopik Özellikleri..	16
2.5: Sito/Moleküler Genetik Özellikleri.....	16
2.6: Tedavi ve Prognoz.....	17
3-MATERYAL VE METOD	19
3.1: İstatiksel Analiz.....	20
4-BULGULAR	21
5-TARTIŞMA	36
6-SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7-TÜRKÇE ÖZET	44
8-İNGİLİZCE ÖZET	45
9-KAYNAKLAR	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meningiomlar biyolojik potansiyeli ve klinik davranışı ile geniş bir tümör grubunu temsil ederler. Cerrahi tedaviden sonra nüks oranları rezeksiyonun genişliğine bağlı olarak değişmektedir. İntrakranial meningiomalarda komplet cerrahi eksizyondan sonra nüks oranları %2-30 arasında verilmektedir (1-3). Histolojik olarak tamamen benign meningiomlarda bile cerrahi eksizyona rağmen, nüks meydana gelmektedir. Atipik ve malign meningiomaların tekrarlama oranları daha da yüksektir (4-7). Hastadan hastaya meningioma biyolojik davranışı farklılık göstermekte, nüks riski yalnızca histolojik bulgulara dayanılarak belirlenmemektedir. Bundan dolayı son yıllarda agresif meningiomların tanımlanmasında proliferasyon analizlerine başvurulmaktadır (8).

Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) ve Ki-67 son yıllarda tümör patolojisinde sıklıkla kullanılan proliferasyon işaretleyicileridir. Her ikisi de immünohistolojik olarak tespit edilebilen nükleer proteinler olup, DNA sentezi ve hücre proliferasyonu ile korelasyon gösterirler (9,10). Ki-67, proliferasyon hücrelerinde monoklonal antikolar kullanılarak gösterilebilir. Ancak istirahat halindeki hücrelerde bulunmaz (11). Çeşitli tümörlerde büyüme fraksiyonunu göstermek için kullanılmıştır. Bunlara örnek olarak non-Hodgkin lenfoma, kordoma, meme kansinimleri ve beyin tümörlerini verebiliriz (12-16). PCNA ve Ki-67 ekspresyonu meningeal tümörlerin malignite derecesi ile ilişkili bulunmuştur (17,18). Tümör hücrelerindeki Ki-67 ve PCNA ekspresyonuna bakılarak nüksü önceden bildirmeyi amaçlayan çalışmalar bulunmaktadır (19,20). PCNA immünoaktivitesinin prognostik değeri, Cobb ve arkadaşları tarafından 85 meningioma üzerinde ortaya konmuştur. Bu araştırmacılar PCNA için, proliferasyon indeksi %7'den yüksek olan tümörlerin, proliferasyon indeksi %2'den az tümörlere göre anlamlı derecede artmış nüks oranına sahip olduklarını bulmuşlardır (21).

Çalışmamızda, arşivimizde yer alan meningiomlara ait parafin bloklardan yararlanmak sureti ile tümörlerin PCNA ve Ki-67 aktivitelerini immünohistokimyasal yöntemler kullanarak belirlemeyi ve klinikopatolojik veriler ile karşılaştırarak nüks olasılığını önceden tahmin etmede yararlı olup olamayacağını araştırmayı amaçladık. Bu nedenle, atipik veya malign meningiomlar ile benign meningiomların Ki-67 ve PCNA ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak karşılaştırdık. Ayrıca meningiomlarda yardımcı tanı yöntemleri olarak kullanılan başlıca immünohistokimyasal işaretleyiciler olan Epithelial Membrane Antigen (EMA), Vimentin ve Progesteron Reseptör (PR) pozitifliğinin değerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Meningiomlar geniş bir morfolojik spektrum göstermesine rağmen, tümünün meningotelyal hücrelerden kaynaklandığı düşünülür. Çoğu nöropatolog tarafından, araknoid membranda bulunan ve dura içindeki venöz sinusler ve bunların dalları ile ilişkili araknoid sinüsleri örten özelleşmiş meningotelyal hücrelerden köken alan neoplazmlar olarak tanımlanır. Bunlar yalnızca meningotelyal, transisyonel ve fibröz meningiomalara değil aynı zamanda, bazıları yeni tanımlanmış farklı lezyonların spektrumunu da içerir. Değişik histolojik görüntüler sergilediği bilinen meningiomlar mezenşimal ve epitelyal diferansiyasyon yeteneğine sahiptirler. İmmünohistokimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri de bu fikri desteklemektedir (22).

Meningiomlar merkezi sinir sisteminin en sık görülen benign tümörleridir. Beşinci ve 6. dekat içinde ve kadınlarda daha sık görülür. Primer intrakranial tümörlerin %13-19'unu, spinal kanaldan köken alan tümörlerin ise yaklaşık % 12'sini oluştururlar. Karakteristik olarak morfolojileri genellikle benign olup, malign varyantları da ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Meningiomalara çocukluk dönemi ve adölesanlarda da görülebilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha yaygın ve bazı çalışmalarda özellikle meme kanserine olan kadınlarda insidansın arttığı fikri ileri sürülmüştür. Meningiomalara nadiren gerçekten primeri memeden köken alan metastatik depozitlerin barınağıdır. Bu durum sıklıkla meningiomalarda progesteron reseptör ekspresyonu ile açıklanmaktadır. Ayrıca gebelik ya da menstrüel siklusun luteal fazında mevcut meningioma hızla büyümesi de reseptör ilişkisini desteklemektedir (23-27).

Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda, iyonize kranial radyasyonun meningioma gelişmesinde önemli rolü olduğu, radyasyon ile ilişkili lezyonların sıklıkla multipl, histolojik olarak atipik ve klinik olarak sporadik olanlara göre daha agresif gidişli olduğu görüşü ileri sürülmüştür (28).

Meningiomların en sık yerleşim yerleri, duramater, superior sagittal sinus çevresi, serabral konveksiteler üzeri, falks serebri, sfenoid çatı, foreman magnum, tentorium serebelli, serebellopontin köşe ve spinal kanaldır. Daha az yaygın olarak koroid pleksusdan ve çok nadiren parankimden köken alırlar. Koroid pleksus, parankim içi, serebellopontin köşe ve spinal meningiomlar çoğunlukla teşhiste şüphe yaratırlar. Bu lokalizasyonda bulunan ve meningiom varyantlarını taklid eden diğer tümörlerden ayırt edilmeleri gerekir (29, 30).

2.1. Klinik ve Radyolojik Özellikler

Intrakraniyal meningiomlardan kaynaklanan semptomlar genel olarak diğer intrakranial tümörlerde olduğu gibi komşu beyin dokusuna ve kafa sinirlerine yaptıkları basıya bağlı olarak spesifik olmayan semptomlara neden olurlar. Baş ağrısı, görme bozukluğu ve fokal epilepsi en sık rastlanan semptomlardır (31).

Direkt grafler intrakranial meningiomlu hastaların yaklaşık % 75' inde tümör bulgusu taşır. Bunlar, globüler yapı, artmış vaskülarite, tümör kalsifikasyonu, hiperostozis ve nadiren kemik harabiyetidir. Hiperostozis en sık görülen direkt görüntüleme bulgusudur. Meningiomlar T2 ağırlıklı MR görüntüleme yöntemlerinde serabral korteksde homojen, yüksek dansiteli, keskin yuvarlak sınırlı kitle görüntüsü verirler. CT' de ayrıca kraniyal hiperostozis, kemik harabiyeti, tümör kalsifikasyonu, peritümöral ödem ve tümörün serobrospinal dolaşım yollarını tıkaması sonucu ventriküler dilatasyon görülebilir. Diğer bir yardımcı özellik de, duranın iç yüzeyinde artan kontrastın tümör çevresinde uzanışıdır. Bu bölge genel olarak kısadır ve tümörün tabanı etrafında giderek incelerek uzanır. "Dural kuyruk" adı verilen bu bulgu meningiomların tanısında yardımcı bir özelliktir. Kalsifikasyon en iyi CT tarama ile belirlenir. Meningiomalar nadiren osteolitikdir. Bazen meningiomlar intrakistik veya peritümöral kist ile ilişkili olabilir. Bazı meningiomlarda, özellikle atipik ve malign örneklerde, beynin alt kısmında önemli derecede vazojenik ödem meydana gelir. Fernando Alvarez ve arkadaşlarının bir yazısında meningiom tanısında CT' nin benign-malign ayırımında iyi bir metod olduğundan söz

edilmektedir. Burada tümör çevresindeki belirgin ödem, nekrotik ve kistik lezyonları ifade eden hipodens alanlar, kalsifikasyon yokluğu veya az oluşu, osteolizis ve sınır düzensizliklerinin malign meningiomu telkin ettiği bildirilmektedir (32-36).

2.2. Makroskopik Özellikler

Meningiomların çoğu elastik kıvamda, düzgün yüzeyli olup dura ile sınırlılık gösterirler. Fibröz tümörler meningotelyal örneklerle göre tipik olarak daha serttir. Globüler formlar sıklıkla daha yumuşak, gevşek ve homojen görünümündedir. Kalsifikasyon veya ossifikasyon tümöre sert ve kumsu bir özellik kazandırır. Nadiren meningiomlar yoğun lipidizasyona bağlı olarak sarı renkli olabilirler. Bazen kemik ve kırıldak alanları içerirler. Bazı örnekler stromal müsin birikimi nedeni ile yarı jelatinöz gözüktür. Tipik meningiomlar, leptomeninksleri bir tarafa iterek beyin tabanında düzgün kontürler meydana getirirler. Nüks olgularında damarlar ve sinirler çevresinde yapışıklık nedeni ile tümörün saptanması daha zor olabilir (37).

Dura seviyesinin üzerine fazla çıkmayan, hiperostozisle birlikte komşu kemiği invaze etmeye eğilimli meningiom tipine “en plaque meningiom” denir. Bu tümörler diffüz gelişmekte olup daha az kitleye sahiptirler ve sert zeminden özellikle sfenoid sırtında gelişirler. Periferik olarak tümör yumuşak, gevşek, jelatinöz ve çevre dokuyla iç içe girmiş gibidir. Genellikle az vaskülarite gösterirler (37).

2.3. Mikroskopik Tipler ve Özellikleri

1990’da meningiomların sınıflandırılmasında belirlenmiş bazı eksiklikler ile ilgili değişiklik önerileri Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’ nün 1993 sınıflamasında dikkate alınarak adapte edilmiştir. 2000 yılı WHO sınıflandırmasında ise çeşitli meningiom alt tipleri ilave edilmiştir (38-40) .

Greyd-1 Meningiomlar: Klasik- Benign Meningiomlar

Meningotelyomatöz meningiom

Fibröz meningiom

Transisyonel meningiom

Psammomatöz meningiom

Anjiomatöz meningiom

Sekretuar meningiom

Mikrokistik meningiom

Lenfoplazmositlerden zengin meningiom

Metaplastik varyantlar

Greyd-2 Meningiomlar

Clear Cell meningiom

Kordoid meningiom

Greyd-3 Meningiomlar

Papiller meningiom

Rabdoid meningiom

Greydlemesi Sorun Olan Meningiomlar

Atipik meningiom

Anaplastik (malign) meningiom

2.3.1. Meningotelyomatöz meningiom

Bu klasik meningiom varyantı sıklıkla hücre membranları iyi seçilemeyen şişkin meningotelyal hücre yuvalarından meydana gelmektedir. Sinsityal terimi daha önceleri bu varyant için kullanılmıştır. Girdap yapıları ve psammom cisimcikleri seyrekler. İntranükleer psödoinklüzyonlar en iyi bu tipte görülür (29).

Bazı olgularda miksoependimomdan ayırt etmek zor olabilir. Miksoependimomun cauda equina içinde sınırlı olması ve genellikle az da olsa fokal Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) pozitifliği göstermesi ayırıcıdır. Yine parankim içinde olduğunda oligodendrogliomlar ile karışabilirler. Parankim içindeki meningiomlar gliomlara göre daha belirgin sınırlıdır. Şüpheli olgularda elektron mikroskopik incelemeye ihtiyaç duyulur (29).

2.3.2. Fibröz meningiom

Fibröz lezyonlar fasiküler yapılar ve uzamış hücre oluşumlarından meydana gelir. Meningiomların klasik intranükleer psödoinklüzyonları bu alt tipte genel olarak gözlenmez ve psammom cisimcikleri seyrekler. Diğer taraftan fibröz stromada kalsifikasyon yaygındır. Bu grubun belirgin özelliği, hücreler arasında kollajen ve retikülin fibrillerin yoğunluğu nedeni ile sert kıvamda olmalarıdır. İntraventriküler meningiomlar en sık bu tiptedir. İlginç olarak da diğer meningiom alt tiplerine göre kromozom 22 sitogenetik anormallikleri daha fazla saptanır (41).

Schwannom, fibriler astrositom ve pilositik astrositom ile ayırımı gerekebilir. Özellikle bu tümörlerin serebellopontin köşe, spinal kanal ve cauda equina yerleşimlerinde ayırım için özel yöntemlere gerek duyulabilir. Meningiomları şekillendiren girdap yapıları, psammom cisimcikleri, kalın kollejen bandlar gibi histolojik niteliklere ilaveten immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik inceleme ile ayırım yapılabilir (41, 42).

2.3.3. Transisyonel meningiom

Meningioma bu varyantı sinsityal ve fibroblastik komponentlerden oluşur. Sinsityal ve fibroblastik arası hücrelerin olması bu tanıma doğrulamaktadır. Bu tanımın yeterli olmadığı açık olmakla beraber solid lobüler sahalar içeren meningioma yaygın bir tipinin tanımlanmasında kullanışlı bir ifadedir. Girdap yapıları, psammom cisimcikleri ve sinsityal hücre kümeleri çok yaygın olması nedeniyle kolaylıkla saptanırlar (24).

2.3.4. Psammomatöz meningiom

Meningioma bu varyantı, geniş girdap yapıları ve çok sayıda psammom cisimcikleri içerir. Bu benign varyant sinsityal hücreler arasında belirgin olan konsantrik lamellöz psammom cisimcikleri ile tanımlanır. Meningotelyomatöz ve fibröz tipe geçiş gösterenleri oldukça sıktır. Genellikle spinal kompartımanlarda ve olfaktor olukta yaygındır (43).

2.3.5. Anjiomatöz meningiom

Meningioma küçük ve/veya büyük damarsal yapılardan zengin nitelik taşıyor ise bu tanımlama yapılır. Kepes anjioblastik meningioma sklerotik olan veya hemanjioblastoma benzer sıkı damarlar içeren meningioma olarak da tanımlanmıştır. Hemanjioblastomlardan farklı olarak anjioblastik meningioma köpüksü hücreler ve küçük kan damarları ve kapillerin çevresini konsantrik olarak saran meningotelyal hücreler içermektedir (24).

Geçmişte merkezi sinir sistemi hemanjioperistomları anjioblastik meningioma olarak adlandırılmakta idi. Sonraları hemanjioperistomlar meningioma dışı mezenkimal tümörler grubuna alınmıştır. Klasik hemanjioperistomlar, artmış hücresellik, uniform nükleuslar, geyik boynuzu damarsal patern ve hücreler arası retikülün boyanması ile meningiomalardan kolaylıkla ayrtedilirler. Yine hemanjioperistomlarda girdap yapıları ve psammom cisimcikleri yoktur. Nadir vakalarda ayırım zor olabilir. Meningotelyal paterni olmayan, sellüler, mitotik aktivite ve nükleer bulgular içeren ve fokal olarak damar çevrelerinde perisitik

proliferasyon gösteren meningiomlarda ayırım zordur. Bununla birlikte sellüler, mitotik aktivite gösteren, retikülin zayıf ve EMA negatif meningial tümörlerin sınıflandırılmaları zor olabilir. Bu tür lezyonlar muhtemelen yüksek lokal nükse sahiptirler. İmmünohistokimyasal incelemede meningiomlarda EMA düzenli reaktivite gösterirken, merkezi sinir sistemindeki hemanjioperistomlarda ancak sınırlı bir reaktivite görülür. Hemanjioperistomların çoğunda yalnızca vimentin pozitifliği (%90) mevcuttur. Yine merkezi sinir sistemindeki hemanjioperistomlarda, normal perisitlerde düz kas aktini reaktif iken, kas antijenleri seyrek (20%) veya saptanamaz. Ayrıca bazal membranlarda tip IV kollajen reaktiftir (44-48).

Meninkslerden kaynaklanan hemanjioperistomlar intraspinal bölgede daha sık bulunur. Supratentorial lokalizasyon ve durayı tutması dışında anjioblastik bir meningiomu hemanjioblastomdan ayırmak zor olabilir (24, 39, 42).

2.3.6. Sekretuar meningiom

Meningotelyomatöz meningiomun bir varyantıdır. İçerisinde eozinofilik boyanan, yoğun PAS pozitif ve diastaza dirençli psödopsammom cisimcikleri olarak isimlendirilen globüler hyalin inklüzyonlar ile ayırt edilirler. Psödopsammom cisimciklerinin immünohistokimyasal analizinde EMA, keratin, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve sekretuar komponente karşı immünreaktivite tespit edilmiştir. Serebrospinal sıvıda, hatta serumda CEA düzeyi yükselmiş olabilir. Elektron mikroskopik incelemede lümen yüzeyinde mikrovilli, amorf sekresyon görülebilir (44, 49-53).

2.3.7. Mikrokistik meningiom

Bu az bulunan meningiom önce “humid (nemli)” varyant olarak adlandırılmış, daha sonra “araknoidal trabeküler hücre meningiomu” şeklinde isimlendirilmiştir. Diğer meningiomlara göre kadınları daha az tercih eder. Radyografik olarak önemli derecede peritümöral ödeme neden olabilir. Bazı mikrokistik meningiomlar tümör içinde veya dışında bulunan büyük kistler ile

birliktedir ve bunlar en iyi şekilde MR taraması ile görülür. Makroskopik olarak bazı örnekler nadiren kistikdir. Sıklıkla kesit yüzeyi ıslak ve parlak görüntüdedir. Bu tümörlerin mikroskopik olarak tanımlayıcı bulgusu olan intersellüler mikrokistler, genişlemiş hücreler arası uzantılar arasında ekstrasellüler sıvının birikmesiyle oluşmaktadır. Fokal bir meningotelyal patern genellikle mevcut olup nükleer-sitoplazmik psödoinklüzyonlar gibi sitolojik özellikler çarpıcıdır. Girdap yapıları ve psammom cisimcikleri seyrekir (54-58).

2.3.8. Lenfoplazmositlerden zengin meningiom

Bu yaygın olmayan lezyon plazma hücrelerinin ve lenfositlerin yoğun infiltrasyonunun varlığı ile karakterizedir. Bazı örneklerde inflamatuvar hücreler hemen hemen meningotelyal elemanları kapatarak görünümü zorlaştırır. Her ne kadar plazma hücreleri baskınsa da, lenfositler de çok sayıda olup, buna ikincil olarak gelişen germinal merkezleri belirgin lenfoid oluşumlar görülebilir. Amiloid birikimi nadiren olabilir. Meningioma bu varyantı poliklonal hipergamaglobulinemi ile birliktedir. Bu durum tümör çıkarıldığında düzelir. Nadiren plazma hücre granülomu ve plasmositom gibi inflamatuvar psödötümörlerden ayırt edilmesi gerekebilir (59-62).

2.3.9. Metaplastik meningiom

Değişik mezenkimal elementlerin rastlandığı bir meningiom varyantıdır. Bunlar kemik, kıkırdak, yağ, miksoid doku ve lipitten zengin ksantom hücreleri içerebilirler. Kemik, kıkırdak ile birlikte görülebilir ve bolca psammom cisimcikleri içeren veya mineralizasyon gösteren fibröz stroma son derece sık olarak bulunur. Kemigi invaze ettiğinde, kemik metaplazisi gösteren durumlardan ayırtedilmelidir. Kemik metaplazisi agresif davranışın bir göstergesi değildir. Bu nadir varyant sarkom olarak yanlış yorumlamaya neden olabileceğinden özellikle dikkat edilmelidir. Çünkü lipoblastik sitolojik özellikleri ve bazı örneklerde muhtemelen dejenerasyona bağlı olan tedirgin edici çekirdek anormallikleri görülebilir. Ayrıca kordoma veya belirgin miksoid değişiklikler

içeren metastatik kolloid karsinomaları taklid edebilirler. Hiyalin, granüler ve şeffaf hücre özellikleri sergileyebilir. Şeffaf hücreler potansiyel olarak da oligodendrogliomları taklid edebilir ve agresif nüks eğilimi olabilir. Bundan başka, yalancı glandüler yapılar, schwannom benzeri odaksal palizatlanmalar, paragangliomu hatırlatan yuvalar tarzında dizilim veya bir anjiomatöz malformasyonu akla getiren damardan zengin hiyalinize stroma gösterebilirler. Ayrıca meningotelyal hücrelerde değişken eozinifilik stoplazmada inklüzyonların varlığı tanımlanmıştır (63-69).

2.3.10. Clear cell meningiom

Clear cell meningiomlar, yaygın olmayan fakat histolojik olarak diğer meningiom varyantlarından kolaylıkla ayırt edilebilen, son zamanlarda tanımlanmış bir türdür. Daha önce yapılan çalışmalarda, ışık mikroskopisindeki masum görünümünün aksine bu tümörlerin lokal nüks ile birlikte agresif davranışlı olduğu ve serebrospinal sıvı ile metastaz yapabildiği gösterilmiştir. Bu tümörler sıklıkla belli bir patern göstermemekte, diffüz, poligonal, şeffaf hücre proliferasyonundan oluşmaktadır. Meningotelyal bulgular görülmez ve en iyi özelliği belirsiz girdap yapılarından ibaret olmasıdır. Kaba stromal ve perivasküler kollegen depozitleri göze çarpan bulgu olabilir. Tümör hücrelerinde vimentin, EMA, S-100 proteini pozitif, sitokeratin ve GFAP negatiftir. Clear cell meningiomin renal hücreli karsinom metastazından ayırt edilmesi gerekli olabilir. Ayırt edici özellik immün boyanmaya dayanmakta olup, clear cell meningiomlarda EMA hafif pozitif iken sitokeratin negatiftir. Benign görünümüne rağmen, özellikle intrakranial örneklerde agresif davranış gösterebilirler. Yayınlanmış seri bir çalışmada 14 tümörün 12'sinde total çıkarılmasına rağmen %61 oranında nüks, %38 oranında multipl nüks, %15 oranında lokal yayılım ve %8 oranında spinal metastaz not edilmiştir. Her ne kadar hastaların %23'ü ölmüşse de, klinik sonuçlar ile tümörün davranışı arasında yakın olmayan bir ilişki gözlenmiştir. Bu varyant özellikle lomber bölge ve serebellopontin köşeyi tutar (68, 70-74).

2.3.11. Kordoid meningiom

Meningiomun yaygın olmayan bu varyantı kafatası tabanında meydana geldiğinde kordoma veya miksoid ya da kondroid sarkom ile karıştırılabilir. Bu tümörlerin immünoprofilleri ve nöroradyolojik özellikleri ayırıcı tanıda yardımcıdır. Kordoid meningiomların tersine kordomalar kafatası tabanın orta hattında yer alan, kemiğe invaze olan, hiperostozis göstermeyen, sitokeratin, EMA ile güçlü pozitif boyanan ve sıklıkla S-100 proteini pozitif olan tümörlerdir. Bunun aksine kordoid meningiomların çoğu sadece EMA ve S-100 proteini ile sınırlı bir reaktivite gösterir. Nadir örnekler, Castleman sendromu benzeri bir tablo, demire dirençli anemi ve poliklonal gamapati ile birlikte. Bu tümörler belirgin nüks eğilimi taşıdığından subtotal rezeksiyondan sonra %100 nüks gösterirler (75-77).

2.3.12. Papiller meningiom

Nadirdir ve sıklıkla pediatrik popülasyonu içine alan genç hastalarda görülür. Meningiomun bu varyantı çok agresiftir. Bir araştırmada, yüksek nüks oranı, beyin invazyonu ve kranium dışına metastaz yanı sıra aynı zamanda hastalıktan ölüm oranının %50 olduğu gösterilmiştir. Papiller patern örneklerin yalnızca küçük bir kısmında baskındır. Çoğu tümörlerde meningeal komponent ile birlikte papiller yapılar az da olsa tanıda yardımcıdır. Fakat mitotik aktivite artışı, hipersellülerite ve bazı vakalarda fokal koagülatif nekroz gibi kaygı verici bulgular ile dikkat çeker. Papiller meningiomların ayırt edici en önemli morfolojik bulgusu, neoplastik hücrelerin damar etrafında dizilimine bağlı oluşan psödorozet yapılarıdır. Aslında hücrelerin çoğu meningotelyal görünümündedir. Ancak bunların perivasküler oluşumları uzama gösterir ve oval-yuvarlak, uniform nükleusa sahiptir. Papillalar merkezde vasküler bir kora sahip olup, tümör hücreleri çevresi gevşek, nekrotik veya ödemli olabilir. Mitotik aktivite değişkendir (78, 79).

Papiller meningiomların tanınması dural lokalizasyondaki karakteristik diğer meningiomlaragöre daha zordur. Papiller meningiomlar, papiller ependimomlara, koroid pleksus papillomlarına ve karsinomlara benzerlik gösterir. Karakteristik morfolojik bulgular ve GFAP negatifliği ile ayırte edilir. Nadiren ependimomlarda EMA pozitif olmasından dolayı bu antikor ayırım işleminde güvenilir olmayabilir (29).

2.3.13. Rabdoid meningiom

Nadir olarak görülen ve ancak son zamanlarda tanımlanan bu tip, histolojik olarak yuvalar halinde düzenlenmiş, oldukça belirgin kromatin içeren nükleuslu, geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Ancak birbirine yapışık hücreler nedeni ile klasik meningiomların sinsityal görünümünden farklıdır. Bu hücreler bol eozinofilik sitoplazmalı olup nükleus hücrenin kenarına itilmiştir. Girdap yapıları içinde, elektron mikroskopisinde intermedier filamentler ve immünhistokimyasal olarak vimentin reaktivitesi gösteren hyaline perinükleer inklüzyonlar vardır (80).

Klasik meningiomlardan genellikle kolaylıkla ayrt edilirler. Bazen böbrek gibi diğer bölgelerdeki rabdoid tümörlere benzemektedir. Rabdoid hücreler primer tümörlerde birkaç tane olabileceği gibi hiç bulunmayabilirler. Ancak bu tümörlerin nüksünde bol miktarda rabdoid hücre görülür. Nadiren tamamiyle rabdoid hücrelerden meydana gelir ki, bu durumda epiteloid ve gemistositik gliomlardan ayrt edilmesi gerekir. Böyle durumlarda lokalizasyon, beyin invazyon paterni, vimentin baskınlığı, EMA reaktivitesi ve elektron mikroskopik olarak gerçeğin ortaya konması ile rabdoid meningiom tanısı kesinleşir. Kranial kavite içinde rabdoid bir fenotipin bulunması genellikle kötü bir prognozu işaret etmektedir. Çoğu son derece yüksek proliferatif indekse ve malignensinin bazı histolojik işaretlerine sahiptir. Rabdoid meningiomlar agresif bir klinik gidişe sahip olup, WHO' ya göre greyd 3'e tekabül ederler (29, 80, 81).

2.3.14. Atipik meningiom

Atipik meningiömlar; artmış hücresellik, belirgin çekirdekcik, belli bir paterni olmayan veya tabakalar benzeri büyüme gösteren, fokal nekroz ve 10 büyük büyütme alanında (x40) dört veya daha fazla mitoz içeren, değişken bulguları olan tümörlerdir. Bunlar greyd-1 meningiomalara göre daha agresif olmaya uygundur ve lokal olarak nüks ederler. Ayrıca bu tümörlerde standart olarak kromozom 22 hasarının bulunması da agresivitenin önceden tahmin edilmesine yardımcı olabilir (39, 82).

Meningiömlarda, malignenside olduğu gibi, biyolojik olarak atipinin anlamı 2000 yılı WHO sınıflandırmasında açıklanmıştır. Her ne kadar önceki WHO sınıflandırması histolojik olarak anaplastik meningiömlar iyi tanımlanmış ise de, atipik meningiom teşhisi için sabit olmayan kriterler ileri sürülmüştür. Sonuç olarak değişken atipi, mitotik aktivite ve fokal nekroz ve beyin invazyonu sıklıkla malignite kriterleri olarak adlandırılmıştır. Ancak beyin invazyonunun güvenilir bir teşhis parametresi olarak geçerli olduğu ispatlanamamış ve tam bir tanıyı yapılamamıştır (39, 40, 83).

Son 10 yıl içinde, lokal agresif meningiömların alt gruplarının tanınması için benign ve anaplastik meningiom arasında bir tanımlayıcı katogeri ihtiyacına odaklanılmıştır. Bazı tümörler lokal nüks anlamlı bir eğilimi ifade eden klinik parametrelere uygunluk göstermiştir. Yüksek oranda nüks eden ve “atipik meningiom” olarak adlandırılanlar geçmişe dönük olarak çalışılmış, bu çalışmalar sonucunda etkili olan bazı parametreler bulunmuştur. Örneğin hücresel artış, artmış mitotik aktivite, artmış nükleus-sitoplazma oranı, nükleer atipi, nükleoler belirginlik, zonal nekroz ve kesintisiz tabakalar halinde büyüme paterni sayılabilir. Bununla beraber meningiömların biyolojik davranışlarının makroskopi, lokalizasyon, multifokalite ve rezeksiyonun boyutu gibi operatif özellikler tarafından etkilenmesi, histolojik olarak atipinin klinik önemini vakadan vakaya değiştirir. Perry ve arkadaşlarının geniş bir seri çalışması total olarak çıkarılmış tümörlerin makroskopileri üzerinde odaklanmıştır. Onlar her 10 büyük büyütme

alanında (x40) dört veya daha fazla mitoz veya artmış hücresellik, tabakalanma gösteren büyüme paterni, küçük hücrelerin varlığı, belirgin nükleol ve nekroz olmak üzere beş kriter belirlemiştir. Bu kriterlerden üçünün nükse eğilimi bildirmesi bakımından yeterli olduğunu, başka bir ifade ile atipik meningiom adlandırmasını hakettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar sonraki çalışmasında, beyin invazyonunun atipi ile aynı öneme sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Diğer yandan malign davranış, 10 büyük büyütme alanında (x40) 20 veya daha fazla mitoz bulgusuna tekabül etmektedir (5, 6, 84).

2.3.15. Anaplastik (malign) meningiom

Anaplastik tümörlerde malign sitolojik bulgular, yüksek mitotik indeks ve kolayca bulunabilen nekroz odakları görülür. Düşük greydli meningiomlarda yaygın görülen dural invazyona karşın malign meningiomlarda beyin parankimine veya tümör içindeki küçük kan damarlarına invazyon mevcuttur. Malign hücrelerin piamateri aşındırarak beyine invazyon yapması pürüzlü bir görünüm meydana getirir. Bu bulgu malignensiyi teyit eden en önemli kriterdir. Bununla birlikte çoğu zaman cerrahi spesmenlerde gösterilemez. Proliferasyon işaretleyicilerinden MIB-1 labelling göstergesi malign meningiomların çoğunda yüksektir (5, 29, 85, 86).

Meningiomlar malign davranışını kan yolu ile uzak metastaz yaparak da yansıtabilir. Malign meningiomların birkaçı nadiren serobrospinal sıvı aracılığı ile akciğer, abdomen veya kemik metastazı yapabilir. Anaplastik meningiomlar, anaplastik gliomlar, glioblastomlar, özellikle meniksleri invaze eden ve GFAP boyanması tartışmalı olan yüksek gradeli gliomlardan ayırt edilemeyebilir. Beyin invazyonu gliomlara göre daha keskin sınırlıdır. Ayrıca damarlar boyunca yoğunlaşması ve gliotik parankim boyunca adalar oluşturması ayırt edici bir özelliktir (23, 24, 29).

2.4. İmmünohistokimyasal ve Elektron Mikroskopik Özellikler

Meningiomlar, normal meningotelyumun immüntipini ve elektron mikroskopik yapısını açık bir şekilde ortaya koyarlar. Meningiomların saptanmasındaki başlıca immünohistokimyasal ayıraç EMA'dır. Bu tipik olarak iyi diferansiye meningotelyal hücrelerin yüzeyinde boyanma göstermektedir. Fakat fibröz ve clear cell meningiomlar gibi bazı meningiomlarda sınırlı pozitiflik veya negatif sonuç gösterebilir. Meningiomlar vimentin ile genel olarak kuvvetli pozitif boyanırlar. Koroid meningiomlar da sitokeratin ve EMA reaktivitesi gösterir. Meningiomların bir grubu genellikle S-100 ile hafiften orta dereceye kadar değişen şiddette pozitiflik gösterir. Fakat schwannomlarda görülen diffüz kuvvetli boyanma görülmez. İlginç olarak fibröz tümörlerin çoğu S-100 proteini ile sık olarak ve kuvvetli boyanma görülür. Çoğu örneklerde elektron mikroskopisi meningiomların teşhisinde zayıf bir rol oynar. Bununla birlikte meningiomların morfolojik değişimlerinin gözlenmesinde ve merkezi sinir sistemi dışındaki nadir görülen farklı lokalizasyonları hakkında fikir edinilmesinde yardımcıdır. Yaygın görülen elektron mikroskopik bulgular, çeşitli sayıda sitoplazmik intermediet filamentler (vimentin), hücrel interdigitasyonlar ve hücreler arası iyi şekillenmiş desmozomal bağlantılardır. Bu bağlantılar hücreler arası kollojen yoluyla hücrelerin ayrılması nedeni ile fibröz meningiomlarda farkedilemez (44, 87, 88).

2.5. Sito/Moleküler Genetik Özellikler

Meningiomların oluşmasında parçalardan biri olan 22. kromozomdaki mutasyonların önemi ilk defa yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmıştır. Sporadik ve kalıtsal meningiomlarda monozomi 22'nin sık meydana gelmesi şimdi daha iyi bir şekilde tespit edilmiştir. Moleküler değişiklikleri ortaya çıkarmak için sonradan yapılan çalışmalar çeşitli genetik değişiklikleri ortaya çıkardı. Örneğin 22. kromozomun tümör oluşumunda rolü olduğu görüldü. 22.kromozom üzerinde (22q12.2) nörofibromatozis tip2 de schwannomun biçimlenmesi için bir tümör supresör gen merkezi olan NF2 geninin meningiomların şekillenmesinde de

merkezi bir rolü olduğu inanılmaktadır. Meningiomların varyantları tarafından eksprese edilen gen mutasyonlarının tiplerindeki farklılıklar çalışılmıştır. Fibröz ve transisyonel meningiomlar NF2 lokusunda mutasyonların artmış frekansı ile (%70) ilişkilidir. Oysa meningotelyomatöz meningiomlar bu lokusta anlamlı derecede daha düşük frekansta (%25) mutasyon ekspresyonu vardır. Kordoid meningiomların dengeli olmayan translokasyona sahip olduğu gösterilmiştir ki tek bir kordoid varyant olabileceği söylenmiştir (89-92).

2.6. Meningiomlarda Tedavi ve Prognoz

Tümörün çıkarılan boyutu açık bir şekilde nüks oranını etkiler. Mayo kliniğindeki deneyimler sonucunda 10 yıl içinde total olarak çıkarılmış tümörler için %25, subtotal olarak çıkarılmış lezyonlar için %61 oranında nüks oranı gösterilmiştir. Meningiomların çoğu (%80) makroskopik olarak total çıkarılabilir. Bundan dolayı cerrahi primer tedavi yöntemidir. Serabral konveksitelerdeki ve intraspinal kompartımandaki tümörler sıklıkla total olarak çıkarılır. Aksine orbita, kafa tabanı, en plaque lezyonlar ve büyük damarları tutan tümörleri çıkarmak daha problemli olup bunları diğerlerine göre büyüme paterni ve nüks oranı hakkında genel bir fikir vermek zordur. Cerrahi ve/veya radyoterapi veya her iki yöntemde nüks eden meningiomların tedavisinde etkilidir. Wilson, parasellar ve posterior fossa gibi bölgelerde yerleşen meningiomlar için nörolojik hasara neden olabildiği için radikal cerrahi yerine uygun radyoterapi ile izlemiş ve tümörün konservatif olarak kaldırılmasını daha uygun bir seçenek olduğunu önermiştir (93, 94).

Önceden yapılan seri bir çalışmanın sonuçları, benign meningiomlar için makroskopik olarak total rezeksiyondan sonra izlenen 5 yıl içindeki nüks oranı yaklaşık olarak %7-20, atipik tümörlerde %29-40, anaplastik (malign meningiom) için %50-78 olduğunu göstermektedir (6, 84, 85, 95).

DNA tipleme ve S-fazının yüzdesinin tespiti için akım sitometri yönteminin kullanılması ve aynı zamanda proliferasyon markırları için immünohistokimyasal

yöntemlerin kullanılması atipik ve malign meningiomların tipinin ayırt edilmesinde bazı değerlerin olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ploidi biyolojik davranışın göreceli olarak sensitiv olmayan bir belirteci iken, S-fazı yüzdesinin hesaplanması sıklıkla nüks frekansı ile korelasyon yapar (96).

Proliferasyon markırları da tümör nüks oranı ile korelasyon gösterir. Daha önceleri bromodeoxyuridine (BrdU), günümüzde ise Ki-67 ve PCNA immünohistokimyasal işaretleyicileri kullanılmaktadır. Ki-67 işaretlenme indeksi özellikle atipik ve malign meningiomlarda aynı sonuçlar çıkmaktadır. PCNA ise Ki-67 ve BrdU işaretlemesine göre mitotik aktivite ve tümörün greydi ile daha az korelasyon gösterir. Genel deneyimler sonucunda Ki-67 işaretleyicinin %5-10'dan daha fazlasını nüks ile ilişkili olduğunu ifade etmektedir. Malign meningiomlarda proliferasyon markırlarının prognostik yararı daha az bellidir. Her ne kadar çoğu kez %1'den fazla BrdU işaretleyici gösterilsede, %5'den daha büyük işaretlenmiş tümörlere agresif davranış daha sıklıkla eşlik etmektedir. Bununla birlikte Ki-67 işaretleyicisi, tipik ve atipik meningiom vakalarında artarsa da, anaplastik ve daha sıradan meningiomlar arasında bir hayli örtüşme gözlenmiştir. Sıradan meningiomlarda da Ki-67 belirtecinin %5'lere kadar yükselebileceği belirtilmiştir (97-102).

Meningiomlarda sıklıkla östrojen reseptörleri eksiktir. Fakat progesteron reseptörleri yalnızca normal meninkslerde düşük düzeylerde bulunur ve yüksek miktarda bulunması anlamlıdır. Östrojen reseptör düzeyi değişken ve genellikle saptanamaz iken, progesteron reseptör düzeyi meningiomların çoğunda %50-88 saptanmaktadır. Progesteron reseptör eksikliğinin, tümörün boyutunun büyüklüğü, atipi ve anaplaziye eşlik edebileceği söylenmiştir. Bu yüzden progesteron fonksiyonel olarak meningiomların büyümesinde önemli bir rol oynayabilir (103-108).

3. MATERYAL VE METOD

Anabilim dalımız laboratuvarında 1997-2002 yılları arasında tanı alan 55 meningiom olgusu çalışmamızın materyalini oluşturmaktadır. Klinik bilgi için patoloji istek belgesinde kayıtlı bilgilere, bilginin yetersiz olduğu vakalarda hasta dosyalarına başvurulmuştur.

Olgulara ait hematoksilen eozin (HE) boyalı preparatlar WHO 2000 sınıflamasına göre (40) yeniden değerlendirilip sınıflandırıldı. Seçilmiş parafin bloklardan elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitler HistoGrip (Zymed) uygulanmış lamlara alındı. Deparafinizasyon işlemi sonrası antijen açığa çıkarmak için kesitler sitrat buffer (pH 6) içinde kaynatıldı. Streptavidin-biotin metodu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; Vimentin (Novocastra, cod:802603, Newcastle, UK, prediluted), EMA (Novocastra, cod:801403 Newcastle, UK, prediluted), Progesteron reseptörü (Dako, cod:06109, USA, prediluted), Ki-67 (MM1,Cod:801704, prediluted) ve PCNA (Dako, PC10, Cod:N1529, USA, prediluted) primer antikoları, kromojen olarak da aminoethyl carbozole chromogen (AEC) kullanıldı. Zıt boya için Mayer's hematoksilen, lam kapatmada maunting medium (Zymed) kullanıldı. Kesitler Olympus BX50 ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Benign, atipik ve malign olmak üzere toplam 55 meningiom olgusunun Ki-67 ve PCNA ekspresyonu yansira meningiomlarda yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılan işaretleyicilerden EMA, Vimentin ve PR durumu değerlendirmesi yapıldı.

PCNA ve Ki-67 skorlamasında; rastgele seçilmiş tümör alanlarında, endotelial hücreler gibi neoplastik olmayan hücreler hariç tutulmak kaydı ile, her örnekte beş değişik büyük büyütme (x40) alanında pozitif boyanan hücre sayısının toplam hücre sayısına oranı işaretlenme indeksi (Labelling index: LI)

olarak saptandı. Yalnızca tartışılmaz derecede boyanmış nükleuslar pozitif olarak kabul edildi.

Tümörlerde progesteron reseptör boyanması < %10 ise negatif, %10-50 ise +, %51-80 ise ++, > %80 ise +++, boyanma yoğunluğu ise 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: kuvvetli şeklinde değerlendirildi (107).

3.1. İstatiksel Analiz

Ölçümlerde elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. İncelenen değişkenlerin normal dağılıma uyanları parametrik testlerle, uymayanları nonparametrik testlerle değerlendirildi. Sonuçlar ölçümsel değerler yönünden Kroskal-Wallis Waryans Analizi ile 3 grupta karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırmalarda (Post-hoc) Mann-Whitney U testi uygulandı. Ki-67 ve PCNA arasında ilişki Spearmans R korelasyon testi ile değerlendirildi. Veriler aritmetik ortalama \pm standart hata (min-max) ile sunuldu. Anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Ellibeş meningiom olgusunun % 66'sı (n=36) kadınlarda, % 34'ü (n=19) erkeklerdedir. Olgularda en küçük yaş 10, en büyük yaş 82 olup, ortalama yaş 55.6' dır. Erkeklerde ortalama yaş 52.2, kadınlarda ortalama yaş 56.4'dür. Olgularımızın %89'u intrakraniyal, % 11'i ise spinal yerleşim göstermektedir. Meningiomların yerleşimlerine göre dağılımı Tablo 1'de, histolojik tiplerine göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Olguların yerleşim bölgelerine göre dağılımı

YERLEŞİM	OLGU SAYISI	(%)
KONVEKSİTE	28	% 50.9
PARASAGİTTAL	7	% 12.8
SPİNAL KANAL	6	% 10.9
SUPRASELLAR	4	% 7.3
SFENOİDAL	4	% 7.3
TENTORİUM	3	% 5.4
OLFAKTUVAR	3	% 5.4
TOPLAM	55	100

Tablo 2: Olguların histolojik tiplere göre dağılımı

<u>HİSTOLOJİK TİP</u>	<u>OLGU SAYISI</u>	<u>(%)</u>
MENİNGOTELYOMATÖZ	23	42
TRANSİSYONEL	11	20
FİBROBLASTİK	7	12.8
PSAMMOMATÖZ	3	5.4
ANJİYOMATÖZ	3	5.4
ATİPİK	4	7.2
<u>ANAPLASTİK (MALİGN)</u>	<u>4</u>	<u>7.2</u>
<u>TOPLAM</u>	<u>55</u>	<u>100</u>

Histopatolojik incelemede, 23(%42) olguda izlenen meningotelyomatöz meningiomda poligonal, sitoplazma sınırlarının iyi seçilemediği yuvarlak nükleuslu şişkin meningotelyal hücreler tabakalar halinde dağılım göstermektedir (Resim 1). 11(%20) olguda izlenen transisyonel meningiomda hücrelerin girdap yapıları oluşturduğu, periferde ise hücrelerin genellikle uzadığı ve fibroblastlara benzer görünüm kazandığı görülmektedir. Yedi (%12.8) olguda izlenen fibroblastik meningiomda dar, iğsi hücrelerin birbirini demetler halinde kestiği görüldü (Resim 2). Üç (%5.4) olguda izlenen psammomatöz tipte girdap yapıları içinde psammom cisimcikleri izlenmektedir (Resim 3). Üç (%5.4) olguda izlenen anjiomatöz tipte belirgin vasküler ağ ve vasküler boşluklar arasında küçük meningotelyal hücreler seçilmektedir. Dört (%7.2) olguda izlenen atipik meningiomda, histolojik olarak malignite kriterlerinin tümünü içermeyen, girdap oluşumunun zayıf olduğu pleomorfik meningotelyal hücreler, mitoz ve palizatik nekroz izlenmektedir (Resim 4, Resim 5). Dört (%7.2) olguda izlenen malign meningiomda, histolojik olarak meningiom için tipik olan görünümünden anaplastik neoplazma geçiş gösteren berrak hücre değişiklikleri izlenmektedir (Resim 6).

Bu olgularda hücrel pleomorfizm, disorganizasyon, mitoz, yaygın nekroz ve glial doku invazyonu izlenmektedir (Resim 7, Resim 8).

Histolojik tiplere göre, Ki-67, PCNA, PR, Vimentin ve EMA sonuçları Tablo 3’de özetlenmiştir. Histolojik olarak atipik ve malign meningiomlarda proliferasyon oranları Ki-67 için %1.7 - %12.4, PCNA için %3.1 - %23.8 arasında değişmektedir. Ayrıca histolojik olarak malignite bulguları içermeyen iki meningotelyomatöz meningiom olgusunun %11,6 ve %14.4 gibi yüksek PCNA proliferasyon oranları dikkat çekmektedir. Proliferasyon oranı yüksek olmayan benign histolojik gruplarda PCNA ve Ki-67 ile proliferen hücrelerde homojen olarak dağılmayan seyrek bir boyanma paterni izlendi (Resim-12, Resim 14). Proliferasyon oranının artış gösterdiği atipik ve malign olgularda PCNA ve Ki-67 ile diffüz bir boyanma paterni gözlemlendi (Resim 13).

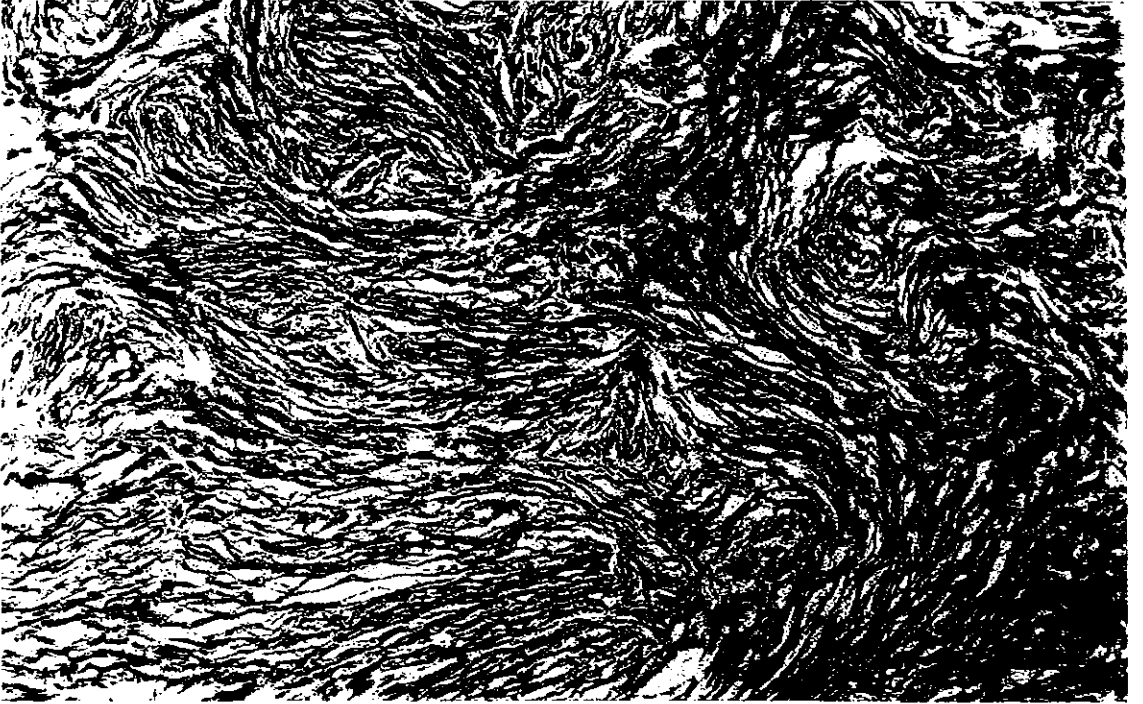
Tablo 3. Histolojik tip, yerleşim ve yaş/cinslere göre, Ki-67, PCNA, PR, vimentin ve EMA sonuçları

Patoloji prot. No:	Histolojik tip	Yerleşim Yeri	Yaş/Cins	Vimentin	EMA	Progest.	Ki67 (%)	PCNA (%)
498/97	Meningotelyal	Sfenoid kanat	36/E	+	+	+	0.1	0.4
3922/97	Meningotelyal	Olfaktor oluk	70/K	+	+	++	0.9	1.8
4127/97	Meningotelyal	Spinal kanal	65/E	+	+	+	0.9	1.1
2739/98	Meningotelyal	Sfenoid kanat	48/K	+	+	+	4.4	5.5
3431/98	Meningotelyal	Temporal lob	65/E	+	+	-	0.6	4.7
613/99	Meningotelyal	Clinoid üzeri	34/K	+	+	+	1.1	0.9
3425/99	Meningotelyal	Frontoparyetal	55/K	-	+	+	1.2	1.4
2802/99	Meningotelyal	Olfaktor oluk	56/K	+	+	+	0.6	14.4
2180/99	Meningotelyal	Frontal lob	55/K	+	+	+++	1.3	2.7
3967/99	Meningotelyal	Temporal lob	29/K	+	+	+	0.6	1.1
1383/00	Meningotelyal	Spinal kanal	70/K	+	+	+	0.9	2.2
3639/00	Meningotelyal	Paryetooksipital	63/K	+	+	+	0	1.06
4968/00	Meningotelyal	Olfaktor oluk	51/E	+	+	+	0.3	0.5
1396/01	Meningotelyal	Spinal kanal	70/K	+	+	-	0	1.5
2603/01	Meningotelyal	Serebellarhemisfer	59/K	+	+	+	0.8	2.3
2741/01	Meningotelyal	Frontal lob	60/K	+	+	+	0	1.4
2945/01	Meningotelyal	Frontoparyetal	45/K	+	+	-	1.3	4.5
946/01	Meningotelyal	Sfenoid kanat	66/K	+	+	+	0.3	2.5
3048/01	Meningotelyal	Frontal lob	60/K	+	+	++	0.5	2.8
1568/02	Meningotelyal	Sagittal sinüs	54/K	+	+	++	0.6	11.6
1428/02	Meningotelyal	Frontal lob	82/K	+	+	++	3.3	1.7
498/02	Meningotelyal	Frontal lob	40/E	+	+	-	2	4.1
105/02	Meningotelyal	Slyvian sulkus	61/K	+	+	+	0.2	2.8

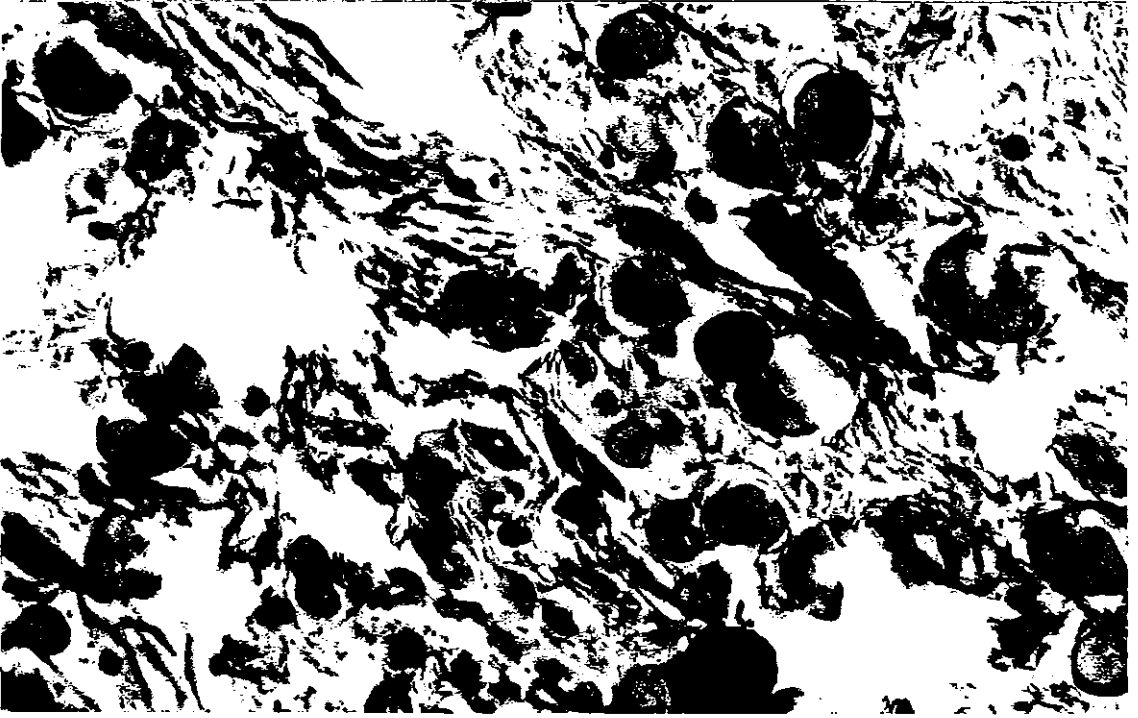
Patoloji prot. No:	Histolojik tip	Yerleşim Yeri	Yaş/Cins	Vimentin	EMA	Progesteron	Ki67 (%)	PCNA (%)
1649/97	Fibroblastik	Konveksite	58/K	+	+	-	0.4	1.9
1684/97	Fibroblastik	Konveksite	50/K	+	+	-	0.4	0.5
1859/97	Fibroblastik	Sereballarhemisfer	58/K	+	+	-	0.1	0.8
4539/97	Fibroblastik	Oksipital lob	45/K	+	+	-	0.3	1.2
542/98	Fibroblastik	Falks	70/E	+	+	+	0.5	2.1
3313/98	Fibroblastik	Paryetal lob	65/K	-	-	-	1.1	1.8
3090/98	Fibroblastik	Frontoparyetal	40/K	+	+	+	1	1.6
78/97	Transisyonel	Sfenoid kanat	71/K	+	-	-	1.2	1.05
624/97	Transisyonel	Posterior fossa	36/K	+	+	-	0.6	2.08
1452/98	Transisyonel	Frontal lob	70/E	+	+	+	1.2	1.2
2506/98	Transisyonel	Pineal gland	70/E	+	+	-	1	1.7
4545/98	Transisyonel	Spinal kanal	60/K	+	+	-	0.8	0.6
2816/99	Transisyonel	Paryetal lob	60/E	+	+	+	1.2	1.9
5470/99	Transisyonel	Posterior fossa	50/E	+	+	+++	1.02	5.1
3590/99	Transisyonel	Paryetal lob	55/K	+	+	++	0.9	1.1
4487/99	Transisyonel	Temporoparyetal	59/K	+	+	+	0.4	0.2
1834/01	Transisyonel	Temporal lob	60/E	+	+	+	0.2	1.2
2952/01	Transisyonel	Paryetal lob	60/K	-	+	-	0.1	0.4
4039/97	Psammomatöz	Spinal kanal	56/K	+	+	+	0.2	0.4
4608/00	Psammomatöz	Paryetal lob	79/K	+	+	+	0.7	1
106/02	Psammomatöz	Spinal kanal	50/K	+	+	-	0.8	0.7
2085/99	Anjiomatöz	Olfaktor oluk	55/K	+	+	+	0.3	0
4290/00	Anjiomatöz	Paryetal lob	42/E	-	-	+	0.7	1.1
2294/02	Anjiomatöz	Sfenoid kanat	52/K	+	-	-	0.2	1.9
3031/00	Atipik	Paryetal lob	65/K	+	+	+	4.1	4.2
2001/02	Atipik	Kranial fossa	60/E	+	+	-	7	7.3
3946/02	Atipik	İntrakranial	10/E	+	+	-	3.2	3.4
4034/02	Atipik	Sfenoid kanat	69/E	-	-	-	2.4	3.1
1109/97	Malign	Paryetal lob	50/K	+	+		3.2	8.4
1298/97	Malign	Oksipital lob	40/E	+	+	+	1.7	23.8
2197/02	Malign	Posterior fossa	70/E	+	-	-	2.4	5.7
1611/99	Malign	Temporal lob	64/E	+	+	+	12.4	15.1



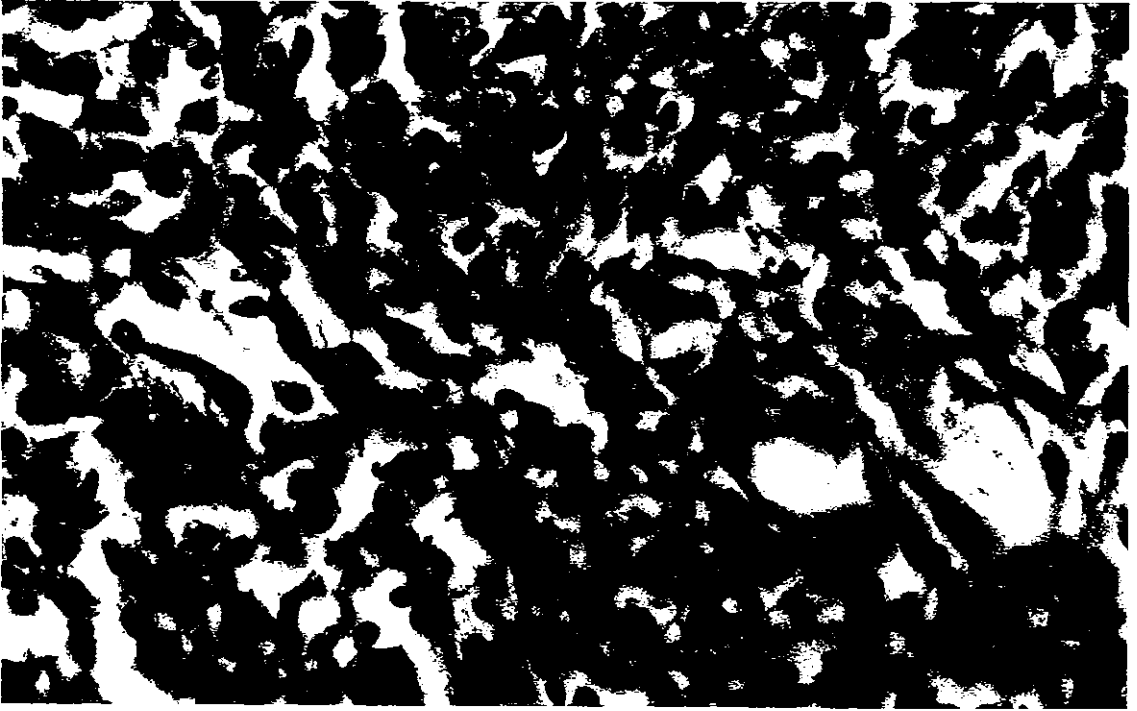
Resim-1: Meningotelyal meningiom. Sitoplazma sınırları iyi seçilemeyen, yuvarlak nükleuslu, şişkin meningotelyal hücre yuvaları (B.3639/00, H&Ex200).



Resim-2: Fibroblastik meningiom. Girdaplar oluşturan iğsel hücreler (B.3090/98, H&Ex100).



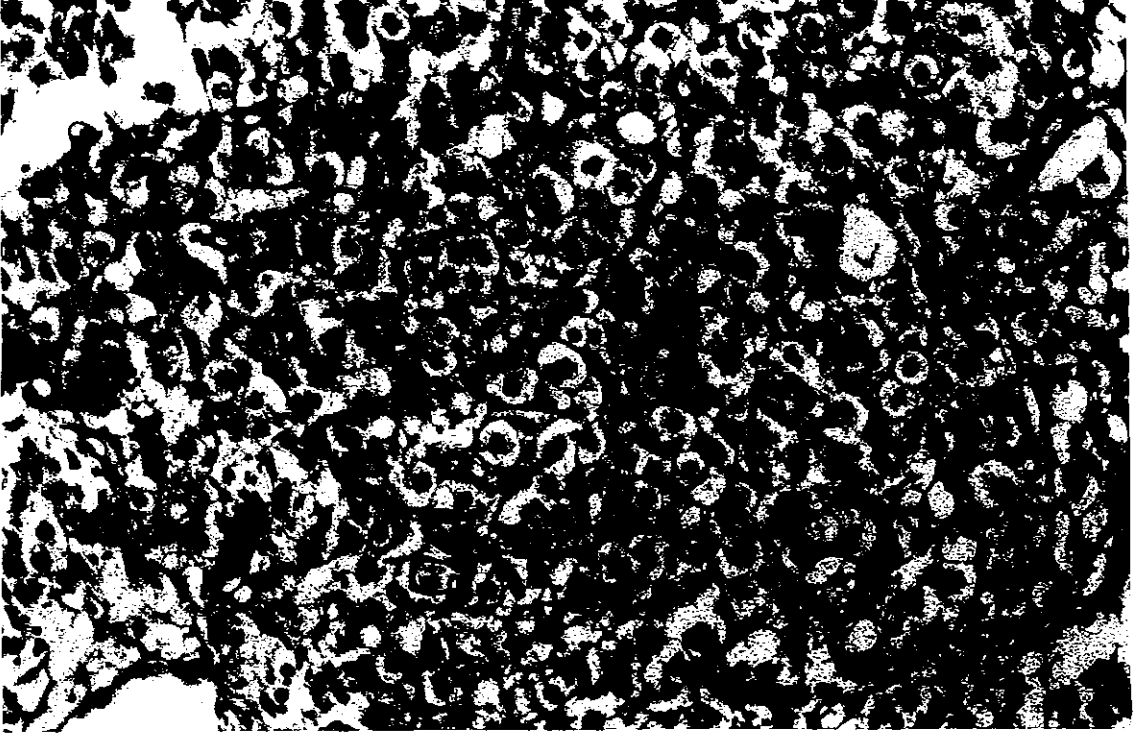
Resim 3: Psammomatöz meningiom. Yoğun konsantrik psammom cisimcikleri
(B.4608/00, H&Ex100)



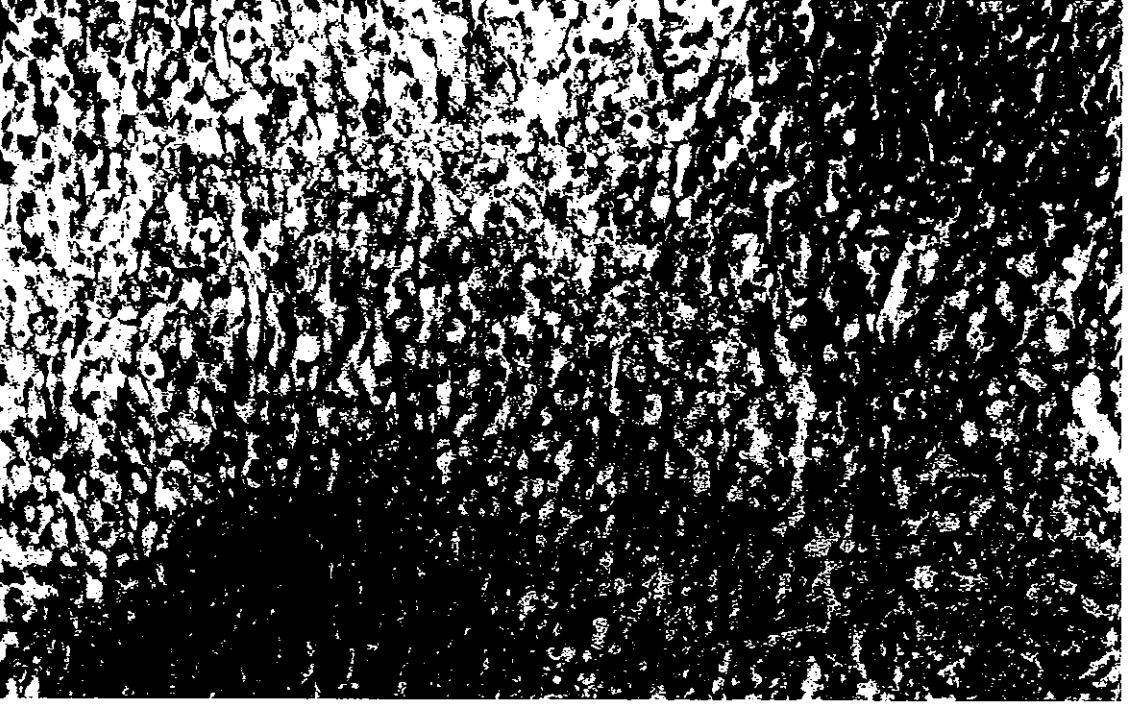
Resim 4: Atipik meningiom. Hüresel atipi ve mitoz (B.2001/02, H&Ex400).



Resim 5: Atipik meningiomda fokal nekroz (B.2001/02, H&Ex200).



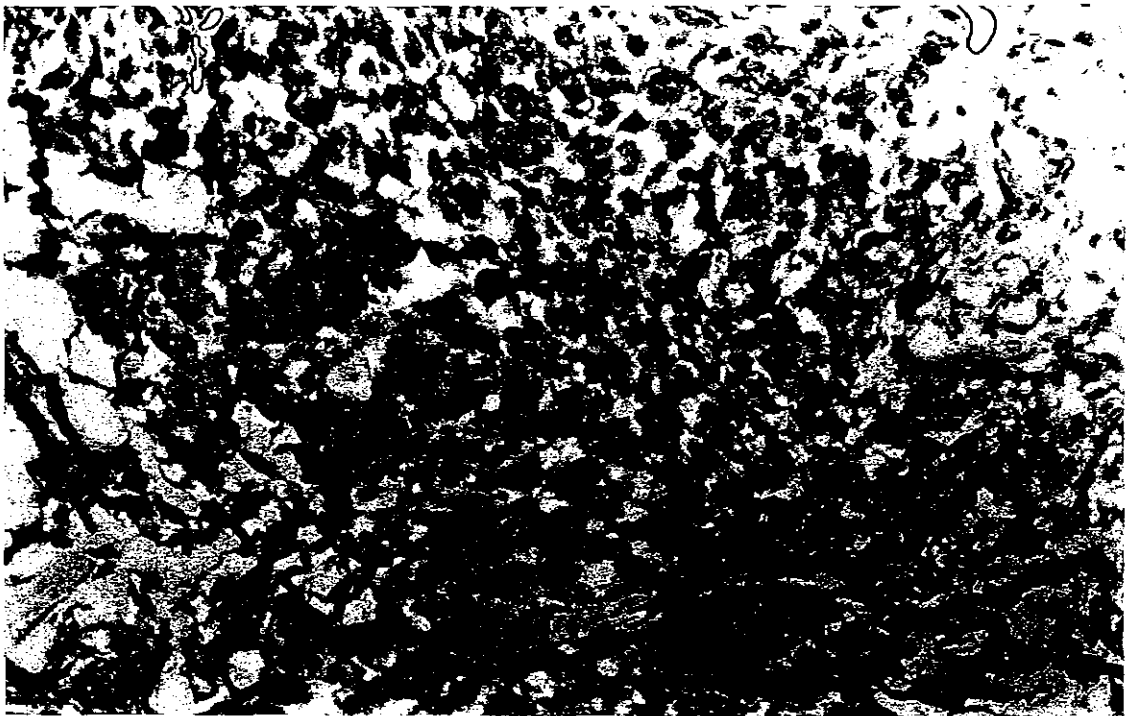
Resim 6: Malign meningiom. Berrak hücre değişiklikleri gösteren pleomorfik meningotelyal hücreler izlenmektedir (B.1611/99, H&Ex200).



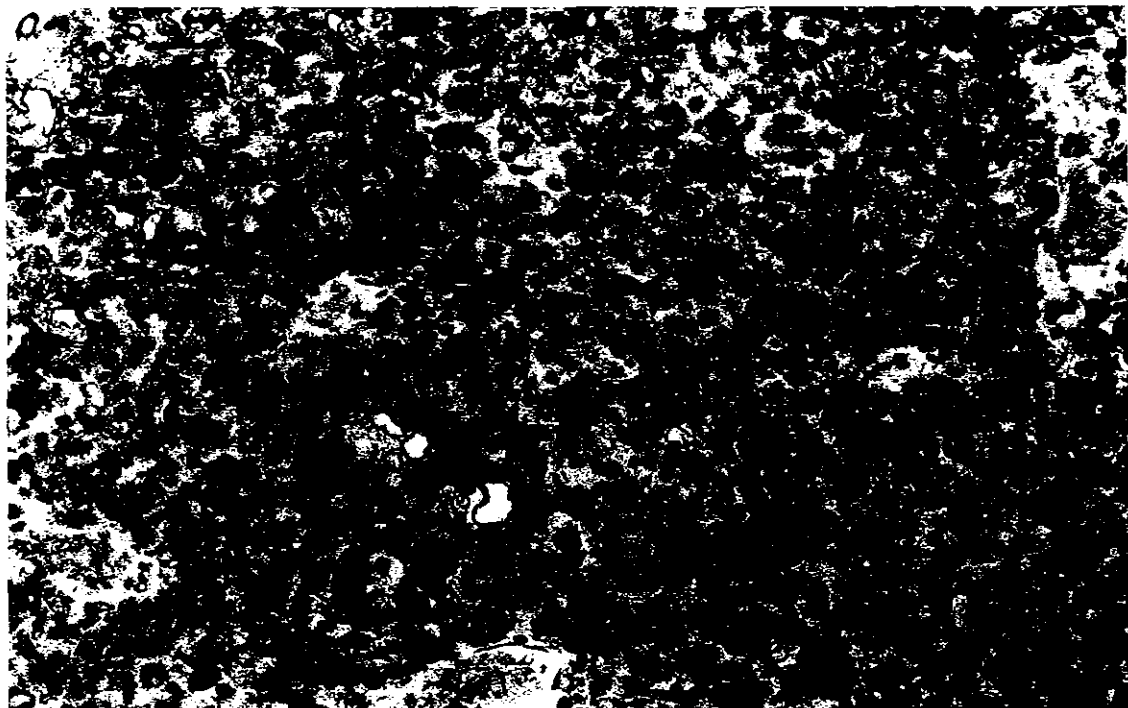
Resim 7: Malign meningioma da yaygın nekroz (B.2197/02, H&Ex200).



Resim 8: Malign meningioma. Anaplastik meningotelyal hücrelerin glial doku invazyonu (B.2197/02, H&Ex100).



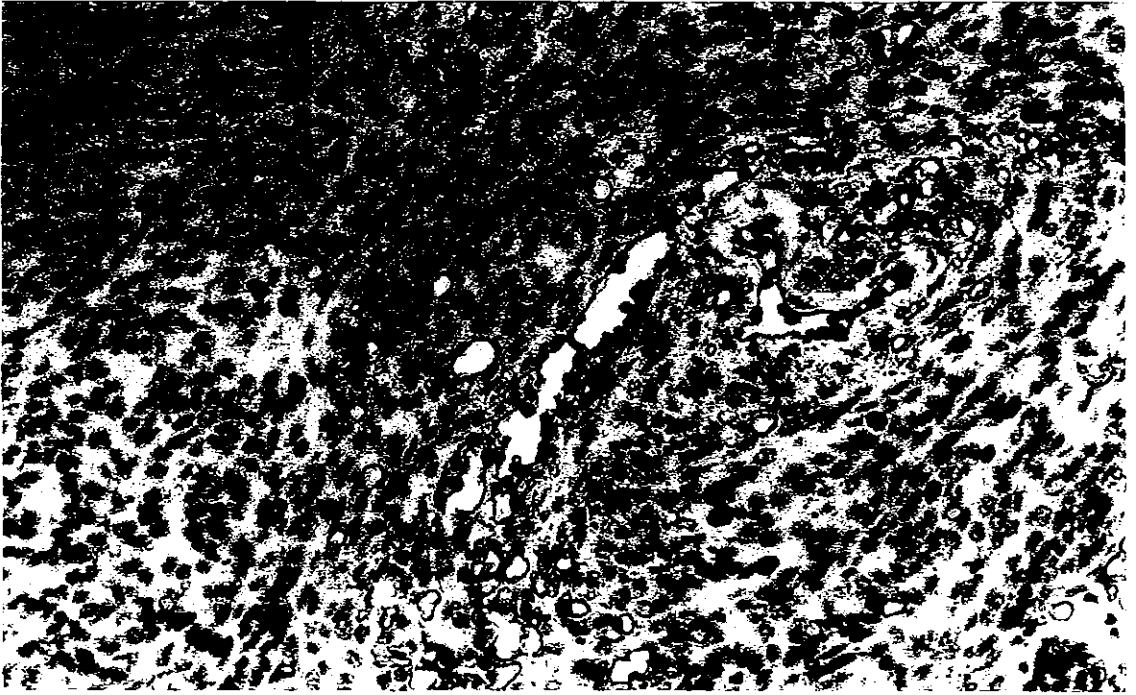
Resim 9: Meningotelyal meningioma da vimentin pozitifliği (B.2802/99, immunperoksidaz X 200).



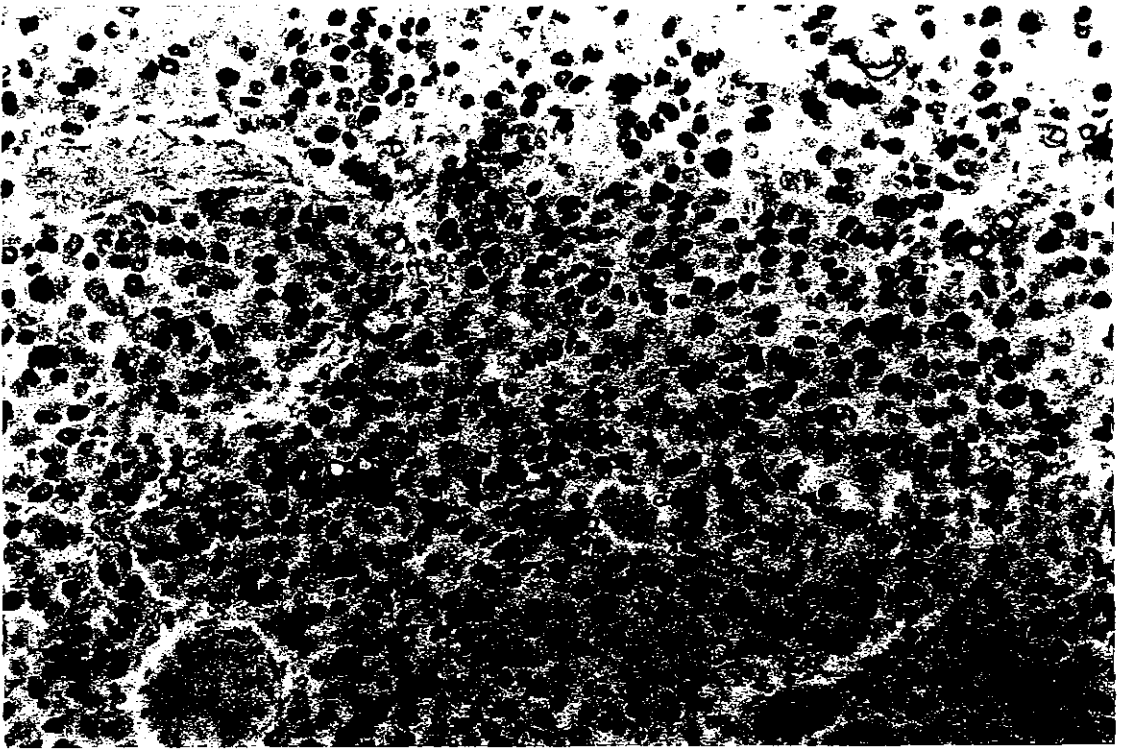
Resim 10: Malign meningioma da EMA pozitifliği (B.1298/97, immunperoksidaz X 200).



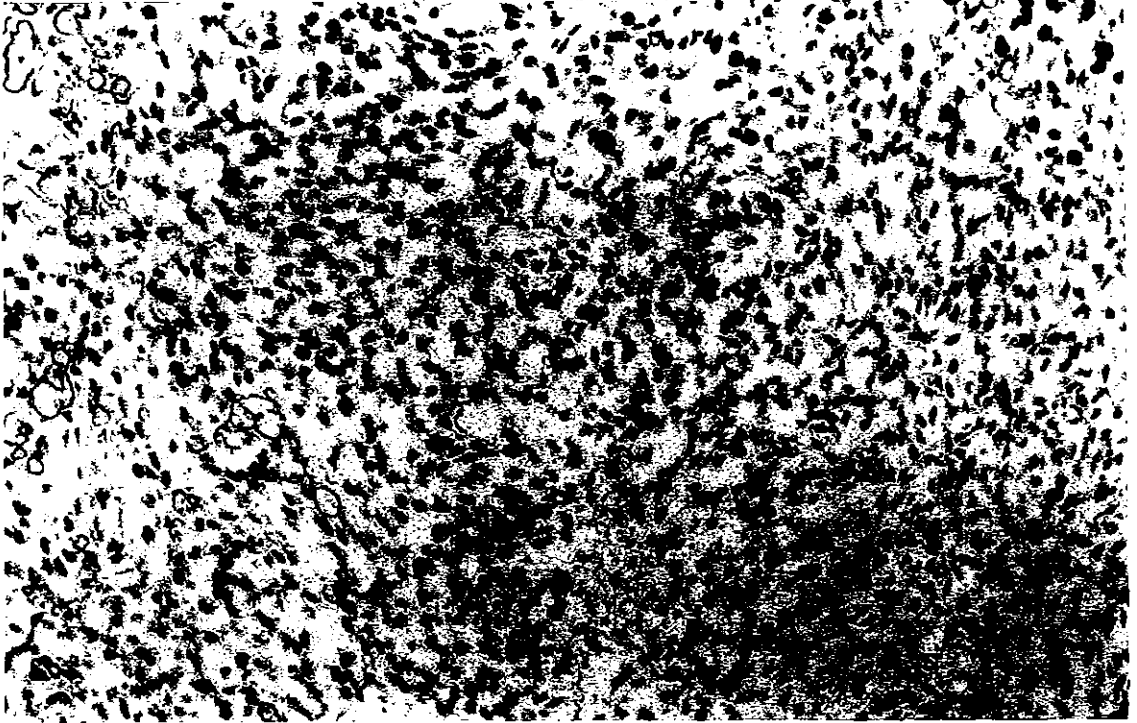
Resim 11: Meningotelyal meningiomda progesteron reseptörü ile nükleer boyanma
(B.613/99, immunperoksidaz X 200).



Resim 12: Meningotelyal meningiomda Ki-67 ile nükleer boyanma
(B.498/02, immunperoksidaz X 200).



Resim 13: Malign meningioma da PCNA ile yoğun nükleer boyanma (B.1298/97, İmmunperoksidaz X 200).



Resim 14: Meningotelyal meningioma da PCNA ile seyrek nükleer boyanma (B.2739/98, immunperoksidaz X 200).

Tablo 4. Benign, Atipik ve Malign Meningiom Gruplarının Karşılaştırılması

	Benign Grup	Atipik Grup	Malign Grup
Yaş dağılımı	(29-82)	(9-65)	(40-70)
Ortalama+S. S	56,7 ±11,71	48.5±26.44	56±13.56
Cinsiyet (E/K)	12/35	1/3	3/1
PCNA dağılımı	(0.2-14.4)	(3.1-7.3)	(5.7-23.8)
Ortalama+S.H	2.28 + 0.39	4.5+ 0.96	13.25±4.03
Ki-67 dağılımı	(0.1-4.4)	(2.4-7)	(1.7-12.4)
Ortalama+S. H	0.85 ± 0.12	4.2±1.0	4.93 ±2.51

PCNA işaretleyici indeksi dağılımı benign grupta % 0.2-%14.4, atipik grupta %3.1 - %7.3, malign grupta % 5.7 - %23.8 bulundu. Benign grupta bir vakada boyanma yoktu (Tablo 3).

Ki-67 işaretleyici indeksi dağılımı benign grupta %0.1-%4.4, atipik grupta %2.4-%7 ve malign grupta % 1.7- %12.4 bulundu. Benign grupta dört vakada boyanma yoktu (Tablo 3).

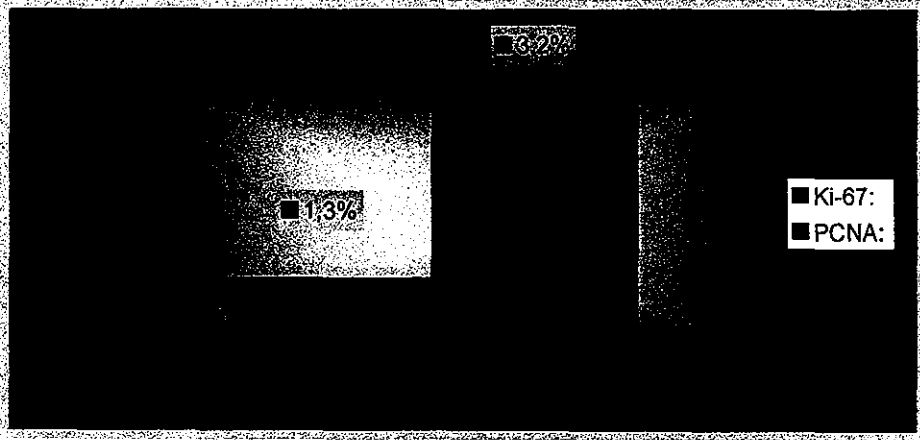
PCNA işaretleyici indeksi ortalaması benign grupta (% 2.28 ±% 0.39, ortalama değerler± standart hata), atipik grupta (%4.5 ± %0.96, ortalama değerler ± standart hata) ve malign grupta (%13.25 ± % 4.03, ortalama değerler ± standart hata) karşılaştırıldı ve PCNA işaretleyici indeksi bakımından anlamlı bulundu (P<0.001) (Tablo 4).

Ki-67 işaretleyici indeksi ortalaması benign grupta (%0.85 ± %0.12, ortalama değerler± standart hata), atipik grupta (%4.2 ± %1, ortalama değerler ± standart hata) ve malign grupta (%4.93 ± %2.51, ortalama değerler ± standart hata) karşılaştırıldı ve Ki-67 işaretleyici indeksi bakımından anlamlı bulundu (P<0.001).

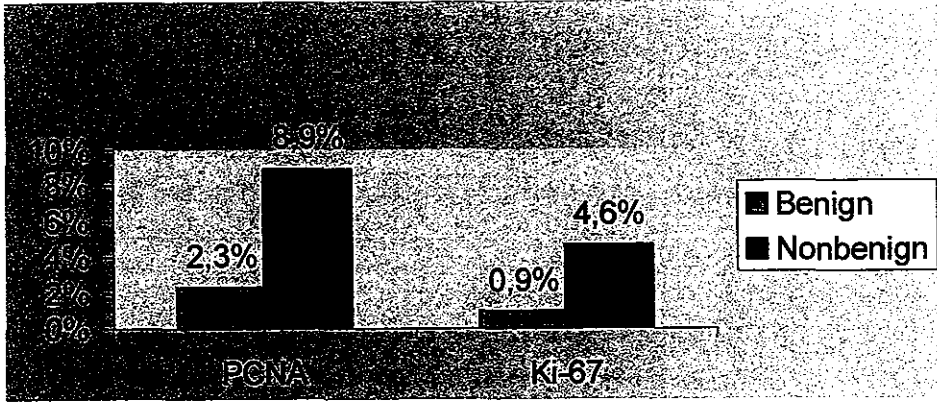
Ki-67 işaretleyici indeksi benign grup ile atipik grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Ki-67 işaretleyici indeksi benign grup ile malign grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($P < 0.05$). PCNA işaretleyici indeksi benign grup ile atipik grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($P < 0.05$). PCNA işaretleyici indeksi benign grup ile malign grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($P < 0.05$) (Tablo 4).

PCNA LI ve Ki-67 LI değerleri arasında tüm gruplarda Sperm R korelasyon testi ile (coefficient of correlation $r = 0.5503$, $P < 0.001$) iyi bir korelasyon mevcuttu (Grafik 1).

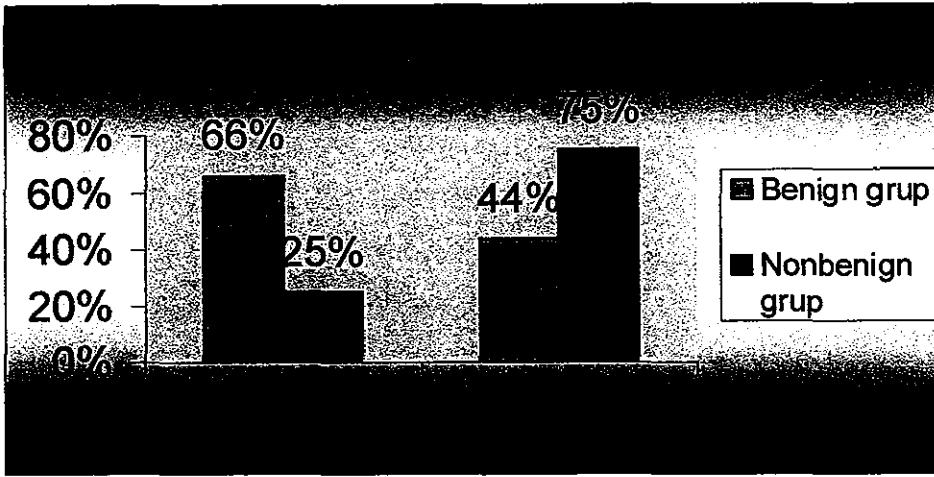
PCNA ve Ki-67 işaretleyicileri ile benign grup ile nonbenign gruplar arasındaki ilişki Grafik 2'de izlenmektedir.



Grafik 1: PCNA ve Ki-67 arasında tüm gruplarda Sperm R korelasyon testi.



Grafik 2: Benign ve non-benign gruplar arasında PCNA ve Ki-67 ilişkisi.



Grafik 3: Benign ve non-benign gruplar arasındaki PR durumu.

Progesteron reseptör (PR) pozitifliği nükleer boyanma şeklindeydi (Resim 11). Sitoplazmik, endotel hücrelerinde veya konnektif dokuda boyanma pozitif kabul edilmedi. Vakaların 32'sinde (%58) PR pozitifliği. Pozitif vakaların %60'ı kadın, %62.5'i erkekti. Benign meningiomların %66'sında atipik ve malign meningiomların %25'inde PR pozitifliği saptandı (Grafik 3) (Tablo 5). Vakaların yalnız iki tanesinde benign grupta %80'nin üzerinde (+++) kuvvetli

boyanma vardı. Diğer tüm vakalarda PR pozitif ve negatif sahalardan oluşan mozaik bir boyanma paterni vardı.

Tablo 5. Tümörlerde cinsiyet ve progesteron reseptör durumu

	Kadın		Erkek		Toplam	
	PR (+)	PR (-)	PR (+)	PR (-)	PR (+)	PR (-)
Benign meningiomalar	22	13	9	3	31	16
Atipik meningiomalar	1	1	0	2	1	3
Malign meningiomalar	0	1	1	2	1	3

PR pozitifliği cinsiyet açısından benign meningiomalar ile non-benign (atipik ve malign) meningiomalar arasında karşılaştırıldığında ölçümsel değer niteliksel olduğundan Fisher's exact Ki-kare testi uygulandı. $P < 0.05$ anlamlı sayıldı. PR pozitifliği benign grup ile nonbenign (atipik ve malign) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P < 0.05$). Erkek cinsiyeti açısından iki grup arasında PR pozitifliği karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu ($P < 0.05$). Aynı şekilde kadın cinsiyeti yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ($P > 0.05$). Erkek ve kadın cinsiyeti benign grupta PR pozitifliği açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ($P > 0.05$).

Vimentin ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada 55 vakanın 50'inde (%91) sitoplazmik pozitif boyanma saptandı (Resim 9). EMA ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada 55 vakanın 48'inde (%89) sitoplazmik pozitif boyanma saptandı (Resim 10).

5.TARTIŞMA

Genel olarak meningiomlarda nüksü tahmin etmede en sık kullanılan kriterler, rezeksiyonun genişliği ve tümörün histolojik tipidir. Simpson greydlemesinde başlangıçtaki cerrahi, nükse etki etmektedir (2,3). Histolojik olarak benign meningiomlar da nüks yapabilirler. Ancak, malign meningiomlar için nüks gelişme oranları, benign meningiomlardan fazladır (4-7). Jaaskelainen ve arkadaşları (6) benign meningiomlar için makroskopik olarak total rezeksiyonu takiben 5 yıl içinde nüks oranının ancak % 3 olduğunu (25 yıl içinde ise %21) rapor etmiştir. Ancak bu oran atipik meningiomlar için %38, anaplastik meningiomlar için %78'dir.Chen ve arkadaşları(4) dökümantasyonunu yaptıkları benign meningiomların 3 yıl içindeki nüks oranını %6 olarak vermektedir. Sonuçta bireysel olarak hastalarda meningiomların davranışları ve nüks riski tek başına histolojik özellikler ile tam olarak tahmin edilemeyeceği açıktır (2-7, 109).

Histolojik parametreler bazı çalışmalarda nüks edebilecek meningiomları önceden tahmin etmede kullanılmıştır. Artmış hücresellik, tabakalanma, nükleer pleomorfizm, artmış mitotik indeks, nekroz ve beyin invazyonu malignensi delili veya progressif davranışı işaret etmektedir. Bununla birlikte bazı yazarlar histolojik kriterlerin prognostik öneminin az olduğunu belirtmişlerdir (18, 110-112).

Meningiomların ölçülen proliferatif aktivitesi de nüksün bir belirteci olarak düşünülmüş ve araştırılmıştır. Daha önceleri nüksü tahmin için, argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) ve bromodeoxyuridine (BrdU) ile işaretli hücrelerin ve mitozların sayılması yolu kullanılmıştır. Miller (113), tümör rezeksiyonundan sonra 5 yıl içinde nüksün en güçlü işareti olarak mitotik indeksi göstermiştir. Diğer taraftan, Jellinger ve Slowik (114) tek başına mitotik figürlerin prognostik bir değer olarak görülemeyeceğini ileri sürmüşlerdir. Çünkü

benign meningiomlarda da mitotik aktivite olabileceği ve dolayısı ile mitotik indeksi nüksün bir belirteci olarak değerlendirmenin doğru olmayacağını düşünmüşlerdir (5,18, 71, 100, 113, 114).

Akım sitometri, histolojik olarak benign ve makroskopik olarak tam çıkarılmış meningiomların nüksünün tahmininde değerli olabilir. Bununla beraber son çalışmalarda, benign meningiomlarda nukleer DNA içeriği ölçümü ile nüks riskini belirlemenin kullanışlı olmadığı ileri sürülmüştür (115, 116).

Proliferasyon markırları PCNA ve Ki-67 tümörlerin proliferatif potansiyelinin araştırılmasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Meningiomların da proliferatif analizi son yıllarda PCNA ve Ki-67 gibi immün işaretleyicilerin kullanımı ile öne çıkmaktadır. Ancak PCNA ve Ki-67 immün işaretleyicileri ile, histolojik olarak benign olup nüks eden meningiomlar arasındaki ilişkiyi açıklayan araştırmalarda sonuçların tartışmalı olduğu gözlenmiştir (8-10).

Nüks potansiyeli olan meningiomlarda, nüks potansiyeli olmayanlara göre, sikluskteki hücre sayısı daha fazladır. Bu durum siklusun G1, S, G2 ve M fazındaki hücrelerin Ki-67 antijen ekspresyonu ile belirlenebilir. Fakat siklusun Go fazındaki hücrelerde Ki-67 yoktur. Bundan dolayı Ki-67, PCNA'ya göre daha çok hücre çekirdeğinde işaretleme yapmaktadır. Ki-67'nin immünhistokimyasal boyanması basit bir yöntem olup proliferen hücreleri kolayca ayırt eder. PCNA ise G1 ve S fazlarında maksimum ekspresyonu yanısıra düşük ekspresyonda G2 fazında belirlenir. M fazında PCNA düzeyi çok düşüktür. Hücrelerin bölünmesi durdurduktan 24-48 saat sonra bile belirlenebilir (9,10,17,18).

Bizim çalışmamızda Ki-67 LI değeri, PCNA LI değerine göre daha düşük bulundu. Bu değerler ilgili kaynaklar ile uyumluluk göstermekteydi (117, 118). Çalışmamızda PCNA pozitifliği Ki-67'ye göre daha zor değerlendirildi. Bu durum ilgili kaynaklarda da Louis ve arkadaşları (119) tarafından belirtilmiştir. Çünkü değişken boyanma paterni nedeniyle hafifce soluk boyanmış nükleuslar değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Diğer ciddi bir problem ise boyanmış hücrelerin, her bölgede aynı kalitede olmamasıydı. Bu nedenle PCNA boyanmasındaki değişkenlikler, Ki-67 ve PCNA LI sonuçlarında uyumsuzluğa

neden olabilir. Schiffer ve arkadaşları (124) PCNA ile oldukça kuvvetli pozitif nükleer boyanmanın S fazı için uygunluk gösterebileceğini ve daha güvenilir bir markır olduğunu ifade etmişlerdir (19, 21, 100, 117-121).

Herhangi bir tümörün PCNA/Ki-67 LI değerlerinin teşhis için anlamlılığı, uç varyasyonlar nedeni ile karmaşıklığa neden olabilir. Diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da bütün gruplarda PCNA LI değerlerinde geniş varyasyonlar elde edilmiştir. Bu varyasyon, metodun uygulanabilirliği için ciddi bir engel teşkil etmektedir. Daha önceki çalışmalarda sayım için en yüksek ve en düşük değerlere sahip alanlar seçilirken, son çalışmalarda bu seçim rastgele yapıldığında diğerine göre daha yüksek sayıda işaretli nükleus elde edilmektedir (18, 101).

Çalışmamızda PCNA ve Ki-67 skorlaması; her örnekte rastlantısal olarak seçilmiş tümör bölgelerinde, beş büyük büyütme (x40) alanında pozitif boyanan hücre sayısı, toplam hücre sayısına bölünüp işaretlenme indeksi yüzdesi elde edilerek gerçekleştirildi. Endotelyal hücreler gibi neoplastik olmayan hücreler bu sayıya dahil edilmedi. Yalnızca tartışılmaz derecede boyanmış nükleuslar pozitif kabul edildi. Histolojik olarak atipi ve malign bulgular gösteren vakalarda proliferasyon oranının Ki-67 için %1.7 ile %12.4, PCNA için %3.1 ile %23.8 arasında artış gösterdiği görüldü. Ayrıca histolojik olarak malignite bulguları içermeyen benign gruptaki iki vakada PCNA proliferasyon oranının %11,6 ve %14.4'e kadar yükseldiği dikkat çekmektedir. İlgili kaynaklarda, histolojik olarak anaplazi bulguları gösteren meningiom vakalarında Ki-67'nin %9.3 ile %20.5 arasında, benign meningiomlarda ise %8.5 ile %10.9 arasında değerler bulunmaktadır. Yine başka bir kaynakta genel deneyimler sonucunda Ki-67 için %5-10'dan büyük değerlerin nüks ile ilişkili olduğu vurgulamaktadır. Deckert ve arkadaşları ise klasik meningiomlarda Ki-67' nin %5'lere kadar yükselebileceğini işaret etmişlerdir. Cobb ve arkadaşları PCNA için ise %7 üzerindeki değerlerin %2 altındaki değerler ile karşılaştırıldığında nüks için daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (21, 99, 100, 102, 117, 118).

Araştırmamızda PCNA LI ve Ki-67 LI değerleri arasında tüm gruplarda Sperman R korelasyon testi ile (coefficient of correlation $r = 0.5503$, $P < 0.001$) iyi bir korelasyon mevcuttur. Bu korelasyon ilgili kaynaklar ile uyumlu bulunmuştur (117, 118).

Sonuçta, atipik ve malign meningiomların benign meningiomlara göre istatistiksel olarak anlamlı olan daha yüksek PCNA LI ve Ki-67 LI değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Farklı sonuçlar elde eden kaynaklar da bulunmaktadır. Fakat tümör heterojenitesi, işaretlenmiş hücrelerin tanımlanması ve immün boyama tekniğindeki değişiklikler herbir çalışmanın sonuçlarını etkilemektedir. Bu tip çalışmalarda değerlendirme hatalarının en aza indirgenmesi ancak görüntü analiz yöntemlerinin entegrasyonu ile mümkün olabilir (118, 120, 122).

Çalışmamızda ayrıca progesteron reseptör durumu ile histolojik bulgular ve cinsiyet arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırdık. Meningiomlarda cinsiyet hormon reseptörü ile ilgili çalışmalar son 10 yıl içinde hız kazanmış olup, dextran kaplanmış kömür ölçümü veya sukroz gradient santrifugasyonu gibi biyokimyasal yöntemler kullanılmıştır. Bu metodların dezavantajı sirkülasyondaki endojen veya ekzojen hormonların reseptörleri için yarışmaya girmesidir. Bu nedenle hassasiyeti düşüktür. Meningiomlarda östrojen ve progesteron reseptör monoklonal antikolar ile yapılan çalışmalarda bu hormonların nükleusta lokalize olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda pozitif kontrol için PR pozitif meme karsinomu örneğini kullandık. PR pozitifliği nükleer boyanma şeklindeydi. Sitoplazmada, endotel hücrelerinde ve konnektif dokudaki yalancı boyanmalar dikkate alınmadı. Olguların 32'sinde (%58) PR pozitifliği. İlgili kaynaklarda meningiomların %50-88'inde PR pozitifliği saptandığı belirtilmektedir (104-106). Pozitif vakaların %60'ı kadın, %62.5'i erkekti. PR, benign meningiomların %66'ında, atipik ve malign meningiomların %25'inde pozitifliği. İki benign olguda %80'nin üzerinde kuvvetli (+++) boyanma vardı. Benign meningiom varyantlarından en çok meningotelyal varyantta pozitif boyanma vardı. Diğer tüm olgularda PR pozitif ve negatif sahalardan oluşan mozaik bir boyanma

paterni vardı. PR pozitifliği benign grup ile nonbenign grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. PR pozitifliği cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında, benign grup ile nonbenign grup arasında istatistiksel olarak erkeklerde anlamlı farklılık bulunurken, kadınlarda fark yoktu. Sonuçlarımız ilgili kaynaklar ile uyumluluk göstermekte idi (107, 108).

PR durumu ile tümör diferansiasyonu arasında bir korelasyon olduğu görülmektedir. Çünkü çoğunlukla nonbenign meningiom varyantlarında PR negatiftir. Bu durum Kostron ve arkadaşları (123) tarafından teyid edilmiştir. Yine Lesch ve arkadaşları (124) ER ve PR düzeyini anjiomatöz ve anaplastik meningiomalarda düşük olarak bulmuşlardır. Meme tümörlerinde iyi bilinmektedir ki ER ve PR reseptör pozitifliği klinik sonuç ve tümörün diferansiasyon derecesi ile ilişkilidir. Bu durumun meningiomlar için de geçerli olma ihtimali kuvvetlidir. PR durumunun, nüks ve klinik seyir bakımından prognostik bir değeri olabileceği ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda PR negatif tümörler, PR pozitiflere göre daha büyük boyutta olmaya eğilimli bulunmuştur. Bu durum, “PR negatifliği tümörün büyüme oranında artış anlamına gelir” hipotezini desteklemektedir. Ancak PR pozitifliği, benign grupta nüks, prognostik ve tedavi edici bulgular yönünden daha az bir uygunluğa işaret etmektedir. Fakat PR negatifliğinin ise anaplazi ve atipi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Tek başına PR durumunun tümörün prognoz tayininde yeterli olmadığı ancak diğer klinik sonuçlar birlikte prognozun doğrulanmasında kullanılabileceği söylenebilir. Prognoz ve tedavideki önemi nedeniyle bu konunun daha ileri çalışmaları hak ettiğini söyleyebiliriz (104, 105, 107, 108, 123, 124).

PR negatif olan meningiomlarda büyüme ve nüks oranı arttığı gösterildiğinden, bu olguların kontrol altına alınabilmesi için antiprogesteron ajanların yararlı olabileceği fikri ileri sürülmektedir. Bu durum Matsuda ve arkadaşları tarafından PR durumu bakılmaksızın hem invivo ve hem de invitro olarak meningiomlara uygulanan RU-486 ve yeni bir antiprogesteron ajan olan Onapristone'nin antitümör etkisi ile doğrulanmıştır (125).

Meningiomların saptanmasında veya patolojik ayırıcı tanısında başlıca immünohistokimyasal işaretleyiciler olan vimentin ile %91, EMA ile ise %89 oranında pozitiflik bulduk. İlgili kaynaklarda genelde tüm vakalarda düzenli pozitiflik olduğu, nadiren sınırdaki pozitiflik veya negatiflik olabileceği bildirilmektedir (44, 88).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1-Proliferasyon markırları PCNA ve Ki-67, atipik ve malign meningiomlarda benign meningiomlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($P < 0.05$). PCNA ortalama değerleri benign grupta %2.28, atipik grupta %4.5, malign grupta %13.25 bulundu. Ki-67 ortalama değerleri ise benign grupta %0.85, atipik grupta %4.2, malign grupta %4.93 bulundu.

2-Cerrahi olarak total çıkarılmış olmalarına rağmen, Ki-67 ve PCNA değerleri yüksek bulunan (%4 ve üzerinde) benign meningiomlar nüks bakımından yüksek riskli kabul edilip klinik yakın takibe alınmalı, gerekirse postoperatif fraksiyone radyoterapi uygulanmalıdır.

3-Her iki proliferasyon markırı da meningiomlarda malignensi veya nüks olasılığının belirlenmesinde ya da tümörün greydinin saptanmasında yardımcı olabilir. Histolojik parametrelerin tek başına tümörün nüksü ve agresivitesi hakkında yeterli bilgi vermemesi nedeni ile meningiomlarda proliferasyon markırlarının rutin kullanıma girmesi yararlı olacaktır.

4-Nükleer boyanmanın değerlendirilmesinde Ki-67, PCNA' ya göre daha kullanışlıdır.

5-Benign meningiomlarda PR pozitifliği (%66), non-benign (atipik ve malign) olgulara göre (%25) daha yüksek bulundu. PR pozitifliği yönünden benign grup ile non-benign grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P < 0.05$). PR pozitifliği kadın (%60) ve erkek (%62.5) arasında farklılık göstermedi.

6-PR pozitifliği benign grupta nüks, prognostik anlam ve tedaviye katkı yönünden daha az değerli olup, PR negatif olguların anaplazi ve atipi ile ilişkili olduğu, dolayısıyla meningiomlarda PR durumunun prognoz bakımından katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Prognoz ve tedavideki önemi nedeniyle meningiomlarda hormon reseptör konusunun daha ileri çalışmaları hak ettiğini söyleyebiliriz.

7-Meningiomların diğer tümörlerden ayırt edilmesinde yaygın olarak kullanılan vimentin ve EMA, benzer oranlarda yüksek duyarlılık göstermiştir (sırasıyla %91 ve %89). Ancak özellikle benign olgularda yüksek oranı nedeni ile (%66) PR'ün de maningiom tanısına katkı sağlayabileceği söylenebilir.

8-İmmünohistokimyasal tekniğin ve değerlendirmenin sonuçları etkilediği bu çalışmada immün boyama tekniğinde standardizasyona (otomatik immün boyama sistemi) daha fazla ihtiyaç duyulmuştur.

9-İmmünohistokimyasal bulguların değerlendirilmesinde özellikle kantitatif analize ihtiyaç duyulan bu tip çalışmalarda, daha güvenilir sonuçlar elde etmek için, görüntü analizi sistemleri kullanılmasının yararlı olacağı görüşündeyiz.

7. ÖZET

Meningiomlar biyolojik potansiyeli ve klinik davranışları ile geniş bir tümör grubunu temsil etmektedir. Merkezi sinir sisteminin en sık görülen ve nüks potansiyeli yüksek olan benign tümörleridir. Son yıllarda nüksü önceden tahmin etmek amacıyla Ki-67 ve PCNA gibi proliferasyon belirleyicilerinin meningiomlarda yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir.

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1997-2002 yılları arasında tanı almış 55 meningiom olgusu WHO 2000'e göre yeniden sınıflandırıldı. Seçilmiş parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde immünohistokimyasal yöntemler ile PCNA, Ki-67, EMA, Vimentin ve Progesteron Reseptörü çalışılıp, meningiomlardaki değeri araştırıldı.

Atipik ve malign meningiomların PCNA ve Ki-67 proliferasyon oranlarının benign meningiomlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($P < 0.05$). Ayrıca Progesteron Reseptör pozitifliğinin benign meningiomlarda yüksek, atipik ve malign meningiomlarda düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı idi ($P < 0.05$).

Sonuçta, cerrahi olarak total çıkarılmış olmalarına rağmen, Ki-67 ve PCNA değerleri yüksek bulunan benign meningiomların, nüks bakımından yüksek risk taşıyabileceği, bu nedenle klinik yakın takibe alınması gerektiği sonucuna varıldı. Progesteron Reseptör pozitifliğinin ise tümörün diferansiasyonu ile ilişkili olduğu ve tek başına prognoz tayininde yeterli olmadığı, ancak tümör ayırıcı tanısında EMA ve vimentine iyi bir alternatif olabileceği düşünüldü.

8. SUMMARY

Comparison of PCNA and Ki-67 immunoreactivity with clinicopathological features on meningiomas

Meningiomas have a wide range of biological potential and clinical behavior. Meningiomas are the most frequently encountered benign and high recurrence of capacity tumors of the central nervous system. In recently it is seen that proliferation markers proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 are commonly used on meningiomas in order to prediction of recurrence.

In this study 55 meningioma cases diagnosed occurrences which are recognised at Karadeniz Technical University Medical Faculty Pathology Department between 1997 and 2002, are re-classified according WHO 2000. PCNA, Ki-67, epithelial membrane antigen (EMA), vimentin and progesterone receptors (PR) as immunohistochemical method applied to the paraffin embedded specimens and its value on meningiomas is researched.

Atypical and malignant meningiomas themselves had significantly higher PCNA and Ki-67 than benign meningiomas ($P < 0.05$). In addition, the high values of progesterone receptors reactivity on benign meningiomas and the lower levels of it on malignant and atypical meningiomas are considered to be statistically significant as well ($P < 0.05$).

It conclusion, although they are completely resected benign meningiomas with high values of Ki-67 and PCNA should be observed with regard to recurrence. However, progesterone receptors (PR) status alone is not specific enough to rationalize expending clinical resources for follow up or to aid accurate prognosis but can be a good alternative for EMA and vimentin in differential diagnosis.

9. KAYNAKLAR

- 1- Kerry RC, Venkata RC, Timothy E.K, et al: Relationship between Flow Cytometric Features and Clinical Behavior of Meningiomas. *Neurosurgery* 23:720-724, 1988.
- 2- Adegbite AB, Khan MI, Paine KW, et al: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg*, 58:51-56.1983.
- 3- Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, et al: Incidence and clinicopathological eatures of meningioma. *J Neurosurg*, 71: 665-672, 1989.
- 4- Chen WY and Liu HC: Atypical (anaplastic) meningioma. Relationship between histologic features and recurrence: a clinicopathologic study. *Clin Neuropathol*, 9:74- 81, 1990.
- 5- de la Monte SM, Flickinger J, Linggood RM: Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection. *Am J Surg Pathol*, 10:836- 843, 1986.
- 6- Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A: Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol*, 25:233-242, 1986.
- 7- Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, et al: Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery*, 33:955-63. 1993
- 8- Takeuchi H, Kubota T, Kabuto M, et al: Prediction of recurrence in histologically benign meningiomas: proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 immunohistochemical study. *Surg Neurol*, 48:501-506, 1997.
- 9- Bravo R: Synthesis of the nuclear protein cyclin (PCNA) and its relationship with DNA replication. *Exp Cell Res*, 163:287-293, 1986.
- 10- Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al: Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *Immunol*, 133: 1710-1715, 1984.
- 11- Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al: Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*, 31:13-20, 1983.

- 12-Gerdes J, Dallenbach F, Lennert K: Growth fractions in malignant non-Hodgkin's lymphomas(NHL) as determined in situ with the monoclonal antibody Ki-67. *Hematol Oncol*, 2:365-371, 1984.
- 13-Wollmer E, Bourgopoulou V, Roessner A, Erwig H, Grundmann E: Immunhistologische and elektronenmikroskopische Untersuchungen an Chordomen. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 69:633, 1985
- 14-Lelle RJ, Heidenreich W, Stauch G, et al: Bestimmung der Wachstumsfraktion bei Mammakarzinomen mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers Ki-67. *Tumor Diagn Ther*, 7:181-185, 1986.
- 15-Burger PC, Shibata T, Kleihues P: The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells. *Am J Surg Pathol*, 10:611-617, 1986.
- 16-Schlote W, Lang C, Möbius HJ: Proliferationszentren im desmoplastischen Medulloblastom-Untersuchungen mit dem monoklonalen Antikörper dn Proliferation 1 (Klon Ki-67). *Zentralbl Allg Pathol* (in press). 1987.
- 17-Giangaspero F, Doglioni C, Rivano MT, et al: Growth fraction in human brain tumors defined by the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol (Berl)*, 74:179-182, 1987.
- 18-Hsu DW, Prado FS, Efirid JT, et al: Prognostic significance of proliferative indices in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 53:247-255, 1994 .
- 19-Siegers HP, Zuber P, Hamou M-F, et al: The implications of the heterogeneous distribution of Ki-67 labelled cells in meningiomas. *B J Neurosurg*, 3:101-108, 1989.
- 20-Sasaki A, Naganuma H, Isoe S, et al: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining as an alternative to bromodeoxyuridine (BrdU) immunostaining for brain tumors in paraffin embedded sections. *Acta Neurochir (Wien)*, 117:178-181, 1992.
- 21-Cobb MA, Husain M, Andersen BJ, et al: Significance of proliferating cell nuclear antigen in predicting recurrence of intracranial meningioma. *J Neurosurg*, 84: 85-90, 1996.
- 22-Marc K. Rosenbium, Juan M. Bilbao, and L.C. Ang: Nuromuscular system. In Rosai J. (Ed.): *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed., Mosby, St. Louis, Missouri 1996, p. 2320.
- 23-Russel DS and Rubinstein LJ: *Pathology of Tumours of the Nervous System.*, Baltimore. Villiams&Wilkins, 1989, 5th ed , pp. 452-453.

- 24- Kepes JJ: Meningiomas . Biology , Pathology , and Differential Diagnosis . New York, Masson Publishing USA, Inc, 1982, 1th ed, pp. 116-149.
- 25- Davidson GS and Hope JK: Meningeal tumors of childhood. *Cancer*, 63: 1205-1210, 1989.
- 26- Germano IM, Edwards MSB, Davis RL, et al: Intracranial meningiomas of the first two decades of life. *J Neurosurg*, 80: 447-453, 1994.
- 27- Longstreth WT Jr, Dennis LK, McGuire VM, et al: Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer*, 72: 639-648, 1993.
- 28- Zon LI, Johns WD, Stomper PC, et al: Breast carcinoma metastatic to a meningioma. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med*, 149: 959-962, 1989.
- 29- Paul E. McKeever: The Brain, Spinal Cord, and Meninges. In Stephan S. Sternberg (Ed.): *Diagnostic Surgical Pathology*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 3th ed. 1999, pp. 438-444
- 30- Salvati M, Artico M, Lunardi P, et al: Intramedullary meningioma: case report and review of the literature. *Surg Neurol*, 37:42-45, 1992.
- 31- Youmans JR: *Neurological Surgery*. 2th ed. V; 5, 1982, pp. 2936-2967.
- 32- Kulah A, ilayto R, Fiskeci C: Cystic meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 11:108- 113, 1991.
- 33- Odake G: Cystic meningioma: report of three patients. *Neurosurgery*, 30:935-940, 1992.
- 34- Pompili A, Occhipinti E, Mastrostefano R, et al: Cystic appearance of meningiomas: considerations on a series of 12 patients. *J Neurosurg Sci*, 34:41-49, 1990.
- 35- Younis G and Sawaya R: Intracranial osteolytic malignant meningiomas appearing as extracranial soft-tissue masses. *Neurosurgery*, 30:932-935. 1992.
- 36- Alvarez F, Roda JM, Romero MP, et al: Malignant and atypical meningiomas: A reappraisal of Clinical, Histological and Computed Tomographic Features *Neurosurgery* 20(5), 1987.

- 37-Boldrey E: The Meningiomas. Pathology of the Nervous System. Ed: Minckler J. II. cilt, 1971.
- 38-Scheithauer BW: Tumors of the meninges: proposed modification of the World Health Organization classification. *Acta Neuropathol*, 80:343-354, 1990.
- 39-Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumours of the central nervous system, 2nd ed. International Histological Classification of Tumours, vol 21. Berlin: Springer-Verlag, 1993.
- 40-Kleihues P and Cavanee WK: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon, France. pp. 55-69, 2000.
- 41- Chimelli L, Hahn, Budka H: Lipomatous differentiation in a medulloblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)*, 81:471-473. 1991.
- 42- Mc Keever PE, and Balentine JD: Histochemistry of the nervous system. In Spicer SS (Ed.) *Histochemistry in pathologic diagnosis*. New York, Marcel-Dekker, 1987:871-957.
- 43-Mc Keever PE, Burger PC, Nelson JS: Introduction to neurooncology. In Nelson JS, Paris JF, Schochet Jr SS (Eds.) *Principals and practice of neuropathology* St. Louis: Mosby, 1993:109-122.
- 44- Winek RR, Scheithauer BW, Wick MR: Meningioma meningeal hemangiopericytoma(angioblastik meningioma), peripheral hemangiopericytoma, and acoustic schwannoma: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*;13:251-261, 1989.
- 45-d'Amore ES, Manivel JC, Sung JH: Soft-tissue and meningeal hemanjiopericytomas: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol*, 21:414-23, 1990.
- 46-Perry A, Scheithauer BW, Nascimento AG: The immunophenotypic spectrum of meningeal hemangiopericytoma; a comparison with fibrous meningioma and solitary fibrous tumor of meninges. *Am J Surg Pathol*, 21:1354-1360, 1997.
- 47- Porter PL, Bigler SA, McNutt M, et al: The immunophenotype hemangiopericytomas and glomus tumors, with special reference to muscle protein expression: an immunohistochemical study and review of the literature. *Mod Pathol*, 4:46-52, 1991.

- 48- Dardick I, Hammar S, Scheithauer BW: Ultrastructural spectrum of hemangiopericytoma: a comparative study of fetal, adult and neoplastic pericytes. *Ultrastruct Pathol*, 13:111-54, 1989.
- 49- Alguacil-Garcia A, Pettigrew NM, Sima AAF: Secretory meningioma. A distinct subtype of meningioma. *Am J Surg Pathol*, 10:102-111, 1986.
- 50- Budka H: Hyaline inclusions (pseudopsammoma bodies) in meningiomas: immunocytochemical demonstration of epithelial-like secretion of secretory component and immunoglobulins A and M. *Acta Neuropathol (berl)*, 56:294-298, 1982.
- 51- Tsunoda S and Takeshima T: Secretory meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen level. *Surg Neurol*, 37:415-418, 1992.
- 52- Louis DN, Hamilton AJ, Sobel RA, Ojemann RG: Pseudopsammomatous meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen. A true secretory meningioma. Case report. *J Neurosurg*, 74:129-132, 1991.
- 53- Kepes JJ: The fine structure of hyaline inclusions (pseudopsammoma bodies) in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 34: 282-289, 1975.
- 54- Masson P: *Les meningiomes: Les tumeurs humaines*, ed 2. Paris, Librairie Maloine, 1956, pp. 977-988.
- 55- Ito H, Kawano N, Yada K, et al: Meningiomas differentiating to arachnoid trabecular cells: a proposal for histological subtype "arachnoid trabecular cell meningioma" *Acta Neuropathol (berl)*, 82:327-330, 1991.
- 56- Michaud J, and Gagne F: Microcystic meningioma: clinicopathologic report of eight cases, *Arch Pathol Lab Med*, 197:75-80, 1983.
- 57- Kleinman GM, Liszczak T, Tarlow E, et al: Microcystic variant of meningioma: a light-microscopic and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol*, 4: 383-389, 1980.
- 58- Nishio S, Takeshita I, Marioka T, et al: Microcystic meningioma: clinicopathological features of 6 cases. *Neurological Res*, 16: 251-256, 1994.
- 59- Horten BC, Urich H, Stefoski D: Meningiomas with conspicuous plasma cell-lymphocytic components: a report of five cases. *Cancer*, 43:258-264, 1979.
- 60- Stam FC, van Alphen HAM, Boorsma DM: Meningioma with conspicuous plasma cell components. A histopathological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (berl)*, 49:241-243, 1980.

- 61- Mirra SS, Tindall SC, Check IJ, et al: Inflammatory meningeal masses of unexplained origin. An ultrastructural and immunological study. *J Neuropathol Exp Neurol*, 42:453-268,1983.
- 62- Prichard PBI, Marinez RA, Hungerford GE, Posers JM, et al: Dural Plasmacytoma. *Neurosurgery*, 12:576-579, 1983.
- 63- Lattes R and Bigott G: Lipoblastic meningioma: "vacuolated meningioma" *Hum Pathol*,22:164-71, 1991.
- 64- Begin LR: Myxoid meningioma. *Ultrastruct Pathol*, 14:367-374, 1990.
- 65- Salibi SS, Nauta HJ, Brem H, et al: Lipomeningioma. Report of three cases and review of the literaure. *Neurosurgery*, 25:122-126, 1989.
- 66- Berho M and Suster S: Mucinous meningioma: Report of an unusual variant of meningioma that may mimic metastatic mucin-producing carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 18:100-106, 1994.
- 67- Zuppan CW, Liwnicz BH, Weeks DA: Meningioma with chordoid features. *Ultrastruct Pathol*, 18:29-32, 1994.
- 68- Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, et al: Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol*, 19: 493-505, 1995.
- 69- Kawasaki K, Takahashi H, Kaneko H, et al: Novel eosinophilic intracytoplasmic inclusions in a meningioma. *Cancer*, 72: 2675-2679, 1993.
- 70- Okazaki H and Scheithauer BW: Meningiomas. In *Atlas of Neuropathology*. Philadelphia, Lippincott, 1988, p.131.
- 71- Burger P and Scheithauer BW: *Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Central Nervous System, Fascicle 10, Third Series*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1994, p. 269.
- 72- Shiraishi K: Glycogen-rich meningioma. Case report and short review. *Neurosurg Rev*, 14:16-24. 1991.
- 73- Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, et al: Clear cell meningioma: a clinicopathologic, immunohistochemical, proliferation marker, flow cytometric and ultrastructural study (abstract). *Mod Pathol*, 7:1404. 1994.
- 74- Shih DF, Wang JS, Pan RG, et al: (Taipei) 1996, Jun;57(6): 452-456.

- 75-Kepes JJ, Chen WY, Connors MH, et al: "Chordoid" meningeal tumors in young individuals with peritumoural lymphoplasmacellular infiltrates causing systemic manifestations of the Castleman syndrome. A report of seven cases. *Cancer*, 62:391-406, 1988.
- 76-Couce ME, Aker FV, Scheithauer BW: Chordoid meningioma: A clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol*, 24(7):894-905, 2000.
- 77-Mitchell A, Scheithauer BW, Unni KK, et al: Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput: an immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer*, 72:2943-2949, 1993.
- 78-Ludwin SK, Rubinstein LJ, Russell DS: Papillary meningiomas: a malignant variant of meningioma. Clinicopathologic study of seven cases and review of the literature. *Cancer*, 36:1363-73, 1975.
- 79-Pasquier B, Gasnier F, Pasquier D, et al: Papillary meningioma: A clinicopathologic study of seven cases review of the literature. *Cancer*, 58:299-305. 1986.
- 80-Kepes JJ, Moral LA, Wilkinson SB, et al: Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: a histologic indication of increased proliferative activity: report of four cases *Am J Surg Pathol*, 22: 231-238,1998.
- 81-Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, et al: "Rhabdoid" meningioma: an aggressive variant. *Am J Surg Pathol*, 22:1482-1490, 1998.
- 82-Cerda-Nicolas M, Lopez-Gines C, Peydro-Olaya A, et al: Histologic and cytogenetic patterns in benign, atypical, and malignant meningiomas. Does correlation with recurrence exist? *Int J Surg Pathol*, 2:301-310, 1995.
- 83-Zulch KJ: *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*, Geneva, World Health Organization (International Histological Classification of Tumours, number 21), 1979.
- 84-Maier H, Ofner D, Hittmair A, et al: Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance, *J Neurosurg*, 27:77:616-623, 1992.
- 85-Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, et al: "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*, 85: 2046-2056, 1999.
- 86-Prayson RA: Malignant meningioma: a clinicopathologic study of 23 patients including MIB-1 and p53 immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol*, 105:719-726, 1996.
- 87-Schnitt S, and Vogel H: Meningiomas: diagnostic value of immunoperoxidase staining for epithelial membrane antigen. *Am J Surg Pathol*, 10: 640-649, 1986.

- 88-** Carniore SS, Scheithauer BW, Naseimento AF, et al: Solitary fibrous tumor of the meninges: a lesion distinct from fibrous meningioma. A clinical and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol*, 106: 217-224, 1996.
- 89-** Zang KD: Cytological and cytogenetical studies on human meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 6: 249-274, 1982.
- 90-** Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, et al: Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Surg Pathol*, 146:827-832, 1995.
- 91-** Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, et al.: Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet*, 6:180-184, 1994.
- 92-** Steilen-Gimbel H, Niedermayer I, Feiden W, et al: Unbalanced translocation t(1:3)(p12-13;q11) in meningiomas as the unique feature of chordoid differentiation. *Genes Chromosomes Cancer*, 26:270-272, 1999.
- 93-** Stafford SL, Perry A, Suman VJ, et al: Primarily resected meningiomas: Outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978-1988, *Mayo Clin Proc*, 73:936-942, 1998
- 94-** Wilson CB: Meningiomas: genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. *J Neurosurg*, 81: 666-675, 1994.
- 95-** Kallio M and Sankila R: Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery*, 31;2-12, 1992.
- 96-** Salmon I, Kruezyński A, Camby I, et al: DNA histogram typing in a series of 707 tumors of the central and peripheral nervous system. *Am J Surg Pathol*, 17:1020-1028, 1993.
- 97-** Lee KS, Hoshino T, Rodriguez LA, et al: Bromodeoxyuridine labeling study of intracranial meningiomas: proliferative potential and recurrence. *Acta Neuropathol*, 80:311-317, 1990.
- 98-** Roggendorf W, Sheuster T, Peiffer F: Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol*, 73: 361-364, 1987.
- 99-** Zimmer C, Gottschalk J, Cervos-Navarro J, et al: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in atypical and malignant meningiomas. *Path Res Pract*, 188:951-958, 1992.
- 100-** Shibuya M, Hoshino T, Satoyuki I, et al: Clinical implications of a high proliferative potential determined by bromodeoxyuridine labelling. *Neurosurgery*, 30: 494-497, 1992.

- 101- Khoshyomn S, Maier H, Morimura T, et al: Immunostaining for proliferating cell nuclear antigen: its role in determination of proliferation in routinely processed human brain tumor specimens. *Acta Neuropathol*, 86:582-589, 1993.
- 102- Deckert M, Reifenberger G, Wechster W: Determination of the proliferative potential of human brain tumors using the monoclonal antibody Ki-67. *J Cancer Res Clin Oncol*, 115:179-188, 1989.
- 103- Maxwell M, Galanopoulos T, Neville-Golden J, et al: Expression of androgen and progesterone receptors in primary human meningiomas. *J Neurosurg*, 78:456-62, 1993.
- 104- Halper J, Colvard DS, Scheithauer BW, et al: Estrogen and progesterone receptors in meningiomas: comparison of nuclear binding, dextran-coated charcoal, and immunoperoxidase staining assays. *Neurosurgery*, 25:546-533, 1989.
- 105- Blankenstein MA, Blaauw G, Lamberts SW: Progesterone and estrogen receptors in human meningioma. *Clin Neuropharmacol*, 7:363-367, 1984.
- 106- Gabos S and Berkel J: Meta-analysis of progesterone and estrogen receptors in human meningiomas. *Neuroepidemiology* 11:255-260, 1992.
- 107- Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, et al: Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas-correlation with clinical and histological features. *Neurosurgery*, 33:212-218, 1993.
- 108- Carroll RS, Zhang J, Dashner K, et al: Progesterone and glucocorticoid receptor activation in meningiomas. *Neurosurgery*, 37:92-97, 1995.
- 109- May PL, Broome JC, Lawry J, et al: The prediction of recurrence in meningiomas. A flow cytometric study of paraffin-embedded archival material. *J Neurosurg*, 71: 347-51, 1989.
- 110- Som PM, Sacher M, Strenger SW, et al: "Benign" metastasizing meningiomas. *AJNR*, 8:127-30,1987.
- 111- Christensen D, Laursen H, Klinken L: Prediction of recurrence in meningiomas after surgical treatment: a quantitative approach. *Acta Neuropathol(Berl)*, 61:130-134. 1983.
- 112- Dinda AK, Kharbanda K, Sarkar C, et al: In-vivo proliferative potential of primary human brain tumors, its correlation with histological classification and morphological features: II. Nonglial tumors. *Pathology*, 25:10-14, 1993.
- 113- Miller DC: Predicting recurrence of intracranial meningiomas. A multivariate clinicopathologic modelinterim report of the New York University Medical center Meningioma Project. *Neurosurg Clin N Am*, 5: 5:1993-200, 1994.

- 114- Jellinger K and Slowik F: Histological subtypes and prognostic problems in meningiomas. *J Neurol*, 208:279-298, 1975.
- 115- Cruz-Sanchez FF, Miquel R, Rossi ML, et al: Clinico-pathological correlations in meningiomas: a DNA and immunohistochemical study. *Histol Histopathol*, 8:1-8, 1993.
- 116- Salmon I, Kiss R, Levivier M, et al: Characterization of nuclear DNA content, proliferation index, and nuclear size in a series of 181 meningiomas, including benign primary, recurrent and malignant tumors. *Am J Surg Pathol*, 17:239-247, 1993.
- 117- Takeuchi H, Kubota T, Kabuto M, et al: Prediction of recurrence in histologically benign meningiomas: proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 immunohistochemical study. *Surg Neurol*, 48:501-506, 1997.
- 118- Moller ML and Braendstrup O: No prediction of recurrence of meningiomas by PCNA and Ki-67 immunohistochemistry. *J Neurooncol*, 34:241-246, 1997.
- 119- Louis DN, Edgerton S, Thor AD et al: Proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 immunohistochemistry in brain tumors: a comparative study. *Acta Neuropathol (Berl)*, 8:675-679, 1991.
- 120- Sallinen P, Haapsalo H, Kerttula T, et al: Sources of variation in assessment of cell proliferation using proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry. *Analyt Quant Cytol Histol*, 16:261-268, 1994.
- 121- Schiffer D, Chio A, Giordana MT, et al: Proliferating cell nuclear antigen expression in brain tumors, and its prognostic role in ependymomas: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)*, 85:495-502, 1993.
- 122- Myong NH and Chi JG: Correlation of histopathologic classification with proliferative activity and DNA ploidy in 120 intracranial meningiomas, with special reference to atypical meningioma. *J Korean Med Sci*, 12 :221-227, 1997.
- 123- Kostron H, Daxenbichler G, Maier H: Steroidreceptoren and atypische Histologie als prognostische Parameter bei Meningiomen. *Wien Klin Wochenschr*, 102:525-528, 1990.
- 124- Lesch K-P, Engl H-G, Schott W, et al: Immunoreactive estrogen receptor protein in meningiomas: Comparison with the androgen receptor and progesterone receptor binding activity. *Acta Neurochir*, 48:124-134, 1987.
- 125- Matsuda Y, Kawamoto K, Kija K, et al: Antitumor effects of antiprogestones on human meningioma cells in vitro and in vivo. *J Neurosurg*, 80:527-534, 1994.