

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MENİNGİOMLARIN DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (DSÖ) 2016'YA GÖRE
HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI VE ANTI-PHH3 İLE MİTOTİK İNDEKS
HESAPLANMASININ MENİNGİOMLARDA NÜKS, MALİGN PROGRESYON
VE DİĞER KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gül ÖZBEK ÇAM

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ- 2018

TC.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MENİNGİOMLARIN DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ(DSÖ) 2016'YA GÖRE
HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI VE ANTI-PHH3 İLE MİTOTİK İNDEKS
HESAPLANMASININ MENİNGİOMLARDA NÜKS, MALİGN PROGRESYON
VE DİĞER KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gül ÖZBEK ÇAM

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Çiğdem VURAL

Etik Kurul Onay Tarihi:5/7/2017 Proje No: KÜ GOKAEK2017/189

KOCAELİ- 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR.....	v
ÇİZELGELER	vi
ÇİZİMLER	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meninks Anatomisi, Histolojisi ve Embriyolojisi	4
2.1.1. Meninks Anatomisi	4
2.1.2. Meninks Embriyolojisi	4
2.1.3. Meninks Histolojisi	5
2.2. Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi	5
2.2.1. Meningiomların Tanımı	5
2.2.2. Meningiomların Tarihçesi	6
2.3. Meningiomların Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Genetiği	6
2.3.1. Meningiomların Epidemiyolojisi	6
2.3.2. Meningiomların Etiyolojisi	6
2.3.3. Meningiomların Genetiği	7
2.4. Meningiomların Kliniği ve Radyolojisi	8
2.4.1. Meningiomların Kliniği.....	8
2.4.2. Meningiomların Radyolojisi	8
2.5. Meningiomların Makroskopisi, Histopatolojisi ve Derecelendirmesi	8
2.5.1. Meningiomların Makroskopisi	8
2.5.2. Meningiomların Histopatolojisi	9
2.5.3. Meningiomların Derecelendirmesi.....	9
2.6. Derece I,II ve III Meningiomlar.....	11
2.6.1. Derece I Meningiomlar	11
2.6.2. Derece II Meningiomlar	13
2.6.3. Derece III Meningiomlar.....	14
2.7. Diğer Morfolojik Varyantlar	15
2.8. Beyin İnvazyonu ve Metastaz	15
2.9. Meningiom Tanısında Yardımcı Teknikler	16

2.10. Meningiomlarda Prognoz ve Tedavi.....	17
2.11. PHH3 (Anti-fosfo-histon H3)	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması	19
3.2. Klinik Parametreler	19
3.3. Olguların Histopatolojik Değerlendirilmesi	20
3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	22
3.5. İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi	23
3.6. Etik Kurul Onayı.....	23
3.7. İstatistiksel Analiz.....	24
4.BULGULAR	25
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	25
4.1.1. Yaş, Cinsiyet ve Lokalizasyon Frekansları	25
4.1.2. Yaş, Cinsiyet ve Lokalizasyonun Diğer Parametrelerle İlişkisi.....	26
4.1.3. Rezeksiyon Yeterliliği ve Rekürrensiz Sağkalım Süresinin Diğer Parametrelerle İlişkisi.....	39
4.2. Hastaların Histolojik Özellikleri	44
4.2.1. Morfolojik Tipler ve Morfolojik Tiplerin Diğer Parametrelerle İlişkisi	44
4.2.2. Kemik İnvazyonu ve Beyin İnvazyonunun Diğer Parametrelerle İlişkisi.....	48
4.2.3. Tümör Derecesinin Diğer Parametrelerle İlişkisi:	54
4.2.4. Diğer Histolojik Parametreler:	59
4.3. Ki67 Proliferasyon İndeksi, PHH3 ile Mİ ve H-E ile Mİ.....	59
4.3.1. Ki67 Proliferasyon İndeksi, PHH3 ile sayılan Mİ, H-E ile sayılan Mİ Değerlerinin Diğer Parametrelerle İlişkisi:	59
4.3.2. H-E ile Mİ, PHH3 ile Mİ ve Ki67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki:	72
4.3.3. Ki67 Proliferasyon İndeksi, PHH3 ile Mİ ve H-E ile Mİ Değerlendirilmesinde Derece ve Nüks Durumuna Göre Eşik Değer:	72
4.4. Nüks Eden Olgularda Histopatolojik Parametreler Arasındaki İlişki:.....	75
5. TARTIŞMA.....	76
5.1 Demografik ve Klinik Özellikler	76
5.1.1. Yaş, Cinsiyet, Lokalizasyon	76
5.1.2. Yaş, Cinsiyet ve Lokalizasyonun Diğer Parametrelerle İlişkisi.....	77
5.1.3. Rezeksiyon yeterliliği ve Nüks İlişkisi:	81

5.2. Histolojik Özellikler.....	82
5.2.1. Morfolojik Tipler ve Morfolojik Tiplerin Diğer Parametrelerle İlişkisi	82
5.2.2. Kemik invazyonu, Beyin invazyonu ve Nüks İlişkisi:.....	84
5.2.3. Derece, Derece Değişikliği:	87
5.2.4. Diğer Histolojik Parametreler	88
5.3. Ki67 Proliferasyon İndeksi, PHH3 ile sayılan Mİ, H-E ile sayılan MİDeğerlerinin Birbirleriyle ve Diğer Parametrelerle İlişkisi.....	89
5.4. Nüks Eden Olgularda Histolojik Parametreler Arasındaki İlişki:.....	94
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	96
7. ÖZET	107
8. ABSTRACT	109
9. KAYNAKÇA	111

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan, Prof. Dr. Nadir Paksoy, Prof. Dr. Cengiz ERÇİN, Prof. Dr. Kürşat YILDIZ, Prof. Dr. Bahar MÜEZZİNOĞLU, Prof. Dr. Yeşim GÜRBÜZ, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sevgiye KAÇAR ÖZKARA, Doç. Dr. Bora GÜREL'e; tez danışmanım Doç. Dr. Çiğdem VURAL'a; tezimin istatistiksel analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Canan BAYDEMİR'e; birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum ve keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma; tüm patoloji bölümü laboratuvar teknisyen ve sekreter personeline; sevgisi, anlayışı ve radyolojik katkıları ile tüm tez yazım sürecimde yanımda olan, varlığı ile mutlu olduğum değerli eşim Dr. İsa ÇAM vecanım kardeşim Ezgi ÖZBEK'e; hayatta yerine hiç kimseyi koyamayacağım, kızı olmaktan gurur duyduğum canım annem Gülçin ÖZBEK'e; yanımda olamasa da elinin her zaman omzumda olduğunu hissettiğim, her daim özlediğim canım babam Adnan ÖZBEK'e teşekkür ederim. En özel teşekkür ise, hayatıma bir anlam, bana bir amaç veren, dünyanın hala daha neden yaşanılacak bir yer olduğunu bana anımsatan minik kelebeğim, canım kızım Defne'ye...

Dr. Gül ÖZBEK ÇAM

Mayıs-2018

KOCAELİ

KISALTMALAR DİZİNİ

AUC	: “Area Under the Curve”
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri
BBA	: Büyük büyütme alanı
Bİ	: Beyin invazyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsino Embriyojenik Antijen
CTRBUS	: Amerika Birleşik Devletleri Beyin Tümörü Kayıt Merkezi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMA	: Epitelyal Membran Antijen
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
H-E	: Hematoksilen-Eozin
Kİ	: Kemik invazyonu
MF	: Mitotik figür
Mİ	: Mitotik İndeks
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF 2	: Nörofibromatozis tip 2
PACS	: “Picture Archiving and Communication System”
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
PHH3	: Anti-Fosfo-Histon H3
PR	: Progesteron Reseptörü
ROC	: “Receiver Operating Curve”
STR	: Subtotal rezeksiyon
TR	: Total rezeksiyon
WT1	: Wilms tümör proteini
µm	: Mikrometre

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1: Meningiomlarda morfolojik alt tiplere göre derecelendirme (DSÖ 2016).

Çizelge 2: DSÖ 2016 sınıflamasında derecelendirme için kullanılan histolojik kriterler.

Çizelge 3: Yaş gruplarında cinsiyete göre hastaların dağılımı.

Çizelge 4: Olguların yaşlarına göre lokalizasyonların dağılımı.

Çizelge 5: Yaş gruplarında meningiomların yerleşim bölgelerine göre hastaların dağılımı.

Çizelge 6: Olguların DSÖ derecelerine göre sayıları ve yaş ortalamaları.

Çizelge 7: Yaş gruplarında tümör derecesine göre hastaların dağılımı.

Çizelge 8: Kemik invazyonu olan ve olmayan olguların sayıları ve yaş ortalamaları.

Çizelge 9: Yaş gruplarında kemik invazyonuna göre hastaların dağılımı.

Çizelge 10: Beyin invazyonu olan ve olmayan olguların sayıları ve yaş ortalamaları.

Çizelge 11: Yaş gruplarında beyin invazyonuna göre hastaların dağılımı.

Çizelge 12: Nüks olan ve olmayan olguların sayıları ve yaş ortalamaları.

Çizelge 13: Yaş gruplarında nüks durumuna göre hastaların dağılımı.

Çizelge 14: Cinsiyetlerde meningiomların yerleşim bölgelerine göre hastaların dağılımı.

Çizelge 15: Cinsiyetlerde tümör derecesine göre hastaların dağılımı.

Çizelge 16: Cinsiyetlerde invazyon (kemik+beyin) durumuna göre hastaların dağılımı.

Çizelge 17: Olgularda cinsiyete göre nüks durumu.

Çizelge 18: Hastalardaki meningiomların yerleşim bölgelerinin tümör derecesine göre dağılımı.

Çizelge 19: Çalışmadaki olguların rezeksiyon yeterliliği açısından tümör yerleşim yerine göre dağılımı.

Çizelge 20: Rezeksiyon yeterliliği ile nüks durumu arasındaki ilişki.

Çizelge 21: Derece gruplarında rezeksiyon yeterliliği-nüks durumu ilişkisi.

Çizelge 22: Nüks etmiş olgularda, rezeksiyon yeterliliğine göre rekürrensiz sağkalım süresi için ortalama ve medyan değerler.

Çizelge 23: Tümör derecesine göre rekürrenssiz sağkalım süreleri için ortalama ve medyan değerler.

Çizelge 24: Histolojik parametrelerin rekürrenssiz sağkalım süresiyle ilişkisi.

Çizelge 25: Meningiom alt tiplerine göre hastaların dağılımı.

Çizelge 26: Meningiom tiplerinde invazyon durumuna göre hastaların dağılımı.

Çizelge 27: Meningiom tiplerinde cinsiyetlere göre hastaların dağılımı.

Çizelge 28: Hastalarda yerleşim bölgelerinin meningiom tiplerine göre dağılımı.

Çizelge 29: Kemik invazyonu- nüks ilişkisine göre hastaların dağılımı.

Çizelge 30: Derece I olgularda kemik invazyonunun nüks durumu ile ilişkisi.

Çizelge 31: Total ve Subtotal rezeke edilmiş olgularda kemik invazyonu-nüks ilişkisi.

Çizelge 32: Beyin invazyonu- nüks ilişkisine göre hastaların dağılımı.

Çizelge 33: Total ve Subtotal rezeke edilmiş olgularda beyin invazyonu-nüks ilişkisi

Çizelge 34: İnvazyon (kemik+beyin)-nüks ilişkisine göre hastaların dağılımı.

Çizelge 35: DSÖ 2016 derecelerine göre beyin invazyonu açısından hastaların dağılımı.

Çizelge 36: DSÖ 2016 derecelerine göre kemik invazyonu açısından hastaların dağılımı.

Çizelge 37: DSÖ 2016 derecelerine göre invazyon durumu (kemik+beyin) açısından hastaların dağılımı.

Çizelge 38: DSÖ 2016 derecelerine göre nüks durumu açısından hastaların dağılımı.

Çizelge 39: Derece gruplarına göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 40: Beyin invazyonu durumuna göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 41: Kemik invazyonu durumuna göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 42: Derece I tümörlerde kemik invazyonu durumuna göre Ki67 değerleri.

Çizelge 43: Olguların nüks durumuna göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 44: Derece gruplarına göre PHH3 ortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 45: Beyin invazyonu durumuna göre PHH3 ortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 46: Kemik invazyonu durumuna göre PHH3 ortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 47: Nüks durumuna göre PHH3 ortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 48: Derece gruplarına göre H-E ile sayılan Mİortalama ve medyan değerleri.**Çizelge 49:** Beyin invazyonu durumuna göre H-E ile sayılan Mİortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 50: Nüks durumuna göre H-Eile MI ortalama ve medyan değerleri.

Çizelge 51:H-Eile MI, PHH3 ile MI ve Ki67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki.

Çizelge 52:ROC Analizi: Ki67 proliferasyon indeksinde eşik değer.

Çizelge 53:ROC Analizi: H-Eile MI sayımında eşik değer.

Çizelge 54: ROC Analizi: PHH3 ile MI sayımında eşik değer.



ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1: Yaş gruplarında cinsiyete göre hastaların dağılımı.

Çizim 2: Tümör lokalizasyonlarına göre hastaların dağılımı.

Çizim 3: Rezeksiyon yeterliliğinin rekürrenssiz sağkalım üzerine olan etkisi.

Çizim 4: Histolojik parametrelerin rekürrenssiz sağkalım süresine etkisi.

Çizim 5: Kemik invazyonu.

Çizim 6: Beyin invazyonu.

Çizim 7: Derece I meningiom.

Çizim 8: Derece II meningiom.

Çizim 9: Derece III meningiom.

Çizim 10: PHH3 antikoruna ile pozitif reaksiyon veren mitotik figürler.

Çizim 11: PHH3 immünohistokimyası ile sıcak noktaların tespiti.

Çizim 12: PHH3 immünohistokimyası görülen bölgenin H-E görünümü.

Çizim 13: Gerçek mitoz ile mitoz taklitçilerinin ayrımında PHH3 immünohistokimyası.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meningiomlar, erişkinlerde en yaygın olarak görülen santral sinir sistemi tümörleri olup, tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık % 35'ini oluşturmaktadırlar.¹⁻³ Bu tümörler, beyin ve spinal kordu döşeyen meningeal hücrelerden köken alırlar.35 yaş üstünde en sık görülen santral sinir sistemi tümörü olup,65 yaş sonrasında görülme sıklığı artmaktadır. Meningiomların klinikleri yerleşim yeriyle yakından ilişkili olup, baş ağrısı ve nöbet en sık görülen semptomlardır. Sıklıkla dura ile ilişkili, çevre dokuya doğru itici etki oluşturarak büyüyen tümörlerdir.Meningiomların büyük bir çoğunluğu yavaş büyüyen benign tümörler olmalarına karşın, bir kısmı malign davranış gösterebilmektedir.

Meningiomlarda hastaların sağaltımında kritik önem taşıyan ve tedavi seçimini belirleyen, sınırlı sayıda prognostik faktör bulunmuştur.^{4,5} Meningiomlarda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilen histopatolojik derecelendirme, tüm dünyada kabul gören Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre yapılmakta olup, günümüzde en güncel derecelendirme DSÖ 2016 sınıflamasıdır. DSÖ bu tümörleri, nüks riskini öngörebilecek 3 dereceye ayırmıştır: derece I, derece II ve derece III meningiom.

DSÖ tarafından belirlenen, meningiomların derecelendirilmesinde etkisi bulunduğu bilinen histomorfolojik parametreler; histolojik alt tip ve bazı histolojik özelliklerdir. Buna göre;meningotelyal, fibröz, mikrokistik, transizyonel, psammomatöz, anjiomatöz, sekretuar, metaplastik ve lenfoplazmositten zengin morfoloji DSÖ derece I, şeffaf hücreli ve kordoid morfoloji DSÖ derece II, rabdoid ve papiller morfoloji DSÖ derece III olarak sınıflandırılan histolojik alt tiplerdir. Ayrıca; artmış mitotik aktivite (10 büyük büyütme alanı (BBA)'da 4-19 mitoz) veya beyin invazyonu varlığı; ya da'sellülarite artışı, artmış nükleus/sitoplazma oranı, nükleol belirginliği, paternsiz gelişim, spontan/coğrafik nekroz' özelliklerinden 3 veya daha fazlasının aynı anda bulunuşu DSÖ derece II; 10 BBA'da 20 ve daha fazla mitoz ile sarkom, karsinom veya malign melanom benzeri malign histoloji DSÖ derece III olarak derecelendirilir.

Beyin invazyonu DSÖ 2007^{2,3} sınıflaması ile birlikte, malign davranış, mortalite ve nüks açısından ayrı bir parametre olarak yer almış ve derece II olarak kabul edilmiştir.Genel olarak, beyin invazyonu yapmış, histolojik olarak benign ve atipik meningiomların nüks ve mortalite hızları, beyin invazyonu görülmeyen atipik

meningiomlarla benzerdir.⁴Bu nedenle 2016 DSÖ ile birlikte, beyin invazyonu da “Atipik Meningiom” başlığı altında değerlendirilmeye başlamıştır.

Meningiomlarda nüks oranı, tüm derece I meningiomlarda %7-25, derece II meningiomlarda %29-52 ve derece III meningiomlarda ise %50-94 olarak bildirilmiştir.⁴Agresif klinik seyir gösteren veya nüks eden meningiomların tedavisinde çoğunlukla radyoterapi, gerektiğinde kemoterapi kullanılır. Bu tedavilerin sağaltıma katkısı, maliyeti ve yan etkileri göz önüne alındığında; hangi hastalara daha yakın klinik izlem yapılacağı veya bu tedavilere hangi hastaların ihtiyaç göstereceğinin önceden belirlenmesinin önemi belirginleşir.

Derece II ve derece III meningiomer tüm meningiom olgularının beşte birinden azını oluşturmalarına rağmen agresif seyir göstermeleri ve çok dikkatli takip gerektirmeleri nedeniyle önem taşırlar.Derece II ve III tümörlerin yanısıra bazı derece I tümörlerde de beklenenden daha agresif klinik seyir, yani nüks ve daha yüksek histolojik derece ile progresyon görülebilmektedir.⁶ Bu nedenle meningiomerin derecelendirilmesinde kullanılan mevcut histopatolojik parametreler, meningiomerin biyolojik davranışını öngörmeye kimi zaman yetersiz kalabilmektedir.Histopatolojik parametreler dışında, meningiomerin prognostik özelliklerinin ve tedaviye yanıtlarının tahmininde veya nüks edebilecek/malign progresyon gösterebilecek derece I meningiomerin önceden saptanmasında yararlı olabilecek bir dizi yöntem ve belirteç günümüze değin incelenmiştir.⁷Bu belirteçlerin içinde hücre çoğalmasının belirleyicisi olarak görülen Ki67 (MIB1) proliferasyon indeksi ve progesteron reseptörünün (PR) kaybı en sık kullanılanlar olmuştur.⁸⁻¹³

Mitotik indeks (Mİ), meningiomerde derecelendirme ve nüks riskini öngörmeye kullanılan en güvenilir belirleyicilerden biridir.⁴ Fakat tümörün farklı alanlarındaki mitotik aktivite heterojenitesi;Hematoksilen-Eozin (H-E) boyamada mitotik figürlerin, apoptoz,piknoz,nekroz,distorsiyone ve ezilme artefaktı gösteren hücrelerle karışabilmesi; mitotik figür (MF) sayımının, gözlemcinin deneyim ve dikkatine bağlı olarak subjektivite göstermesi gibi nedenlerle, mitotik indeksin meningiom derecelendirilmesinde kullanılmasının bazı sınırlılıkları vardır.¹⁴

Histon H3, ökaryotik hücre çekirdeklerinde, kromatinin paketlenmesinde ve birarada kalmasında görevli olan çekirdek histon proteinlerinden biridir. Son dönemde yapılan çalışmalar, bu proteinin fosforilasyonunun hücre siklusundaki mitotik safha ile kuvvetli bir ilişkisi olduğunu^{15,16}ve buna yönelik geliştirilmiş bir antikor olan PHH3'ün meningiomlar da dahil olmak üzere birçok tümörde mitoz-spesifik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.¹⁷⁻²⁰

Bu çalışmada, arşivimizdeki tüm meningiom vakalarını DSÖ 2016 kriterlerine göre yeniden derecelendirip, klinik ve demografik verilerin dökümünü yapmayı, bu verilerin birbirleriyle, tümör derecesiyle ve nüksle ilişkisini araştırmayı;PHH3'ün mitotik figürlerin tespiti ve derecelendirmedeki hassasiyetini ve kullanılışlılığını ölçmeyi; ayrıca nüks, malign progresyon ve diğer klinik/histopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

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 çevrelenir. Meninks; dıştan içe dura mater, araknoid mater ve pia mater tabakalarından oluşmaktadır.

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 beyin stabilizasyonunu sağlar.Dura mater spinal kanalda sakral 2. vertebradan itibaren ligamentum koksigeum adını alarak koksikse kadar uzanır. Dura mater ile periost arasında epidural aralık denir ve bu alan yağ dokusu, gevşek bağ dokusu ve pleksus venozus vertebralis içerir.²¹

Araknoid tabaka dura mater ile birlikte 2. sakral vertebra seviyesinde sonlanır. Sinüs sagittalis superior civarında dura materin lamina internasını delerek araknoid granülasyonlar denilen uzantılar oluşturur. Bunların içerisinde araknoid villi denilen beyin omurilik sıvısının subaraknoid aralıktan venöz sisteme dönüşünü sağlayan yapılar bulunur. Araknoid ile pia mater arasında subaraknoid aralık bulunur. Beyin sapı ve beyin alt yüzünde sisterna denilen boşluklar bulunur ki bunlar hem birbirleriyle hem de subaraknoid aralık ile bağlantılıdır.²¹

Pia mater en içteki tabaka olup, lamina interna ve lamina eksternadan meydana gelir. Lamina eksterna spinal bölgede ligamentum dentikulatımları oluşturarak, araknoid mater ile dura matere yapışır. Spinal kanalda medulla spinalisin stabilizasyonunu sağlar.²¹

2.1.2.Meninks Embriyolojisi

Meninksler telensefalon, beyin sapı etrafındaki sefalik mezoderm ve spinal korddaki somatik mezodermden kaynaklanmaktadır.²² Embriyolojik olarak beyin ve spinal korddaki meninks oluşumu farklılıklar göstermektedir. Mezenkim ve nöral krestten beyin

meninksleri gelişirken, paraaksiyel mezenkimden spinal kord meninksi gelişir. Beyin meninks oluşumu postovulatuvar 24-33. günler arasında, spinal meninks ise 26-37. günler arasında gerçekleşir. Postovulatuvar 32. günde beyinde subaraknoid aralık oluşurken spinal kordda bu aralık 49. günde meydana gelir.^{23,24} Doğum öncesi araknoid villuslar bulunmazken, doğumdan sonra yaşla birlikte sayısı artar.²⁵

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.²⁶

Araknoid tabakanın iki bileşeni vardır.Dura matere komşu olan bileşeni, yüzeyi tek katlı yassı epitelle örtülü kan damarı içermeyen bağ dokusundan oluşur. Bazı yerlerde dura materi delip geçerek, bu tabakadaki venöz sistemlerde kıvrımlar oluşturarak sonlanır. Araknoid 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. Araknoid altı mesafe beyin ventrikülleri ile bağlantılıdır.²⁶

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.^{27,28}

2.2.Meningioların Tanımı ve Tarihçesi

2.2.1. Meningioların Tanımı

Meningiolar; morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel olarak normal meningotelyal hücrelere benzeyen hücrelerden oluşan, santral sinir sisteminin en sık görülen neoplazmlarıdır.³Normal meningotelyal hücreler gibi epitelyal ve mezenkimal özellikler göstermektedirler. Mezenkimal özellikleri arasında kollajen ve diğer matriks proteinlerinin üretimi, fibroblastik ve sarkom benzeri meningiolaradaki iğsi morfoloji sayılabilir. Epiteloid morfoloji, desmozom ve diğer intersellüler bağlantıların varlığı, papiller büyüme kapasitesi, epitelyal membran antijen (EMA) pozitifliği, sekretuar meningiomda bez benzeri yapıların görülmesi ise epitelyal özelliklerindedir.^{2,3}

2.2.2.Meningiomların Tarihçesi

Meningiomların araknoid kap hücrelerinden köken aldığı, ilk olarak 1831 yılında Dr. Richard Bright ve daha sonra Clealand ve Schmidt'in çalışmalarıyla gösterilmiştir. Dura mater mantarı, sarkom, karsinom, mezotelyoma, endotelyoma, meningoektotelyoma ve araknoidal/meningeal fibroblastom gibi isimlendirmeler sonunda 1938 yılında Dr. Harvey Cushing ve Louise Eisenhardt'in çalışmaları sonucunda meningiom ismi kullanılmaya başlanmıştır. Günümüze kadar çeşitli sınıflamalar oluşturulmuştur. En son olarak DSÖ 2016 sınıflaması kullanılmaktadır.²⁹

2.3.Meningiomların Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Genetiği

2.3.1.Meningiomların Epidemiyolojisi

2010-2014 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.³⁰ Meningiomlar kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülmektedir.² Atipik ve anaplastik meningiomlar ise erkeklerde siktir.^{3,31,32}

Çocuklarda meningiom nadir görülmektedir.³³ Fakat erişkinlerle karşılaştırıldığında tümör boyutları daha büyüktür; kist formasyonu, papiller ve şeffaf hücre gibi agresif seyirli histolojik alt tipler daha sık görülmektedir.³⁴

2.3.2.Meningiomların Etiyolojisi

Birçok meningiomun etiyolojisi bilinmezken, bazı vakalarda iyonize radyasyon maruziyeti ve Nörofibromatozis tip 2 (NF 2) ile ilişki saptanmıştır. Tinea capitis hastalarına uygulanan düşük doz X ışını uygulaması ve malignitelerde uygulanan terapötik radyasyon uygulamaları sonrası meningiom geliştiği gösterilmiştir.³⁵ Radyasyon maruziyeti sonrası gelişen meningiomlar sıklıkla yüksek dereceli olup, genç yaş grubunda görülür ve multifokaldir. Atom bombası sonrası yaşayanlarda meningiom insidansında, maruz kalmayanlara kıyasla belirgin artış gösterilmiştir.³⁵

NF 2 Hastalarında schwannom ve spinal ependimom gibi meningioma da yatkınlık mevcuttur. Bu zeminde gelişen meningiomlar birden fazla odakta ve agresif seyirli olup, erken yaşta görülürler.³⁴

Literatürde hormon replasman tedavisi veya oral kontraseptif kullanımı ile meningiom arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{36,37}

Obezitenin kadınlarda meningiom riskini arttırdığı gösterilirken, erkeklerde benzer ilişki saptanmamıştır.³⁸ 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.³⁹ Yapılan çalışmalarda meningiomlarda büyüme hormonu, somatostatin ve dopamin gibi steroid yapıda olmayan reseptörlerin varlığı da gösterilmiştir.

2.3.3.Meningiomların Genetiği

Meningiomlarda en sık görülen sitogenetik değişiklik 22. kromozom kaybıdır.⁴⁰ Atipik meningiomlarda kromozom 1p, 6q, 9q, 10q, 14q, 17p ve 18q'da allel kaybı; anaplastik meningiomlarda ise 6p, 9p, 10 ve 14q'da kayıp görülmektedir.³ 1. Kromozomun kısa kolundaki kayıp ikinci en sık görülen genetik değişikliktir. Meningiomlar 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.^{3,34}

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.⁴¹ 14. kromozomdaki anormalliklerin de yüksek derece ve nüks ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu kromozomda yer alan NDRG2 gen ekspresyon kaybı meningiom vakalarında agresif davranışın belirteci olarak kullanılabilceği önerilmiştir.⁴²

AKT1E17K mutasyonu bazal ve spinal yerleşimli derece I meningotelyal meningiomlar ile ilişkili iken, derece II ve derece III meningiomlarda nadir olarak saptanmıştır.⁴³

Telomer uzunluğu malign süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Bu sebeple telomeraz reverse transkriptaz promoter mutasyonları malign transformasyon riskinin belirlenmesinde belirteç olarak kullanılabilir.⁴⁴⁻⁴⁷

2.4.Meningiömların Kliniği ve Radyolojisi

2.4.1.Meningiömların Kliniği

Meningiömlar lokalizasyonlarına göre çeşitli semptomlar gösterirler. Çevre dokuya basıya bağlı gelişen nonspesifik semptomlar, baş ağrısı, nöbet, kişilik değişiklikleri ve duyuşsal kayıplar görülebilir.^{3,45}

Parasagittal yerleşimli meningiömlar bacaklarda kuvvet kaybı ve üriner inkontinansa, parasellar ve orbital yerleşimli meningiömlar görme kaybına kadar uzanan görme bozukluklarına, serebellopontin köşe yerleşimli meningiömlar duyma kaybına, spinal yerleşimli meningiömlar ise motor ve duyu kayıplarına neden olabilir. İntraventriküler yerleşimli meningiömlar ancak kritik büyüklüğe ulaştığında semptomatik olurlar.^{2,3}

2.4.2.Meningiömların Radyolojisi

T1 ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografide (BT) meningiömlar 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 meningiömlar için önemli bir ipucudur. Meningiömların histolojik paternine göre sinyal yoğunluğu farklılık gösterir. Meningotelyal meningiömlar hiperintens iken fibroblastik meningiömlar hipointens görülürler.⁴⁸ Atipik meningiom, anaplastik meningiom ve sekretuar patern gösterenlerde peritümöral serebral ödem değişkendir. Kist oluşumu lezyonun içinde veya çevresinde görülebilir.⁴⁹ Kalsifikasyon ise en iyi BT ile değerlendirilir. Osteolitik büyüme, kemik invazyonu ve primer intradiploik gelişim nadir görülen bulgulardır.^{3,45}

2.5.Meningiömların Makroskopisi, Histopatolojisi ve Derecelendirmesi

2.5.1.Meningiömların Makroskopisi

Meningiömlar duraya geniş bir tabanla tutunan genelde iyi sınırlı, lastik kıvamında bazen lobüle yuvarlak görünümde, solid, krem renkli kitlelerdir³. 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 büyüeyebilirler. Bazı meningiömlar psammom cismi içermesine bağlı olarak kumlu bir görünümde

olabilirler.^{3,45} Kemik oluşumu ise oldukça nadirdir. Benign meningiomlara kıyasla atipik ve anaplastik meningiomlar makroskopik olarak daha büyük çaptadırlar ve nekroz içerebilirler.⁴⁵

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 oluşurlar. Nükleer membranın invajinasyonu sonucu psödoinklüzyonlar ve nükleer vakuoller içerirler. Bu hücrelerin birbiri üzerine sarılmasıyla selüler girdap yapıları oluştururlar. Zamanla bu hücrelerde kollajen depozisyonu sonucu girdaplarda hiyalinizasyon; kalsifikasyonu sonucu ise psammom cisimleri oluşur.^{3,45} Girdap paterni, intranükleer psödoinklüzyon ve vakuoller ile 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 değişkenlik göstermektedir.⁴⁵

2.5.3.Meningiomların Derecelendirmesi

Meningiomlarda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilen histopatolojik derecelendirme, evrensel olarak kabul gören DSÖ kriterlerine göre yapılmaktadır. Histopatolojik görünümleri birbirinden oldukça farklılık gösterebilen meningiomlar, 2016 DSÖ sınıflamasında üç ayrı kategoriye ayrılmıştır:³1) DSÖ derece I- Yavaş büyüyen ve düşük nüks riskine sahip tümörler, 2) DSÖ derece II-Lokal nüks riski oransal olarak daha yüksek olan tümörler ve 3) DSÖ derece III-Anaplastik özellikte ve ölümcül bir seyri olabilen tümörler. DSÖ sınıflamasında kullanılan histolojik derecelendirme kriterleri en son olarak 2016 yılında güncellenmiş olup **Çizelge1** ve **Çizelge2**'de özetlenmiştir.²⁹ Bu derecelendirme aynı zamanda tümörleri nüks riskine göre de sınıflandırır.

Çizelge1:Meningiomlarda morfolojik alt tiplere göre derecelendirme (DSÖ 2016):

Derece I
<ul style="list-style-type: none">- Meningotelyal- Fibröz (fibroblastik)- Mikrokistik- Transizyonel- Psammomatöz- Anjiomatöz (hemanjioplastik, anjioplastik)- Sekretuar- Metaplastik- Lenfoplazmositten zengin
Derece II
<ul style="list-style-type: none">- Şeffaf hücreli- Kordoid- Belirlenmiş morfolojik kriterlere göre (Atipik) Meningiom tanısı almış (Bkz: Çizelge-2)
Derece III
<ul style="list-style-type: none">- Rabdoid- Papiller- Belirlenmiş morfolojik kriterlere göre derece III (Anaplastik) Meningiom tanısı almış (Bkz: Çizelge-2)

Çizelge 2: DSÖ 2016 sınıflamasında derecelendirme için kullanılan histolojik kriterler:

DSÖ derece II meningiom tanısı için gerekli kriterler:
<ul style="list-style-type: none">- 4 - 19 mitotik figür/10 BBAveya- Beyin invazyonuveya- Aşağıda sıralanmış histolojik özelliklerden en az 3'ü:<ul style="list-style-type: none">▪ Artmış selülarite▪ Artmış nükleus/sitoplazma oranı ve küçük hücre değişikliği▪ Büyük ve belirgin nükleol▪ Paternsiz veya tabaka şeklinde büyüme paterni▪ Spontan veya coğrafik nekroz odağı
DSÖ derece III (Anaplastik) meningiom tanısı için gerekli kriterler:
<ul style="list-style-type: none">- 20 veya daha fazla mitoz/10 BBAveya- Belirgin sarkomatöz veya karsinomatöz morfoloji

Not:-Dura, kemik veya yumuşak doku invazyonu dereceyi etkilemez

-Pleomorfik veya atipik nükleus dereceyi etkilemez

-Ki67 proliferasyon indeksi dereceyi direkt olarak etkilememekle birlikte genellikle tümör derecesi ile pozitif korelasyon gösterir.

2.6.Derece I,II ve III Meningiomlar

2.6.1.Derece I Meningiomlar

En sık görülen ve en iyi prognoza sahip meningiomlar olup, 5 yıllık nüks oranı tüm derece I meningiomlarda %12'dir.⁴DSÖ 2016'ya göre meningotelyal, fibroblastik, transiyonel, psammomatöz, anjiomatöz, mikrokistik, sekretuar, lenfoplazmositten zengin

ve metaplastik olmak üzere 9 farklı paterni tanımlanmıştır. Bunlardan meningotelyal, fibroblastik ve transizyonel alt tipleri en sık görülenleridir.³

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.^{3,45}

Fibroblastik (Fibröz) Meningiomlar

Meningotelyal menigiom ile benzer özelliklere sahip olmakla birlikte zeminde yoğun kollajen birikimi görülür.³ Fasiküllerden storiforma kadar değişik yapısal düzenlenmeler gösterebilir. Girdaplar ve psammom cisimcikleri sık değildir. Soliter fibröz tümör veya serebellopontin köşede yerleştiğinde schwannom ile karışabilir.⁴⁵

Transizyonel (Mikst) Meningiomlar

En sık görülen alt tip olup meningotelyal ve fibroblastik alt tipler arasındaki geçiş paternidir. Girdaplar ve psammom cisimcikleri belirgindir.^{3,45}

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.^{3,45}

Anjiomatöz menigiomlar

Tümör dokusunun %50 veya daha fazlasını kan damarlarının oluşturduğu bir alt tiptir.^{3,45} 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 menigiom hemanjioblastom ve hemanjioperisitoma ile karışabilir.⁵⁰

Mikrokistik meningiolar

Klasik meningioların 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.^{3,45}

Sekretuar Meningiolar

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 Karsino Embriyogenik Antijen (CEA) ile pozitif reaksiyon verir.^{3,45}

Lenfoplazmositten Zengin Meningiolar

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.^{3,45} Ayırıcı tanıda düşük dereceli lenfoma, sarkoidoz, Langerhans histiyositozu, Castleman hastalığı, Rosai-Dorfman hastalığı, plazma hücre granülomu unutulmamalıdır.

Metaplastik meningiolar

Fokal veya yaygın olarak kemik, kıkırdak, yağ veya ksantamatöz doku içeren meningiom alt tipidir.^{3,45}

2.6.2.Derece II Meningiolar

Tüm meningioların %5-15'ini oluşturmakta olup bu tümörlerde derece I meningiolara göre nüks ve mortalite oranı daha yüksektir.5 yıllık nüks oranı derece II meningiolar için %41 olarak saptanmıştır.³¹DSÖ 2016 meningiom derecelendirmesine göre 10 BBA'da 4-19 mitoz olması, beyin invazyonu olması, sellülarite artışı, nükleol belirginliği, santral/coğrafik nekroz, nükleus/sitoplazma oranı artmış küçük hücreler, tabaka benzeri ve/veya patensiz patern gibi histolojik parametrelerden 3 veya daha

fazlasının olması ile şeffaf hücreli veya kordoid patern mevcut ise bir meningiom derece II olarak derecelendirilir.²⁹

Şeffaf Hücreli Meningiolar

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 neoplazmdir. Girdap yapıları nadirdir; psammom cisimcikleri görülmez. Histokimyasal olarak PAS reaksiyonu ile sitoplazmik glikojen birikimi gösterilebilir. Sık nüks göstermesi ve serebrospinal sıvı ile yayılabilmesi sebebiyle agresif seyirlidir.^{3,45}

Kordoid Meningiolar

Kordoid meningiolar supratentoryal yerleşimli, büyük tümörlerdir. Subtotal rezeksiyon sonrası sıklıkla nüks gösterirler. Mukoid bir zeminde kordonlar ve yuvalar halinde düzenlenmiş, vakuolize eozinofilik sitoplazmalı meningotelyal tümör hücrelerinden oluşurlar. Histolojik olarak kordomaya benzerler. Kordoid alanlar sıklıkla tipik meningiom alanları arasında dağılmış haldedir. Pür alanlar nadirdir. Kronik inflamatuvar infiltrat genelde yama tarzındadır ama baskın da olabilir.^{3,45}

2.6.3.Derece III Meningiolar

Tüm meningioların %1-2'sini oluşturan derece III meningiolarda nüks oranı %50-94 arasında değişkenlik gösterirken 5 yıllık sağkalım oranı %47 olarak belirlenmiştir.^{4,51} Anaplastik (malign) meningiolar için DSÖ 2016 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 derece III olarak derecelendirilir.^{3,45}

Papiller Meningiolar

Sıklıkla çocuklar ve gençlerde görülür. Tümörün büyük bir kısmında perivasküler psödopapiller patern izlenir. Nükslerde bu patern artar. Vakaların %75'inde lokal invazyon ve beyin invazyonu, %55'inde nüks, %20'sinde metastaz ve %50'sinde ölüm görülür.^{3,45,52}

Rabdoid Meningiolar

Ekzantrik yerleşimli nükleus ve 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 nükslerle birlikte daha belirgin hale gelir. Agresif seyirlidir.^{3,45}

2.7.Diğer Morfolojik Varyantlar

Oldukça geniş spektruma sahip olan meningiomlarda sınıflandırılmayan nadir varyantlar söz konusudur. Bunlar onkositik, müsinöz, sklerozan, girdapsı sklerozan, Glial Fibriler Asidik Protein(GFAP) eksprese eden ve granülofilamentöz inklüzyon içeren meningiomlardır. Daha önceleri pigmente meningiomlar olarak isimlendirilen tümörlerin günümüzde melanositomlar olduğu bilinmektedir.³

2.8.Beyin İnvazyonu ve Metastaz

Meningiomlarda beyin invazyonu; tümör hücrelerinin beyin parankimini, arada leptomeningeal tabaka olmadan; düzensiz, dil benzeri uzanımlar ile infiltre etmesi ya da GFAP ile boyanan çevre beyin parankiminde meningotelyal hücre adalarının varlığı şeklinde tanımlanmaktadır.³

Histolojik olarak benign, atipik ve anaplastik meningiomların hepsinde beyin invazyonu görülebilir. İnvazyon varlığı nüks ile ilişkilidir. Daha önceki DSÖ sınıflandırmalarında,beyin invazyonu varlığı DSÖ derece II meningiom demek için yeterli olsa bile, “Atipik Meningiom” tanısından ayrı bir başlık halinde değerlendirilmiştir. Genel olarak beyin invazyonu yapmış histolojik olarak benign ve atipik meningiomların nüks ve mortalite hızları, beyin invazyonu görülmeyen atipik meningiomlara benzerdir.⁴ Bu nedenle 2016 DSÖ ile birlikte, beyin invazyonu da “Atipik Meningiom” başlığı altında değerlendirilmeye başlamıştır.Geçmişte “Atipik Meningiom’ ifadesi, artmış mitotik aktivite ($\geq 4/10$ BBA) veya nekroz, büyük belirgin nükleol, patern kaybı, artmış selülarite ve küçük hücre değişikliğini içeren 5 histolojik özellikten 3 veya daha fazlası varsa kullanılıyordu.

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.³

2.9.Meningiom Tanısında Yardımcı Teknikler

İmmünohistokimya:

Meningiomların %50-100'ü, atipik ve malign tipleri daha az olmak üzere EMA immünreaktivitesi gösterirler. Sitokeratin18 meningiomların çoğunda pozitiftir. S-100 pozitifliği değişkenlik gösterirken fibröz meningiomların %90'ında boyanma görülür.^{53,54}Fibröz meningiomlar Klaudin-1 ve Ezrin ile pozitif boyanırken schwannomlar Wilms tümör proteini (WT-1) ile pozitif boyanır.⁵⁵ 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.³⁶ Progesteron sıklıkla derece I meningiomlarda pozitif iken derece II ve derece III meningiomlarda daha az boyanma görülür.^{56,57} Androjen reseptörü net cinsiyet belirginliği göstermezken benign meningiomlar ile karşılaştırıldığında atipik ve anaplastik meningiomlarda daha az eksprese edilirler.³⁶

Meningiomların derecelendirilmesinde mitoz tek başına önemli bir parametre olduğu için mitoz spesifik belirteç olarak PHH3 kullanılabileceği rapor edilmiştir.^{17,18}MIB-1/Ki67 antikoru prognoz tahmininde oldukça kullanışlıdır. MIB-1/Ki67 benign, atipik ve anaplastik meningiomlarda yaklaşık olarak sırasıyla %1,2-3,8, %3,3-7,2 ve %9,5-14,7 pozitiftir.^{58,59}

Meningiomlarda MMP-3 aktivitesinin de agresif klinik gidişle pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir.⁶⁰

Elektron Mikroskopisi:

Elektron mikroskopik incelemede meningiomlarda yoğun intermediate filamanlar, kompleks hücresel bağlantılar ve desmozomal hücreler arası bağlantılar tanınabilir.

özelliklerdendir. Işık mikroskopunda da görülen nükleer psödoinklüzyonlar sitoplazmik invajinasyonların sonucudur.³ 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.^{61,62}

2.10.Meningiomlarda Prognoz ve Tedavi

Meningiolar 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.^{4,32}Derece II meningiomlarda 5 yılda yaklaşık %45, derece III meningiomlarda ise %60 nüks oranları görülmüştür.⁴ Subtotal rezeksiyon yapılan ya da derece II ve derece III tanısı alan hastalarda nüks ve mortalite riskini azaltmak için adjuvan radyoterapi, gama-knife tedavisi uygulanabilmektedir.

Genç yaş ve erkek cinsiyet nüks için diğer prediktif klinik faktörlerdir.²⁹ Ancak çalışmaların çoğunda derece I, derece II ve derece III meningiomlu genç hastalarda (<40 yaş) nüks açısından farklılık bulunmamıştır.^{63,64}Hatta yeni yapılan çalışmalarda derece II / derece III meningiomlu ileri yaş hastalarda (>60 yaş) olumsuz sonuçlar elde edilmiştir.^{65,66}5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında derece I meningiomlarda oldukça iyi iken derece II ve derece III meningiomlarda mortalite oranları sırasıyla %20 ve %70'dir.⁴

2.11.PHH3 (Anti-fosfo-histon H3)

Histon H3, ökaryotik hücre çekirdeklerinde, genetik materyalin korunmasını sağlayan, kromatini saran çekirdek histon proteinlerinden biridir. Hücre siklusunun geç G2 ve M fazındaki mitotik kromatin kondansasyonu ile ilişkili Ser10 ve Ser29 rezidülerinde fosforile halde bulunur. Hücre siklusunun M fazında, fosforilasyon pik yaptığından,

fosforilasyon ilişkili konformasyonel değişiklikler bu amaca yönelik geliştirilmiş antikörlerle kolayca saptanabilirler.^{67,68}PHH3 de ilk olarak 1997 yılında Hendzel ve ark.¹⁵ tarafından tanımlanmış, şimdiye kadar birçok araştırmada farklı tümörlerde mitotik indeksin değerlendirilmesinde kullanılmış bir antikördür. Bu antikörle ilgili yapılan çalışmalar, histon H3 fosforilasyonu ve mitotik döngünün erken profaz aşamasındaki kromozom kondansasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Tersine, apoptoz sırasında histon H3'te fosforilasyon tespit edilmemiştir.¹⁴Bu bulgular neticesinde, PHH3'ün mitoz-spesifik bir belirteç olarak kullanılabilmesi tespit edilmiştir. Ser10 rezidüsünün fosforilasyonu, apoptoz sırasında hiçbir zaman saptanmadığından, bu immünohistokimyasal boyama, mitotik figürlerin konvansiyonel H-E preparatta kolayca karışabileceği apoptotik cisimlerden ayırımında da kullanılabilir.PHH3 ile mitoz sayma metodunun, şimdiye dek melanom^{69,70}, meme kanseri⁷¹⁻⁷³ ve nöroendokrin tümörlerde^{74,75} oldukça güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve kolay bir metod olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Mitotik indeksin meningiomlarda nüksin en önemli prognostik öngörücülerinden biri olarak kabul edildiği, DSÖ sınıflamasındaki önemi ve rutin H-E-boyalı preparatta standart MI sayımının güvenilirlik / tekrarlanabilirliğinin birçok faktöre bağlı olarak sınırlılık gösterdiği göz önüne alındığında; immünohistokimyasal olarak mitoz-spesifik belirteçlerin kullanılmasının bu tümörlerde değerlendirme ve derecelendirmeyi kolaylaştırdığı aşikardır. Mitoz-spesifik antikör olan PHH3 daha önceki çalışmalarda bu amaçla meningiomlarda kullanılmış bir antikördür.^{19,76,77}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmamızda; 2006-2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, meningiom tanısı almış toplam 357 olgu incelendi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu gibi klinik bilgiler, hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi.

Meningiom tanısı alan tüm hastaların patoloji raporları tarandı. Çalışma grubu oluşturulurken; mevcut patoloji raporuna göre derece II/derece III Meningiom tanısı alan ancak nüks etmeyen/nüks durumu bilinmeyen 31 olgu, derece durumuna bakılmaksızın nüks gösteren 24 olgu, Derece I Meningiom tanısı alan fakat mevcut patoloji raporlarına göre beyin invazyonu, kemik invazyonu, nekroz, patern kaybı, nükleol belirginliği, küçük hücre değişikliği, selülarite artışı, yüksek Ki67 proliferasyon indeksi gibi özelliklerden bir veya daha fazlasını gösteren 6 olgu olmak üzere toplam 61 olgunun biyopsilerine ait H-E preparatlar arşivden çıkarılarak Olympus BX50 mikroskopta yeniden incelendi. Derece I meningiom tanısı alıp bu histopatolojik özelliklere sahip olmayan, nüks veya progresyon göstermemiş 296 olgu arasından, immunhistokimyasal inceleme için aralıklı tabakalı örnekleme yapılarak 20 olgu, çalışma grubuna dahil edildi. Çalışma grubuna alınan toplam 81 olguya ait biyopsiler DSÖ 2016 sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi.

3.2. Klinik Parametreler

Olgular klinik olarak; yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, nüks durumu, rezeksiyon yeterliliği açısından değerlendirildi.

Yaş: Olgular; 40 yaş ve altı, 40-65 yaş arası, 65 yaş üzeri olmak üzere gruplara ayrıldı.

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak belirtildi.

Tümör lokalizasyonu: Olgular; tümörün yerleşim yerine göre *intrakraniyal* (beyin lobları, ventriküller, parasagittal bölge, verteks, falks serebri, tentorium, silvian fissür, ekstraaksiyel bölge ve epifiz), *kafa tabanı* (sfenoid kemik, petröz kemik, sellar bölge, kavernoöz sinüs, nazal kavite, sinüsler, klivus, foramen magnum ve posterior fossa), *pontoserebellar bölge*, *spinal*, *serebellum*, *diğer* (orbita, parafarengial, hipofiz, pelvik, olfaktor sinir, akustik sinir, trigeminal sinir ve vestibüler sinir) şeklinde gruplandırıldı.

Nüks durumu: Olguların nüks durumu klinik olarak nüks olan ve olmayan olgular şeklinde incelendi. Nüks olan olgular; klinik ve radyolojik olarak nüks olduğu bilinen fakat nüks tümörlerin patolojik preparatlarına ulaşılamayan (örn. hastanın yaşı nedeniyle

operasyona uygun bulunmamış olması, nüks tanısı aldıktan sonra opere olmadan ölmüş olması, veya hastanın başka bir merkezde opere olmuş olması ve hastanın dış merkezdeki patoloji raporlarına ulaşılammış olması nedeniyle)veya ikinci/üçüncü biyopsisine ait rezeksiyon materyali Kocaeli Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen olgulardır. Nüks olmayan olgular ise; klinik ve radyolojik olarak nüks etmediği bilinen, subtotal rezeksiyon yapıp rezidü tümör boyutlarında artış olmayan ve nüks durumu bilinmeyen (hastanın radyolojik ve klinik takiplerinin bilinmemesi ve hastalara ulaşılammaması nedeniyle) olgulardır.

Rezeksiyon yeterliliği: Rezeksiyon yeterliliği değerlendirilirken, çalışma grubuna dahil edilen olgulara ait, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı PACS (Picture Archiving and. Communication System) görüntüleme sisteminde kayıtlı MR görüntüleri ve ameliyat raporları kullanıldı.

Olguların rezeksiyon yeterliliği durumu “Total Rezeksiyon (TR)” ve “Subtotal Rezeksiyon (STR)” olarak değerlendirildi. Çalışma grubuna dahil ettiğimiz 81 olgunun 11 tanesinde erken post-operatif MR görüntülerinde rezidü/nüks ayrımı yapılamadığı veya olguya ait geç post-operatif görüntülemelerin ve takip MR'larının bulunmaması sebebiyle rezeksiyon yeterliliği değerlendirilemedi.

3.3. Olguların Histopatolojik Değerlendirilmesi

Çalışmamızda bakılan parametreler içerisinde yer alan ve meningiomların histopatolojik derecelendirilmesinde kullanılan parametrelerin çoğu bu hastalık grubu için rutin olarak yapılmaktadır. Ancak DSÖ meningiomların histolojik derecelendirmesinde bir takım güncellemeler yaptığından, çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm olguların patolojik preparatlarına ait H-E kesitlere yeniden bakılıp, patolojik derecelendirme en güncel kaynaklara göre²⁹ revize edildi.

Aşağıda sıralanan 5 histolojik parametre açıklandığı şekilde “var” veya “yok” olarak kaydedildi:

Paternsiz gelişim:Tümör hücrelerinin diffüz tabakalar şeklinde yapısal gelişim gösterdiği olgular veya spesifik bir morfolojik alt tiple sınıflandırılmayan olgularda paternsiz gelişim “var” kabul edildi.

Nekroz:Perry ve arkadaşlarının önerdiği şekilde⁴, tümör hücre adalarının ortasında görülen mikronekroz veya büyük (coğrafik, dejeneratif, infarkt benzeri) nekroz arasında ayırım yapılmadan her tür nekroz tipi“var” kabul edildi.

Büyük belirgin nükleol: Küçük büyütmede zorlanmadan seçilebilen nükleolusları olan olgular büyük belirgin nükleollü olarak kabul edildi.

Küçük hücre değişikliği: Tümör hücrelerinde meningiomlarda görmeyi beklediğimiz geniş eozinofilik sitoplazmanın görülmediği, artmış nükleus/sitoplazma oranına sahip olan olgularda küçük hücre değişikliği “var” kabul edildi.

Selülarite artışı: Tümör hücrelerinin diskoheziv özellik gösterdiği; bir kısmının veya tamamının sitoplazmasını kaybettiği olgularda selülarite artışı “var” kabul edildi.

H-E Boyamada Mitotik Figür Sayımı:

H-E boyamada gözlenebilen mitotik figürlerin sayımında, van Diest ve arkadaşlarının⁷⁸ 1992 yılında meme tümörlerinde yapmış olduğu çok merkezli çalışmada tanımladıkları kriterler baz alındı. Bu kriterler sırasıyla;

1) Kromozom kondansasyonunun varlığı (Kümeleşmiş (metafaz başlangıcı), bir plak üzerine yayılmış (metafaz veya anafaz), ya da ayrı iki küme halinde izlenebilir (ki bu sonuncusu mitotik sürecin telofaz aşamasını temsil eder ve tek bir mitoz gibi sayılır.))

2) Profaz sonundaki nükleer membran belirginleşmesinin yokluğu

3) Hiperkromatik/apoptotik nükleusların görmezden gelinmesi olarak sıralanabilir.

Mitotik figür sayılacak alan, Dr. Arie Perry'nin⁴ önerdiği şekilde, eğer tespit edilebiliyorsa mitotik aktivitenin yüksek olduğu sıcak-noktalardan, tespit edilemiyorsa ilk mitotik figürün görüldüğü alandan seçildi. Sayım, iki farklı gözlemci tarafından Olympus BX50 mikroskopta 400 büyütme altında aynı anda yapıldı. Her olgu için, her iki gözlemcinin de mitoz olarak kabul ettiği ilk figür, 400'lük BBA'nın merkezine alınarak, ardışık 10 BBA sayıldı. Mitotik figürler her olgu için toplam 10BBA sayılarak değerlendirildi.

Kemik invazyonu (Kİ): Çalışmadaki olgular, kemik invazyonu olan ve olmayan olgular olarak değerlendirildi. Tümör rezeksiyon materyalinde kemik doku mevcut olan ve bu dokuda kemik trabekülleri arasında tümör hücreleri görülen olgularda kemik invazyonu “var” kabul edildi

Beyin İnvazyonu (Bİ): DSÖ 2007 kriterlerine göre beyin invazyonu; çevre beyin parankiminde gliosis ile birlikte görülen, irregüler dil benzeri uzanımlar olarak tanımlanmıştır. Çalışmadaki olgular; beyin invazyonu gösteren ve göstermeyen olgular olarak değerlendirildi. Beyin invazyonu gösteren olgular, patoloji preparatlarında çevre beyin parankimi içeren ve tanımlanan şekilde invazyon gözlenen olgulardır. Beyin invazyonu göstermeyen olgular ise; patoloji preparatlarında çevre beyin parankiminin izlenmediği, gerçek invazyon durumu bilinmeyen olgularla, patoloji preparatlarında beyin parankimi bulunan ancak tümörün beyin parankimini infiltre etmediği olgular olarak belirlendi.

Derece: Olgular histopatolojik özellikler değerlendirilerek DSÖ 2016 sınıflaması kriterlerine göre derece I, II, III meningiomlar şeklinde yeniden sınıflandırıldı (bkz. Çizelge 1 ve Çizelge 2) ve arşiv kayıtlarında DSÖ 2000 ve DSÖ 2007 sınıflamasına göre olan derecelendirme ile karşılaştırıldı. Derece II ve III meningiomların, derece I meningiomlar ile kıyaslanması kümülatifve ayrı ayrı olarak iki şekilde incelendi.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Tüm olgulardan, immünohistokimyasal inceleme için birer adet parafin blok seçildi. Nüks etmiş olguların ikinci ve varsa üçüncü biyopsilerinden de birer adet parafin blok seçildi. %10'luk formaldehit ile tespit edilen dokulara ait seçilen bloklardan 2 mikrometre kalınlığındaki hazırlanan kesitler, kesitlerin büyüklüğüne göre, bir lamda bir veya bir lamda iki olgu içerecek şekilde biyopsi numarası belirtilerek pozitif şarjlı lamlara alındı.

PHH3 (Phosphohistone H3 [polyclonal], CellMarque, 369A-14, 1:200 dilüsyon) ekspresyonunu belirlemek için otomatik immünohistokimya boyama yöntemi ile Ventana Benchmark XT kapalı cihazında boyama yapıldı. Pozitif kontrol olarak çok sayıda mitotik figür içeren meme invaziv duktal karsinomu kullanıldı. Uygulanan immünohistokimyasal boyama yönteminin basamakları aşağıda sıralanmıştır:

1. Pozitif şarjlı lamlara 2 mikrometre kalınlığında kesitler alındı.
2. Lamlar Ventana cihazına yerleştirildi.

3. Antijen retrieval yöntemi olarak standart CC1 metodu kullanıldı.
4. Primer antikör inkübasyonu için PHH3 cihazda 1 saat bekletildi.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “ROCHE Ultraview Universal DAB Detection Kit” kullanıldı.
6. Ventana marka hematoksilin I ile zıt boyama tamamlandı.
7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakikaksilolde tutuldu.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatıldı.

3.5.İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi

PHH3; tümör hücrelerinde nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Her olguda lam üzerindeki tüm doku incelenerek tümör hücrelerinde boyanma yaygınlığının en yoğun olduğu alanlar tespit edildi. Bu alanlardan mikroskopta (Olympus BX50) ardışık 10 BBA’da pozitif boyanan tümör hücresi sayımı yapıldı. Histon H3 fosforilasyonu profazdan hemen önce başladığı¹⁵ ve profaz aşamasındaki hücre çekirdekleri konvansiyonel H-E preparatta görülemediğinden, PHH3 ile pozitif boyanan ancak profaz aşamasındaki nükleuslar değerlendirilmediğinde bırakıldı.

Ki67; Birçok olgunun arşivde boyalı preparatı mevcut olup eksik vakaların boyanması tamamlandı. Rezanko ve arkadaşlarının önerdiği şekilde⁷⁹ hücrelerde izlenen nükleer boyanmanın en yoğun olduğu odaklar dikkate alınarak sayılan 100 hücrede pozitif boyanan hücre sayısı saptanarak oranlama yapıldı.

3.6.Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde, 5 Temmuz 2017 tarihli, 189 nolu karar ile yerel etik kurul onayı alındı. Olguların incelenmesinde; patoloji laboratuvarında daha önceden hazırlanmış Hematoksilin-Eozin (H-E) boyalı preparatlar ve immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılmış olup, finansal kaynağa gereksinim duyuldu. Finansal kaynak olarak Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen ‘Hızlı Destek Projesi Yardımı’ kullanıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (25. - 75. persantil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi.

Gruplar/materyaller arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student's t test, tek yönlü varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Gruplar/materyaller arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact kare testi, Yates' kare testi ve Monte Carlo kare testi kullanıldı. Nümerik değişkenler arasındaki ilişki Spearman/Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

$p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

Yaşamsal verilerin analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

"Receiver operating curve" (ROC) analizi; çalışma grubunda Ki67 proliferasyon indeksi, PHH3 ile MI ve H-E ile MI değerlerinin duyarlılık, özgüllük ve farklı eşik değerlerini belirlemek amacıyla kullanıldı. En uygun eşik değeri ROC analizi ve AUC (Area Under the Curve) değerleri kullanılarak belirlendi.

4.BULGULAR

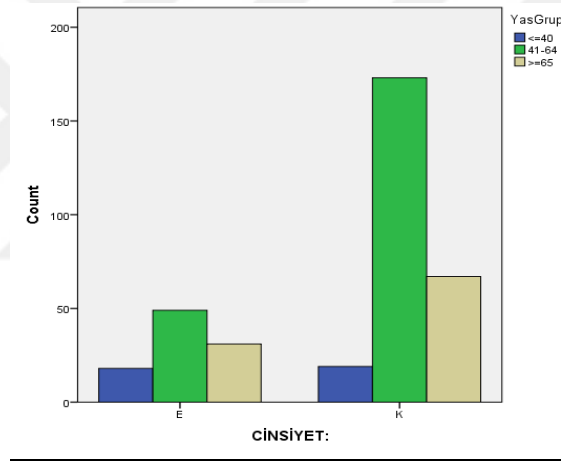
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

4.1.1. Yaş, Cinsiyet ve Lokalizasyon Frekansları

Çalışmada; 2006-2017 yılları arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Meningiom tanısı almış 357 olgu değerlendirilmiştir.

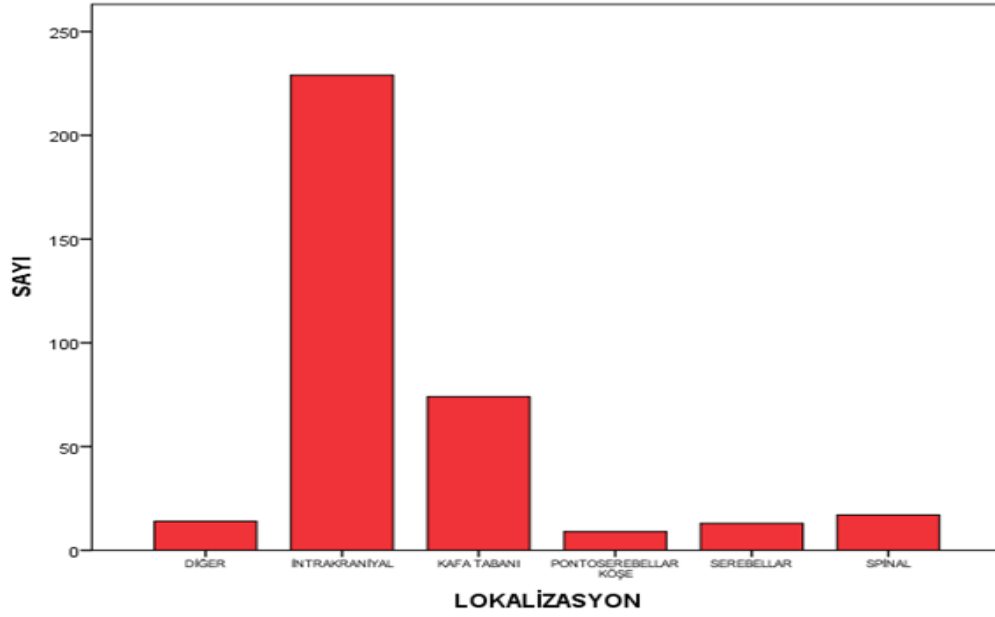
Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $57,43 \pm 12,86$ olarak belirlenmiştir. Hastalar; minimum 14, maksimum 89 yaş aralığındadır. Olguların; 37'si (%10,4) 40 yaş ve altı, 222'si (%62,2) 40-65 yaş arası, 98'i (%27,5) 65 yaş ve üzeri yaş grubundadır.

Hastaların; 259'u (%72,5) kadın, 98'i (%27,5) ise erkektir. Kadın hastaların erkek hastalara oranı ise 2,6/1'dir. Yaş gruplarında cinsiyete göre hastaların dağılımı **Çizim1**'de gösterilmiştir.



Çizim 1: Yaş gruplarında cinsiyete göre hastaların dağılımı

Hastalardaki meningiomların; 229'u (%64,1) intrakraniyal, 74'ü (%20,7) kafa tabanı, 9'u (%2,5) pontoserebellar, 17'si (%4,8) spinal, 13'ü (%3,6) serebellar bölgede ve 14'ü (%3,9) diğer bölgelerde lokalizasyon göstermektedir. 1 hastanın lokalizasyon bilgisine ise ulaşılamamıştır. Lokalizasyonlarına göre hastalardaki meningiomların dağılımı **Çizim 2**'de gösterilmiştir.



Çizim 2: Tümör lokalizasyonlarına göre hastaların dağılımı

4.1.2. Yaş, Cinsiyet ve Lokalizasyonun Diğer Parametrelerle İlişkisi

Yaş: Olguların yaşa göre cinsiyet ilişkisi değerlendirildiğinde, kadın hastaların yaş ortalaması $57,72 \pm 11,45$, erkek hastaların yaş ortalaması $56,65 \pm 16,06$ 'dır.

Çalışmaya alınan hastalar yaş gruplarında cinsiyete göre değerlendirildiğinde; 40 yaş ve altı yaş grubunda 18 erkek hasta (%18,4) ve 19 kadın hasta (%7,3) mevcuttur. Yaş gruplarına göre kadın ve erkek hasta sayı ve yüzdeleri sırasıyla; 40 yaş ve altı yaş grubunda 19 (%7,3) ve 18 (%18,4), 40-65 yaş grubunda 173 (%66,8) ve 49 (%50), 65 yaş ve üstü yaş grubunda 67 (%25,9) ve 31 (%31,6)'tır. 40 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar çoğunlukla erkek hastalar, diğer yaş gruplarındaki hastalar ise çoğunlukla kadın hastalar olarak izlenmiştir ($p=0,002$). Yaş gruplarında cinsiyete göre hastaların dağılımı **Çizelge 3**'te gösterilmiştir.

Çizelge 3: Yaş gruplarında cinsiyete göre hastaların dağılımı(p=0,002)

		CİNSİYET:		Toplam	
		E	K		
Yaş Grubu	<=40	Olgu Sayısı %	18 %18,4	19 %7,3	37 %10,4
	41-64	Olgu Sayısı %	49 %50,0	173 %66,8	222 %62,2
	>=65	Olgu Sayısı %	31 %31,6	67 %25,9	98 %27,5
	Toplam	Olgu Sayısı %	98 %100,0	259 %100,0	357 %100,0

Yaşa göre tümör lokalizasyonu ilişkisi değerlendirildiğinde;yaş ortan yüksek yaş ortalamasına sahip hasta grubunun pontoserebellar köşe yerleşimli olgular olduğu görülmüştür (ortalama yaş 63,22±10,36). En genç yaş ortalaması ise orbital, retroorbital, parafaringeal vb yerleşimlerden oluşan diğer bölge meningiomlarında görülmüştür (ortalama yaş 50,86±14,3). Diğer lokalizasyonlardaki yaş ortalaması ise şu şekildedir: Serebellar 61,23±8,9, spinal 58,35±13,7, intrakraniyal 57,10±12,85, kafa tabanı 57,95±13,08 (p=0,224). Yaşa göre tümör lokalizasyonlarının dağılımı **Çizelge4**'te gösterilmiştir.

Çizelge 4: Olguların yaşlarına göre lokalizasyonların dağılımı (p=0,224)

	Yaş ortalaması	Minimum	Maksimum
İntrakraniyal	57,10±12,85	14	89
Kafa tabanı	57,95±13,08	24	87
Pontoserebellar köşe	63,22±10,36	42	75
Serebellar	61,23±08,90	48	75
Spinal	58,35±13,70	31	81
Diğer	50,86±14,30	19	65
Toplam	57,40±12,80	14	89

Yaş gruplarında meningiomların lokalizasyonu değerlendirildiğinde; 40 yaş ve altı yaş grubundaki olgularda serebellum ve pontoserebellar köşe yerleşimli meningiomlar mevcut değildir.

Sıklık sırasına göre,

-40 yaş ve altı yaş grubunda; intrakraniyal (26,%70), kafa tabanı (6, %16) ,diğer (3, %8), spinal (2, %5),

-40-65 yaş grubunda; intrakraniyal (144, %64), kafa tabanı (46, %20), spinal ve diğer, (10'ar, %4), serebellum (8, %3), pontoserebellar (4, %1),

-65 yaş ve üstü yaş grubunda; intrakraniyal(59, %60), kafa tabanı (22, %22), pontoserebellar, serebellum ve spinal (5'er olgu, %5), ve diğer bölge (1, %1), yerleşimli meningiomlar saptanmıştır.

Tüm yaş gruplarında en fazla intrakraniyal yerleşimli meningiomlar izlenmiş olup; 40 yaş ve altı yaş grubunda en fazla intrakraniyal ve diğer bölge yerleşimli meningiomlar gözlenmiştir. Pontoserebellar yerleşimli meningiomlar hariç diğer tüm olgular en sık 40-65 yaş aralığında gözlenirken, pontoserebellar yerleşimli olguların, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 65 yaş ve üstü yaş grubunda sıklığı artmaktadır (p=0,08).

Yaş gruplarında meningiomların yerleşim bölgelerine göre hastaların dağılımı **Çizelge 5**'te gösterilmiştir.

Çizelge 5: Yaş gruplarında meningiomların yerleşim bölgelerine göre hastaların dağılımı

YERLEŞİM:	YAŞ GRUBU:			Toplam
	≤40	40-65	≥65	
İNTRAKRANİYAL	26(%70) %11,4	144 (%64) %62,9	59 (%60) %25,8	229 %100
KAFA TABANI	6 (%16) %8,1	46 (%20) %62,2	22 (%22) %29,7	74 %100
PONTOSEREBELLAR KÖŞE	0 (%0) %0	4 (%1) %44,4	5 (%5) %55,6	9 %100
SEREBELLUM	0 (%0) %0	8 (%3) %61,5	5 (%5) %38,5	13 %100
SPİNAL	2 (%5) %11,8	10 (%4) %58,8	5 (%5) %29,4	17 %100
DİĞER	3 (%8) %21,4	10 (%4) %71,4	1 (%1) %7,1	14 %100
TOPLAM	37 (%100)	222(%100)	97(%100)	356 (%100)

Yaşa göre tümör derecesi ilişkisi değerlendirildiğinde; derece I meningiomu olan (315 olgu) olguların yaş ortalaması $58,26 \pm 12,4$ iken, derece II meningiomu olan olguların (37 olgu) yaş ortalaması $50,78 \pm 13,8$, derece III meningiomu olan olguların (5 olgu) yaş ortalaması $54 \pm 20,1$ 'dir. 3 derece grubunun yaşları birlikte değerlendirildiğinde, derece grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,003$). Derece I ve derece II meningiomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı vardır ($p=0,002$). Derece I/ derece III meningiomlar arasında ($p=0,737$) ve derece II/ derece III meningiomlar arasında ($p=0,856$) ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Derece II/III meningiomlar tek bir grup olarak ele alınıp derece I meningiomlar ile yaşlarına göre

karşılaştırıldığında, derece II/III meningiomu olan toplam 42 olgunun yaş ortalaması ($51,17 \pm 14,4$), derece I meningiomu olan 315 olgunun yaş ortalamasına ($58,26 \pm 12,4$) göre anlamlı düşük çıkmıştır ($p=0,001$) (Bkz. **Çizelge 6**).

Çizelge 6: Olguların DSÖ derecelerine göre sayıları ve yaş ortalamaları ($p<0,001$)

DERECE	OLGU SAYISI	YAŞ ORTALAMASI
I	315	$58,26 \pm 12,4$
II	37	$50,78 \pm 13,8$
III	5	$54,00 \pm 20,1$
II/III	42	$51,17 \pm 14,4$
Toplam	357	$57,43 \pm 12,8$

Olgular yaş gruplarında tümör derecesine göre incelendiğinde; tüm yaş gruplarında sıklık sırasına göre en fazla derece I, sonra derece II, en az derece III tümörü olan olgular gözlenmiştir ($p=0,08$). Derece II/III meningiomlar tek bir grup olarak ele alınıp, derece I meningiomlar ile yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, 40 yaş ve altı yaş grubunda derece II ve III olguların derece I olgulara oranı, diğer iki yaş grubuna kıyasla anlamlı yüksektir ($p=0,028$). Yaş gruplarında tümör derecesine göre hastaların dağılımı **Çizelge 7**'de gösterilmiştir.

Çizelge 7: Yaş gruplarında tümör derecesine göre hastaların dağılımı
(Derece I,II,III için ayrı ayrı p=0,08
Derece II/III olgular kümülatif olarak Derece I'lerle karşılaştırıldığında **p=0,028**)

		DERECE (I,II,III):				Toplam	
		I	II	III	II-III		
Yaş Grubu	<=40	Sayı	28	8	1	9	37
		%	%75,6	%21,7	%2,7	%24,4	%100,0
40-65	Sayı	197	23	2	25	222	
	%	%88,7	%10,3	%0,9	%11,3	%100,0	
>=65	Sayı	90	6	2	8	98	
	%	%91,8	%6,1	%2,0	%8,2	%100,0	
Toplam	Sayı	315	37	5	42	357	

Olgular yaşlarına göre kemik invazyonunun varlığı/yokluğu açısından karşılaştırıldığında, kemik invazyonu görülen 18 olgunun yaş ortalaması $48,94 \pm 14,65$ iken kemik invazyonu görülmeyen 339 olgunun yaş ortalaması $57,88 \pm 12,63$ 'tür. Kemik invazyonu görülen olguların yaş ortalaması, kemik invazyonu görülmeyen olguların yaş ortalamasına göre anlamlı düşüktür (**p=0,004**) (Bkz. **Çizelge 8**).

Çizelge 8: Kemik invazyonu olan ve olmayan olguların sayıları ve yaş ortalamaları
(**p=0,004**)

KEMİK İNVAZYONU	SAYI	YAŞ ORTALAMASI	P DEĞERİ
VAR	18	$48,94 \pm 14,65$	0,004
YOK	339	$57,88 \pm 12,63$	

Olgular yaş gruplarına göre kemik invazyonu açısından karşılaştırıldığında, 40 yaş ve altı yaş grubu olguların %13,5'inde kemik invazyonu mevcutken, 40-65 yaş arası olguların % 5'inde, 65 yaş ve üstü olguların ise % 2'sinde kemik invazyonu mevcuttur. Genç yaştaki (40 yaş ve altı) hasta grubunda kemik invazyonu görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p=0,024**) (Bkz. **Çizelge 9**).

Çizelge 9: Yaş gruplarında kemik invazyonuna göre hastaların dağılımı
($p=0,024$)

			KEMİK İNVAZYONU		Toplam
			YOK	VAR	
Yaş Grubu	<=40	Olgu Sayısı	32	5	37
		%	%86,5	%13,5	%100,0
	40-65	Olgu Sayısı	211	11	222
%		%95,0	%5,0	%100,0	
>=65	Olgu Sayısı	96	2	98	
	%	%98,0	%2,0	%100,0	
Toplam		Olgu Sayısı	339	18	357
		%	%95,0	%5,0	%100,0

Olgular yaşlarına göre beyin invazyonunun varlığı/yokluğu açısından karşılaştırıldığında, beyin invazyonu görülen 16 olgunun yaş ortalaması $46,06 \pm 14,69$ iken beyin invazyonu görülmeyen 341 olgunun yaş ortalaması $57,96 \pm 12,55$ 'tir. Beyin invazyonu görülen olguların yaş ortalaması, beyin invazyonu görülmeyen olguların yaş ortalamasına göre anlamlı derecede düşüktür ($p < 0,001$) (Bkz. Çizelge 10).

Çizelge 10: Beyin invazyonu olan ve olmayan olguların sayıları ve yaş ortalamaları
($p < 0,001$)

BEYİN İNVAZYONU	SAYI	YAŞ ORTALAMASI	P DEĞERİ
VAR	16	$46,06 \pm 14,69$	<0,001
YOK	341	$57,96 \pm 12,55$	

Olgular yaş gruplarına göre beyin invazyonu açısından karşılaştırıldığında 40 yaş ve altı yaş grubu olguların %16,2'sinde beyin invazyonu mevcutken, 40-65 yaş arası olguların %4,5'inde beyin invazyonu mevcuttur. 65 yaş ve üstü olgularda beyin invazyonu olan olgu mevcut değildir (%0). Genç yaştaki (40 yaş ve altı) hasta grubunda beyin invazyonu görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,001$) (Bkz. Çizelge 11).

Çizelge 11: Yaş gruplarında beyin invazyonuna göre hastaların dağılımı
($p=0,001$)

			BEYİN İNV.		Toplam
			YOK	VAR	
Yaş Grubu	<=40	Olgu Sayısı	31	6	37
		%	%83,8	%16,2	%100,0
	40-65	Olgu Sayısı	212	10	222
		%	%95,5	%4,5	%100,0
	>=65	Olgu Sayısı	98	0	98
		%	%100,0	%0,0	%100,0
Toplam		Olgu Sayısı	341	16	357
		%	%95,5	%4,5	%100,0

Olgular yaşlarına göre nüks açısından karşılaştırıldığında; nüks eden hastaların yaş ortalaması $50,26\pm 13,58$ iken, nüks etmeyen hastaların yaş ortalaması $57,92\pm 12,69$ 'dur. Nüks eden olguların yaş ortalaması nüks etmeyenlere kıyasla anlamlı derecede düşüktür($p=0,006$) (Bkz. **Çizelge 12**).

Çizelge 12: Nüks olan ve olmayan olguların sayıları ve yaş ortalamaları ($p=0,006$)

NÜKS	OLGU SAYISI	YAŞ ORTALAMASI
YOK	334	$57,92\pm 12,69$
VAR	23	$50,26\pm 13,58$

Olgular yaş gruplarında nüks açısından karşılaştırıldığında ise; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 40 yaş ve altı yaş grubunda nüks eden olguların etmeyenlere oranı (% 15) diğer yaş gruplarına göre (% 6) daha yüksektir ($p=0,116$). Yaş gruplarında nüks durumuna göre hastaların dağılımı **Çizelge13'**te gösterilmiştir.

Çizelge 13: Yaş gruplarında nüks durumuna göre hastaların dağılımı (p=0,116)

			NÜKS		Toplam
			YOK	VAR	
YaşGrubu	<=40	Olgu Sayısı	32	5	37
		%	%86,5	%13,5	%100,0
	41-64	Olgu Sayısı	208	14	222
%		%93,7	%6,3	%100,0	
>=65	Olgu Sayısı	94	4	98	
	%	%95,9	%4,1	%100,0	
Toplam		Olgu Sayısı	334	23	357
		%	%93,6	%6,4	%100,0

Cinsiyet: Çalışmaya alınan hastalar cinsiyetlerde yaş gruplarına göre incelendiğinde; cinsiyet ayrımı olmaksızın en fazla 40-65 yaş arası olgular gözlenmiştir. Kadın hastaların erkek hastalara oranı; 40 yaş ve altı yaş grubunda 1,05, 40-65 yaş grubunda 3,53, 65 yaş ve üstü yaş grubunda 2,16'dır. Yukarıda bahsedildiği gibi; 40 yaş ve altı hasta grubunda, erkek cinsiyet lehine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük vardır (**p=0,002**). Cinsiyetlerde yaş gruplarına göre hastaların dağılımı **Çizelge 3**'te gösterilmiştir.

Cinsiyetlerde meningiomların lokalizasyonu değerlendirildiğinde ise, sıklık sırasına göre,

-Kadın olgularda; intrakraniyal (167, %64,5), kafa tabanı (53, %20,5), spinal (12, %4,6), serebellum (12, %4,6), diğer (9, %3,5), pontoserebellar (5, %1,9) yerleşimli meningiomlar saptanmıştır. Lokalizasyonu bilinmeyen 1 olgu ise kadın cinsiyettedir.

-Erkek olgularda; intrakraniyal (62, %63,3), kafa tabanı (21, %21,4), spinal (5, %5,1), diğer (5, %5,1), pontoserebellar (4, %4,1) yerleşimli meningiomlar saptanmıştır.

Tüm cinsiyetlerde en fazla intrakraniyal yerleşimli meningiomlar izlenmiştir. İntrakraniyal ve serebellar bölge yerleşimli meningiomlar kadınlarda; spinal, kafa tabanı, pontoserebellar ve diğer bölge yerleşimli meningiomlar erkeklerde daha fazla oranda gözlenmiştir. Cinsiyetlerde meningiomların yerleşim bölgelerine göre hastaların dağılımı **Çizelge 14**'te gösterilmiştir.

Çizelge 14: Cinsiyetlerde meningiomların yerleşim bölgelerine göre hastaların dağılımı

			CİNSİYET:	
			E	K
LOKALİZASYON:		Olgu Sayısı	0	1
		%	%0,0	%0,4
	DİĞER	Olgu Sayısı	5	9
		%	%5,1	%3,5
	İNTRAKRANİYAL	Olgu Sayısı	62	167
		%	%63,3	%64,5
	KAFA TABANI	Olgu Sayısı	21	53
		%	%21,4	%20,5
	PONTOSEREBELLAR KÖŞE	Olgu Sayısı	4	5
		%	%4,1	%1,9
	SEREBELLAR	Olgu Sayısı	1	12
		%	%1,0	%4,6
	SPİNAL	Olgu Sayısı	5	12
		%	%5,1	%4,6
Toplam		Olgu Sayısı	98	259
		%	%100,0	%100,0

Olgular cinsiyetlerde tümör derecesine göre değerlendirildiğinde; tüm cinsiyetlerde sıklık sırasına göre en fazla derece I, derece II, en az derece III tümörü olan olgular saptanmıştır. Derece II ve III meningiomların derece I meningiomlara oranı, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, erkek olgularda (%16,6), kadın olgulara göre

(%12)daha fazladır (p=0,468).Cinsiyetlerde tümör derecesine göre hastaların dağılımı **Çizelge 15**'te gösterilmiştir.

Çizelge 15: Cinsiyetlerde tümör derecesine göre hastaların dağılımı(p=0,468)

DERECE CİNSİYET	DERECE I	DERECE II	DERECE III	DERECE II/III	TOPLAM
KADIN	231 (%89,1)	25 (%9,6)	3 (%1,1)	28 (%10,8)	259 (%100,0)
ERKEK	84 (%85,7)	12 (%12,2)	2 (%2,04)	14 (%14,3)	98 (%100,0)
TOPLAM	315 (%88,2)	37 (%10,3)	5 (%1,4)	42 (%11,8)	357 (%100,0)

Olgular cinsiyetlerine göre kemik invazyonu açısından değerlendirildiğinde, erkek cinsiyette kemik invazyonu oranı (%10,2), kadın cinsiyete (%3,1) ve her iki cinsiyetteki ortalamaya (%5) kıyasla anlamlı derecede yüksektir(**p=0,012**).

Olgular cinsiyetlerine göre beyin invazyonu açısından değerlendirildiğinde, beyin invazyonu görülme oranı;erkek cinsiyette (%6,1) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kadın cinsiyete (%3,9) ve her iki cinsiyetin ortalamasına (%4,5) kıyasla daha yüksektir (p=0,392).

Olgular cinsiyetlerine göre invazyon durumu açısından (kemik+beyin invazyonu) değerlendirildiğinde, invazyon gösteren meningiomlar erkek hastalarda kadın hastalara oranla daha sık gözlenmiştir (**p=0,036**).

Cinsiyetlere göre kemik invazyonu, beyin invazyonu, kemik veya beyin invazyonu içeren olguların dağılımı **Çizelge 16**'da gösterilmiştir.

Çizelge 16: Cinsiyetlerde invazyon (kemik+beyin) durumuna göre hastaların dağılımı

		K.İ.		B.İ.		İNVAZYON (Bİ+Kİ)		Toplam	
		YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR		
CİNSİYET	E	Sayı	88	10	92	6	84	14	98
		%	%89,8	%10,2	%93,9	%6,1	%85,7	%14,3	%100,0
CİNSİYET	K	Sayı	251	8	249	10	242	17	259
		%	%96,9	%3,1	%96,1	%3,9	%93,4	%6,6	%100,0
Toplam		Sayı	339	18	341	16	326	31	357
		%	%95,0	%5,0	%95,5	%4,5	%91,3	%8,7	%100,0
P Değeri			0,012		0,392		0,036		

Olgular cinsiyete göre nüks durumu açısından değerlendirildiğinde, nüks eden olguların %60,9'u kadın, %39,1'i erkektir. Toplam 259 kadın olgunun 14'ünde nüks mevcutken (% 5), 98 erkek hastanın 9'unda (%9) nüks mevcuttur (p=0,194) (Bkz. **Çizelge 17**). Nüks eden olgularda, erkek cinsiyetin kadın cinsiyete oranı (%64,2), nüks etmeyen olgulara kıyasla (%36,3), istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte belirgin yüksektir (p=0,194).

Çizelge 17: Olgularda cinsiyete göre nüks durumu (p=0,194)

		NÜKS		Toplam	
		YOK	VAR		
CİNSİYET	E	Olgu Sayısı	89	9	98
		%	%26,6	%39,1	%27,5
CİNSİYET	K	Olgu Sayısı	245	14	259
		%	%73,4	%60,9	%72,5
Toplam		Olgu Sayısı	334	23	357
		%	%100,0	%100,0	%100,0

Lokalizasyon: Çalışmaya alınan olgulardaki meningiomların yerleşim bölgeleri tümör derecesine göre incelendiğinde; yerleşim bölgesi ayrımı olmaksızın sıklık sırasına göre en fazla derece I, sonra derece II, en az derece III meningiomu olan olgular saptanmıştır. derece III meningiomu olan olguların hepsi intrakraniyal bölge yerleşimli olup, diğer lokalizasyonlarda derece III meningiomu olan olgu mevcut değildir (p=0,293). Derece II ve III meningiomu olan olguların derece I meningiomu olan olgulara oranı, intrakranial

bölgede diğer bölgelere göre daha fazladır($p=0,073$). Hastalardaki meningiomların yerleşim bölgelerinin tümör derecesine göre dağılımı **Çizelge 18**'de gösterilmiştir.

Çizelge 18: Hastalardaki meningiomların yerleşim bölgelerinin tümör derecesine göre dağılımı

DERECE YERLEŞİM	I	II	III	Toplam
	İNTRAKRANİYAL	192 (%83,8) %61,1	32 (%14) %86,4	5(%2,2) %100
KAFA TABANI	70(%94,6) %22	4(%5,4) %10,8	0 (%0) %0	74 (%100)
PONTOSEREBELLAR KÖŞE	9(%100) %2	0(%0) %0	0(%0) %0	9 (%100)
SEREBELLUM	13 (%100) %4	0 (%0) %0	0 (%0) %0	13 (%100)
SPİNAL	16 (%94,1) %5	1 (%5,9) %2	0 (%0) %0	17 (%100)
DİĞER	14 (%100) %4	0(%0) %0	0 (%0) %0	14 (%100)
TOPLAM	314(%100)	37(%100)	5(%100)	356 (%100)

Hastalardaki meningiomların yerleşim bölgeleri invazyon durumuna göre değerlendirildiğinde; kemik invazyonu($p=0,174$), beyin invazyonu ($p=0,268$) veya kemik+beyin invazyonu ($p=0,100$) için yerleşim bölgeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Hastalardaki meningiomların yerleşim bölgeleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde, herhangi bir lokalizasyonda belli bir cinsiyet hakimiyeti görülmemiştir ($p=0,600$).

Hastalardaki meningiomların yerleşim bölgeleri nüks durumuna göre değerlendirildiğinde, nüks ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (p=0,475).

Tümör lokalizasyonu ile PHH3 ile MI, H-E ile MI, Ki67 proliferasyon indeksi arasında (her tümör derece grubu için ayrı ayrı ve birlikte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla; 0,169, 0,299, 0,129).

4.1.3. Rezeksiyon Yeterliliği ve Rekürrensiz Sağkalım Süresinin Diğer Parametrelerle İlişkisi

Rezeksiyon yeterliliği: Çalışmadaki olgular, rezeksiyon yeterliliği açısından tümör yerleşim yerine göre incelendiğinde; kafa tabanı ve spinal yerleşimli meningiomların subtotal rezeke edilme oranının (%50), serebellum (%100), pontoserebellar bölge (%100) ve intrakraniyal tümörlere (%82,3) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek olduğu görüldü (p=0,439). Çalışmadaki olguların rezeksiyon yeterliliği açısından tümör yerleşim yerine göre dağılımı **Çizelge 19**'da gösterilmiştir.

Çizelge 19: Çalışmadaki olguların rezeksiyon yeterliliği açısından tümör yerleşim yerine göre dağılımı (p=0,439)

			REZEKSİYON YETERLİLİĞİ		
			S.T.R.*	T.R.**	TOPLAM
LOKALİZASYON	İNTRAKRANİYAL	Sayı	11	51	62
		%	%17,7	%82,3	%100,0
	KAFA TABANI	Sayı	2	2	4
		%	50,0	%50,0	%100,0
	PONTOSEREBELLAR KÖŞE	Sayı	0	1	1
		%	%0	%100,0	%100,0
	SEREBELLAR	Sayı	0	1	1
		%	%0	%100,0	%100,0
	SPİNAL	Sayı	1	1	2
		%	%50,0	%50,0	%100,0
	TOPLAM	Sayı	14	56	70
		%	%20,0	%80,0	%100,0

*: Subtotal rezeke edilmiş olgular **: Total rezeke edilmiş olgular

Çalışmadaki olgular, rezeksiyon yeterliliği açısından nüks durumuna göre incelendiğinde; subtotal rezeke edilen olgulardaki nüks oranı (%85,7), total rezeke edilen olgulara kıyasla (%12,5) anlamlı derecede yüksektir(**p<0,001**). Rezeksiyon yeterliliği ile nüks durumu arasındaki ilişki **Çizelge 20**'de gösterilmiştir.

Çizelge 20: Rezeksiyon yeterliliği ile nüks durumu arasındaki ilişki (**p<0,001**)

			REZEKSİYON YETERLİLİĞİ:		Toplam
			S.T.R.	T.R.	
NÜKS	YOK	Olgu Sayısı %	2 %14,3	49 %87,5	51 %72,9
	VAR	Olgu Sayısı %	12 %85,7	7 %12,5	19 %27,1
Toplam		Olgu Sayısı %	14 %100,0	56 %100,0	70 %100,0

Rezeksiyon yeterliliğinin nüks üzerine tümör derecesinden bağımsız etkisi incelendiğinde; derece I ve derece II tümörlerde ayrı ayrı olmak üzere, total rezeke edilen olgulardaki nüks oranları, subtotal rezeke edilen olgulardaki nüks oranlarına göre anlamlı derecede düşüktür (Derece I ve II tümörler için sırasıyla; **p<0,001**, **p=0,005**) (Bkz. **Çizelge 21**).

Çizelge 21: Derece gruplarında rezeksiyon yeterliliği-nüks durumu ilişkisi

DERECE (I,II,III):				REZEKSİYON YETERLİLİĞİ:		TOPLAM	P DEĞERİ
				S.T.R.	T.R.		
I	NÜKS	YOK	Sayı %	1 %11,1	24 %92,3	25 %71,4	<0,001
		VAR	Sayı %	8 %88,9	2 %7,7	10 %28,6	
	Toplam		Sayı %	9 %100,0	26 %100,0	35 %100,0	
II	NÜKS	YOK	Sayı %	1 %20,0	23 %88,5	24 %77,4	0,005
		VAR	Sayı %	4 %80,0	3 %11,5	7 %22,6	
	Toplam		Sayı %	5 %100,0	26 %100,0	31 %100,0	
III	NÜKS	YOK	Sayı %		2 %50,0	2 %50,0	----
		VAR	Sayı %		2 %50,0	2 %50,0	
	Toplam		Sayı %		4 %100,0	4 %100,0	

Rezeksiyon yeterliliği ile beyin invazyonu, kemik invazyonu, tümör derecesiarasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Sırasıyla, p=0,331, p=0,338, p=0,367).

Rezeksiyon yeterliliği ile PHH3 ileMI, H-E ile MI, Ki67 proliferasyon indeksi arasında (her tümör derece grubu için ayrı ayrı ve birlikte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla; 0,264, 0,699, 0,129).

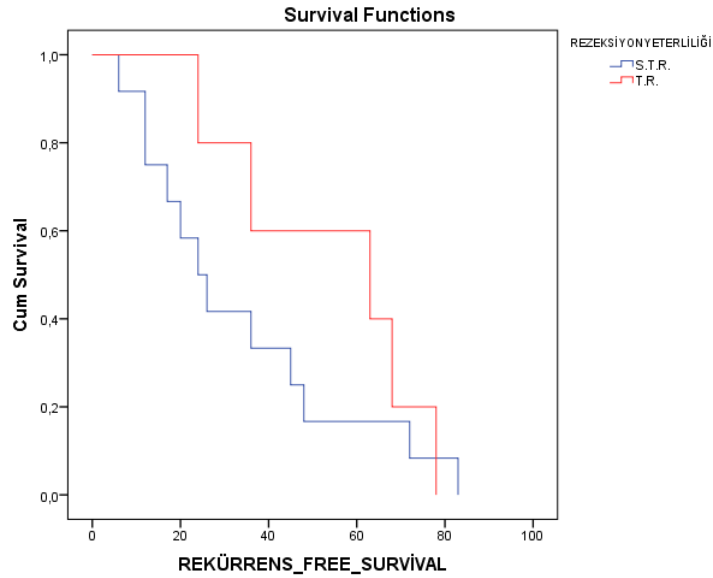
Rekürrenssiz sağkalım süresi: Çalışmaya dahil edilen nüks etmiş olguların 18 tanesinin bilgisine ulaşılabilmiş olup, rekürrenssiz sağkalım süresi ortalama 39,67±25,3 aydır.

Çalışmaya dahiledilen nüks etmiş olgularda, rekürrenssiz sağkalım süresi bilgisine ulaşılabilenler arasında Kaplan-Meier survival analizi yapılmıştır. Rezeksiyon yeterliliğinin rekürrenssiz sağkalım üzerine olan etkisi incelendiğinde; total rezeke edilmiş olgularda ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi 53±10 ay iken, subtotal rezeke edilmiş olgularda ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi 33±7 aydır (p=0,389). İstatistiksel olarak

anlamli olmamakla birlikte, subtotal rezeke edilmiş olgularda ortalama rekürrensiz sağkalım süresinin belirgin olarak kısaldığı dikkati çekmiştir. Rezeksiyon yeterliliğinin rekürrensiz sağkalıma etkisi **Çizelge 22** ve **Çizim 3**'te gösterilmiştir.

Çizelge 22: Nüks etmiş olgularda, rezeksiyon yeterliliğine göre rekürrensiz sağkalım süresi için ortalama ve medyan değerler (p=0,389)

REZEKSİYON YETERLİLİĞİ	Ortalama				Medyan
	Tahmini:	Standart sapma	95% Güven aralığı		Tahmini:
			Alt sınır	Üst sınır	
S.T.R.	33,417	7,051	19,596	47,237	24,000
T.R.	53,800	10,190	33,827	73,773	63,000
Tüm	39,412	6,095	27,465	51,359	36,000



Çizim 3: Rezeksiyon yeterliliğinin rekürrensiz sağkalım üzerine olan etkisi (p=0,389)

Tümör derecesinin nüks etmiş olgularda rekürrensiz sağkalıma olan etkisi incelendiğinde; nüks etmiş derece I vakalar ile nüks etmiş derece II vakalar arasında ortalama rekürrensiz sağkalım süresi açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,613). (Bkz. **Çizelge 23**)

Çizelge 23: Tümör derecesine göre rekürrenssiz sağkalım süreleri için ortalama ve medyan değerler (p=0,613)

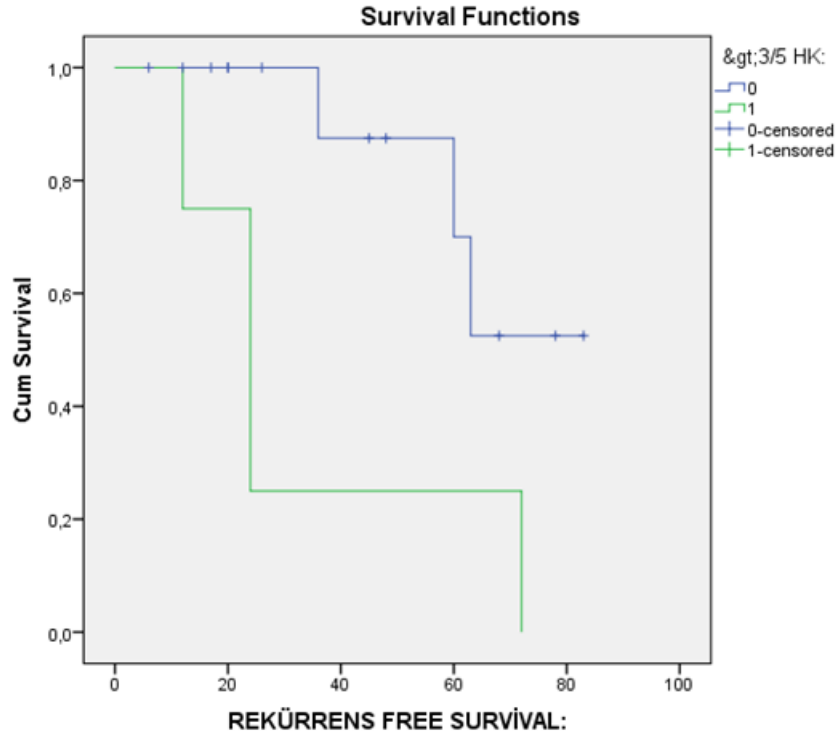
DERECE	Ortalama				Medyan	
	Tahmini	Standart sapma	%95 Güven Aralığı		Tahmini	Standart sapma
			Alt sınır	Üst sınır		
I	40,300	8,963	22,733	57,867	26,000	19,764
II	38,143	8,247	21,978	54,308	36,000	7,171
TÜMÜ	39,412	6,095	27,465	51,359	36,000	8,117

Nüks etmiş olgularda; beyin invazyonu, kemik invazyonu, genel (kemik+beyin) invazyonun rekürrenssiz sağkalım süresi üzerine olan etkisi incelendiğinde, anlamlı ilişki bulunmamıştır(Sırasıyla; p=0,524, p=0,890, p=0,429).

Nüks etmiş olgularda; rekürrenssiz sağkalım süresinin “paternsiz gelişim, nekroz, büyük belirgin nükleol, sellülarite artışı, küçük hücre değişikliği” parametreleri ile ilişkisi tek tek ve birlikte incelendiğinde; sıralanan histolojik parametrelerin tek tek rekürrenssiz sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak; sıralanan 5 histolojik parametrenin 3 veya daha fazlasını bulunduran olgularla bulundurmayanlar rekürrenssiz sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. 5 histolojik parametreden 3 veya daha fazlasını bulunduran olgulardaki ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi (33±13,3 ay), bulundurmayan olgulara kıyasla (69,6±6,1) anlamlı derecede kısadır (**p=0,022**) (Bkz. **Çizelge 24**ve **Çizim 4**).

Çizelge 24: Histolojik parametrelerin rekürrenssiz sağkalım süresiyle ilişkisi(**p=0,022**)

	Ortalama				Medyan	
	Tahmini	Standart Sapma	95% Güven aralığı		Tahmini	Standart Sapma
			Alt sınır	Üst sınır		
≤2	69,600	6,106	57,632	81,568	.	.
≥3	33,000	13,304	6,924	59,076	24,000	5,196
TÜMÜ	58,772	6,796	45,453	72,092	63,000	7,053



Çizim 4: Histolojik parametrelerin rekürrenssizsağkalım süresine etkisi
(Yeşil çizgi: 5 histolojik parametrenin ≥ 3 'ünü bulunduranlar;
Mavi çizgi: 5 histolojik parametrenin ≤ 2 'sini bulunduranlar)

Nüks etmiş olgularda; rekürrenssiz sağkalım süresinin H-Eile MI, PHH3 ile MI, ve Ki67 proliferasyon indeksi ile korelasyonu incelendiğinde; anlamlı ilişki görülmemiştir(p değerleri sırasıyla; 0,198, 0,519, 0,298).

4.2.Hastaların Histolojik Özellikleri

4.2.1.Morfolojik Tipler ve Morfolojik Tiplerin Diğer Parametrelerle İlişkisi

Morfolojik alt tip: Meningiom tanısı alan tüm olgular, DSÖ 2016 kriterlerine göre tiplendirilmiştir (Bkz. **Çizelge 1** ve **Çizelge 2**). Meningiolar morfolojik alt tiplerine göre değerlendirilirken, paternsiz gelişim gösteren derece II ve derece III meningioma alt tip verilmemiştir. Çalışmaya alınan hastalarda meningiom tipleri değerlendirildiğinde; sıklık sırasına göre meningotelyal 127 (%35,6), transizyonel 119 (%33,3), fibröz 33 (%9,2), diğer (paternsiz gelişim gösteren derece II ve derece III meningiolar) 32 (%9), psammomatöz 26 (%7,3), anjiomatöz 7 (%2), sekretuar 6 (%1,7), mikrokistik 4 (%1,1), şeffaf hücreli 3

hasta (%0,8) şeklindedir.Meningiom tiplerine göre hastaların dağılımı **Çizelge25**'te gösterilmiştir.

Çizelge 25: Meningiom alt tiplerine göre hastaların dağılımı

HİSTOLOJİK ALT TİP:	OLGU SAYISI	%
DİĞER	32	9,0
ANJİOMATÖZ	7	2,0
FİBRÖZ	33	9,2
MENİNGOTELYAL	127	35,6
MİKROKİSTİK	4	1,1
PSAMMOMATÖZ	26	7,3
SEKRETUAR	6	1,7
ŞEFFAF HÜCRELİ	3	0,8
TRANSİZYONEL	119	33,3
Toplam	357	100,0

Hastalarda meningiom tipleri invazyon durumuna göre incelendiğinde;sekretuar, mikrokistik, anjiomatöz, ve şeffaf hücreli tiplerde beyin invazyonu veya kemik invazyonu görülmemiştir. Psammomatöz tipte beyin invazyonu görülmezken 1 adet kemik invazyonu görülmüştür (%3,8). Meningotelyal alt tipte görülen beyin invazyonu oranı (%6,2)transizyonel (%2,5) ve fibröz tipte (%3), ayrıca genel beyin invazyonu oranına (%4,4) kıyasla daha yüksektir.Fibröz alt tipte görülen kemik invazyonu oranı (%9) ise meningotelyal (%3,9) ve transizyonel (%2,5) alt tipte, ayrıca genel kemik invazyonu oranına (%5) kıyasla daha yüksektir. En yüksek beyin invazyonu (%12,5) ve kemik invazyonu oranı (%18,7) ise paternsiz gelişim gösteren derece II ve derece III meningiomlardadır. Meningiom tiplerinde invazyon durumuna göre hastaların dağılımı **Çizelge 26**'de gösterilmiştir.

Çizelge 26: Meningiom tiplerinde invazyon durumuna göre hastaların dağılımı

	B.İ.	K.İ.	B.İ.+ K.İ.
GENEL İNVAZYON ORANI	16/357 (%4,4)	18/357 (%5)	31/357 (%8,7)
MENİNGOTELYAL	8/127 (%6,2)	5/127 (%3,9)	12/127 (%9,4)
TRANSİZYONEL	3/119 (%2,5)	3/119 (%2,5)	6/119 (%5)
FİBRÖZ	1/33 (%3)	3/33 (%9)	4/33 (%12)
SEKRETUAR	0/6 (%0)	0/6 (%0)	0/6 (%0)
ANJİOMATÖZ	0/7 (%0)	0/7 (%0)	0/7 (%0)
MİKROKİSTİK	0/4 (%0)	0/4 (%0)	0/4 (%0)
PSAMMOMATÖZ	0/26 (%0)	1/26 (%3,8)	1/26 (%3,8)
ŞEFFAF HÜCRELİ	0/3 (%0)	0/3 (%0)	0/3 (%0)
DİĞER	4/32 (%12,5)	6/32 (%18,7)	8/32 (%25)

Olgularda meningiom tipleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise; sekretuar ve şeffaf hücreli tiplerin tamamı kadın olgularda görülmüştür. Meningotelyal (%70,9), transizyonel (%69,7), fibröz (%81,8), mikrokistik (%75) ve psammomatöz (%76,9) tiplerin hepsinde kadın cinsiyetteki olguların oranı erkeklere kıyasla belirgin yüksek ve genel ortalama (%72,5) ile uyumludur.

Her iki cinsiyette en fazla ve eşit oranda meningotelyal (%35) meningiomlar izlenmiştir. Fibröz, transizyonel, mikrokistik, sekretuar ve kordoid meningiomlar kadınlarda; psammomatöz, anjiomatöz, lenfoplazmositten zengin, metaplastik, diğer (paternsiz gelişim gösterendence II ve derece III) meningiomlar erkeklerde daha fazla oranda gözlenmiştir. Meningiom tiplerinde cinsiyetlere göre hastaların dağılımı **Çizelge 27**'de gösterilmiştir.

Çizelge 27: Meningiom tiplerinde cinsiyetlere göre hastaların dağılımı

	KADIN	ERKEK	TOPLAM
GENEL ORAN	259/357 (%72,5)	98/357 (%27,5)	357/357 (%100)
MENİNGOTELYAL	90/127 (%70,9)	37/127 (%29,1)	127/127 (%100)
TRANSİZYONEL	83/119 (%69,7)	36/119 (%18,2)	119/119 (%100)
FİBRÖZ	27/33 (%81,8)	6/33 (%9)	33/33 (%100)
SEKRETUAR	6/6 (%100)	0/6 (%0)	6/6 (%100)
ANJİOMATÖZ	4/7 (%57,1)	3/7 (%42,9)	7/7 (%100)
MİKROKİSTİK	3/4 (%75)	1/4 (%25)	4/4 (%100)
PSAMMOMATÖZ	20/26 (%76,9)	6/26 (%23,1)	26/26 (%100)
ŞEFFAF HÜCRELİ	3/3 (%100)	0/3 (%0)	3/3 (%100)
DİĞER	23/32 (%71,9)	9/32 (%28,1)	32/32 (%100)

Hastalarda meningiom tipleri lokalizasyona göre incelendiğinde ise; meningotelyal ve transizyonel meningiomlar tüm lokalizasyonlarda yerleşim göstermiştir. Psammomatöz meningiomlar serebellum hariç diğer bölgelerde; sekretuar, anjiomatöz ve şeffaf hücreli meningiomlar kafa tabanı ve intrakraniyal bölgede; mikrokistik meningiomların tamamı intrakraniyal bölgede; diğer meningiomlar (patern kaybı gösteren derece II ve derece III meningiomlar) ise spinal ve serebellar bölge hariç diğer bölgelerde yerleşim göstermiştir. (p=0,582) Lokalizasyonu bilinmeyen bir meningiom ise anjiomatöz alt tiptir. İntrakranial, serebellar ve pontoserebellar yerleşimli olgular en fazla transizyonel meningiom; kafa tabanı, spinal ve diğer bölge yerleşimli meningiomların en fazla meningotelyal meningiomdur. Hastalarda yerleşim bölgelerinin meningiom tiplerine göre dağılımı **Çizelge 28**'de gösterilmiştir.

Çizelge 28: Hastalarda yerleşim bölgelerinin meningiom tiplerine göre dağılımı
(p=0,582)

	İNTRAKRANİYAL	KAFA TABANI	SEREBELLUM	PONTOSEREBELLAR KÖŞE	SPİNAL	DİĞER	TOPLAM
MENİNGOTELYAL	65 (%51,2)	44 (%2,4)	3 (%2,4)	3 (%2,4)	7 (%5,5)	5 (%3,9)	127 (%100)
TRANSİZYONEL	82 (%68,9)	19 (%16)	6 (%5)	4 (%3,4)	5 (%4,2)	3 (%2,5)	119 (%100)
FİBRÖZ	28 (%84,8)	1 (%3)	4 (%12,1)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	33 (%100)
SEKRETUAR	4 (%66,7)	2 (%33,3)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	6 (%100)
ANJİOMATÖZ	5 (%71,4)	1 (%14,3)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	7 (%100)
MİKROKİSTİK	4 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	4 (%100)
PSAMMOMATÖZ	14 (%53,8)	3 (%11,5)	0 (%)	1 (%3,8)	5 (%19,2)	3 (%11,5)	26 (%100)
ŞEFFAF HÜCRELİ	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	3 (%100)
DİĞER	26 (%81,2)	2 (%6,2)	0 (%)	1 (%3,1)	0 (%)	3 (%9,4)	32 (%100)

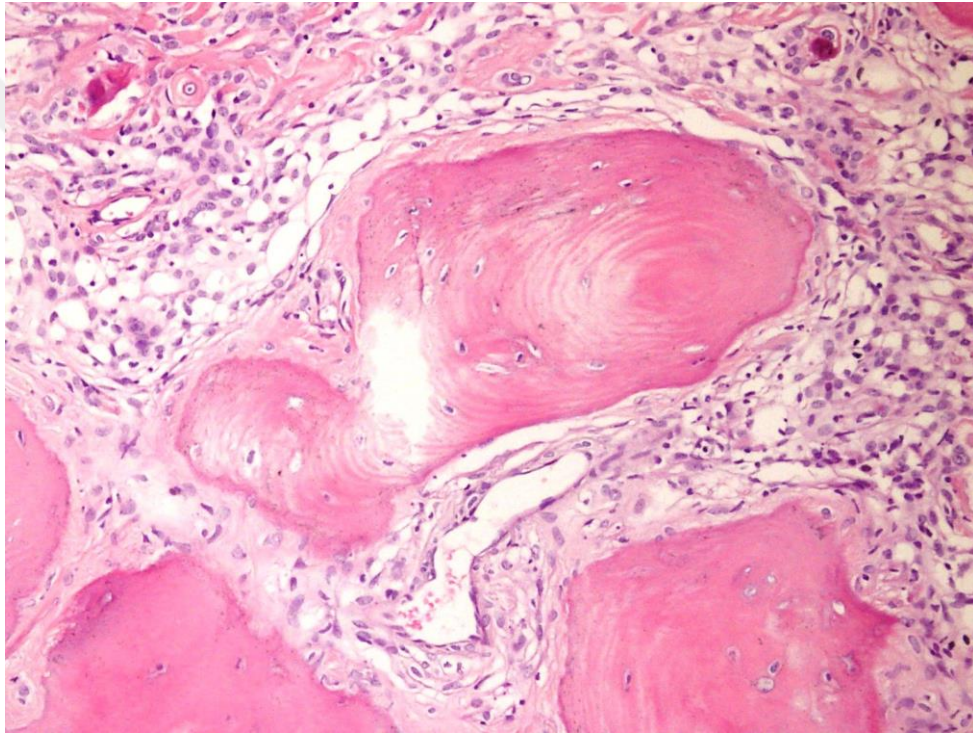
Hastalarda meningiom tipleri nüks durumuna göre incelendiğinde; histolojik alt tip ile nüks arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,168).

4.2.2.Kemik İnvazyonu ve Beyin İnvazyonunun Diğer Parametrelerle İlişkisi

Kemik invazyonu: Çalışmadaki olgular kemik invazyonuna göre nüks durumu açısından incelendiğinde, kemik invazyonu olan olgularda nüks oranı (%50), kemik invazyonu olmayan olgulara (%4,1) kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**). Kemik invazyonu-nüks ilişkisine göre hastaların dağılımı **Çizelge 29**'da gösterilmiştir. Kemik invazyonu morfolojik görünümü **Çizim 5**'te gösterilmiştir.

Çizelge 29: Kemik invazyonu- nüks ilişkisine göre hastaların dağılımı ($p<0,001$)

		NÜKS		Toplam	
		YOK	VAR		
KEMİK İNVAZYONU	YOK	Olgu Sayısı	325	14	339
		%	%95,8	%4,2	%100,0
	VAR	Olgu Sayısı	9	9	18
		%	%50	%50	%100,0
Toplam		Olgu Sayısı	334	23	357



Çizim 5: Kemik invazyonu. Kemik trabekülleri meningiom hücreleriyle sarılmış durumda. (H-Ex200)

Kemik invazyonunun tümör derecesinden bağımsız olarak nüks durumuna etkisini değerlendirebilmek için, her bir derece grubu kendi içerisinde kemik invazyonu-nüks durumu açısından incelenmiştir. Buna göre, kemik invazyonu olup derece I tümörü olan olgulardaki nüks oranı (%54,5), kemik invazyonu olmayan derece I olgulardaki nüks oranına (%2) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$). derece II ve derece III tümörlerde ise kemik invazyonu olan ve olmayan olgular arasında nüks durumu açısından anlamlı fark yoktur (p değerleri sırasıyla 1,000 ve 0,100). Kemik invazyonunun derece I olgularda nüks durumu ile ilişkisi **Çizelge 30'**da gösterilmiştir.

Çizelge 30: Derece I olgularda kemik invazyonunun nüks durumu ile ilişkisi ($p<0,001$)

			KEMİK İNVAZYONU		Toplam
			YOK	VAR	
NÜKS	YOK	Olgu Sayısı %	298 %98,0	5 %45,5	303 %96,2
	VAR	Olgu Sayısı %	6 %2	6 %54,5	12 %3,8
Toplam		Olgu Sayısı %	304 %100,0	11 %100,0	315 %100,0

Kemik invazyonunun rezeksiyon yeterliliğinden bağımsız olarak nüks durumuna etkisini değerlendirebilmek için, total ve subtotal rezekte edilmiş olgular kendi içlerinde kemik invazyonu-nüks durumu açısından incelenmiştir. Buna göre, total rezekte edilmiş ve kemik invazyonu olan olgulardaki nüks oranı (%30,7), total rezekte edilmiş ve kemik invazyonu olmayan olgulara kıyasla (%6,9) anlamlı derecede yüksektir ($p=0,023$). Subtotal rezekte edilmiş olgularda ise bu fark kaybolmuştur. Total ve subtotal rezekte edilmiş olgularda, kemik invazyonu-nüks durumu ilişkisi **Çizelge 31**'de gösterilmiştir.

Çizelge 31: Total ve Subtotal rezekte edilmiş olgularda kemik invazyonu-nüks ilişkisi

REZEKSİYON YETERLİLİĞİ			KEMİK İNVAZYONU		Toplam	P değeri:
			YOK	VAR		
S.T.R.	NÜKS YOK	Sayı %	1 %11,2	1 %20	2 %14,3	0,649
	NÜKS VAR	Sayı %	8 %88,8	4 %80	12 %85,7	
	Toplam	Sayı %	9 %100	5 %100	14 %100,0	
T.R.	NÜKS YOK	Sayı %	40 %93,1	9 %69,3	49 %87,5	0,023
	NÜKS VAR	Sayı %	3 %6,9	4 %30,7	7 %12,5	
	Toplam	Sayı %	43 %100	13 %100	56 %100,0	

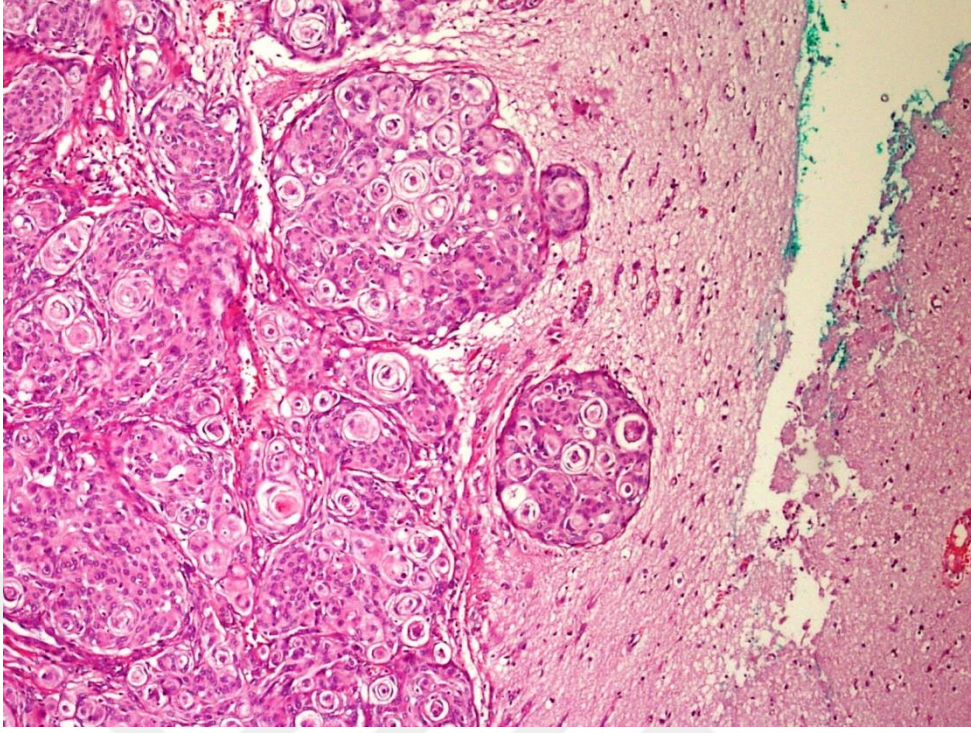
Kemik invazyonunun rezeksiyon yeterliliği ile olan ilişkisi incelendiğinde; kemik invazyonu olan olguların %72,2'si total rezeke edilirken, kemik invazyonu olmayan olguların %82,7'si total rezeke edilebilmiştir (p=0,494). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, kemik invazyonu olan olgularda tümörün total rezeke edilme oranı daha düşüktür.

Çalışmadaki olguların kemik invazyonu ile yaş grubu, cinsiyet, tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki, ilgili alt başlıklar içerisinde incelenmiştir.

Beyin invazyonu: Çalışmadaki olgular beyin invazyonu-nüks durumu açısından incelendiğinde, beyin invazyonu olan olgulardaki nüks oranı (%37,5), beyin invazyonu olmayan olgulardaki nüks oranına kıyasla (%4,9) anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**). Beyin invazyonu-nüks ilişkisine göre hastaların dağılımı **Çizelge 32**'de gösterilmiştir. Beyin invazyonu morfolojik görünümü **Çizim 6**'da gösterilmiştir.

Çizelge 32: Beyin invazyonu- nüks ilişkisine göre hastaların dağılımı (**p<0,001**)

			NÜKS		Toplam
			YOK	VAR	
BEYİN İNVAZYONU	YOK	Olgu Sayısı %	324 %95,1	17 %4,9	341 %100,0
	VAR	Olgu Sayısı %	10 %62,5	6 %37,5	16 %100,0
Toplam		Olgu Sayısı	334	23	357



Çizim 6: Beyin invazyonu. Tümörün beyin parankimine düzensiz, dil benzeri uzanımlar yaptığı görülüyor. (H-Ex100)

Beyin invazyonunun rezeksiyon yeterliliğinden bağımsız olarak nüks durumuna ilişkisi incelendiğinde; total rezeke edilmiş ve beyin invazyonu olan olgulardaki nüks oranı (%30,8) total rezeke edilmiş ve beyin invazyonu olmayan olgulardakine (%7) kıyasla anlamlı derecede yüksektir ($p=0,043$). Total ve subtotal rezeke edilmiş olgularda, beyin invazyonu-nüks durumu ilişkisi **Çizelge 33**'te gösterilmiştir.

Çizelge 33:Total ve Subtotal rezeke edilmiş olgularda beyin invazyonu-nüks ilişkisi

REZEKSİYON YETERLİLİĞİ			BEYİN İNVAZYONU		Toplam	P değeri:
			YOK	VAR		
S.T.R	NÜKS YOK	Sayı	2	0	2	1,000
		%	%15,4	%0,0	%14,3	
	NÜKS VAR	Sayı	11	1	12	
%		%84,6	%100,0	%85,7		
Toplam		Sayı	13	1	14	
		%	%100,0	%100,0	%100,0	
T.R	NÜKS YOK	Sayı	40	9	49	0,043
		%	%93,0	%69,2	%87,5	
	NÜKS VAR	Sayı	3	4	7	
%		%7,0	%30,8	%12,5		
Toplam		Sayı	43	13	56	
		%	%100,0	%100,0	%100,0	

Çalışmadaki olguların beyin invazyonu ile yaş grubu, cinsiyet, lokalizasyon, rezeksiyon yeterliliği arasındaki ilişki, ilgili alt başlıklar içerisinde incelenmiştir.

Beyin invazyonu+ kemik invazyonu: Çalışmadaki olgular her iki invazyon ile nüks durumu ilişkisi açısından incelendiğinde, kemik invazyonu veya beyin invazyonundan en az biri olan olgulardaki nüks oranı (%38,7), her iki invazyon da olmayan olgulara kıyasla (%3,3) anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$). İnvazyon olan olgularda nüks durumuna göre hastaların dağılımı **Çizelge 34**'te gösterilmiştir.

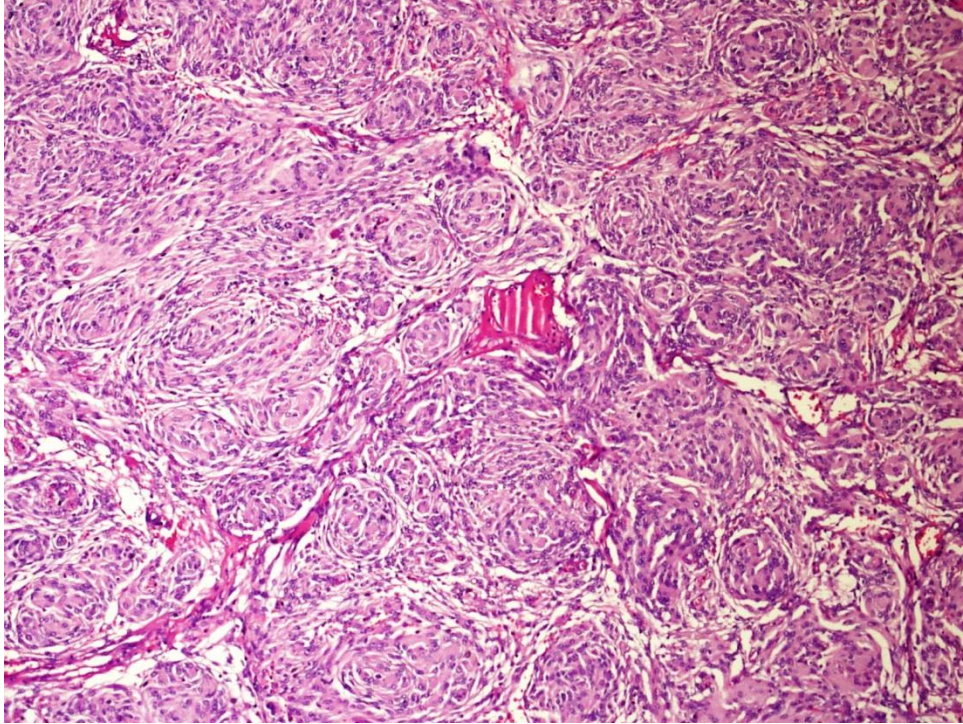
Çizelge 34: İnvazyon (kemik+beyin)-nüks ilişkisine göre hastaların dağılımı ($p<0,001$)

			NÜKS		Toplam
			YOK	VAR	
KEMİK+BEYİN İNVAZYONU	YOK	Olgu Sayısı	315	11	326
		%	%99,7	%3,3	%100,0
	VAR	Olgu Sayısı	19	12	31
		%	%61,3	%38,7	%100,0
Toplam		Olgu Sayısı	334	23	357

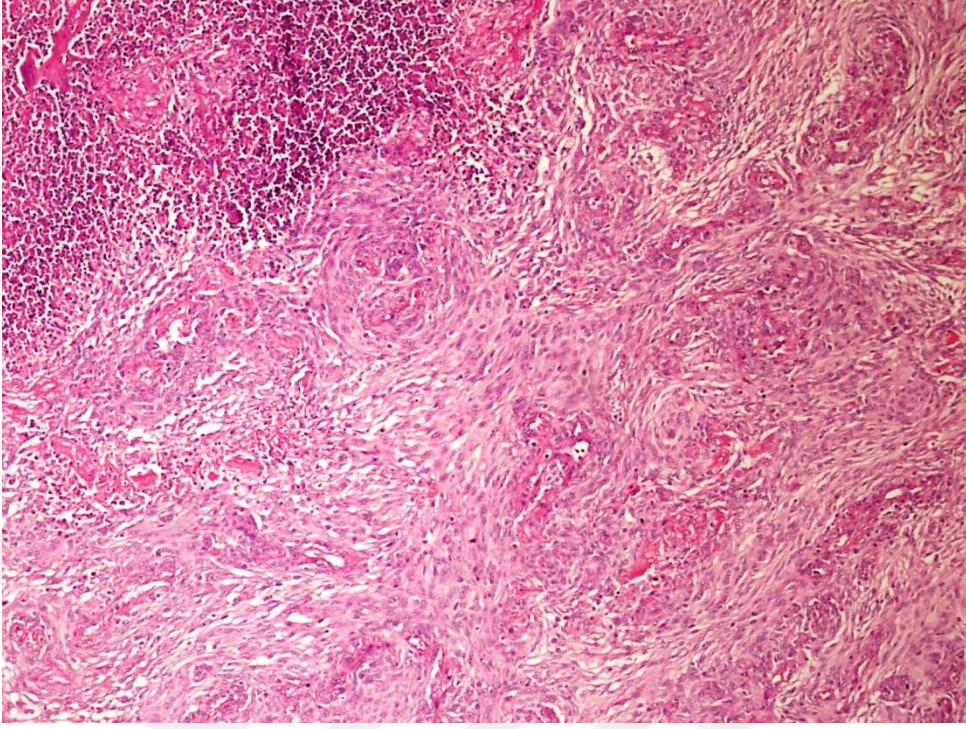
Çalışmadaki olguların beyin+kemik invazyonu ile yaş grubu, cinsiyet, lokalizasyon, rezeksiyon yeterliliği arasındaki ilişki, ilgili alt başlıklar içerisinde incelenmiştir.

4.2.3. Tümör Derecesinin Diğer Parametrelerle İlişkisi:

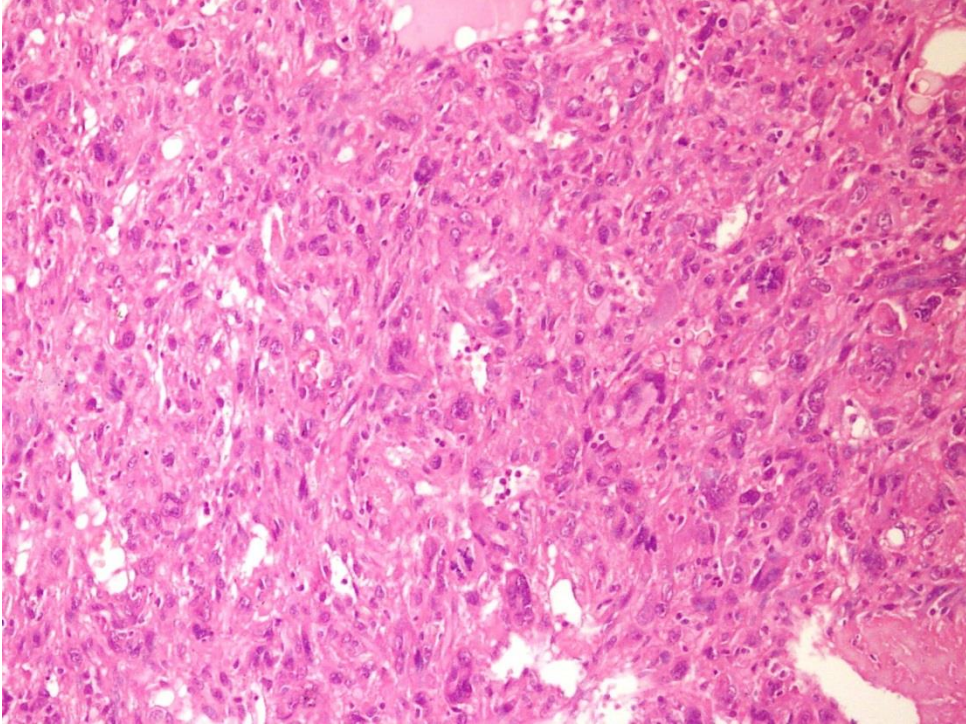
Arşiv kayıtlarında *DSÖ 2000 ve DSÖ 2007 sınıflamasına göre*; hastalardaki meningiomların 328'i (%91) derece I, 24'ü (%6) derece II ve 5'i (%1,4) derece III olarak tanı almışken, *DSÖ 2016 sınıflamasına göre ise*; olgulardaki meningiomların 315'i (%88,2) derece I, 37'si (%10,4) derece II ve 5'i (%1,4) derece III olarak değerlendirilmiştir (Bkz. **Çizim 7, 8ve 9**). Yeni sınıflandırma sistemine göre yeniden incelenen olgulardan 13 tanesinin derecesi derece I'den II'ye yükseltilirken, derece III olgularda değişiklik yapılmamıştır. Derece değişikliği yapılan 13 olgunun 7 tanesi beyin invazyonu nedeniyle, 3 tanesi $\geq 3/5$ histolojik parametre bulundurması nedeniyle, 1 tanesi morfolojik alt tip değişikliği nedeniyle (Şeffaf hücreli alt tip kabul edilerek), 2 tanesi ise H-E ile sayılan MI'in ≥ 4 olması nedeniyle derece I'den derece II'ye yükseltilmiş olup bu olgulardan 1 tanesi nüks etmiştir.



Çizim 7: Derece I meningiom (H-Ex100)



Çizim 8:Derece II meningiom. Paternsiz gelişim ve sellülarite artışı dikkati çekiyor. Sol üst köşede nekroz görülüyor. (H-Ex100)



Çizim 9:Derece III meningiom. Belirgin anaplazi dikkati çekiyor. Çok sayıda mitotik figür mevcut. (H-Ex200)

Olgular DSÖ 2016 sınıflamasına göre yeniden derecelendirilip beyin invazyonu dağılımı incelendiğinde; derece I olgularda beyin invazyonu görülmezken, derece II olgularda beyin invazyonu oranı %37,8, derece III olgularda beyin invazyonu oranı %40, derece II/III meningiomlarda beyin invazyonu oranı %38,1 olarak izlenmiştir (**p<0,001**). DSÖ derecelerine göre beyin invazyonu açısından hastaların dağılımı **Çizelge 35**'te gösterilmiştir.

Çizelge 35: DSÖ 2016 derecelerine göre beyin invazyonu açısından hastaların dağılımı (**p<0,001**)

			BEYİN İNV.		Toplam
			YOK	VAR	
DERECE (I,II,III):	I	Olgu Sayısı %	315 %100,0	0 %0,0	315 %100,0
	II	Olgu Sayısı %	23 %62,2	14 %37,8	37 %100,0
	III	Olgu Sayısı %	3 %60,0	2 %40,0	5 %100,0
	II/III	Olgu Sayısı %	26 %61,9	16 %38,1	42 %100,0
Toplam		Olgu Sayısı %	341 %95,5	16 %4,5	357 %100,0

Olgular, derecelerine göre kemik invazyonu açısından incelendiğinde; derece I olgularda kemik invazyonu oranı %3,5, derece II olgularda %13,5, derece III olgularda ise %40'tır (**p<0,001**). Derece II/III meningiomlar tek bir grup olarak ele alınıp derece I meningiomlar ile kemik invazyonu durumuna göre karşılaştırıldığında, derece II/III meningiomlardaki kemik invazyonu oranının (%16,7), derece I olgulardakine kıyasla (%3,5) anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (**p<0,001**). DSÖ derecelerine göre kemik invazyonu açısından hastaların dağılımı **Çizelge 36**'da gösterilmiştir.

Çizelge 36: DSÖ 2016 derecelerine göre kemik invazyonu açısından hastaların dağılımı
($p<0,001$)

			KEMİK İNV.		Toplam
			YOK	VAR	
DERECE (I,II,III):	I	Olgu Sayısı %	304 %96,5	11 %3,5	315 %100,0
	II	Olgu Sayısı %	32 %86,5	5 %13,5	37 %100,0
	III	Olgu Sayısı %	3 %60,0	2 %40,0	5 %100,0
	II/III	Olgu Sayısı %	35 %83,3	7 %16,7	42 %100,0
Toplam		Olgu Sayısı %	341 %95,0	16 %5,0	357 %100,0

Olgular, derecelerine göre invazyon durumu (kemik invazyonu+beyin invazyonu) açısından incelendiğinde; derece I olgularda invazyon oranı %3,5, derece II olgularda %48,6, derece III olgularda ise %40'tır ($p<0,001$). Derece II/III meningeomlar tek bir grup olarak ele alınıp derece I meningeomlar ile invazyon durumuna göre karşılaştırıldığında, derece II/III meningeomlarda invazyon oranı (%47,6), derece I olgulardakine kıyasla (%3,5) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$). DSÖ derecelerine göre invazyon durumu açısından hastaların dağılımı **Çizelge 37'**de gösterilmiştir.

Çizelge 37: DSÖ 2016 derecelerine göre invazyon durumu (kemik+beyin) açısından hastaların dağılımı ($p<0,001$)

			İNVAZYON (Bİ+Kİ)		Toplam
			YOK	VAR	
DERECE (I,II,III):	I	Olgu Sayısı %	304 %96,5	11 %3,5	315 %100,0
	II	Olgu Sayısı %	19 %51,4	18 %48,6	37 %100,0
	III	Olgu Sayısı %	3 %60,0	2 %40,0	5 %100,0
	II/III	Olgu Sayısı %	22 %83,3	20 %16,7	42 %100,0
Toplam		Olgu Sayısı %	326 %91,3	31 %8,7	357 %100,0

Olgular, derecelerine göre nüks durumu açısından incelendiğinde; derece I olgularda nüks oranı %3,8, derece II olgularda nüks oranı %24,3, derece III olgularda nüks oranı %40'tır ($p<0,001$). Derece II/III meningiomlar tek bir grup olarak ele alınıp derece I meningiomlar ile nüks durumuna göre karşılaştırıldığında, derece II/III meningiomlarda nüks oranı derece I olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$). DSÖ derecelerine göre nüks durumu açısından hastaların dağılımı **Çizelge 38**'de gösterilmiştir.

Çizelge 38: DSÖ 2016 derecelerine göre nüks durumu açısından hastaların dağılımı ($p<0,001$)

			NÜKS		Toplam
			YOK	VAR	
DERECE (I,II,III):	I	Olgu Sayısı %	303 %96,2	12 %3,8	315 %100,0
	II	Olgu Sayısı %	28 %75,7	9 %24,3	37 %100,0
	III	Olgu Sayısı %	3 %60,0	2 %40,0	5 %100,0
	II/III	Olgu Sayısı %	31 %73,8	11 %26,2	42 %100,0
Toplam		Olgu Sayısı %	326 %91,3	31 %8,7	357 %100,0

4.2.4. Diğer Histolojik Parametreler:

Çalışmaya dahil ettiğimiz olgulardaki paternsiz gelişim, nekroz, büyük belirgin nükleol, sellülarite artışı, küçük hücre değişikliği gibi parametrelerin; H-E ile sayılan Mİve PHH3 ile sayılan Mİile ilişkisi incelendiğinde, sayılan 5 parametrenin her birinin tek tek veya ≥ 3 'ünün birlikte olduğu olgulardaki mitoz oranları, bu parametreleri karşılamayan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (p değerleri $<0,001$ ile $0,015$ arasında değişen değerlerdedir.).

DSÖ 2016 sınıflamasına göre, nüks için önemi olduğu belirlenmiş bu 5 histolojik parametreyi incelediğimizde, sıralanan 5 histolojik parametreden ≥ 3 'ünü bulunduran olgularla 3'ten azını bulunduran olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı vardır. 5 histolojik parametreden ≥ 3 'ünü bulunduran olgulardaki yaş ortalaması ($57,32 \pm 14,9$), < 3 'ünü bulunduran olguların yaş ortalamasından ($48,88 \pm 11,8$) belirgin derecede büyüktür (p=0,010).

Histolojik parametreler yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise; ≥ 3 histolojik parametreyi bulunduran olgular ağırlıklı olarak 40-65 yaş aralığındadır (p=0,006).

Bu histolojik parametrelerin 3 ve daha fazlasının olduğu olgularla, 3'ten az olduğu olgular kıyaslandığında, cinsiyet, lokalizasyon, kemik invazyonu, beyin invazyonu, nüks durumu açısından anlamlı fark görülmemiştir (p değerleri sırasıyla 1,000, 0,669, 0,688, 0,299, 0,370).

4.3.Ki67 Proliferasyon İndeksi, PHH3 ile Mİ ve H-E ile Mİ

4.3.1.Ki67 Proliferasyon İndeksi, PHH3 ile sayılan Mİ, H-E ile sayılan Mİ Değerlerinin Diğer Parametrelerle İlişkisi:

Ki67:Ki67 proliferasyon indeksinin tüm olgulardaki ortalama ve medyan değerleri sırasıyla, % 4,04 (± 6) ve % 2 (% 1-% 5)'dir.

Çalışmadaki olgular DSÖ derecelerine göre Ki67 proliferasyon indeksi açısından incelendiğinde, Ki67 ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; derece I olgularda %2,93 \pm 3,64 / %2(1-3), derece II olgularda %10,17 \pm 8,06 / %8(5-13,5), derece III olgularda %28,4 \pm 20,1 / %35(7,5-46), derece II-III olguların toplamında %12,34 \pm 11,5 ve %8,5(5-14,7)'tir. Her 3 derece grubu arasında Ki67 ortalama ve medyan değerleri açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Derece I/ derece II olgular arasında ($p<0,001$), derece I/ derece III olgular arasında ($p=0,003$) ve derece I/ derece II-III olgular arasında ($p<0,001$)., ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Her üç derece grubuna göre ayrı ayrı ve derece II/III olguların kümülatif olarak Ki67 değerleri **Çizelge 39**'da gösterilmiştir.

Çizelge 39: Derece gruplarına göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri ($p<0,001$)

Ki67			
DER. I		Sayı	315
	Ortalama		2,93±3,64
	Medyan		2,00
	Persantil	25	1,00
		75	3,00
DER. II		Sayı	37
	Ortalama		10,17±8,06
	Medyan		8,00
	Persantil	25	5,00
		75	13,50
DER. III		Sayı	5
	Ortalama		28,40±20,1
	Medyan		35,00
	Persantil	25	7,50
		75	46,00
DER. II/ III		Sayı	42
	Ortalama		12,34±11,5
	Medyan		8,50
	Persantil	25	5,00
		75	14,75

Çalışmadaki olgular Ki67 proliferasyon indeksine göre beyin invazyonu varlığı/yokluğu açısından incelendiğinde, beyin invazyonu olan olgularda Ki67 ortalaması $10,5\pm 10,74$ medyan değeri $7(3,5-13)$ iken, beyin invazyonu olmayan olgularda Ki67 ortalaması $3,7\pm 5,53$, medyan değeri $2(1-4)$ 'dir ($p<0,001$). Beyin invazyonu olan olgularda Ki67 proliferasyon indeksi ortalama ve medyan değeri, beyin invazyonu olmayan olgulara

kıyasla anlamlı derecede yüksektir($p<0,001$).Çalışmadaki olguların Ki67 değerlerinin beyin invazyon durumuna göre ilişkisi **Çizelge 40**'ta gösterilmiştir.

Çizelge 40:Beyin invazyonu durumuna göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri
($p<0,001$)

Ki67			
B.i YOK		Sayı	341
	Ortalama		3,73±5,53
	Medyan		2,00
	Persantil	25	1,00
		75	4,00
B.i VAR		Sayı	16
	Ortalama		10,59±10,74
	Medyan		7,00
	Persantil	25	3,50
		75	13,00

Çalışmadaki olgular Ki67 proliferasyon indeksine göre kemik invazyonu varlığı/yokluğu açısından incelendiğinde, kemik invazyonu olan olgularda Ki67 ortalaması %8,9±9,81 medyan değeri %6,5(2,75-12,25) iken, kemik invazyonu olmayan olgularda Ki67 ortalaması %3,7±5,65, medyan değeri %2(1-4)'dir($p<0,001$).Kemik invazyonu olan olgularda Ki67 proliferasyon indeksi ortalama ve medyan değeri, kemik invazyonu olmayan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksektir($p<0,001$).Çalışmadaki olguların Ki67 değerlerinin kemik invazyon durumuna göre ilişkisi **Çizelge 41**'de gösterilmiştir.

Çizelge 41:Kemik invazyonu durumuna göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri
($p<0,001$)

Ki67			
K.i. YOK		Sayı	339
	Ortalama		3,78±5,65
	Medyan		2,00
	Persantil	25	1,00
		75	4,00
K.i. VAR		Sayı	18
	Ortalama		8,91±9,81
	Medyan		6,50
	Persantil	25	2,75
		75	12,25

Kemik invazyonunun Ki67 proliferasyon indeksi üzerindeki tümör derecesinden bağımsız etkisini incelemek için çalışmadaki kemik invazyonu olan olgular her üç dereceye göre ayrı ayrı Ki67 proliferasyon indeksi ortalama ve medyan değerleri açısından incelendiğinde; kemik invazyonu olan derece I olgularda Ki67 ortalaması %5,1 ($\pm 4,58$) medyan değeri %3 (%2-%7) iken, kemik invazyonu olmayanderece I olgularda Ki67 ortalaması %2,8 ($\pm 3,58$), medyan değeri %2 (%1-%3)'dir. Kemik invazyonu olan derece II olgularda Ki67 proliferasyon indeksi ortalaması %9,8 ($\pm 6,2$) medyan değeri %9 (%5,5-%14,5) iken, kemik invazyonu olmayan derece II olgularda Ki67 proliferasyon indeksi ortalaması %10,2 ($\pm 8,3$) medyan değeri %8 (%5-%13,7) 'dir. Kemik invazyonu olan derece III olgularda Ki67 ortalaması %29 ($\pm 24,5$), medyan değeri %35 iken kemik invazyonu olmayan derece III olgularda Ki67 ortalaması %27,5 ($\pm 20,5$), medyan değeri %27,5'tir. Buna göre derece I tümörler ele alındığında, kemik invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Ki67 değerleri açısından anlamlı fark vardır ($p=0,022$). derece II ($p=0,780$) ve derece III ($p=1,000$) tümörlerde ise bu fark ortadan kalkmaktadır. Ayrıca, her üç derece grubu arasında, Ki67 ortalama ve medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır($p<0,001$) (Bkz. **Çizelge 37**). Derece I tümörlerde kemik invazyonu durumuna göre Ki67 değerleri **Çizelge 42**'de gösterilmiştir.

Çizelge 42: Derece I tümörlerde kemik invazyonu durumuna göre Ki67 değerleri

K.i. YOK	Sayı		304
	Ortalama		2,86±3,58
	Medyan		2,00
	Standart sapma		3,588
	Persantil	25	1,00
		75	3,00
K.i. VAR	Sayı		11
	Ortalama		5,13±4,58
	Medyan		3,00
	Standart sapma		4,583
	Persantil	25	2,00
		75	7,00

Çalışmadaki olgular Ki67 proliferasyon indeksine göre nüks durumu açısından incelendiğinde, nüks eden olgulardaki Ki67 ortalama ($8,7 \pm 8,95$) ve medyan ($6(3-12)$) değerleri, nüks etmeyen olgulardaki Ki67 ortalama ($3,7 \pm 5,63$) ve medyan ($2(1-4)$) değerlerine kıyasla anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,001$). Olguların nüks durumuna göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri **Çizelge 43**'te gösterilmiştir.

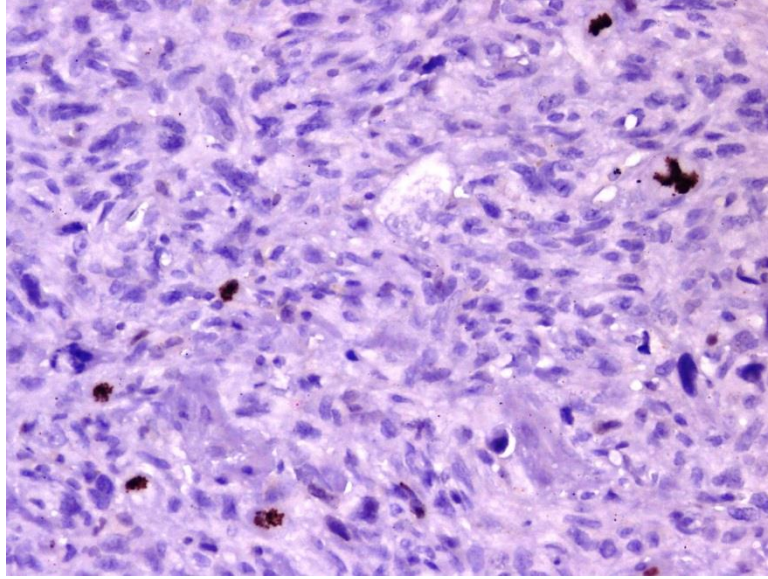
Çizelge 43: Olguların nüks durumuna göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri ($p < 0,001$)

Ki67			
NÜKS YOK	Sayı		334
	Ortalama		3,72±5,63
	Medyan		2,00
	Persantil	25	1,00
		75	4,00
NÜKS VAR	Sayı		23
	Ortalama		8,78±8,95
	Medyan		6,00
	Persantil	25	3,00
		75	12,00

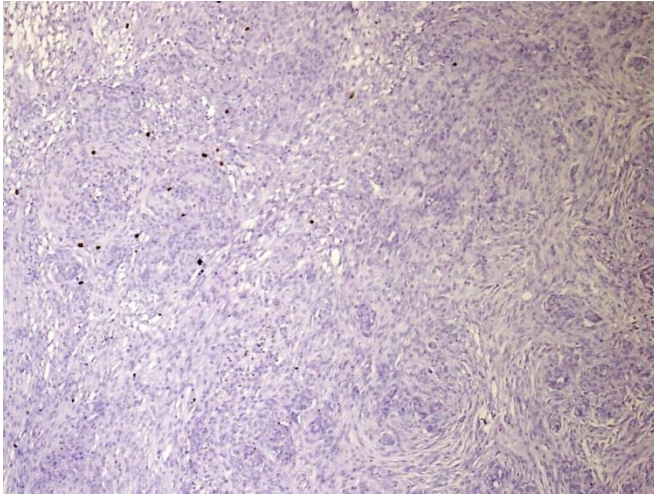
Nüks durumunun Ki67 proliferasyon indeksi üzerindeki tümör derecesinden bağımsız etkisi incelendiğinde; derece I ve nüks eden olguların Ki67 ortalama ($5,66 \pm 4,45$) ve medyan ($5(1,25-10,0)$) değeri, derece I ve nüks etmeyen olguların Ki67 ortalama

($4,55 \pm 5,52$) ve medyan (2 (2-5) değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir ($p=0,408$).

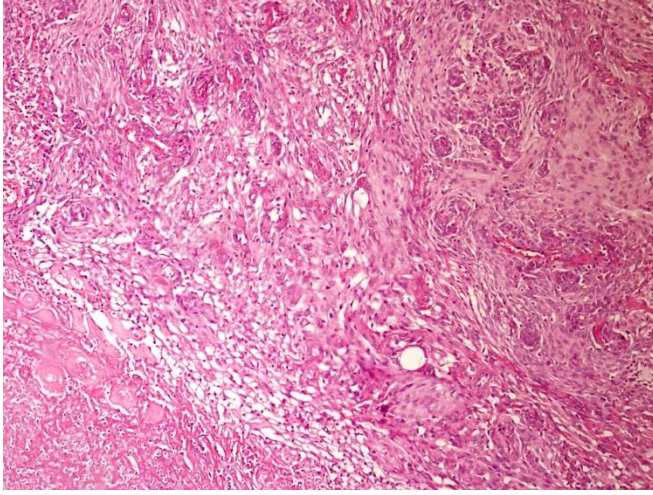
PHH3 ile Mİ: Bizim çalışmamızda PHH3 immünohistokimyası, değerlendirme aşamasında mitotik figür sayımı için tümörün mitotik olarak en aktif alanının tespitini ve MF'lerin apoptotik ve piknotik çekirdeklerden kolay ve objektif olarak ayırt edilmesini sağlayarak, meningiom derecelendirmesini kolaylaştırmıştır (Bkz. **Çizim 10-11-12-13**).



Çizim 10: PHH3 antikoruna pozitif reaksiyon veren mitotik figürler. Sağ üstte tripolar mitoz. (PHH3x400)

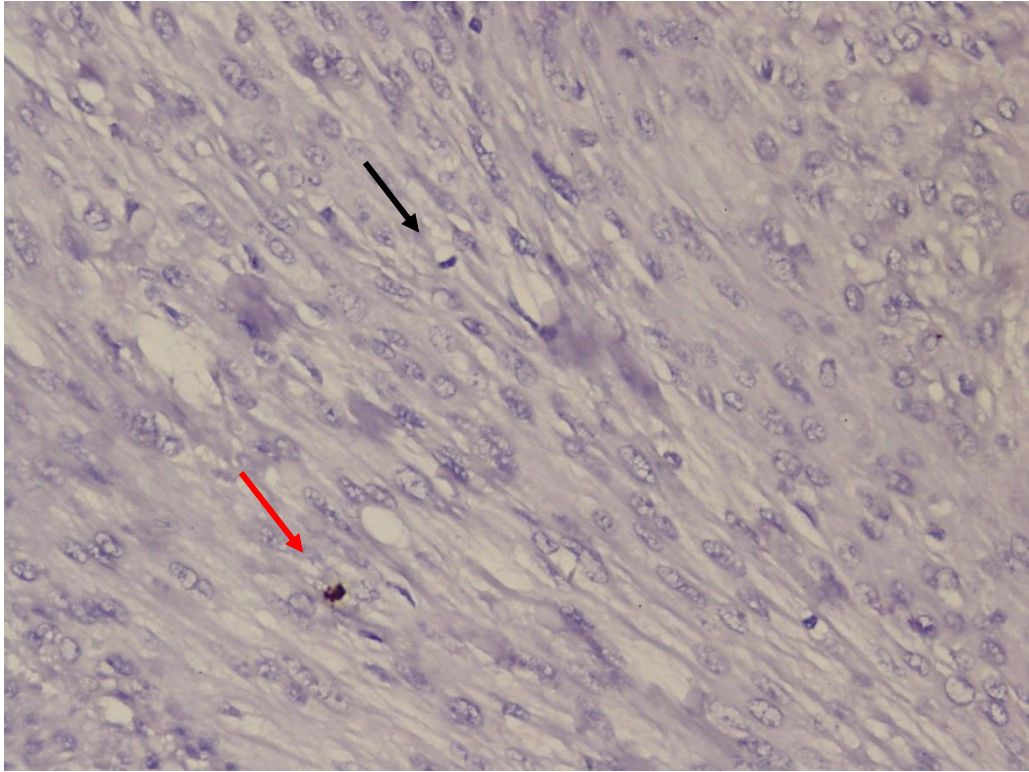


Çizim 11: PHH3 immünohistokimyası ile sıcak noktaların tespiti. Sol üstte tümörün en mitotik aktif kısmı görülürken, sağ altta mitoz izlenmemektedir. (PHH3x100)



Çizim 12:

Çizim 11'de PHH3 immünohistokimyası görülen bölgenin H-E görünümü. Görüldüğü gibi PHH3, mitotik aktif alanların tespini konvensiyonel yöntemle göre oldukça kolaylaştırmaktadır. (H-Ex200)



Çizim 13: Gerçek mitoz ile mitoz taklitçilerinin ayrımında PHH3 immünohistokimyası. Çizimde kırmızı okla gösterilen figür gerçek bir mitozu temsil ettiğinden PHH3 ile pozitif reaksiyon vermiştir. Siyah okla gösterilen figür ise apoptotik/piknotik bir hücre çekirdeğidir. Bu nedenle PHH3 ile reaksiyon göstermemiştir. (H-Ex400)

Çalışmadaki olgular DSÖ derecelerine göre PHH3 ile sayılan Mİ açısından incelendiğinde, PHH3 ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; derece I olgularda 2,18 ($\pm 1,5$)/ 2 (1-3), derece II olgularda 6,10 ($\pm 4,5$) / 5 (3-7,25), derece III olgularda 31,25 (± 24) / 27,5 (6,7-59,5), derece II-III olguların toplamında 9,05 ($\pm 11,7$) ve 5 (3-10,25)'tir. Her 3 derece grubu arasında PHH3 ortalama ve medyan değerleri açısından istatistiksel olarak

anlamli fark vardir ($p<0,001$). Derece I/ derece II olgular arasinda ($p<0,001$), derece I/ derece III olgular arasinda ($p<0,001$), derece I/ derece II-III olgular arasinda ($p<0,001$) ikili karšılařtırmada istatistiksel olarak anlamli fark vardir. Her üç derece grubuna göre ayrı ayrı ve derece II/III olgularda kümülatif olarak PHH3 deęerleri **Çizelge 44**'te gösterilmiřtir.

Çizelge 44: Derece gruplarına göre PHH3 ortalama ve medyan değerleri ($p<0,001$)

PHH3			
DER. I		Sayı	39
	Ortalama		2,18±1,5
	Medyan		2,00
	Persantil	25	1,00
		75	3,00
DER. II		Sayı	37
	Ortalama		6,10±4,5
	Medyan		5,00
	Persantil	25	3,00
		75	7,25
DER. III		Sayı	5
	Ortalama		31,25±24
	Medyan		27,50
	Persantil	25	6,75
		75	59,50
DER. II/III		Sayı	42
	Ortalama		9,05±11,7
	Medyan		5,00
	Persantil	25	3,00
		75	10,25

Çalışmadaki olgular beyin invazyonu durumuna göre PHH3 değerleri açasından incelendiğinde, beyin invazyonu olan olgularda PHH3 ortalaması 9,85 ($\pm 16,4$), medyan değeri 4 (3-6,75) iken, beyin invazyonu olmayan olgularda PHH3 ortalaması 4,82 ($\pm 6,1$), medyan değeri 3 (2-6)'tür. ($p=0,082$) Beyin invazyonu olan olgularda PHH3 ortalama ve medyan değeri, beyin invazyonu olmayan olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamli olmamakla birlikte yüksektir ($p=0,082$). Çalışmadaki olguların PHH3 değerlerinin beyin invazyon durumuna göre ilişkisi **Çizelge 45**'te gösterilmiştir.

Çizelge 45:Beyin invazyonu durumuna göre PHH3 ortalama ve medyan değerleri

(p=0,082)

PHH3			
B.İ YOK		Sayı	65
	Ortalama		4,62±6,1
	Medyan		2,00
	Persantil	25	2,00
		75	6,00
1 B.İ VAR		Sayı	16
	Ortalama		9,85±16,4
	Medyan		4,00
	Persantil	25	2,50
		75	6,00

Çalışmadaki olgular kemik invazyonu durumuna göre PHH3 değerleri açısından incelendiğinde, kemik invazyonu olan olgularda PHH3 ortalaması 7,81 ($\pm 14,9$), medyan değeri 2 (2-6,5) iken, kemik invazyonu olmayan olgularda PHH3 ortalaması 4,97 ($\pm 5,9$), medyan değeri 3 (2-6)'tür. (p=1,000) Kemik invazyonu olan olgularda PHH3 ortalama değeri, kemik invazyonu olmayan olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir(p=1,000. Çalışmadaki olguların PHH3 değerlerinin kemik invazyon durumuna göre ilişkisi **Çizelge 46**'da gösterilmiştir.

Çizelge 46:Kemik invazyonu durumuna göre PHH3 ortalama ve medyan değerleri

(p=1,000)

PHH3			
K.İ. YOK		Sayı	60
	Ortalama		4,97±5,9
	Medyan		3,00
	Persantil	25	2,00
		75	6,00
K.İ. VAR		Sayı	21
	Ortalama		7,81±14,9
	Medyan		2,00
	Persantil	25	2,00
		75	6,50

Çalışmadaki olgular nüks durumuna göre PHH3 değerleri açısından incelendiğinde, nüks olan olgularda PHH3 ortalaması 7,13 (± 14), medyan değeri 3 (2-5) iken, nüks olmayan olgularda PHH3 ortalaması 5,14 ($\pm 6,3$), medyan değeri 3 (2-6)'tür ($p=0,820$). Nüks olan olgularda PHH3 ortalama değeri, nüks olmayan olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir ($p=0,820$). Çalışmadaki olguların PHH3 değerlerinin nüks durumuna göre ilişkisi **Çizelge 47**'de gösterilmiştir.

Çizelge 47:Nüks durumuna göre PHH3 ortalama ve medyan değerleri ($p=0,820$)

PHH3:			
0 (NÜKS YOK)		Sayı	58
	Ortalama		5,14±6,3
	Medyan		3,00
	Persantil	25	2,00
		75	6,00
1 (NÜKS VAR)		Sayı	23
	Ortalama		7,13±14
	Medyan		3,00
	Persantil	25	2,00
		75	5,00

Çalışmadaki olgular patern kaybı, nekroz, büyük belirgin nükleol, sellülarite artışı, küçük hücre değişikliği gibi histopatolojik parametrelerle PHH3 değerleri arasındaki ilişki açısından incelendiğinde; her bir histolojik parametre için, “var” olarak tanımlanan

olgulardaki PHH3 değerleri, “yok” olarak tanımlanan olgulardaki PHH3 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (Her biri için **p değeri<0,001**).

Çalışmadaki olgular yaş grubu, cinsiyet, lokalizasyon, rezeksiyon yeterliliği ve toplam (kemik+beyin) invazyon durumuna göre PHH3 değerleri açısından karşılaştırıldığında, anlamlı fark görülmemiştir (p değerleri sırasıyla, 0,615, 0,952, 0,169, 0,359, 0,179).

H-E ile Mİ:Çalışmadaki olgular DSÖ derecelerine göre H-E ile sayılan Mİ açısından incelendiğinde, Mİ ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; derece I olgularda 0,82(±0,9)/ 1 (0-1), derece II olgularda 3,86 (±3,1) / 4 (1-5), derece III olgularda 25,2(±17,7) / 22 (11,5-40,5), derece II-III olguların toplamında 6,4 (±9,3) ve 5 (1,75-6)’tir. Her 3 derece grubu arasında H-E ile sayılan Mİ ortalama ve medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (**p<0,001**). Derece I/ derece II olgular arasında (**p<0,001**), derece I/ derece III olgular arasında (**p<0,001**),derece/ derece II-III olgular arasında (**p<0,001**) ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Her üç derece grubuna göre ayrı ayrı ve derece II/III olgularda kümülatif olarak H-E ile sayılan Mİ değerleri **Çizelge 48**’de gösterilmiştir.

Çizelge 48: Derece gruplarına göre H-E ile sayılan Mİortalama ve medyan değerleri
(**p<0,001**)

H-E ile MI:			
DER. I		Sayı	39
	Ortalama		0,82±0,9
	Medyan		1,00
	Persantil	25	,00
		75	1,00
DER. II		Sayı	37
	Ortalama		3,86±3,1
	Medyan		4,00
	Persantil	25	1,00
		75	5,00
DER. III		Sayı	5
	Ortalama		25,20±17,7
	Medyan		22,00
	Persantil	25	11,50
		75	40,50
DER. II/III		Sayı	5
	Ortalama		6,40±9,3
	Medyan		5,00
	Persantil	25	1,75
		75	6,00

Çalışmadaki olgular beyin invazyonu durumuna göre H-E ile sayılan Mİ değerleri açısından incelendiğinde, beyin invazyonu olan olgularda Mİ ortalaması 7,5 ($\pm 12,8$), medyan değeri 4,5 (0,25-8) iken, beyin invazyonu olmayan olgularda Mİ ortalaması 2,78 ($\pm 4,86$), medyan değeri 1 (0-3)'dir ($p=0,065$). Beyin invazyonu olan olgularda Mİ ortalama ve medyan değeri, beyin invazyonu olmayan olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir ($p=0,065$). Çalışmadaki olguların Mİ değerlerinin beyin invazyon durumuna göre ilişkisi **Çizelge 49**'da gösterilmiştir.

Çizelge 49: Beyin invazyonu durumuna göre H-E ile sayılan Mİ ortalama ve medyan değerleri ($p=0,065$)

H-E ile MI:

0 (B.İ YOK)		Sayı	65
	Ortalama		2,78±4,86
	Medyan		1,00
	Persantil	25	,00
75		3,00	
1 (B.İ VAR)		Sayı	16
	Ortalama		7,50±12,8
	Medyan		4,50
	Persantil	25	0,25
75		8,00	

Çalışmadaki olgular nüks durumuna göre H-E ile Mİ değerleri açısından incelendiğinde, nüks olan olgularda H-E ile Mİ ortalaması 5,04 ($\pm 14,2$), medyan değeri 2 (0-3) iken, nüks olmayan olgularda H-E ile Mİ ortalaması 3,19 ($\pm 5,02$), medyan değeri 1,5 (0-5)'tir ($p=0,877$). Nüks olan olgularda H-E ile Mİ ortalama ve medyan değeri, nüks olmayan olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir ($p=0,877$). Çalışmadaki olguların H-E ile Mİ değerlerinin nüks durumuna göre ilişkisi **Çizelge 50**'de gösterilmiştir.

Çizelge 50:Nüks durumuna göre H-E ile Mİ ortalama ve medyan değerleri ($p=0,877$)

H-E ile Mİ:			
0 (NÜKS YOK)		Sayı	58
	Ortalama		3,19±5,02
	Medyan		2,00
	Persantil	25	,00
75		3,00	
1 (NÜKS VAR)		Sayı	23
	Ortalama		5,04±14,2
	Medyan		1,50
	Persantil	25	,00
75		5,00	

Çalışmadaki olgular patern kaybı, nekroz, büyük belirgin nükleol, sellülarite artışı, küçük hücre değişikliği gibi histolojik parametrelerle H-E ile Mİ değerleri arasındaki ilişki açısından incelendiğinde; her bir histolojik parametre için, “var” olarak tanımlanan

olgulardaki H-E ile Mİ değerleri, “yok” olarak tanımlanan olgulardaki H-E ile Mİ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (Her biri için **p değeri<0,001**).

Çalışmadaki olgular yaş grubu, cinsiyet, lokalizasyon, rezeksiyon yeterliliği, kemik invazyonu durumuna göre H-E ile Mİ değerleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p değerleri sırasıyla; 0,593, 0,988, 0,299, 0,108, 0,283).

4.3.2.H-E ile Mİ, PHH3 ile Mİ ve Ki67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki:

Çalışmaya alınan olgularda her 3 değer arasındaki korelasyon incelendiğinde, her 3 parametrenin birbiriyle kuvvetli korelasyon gösterdiği izlenmiştir (Bkz. **Çizelge 51**).

Çalışmaya alınan olguların genelinde, PHH3 ile sayılan Mİ değerleri, H-E ile sayılan Mİ değerlerine kıyasla daha yüksektir.Çalışmaya alınan 81 olguda, H-E ile sayılan Mİ ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; derece I olgularda 0,82 ($\pm 0,9$) / 1 (0-1), derece II olgularda 3,86 ($\pm 3,1$) / 4 (1-5), derece III olgularda 25,2 ($\pm 17,7$) / 22 (11,5-40,5)'dir. PHH3 ile sayılan Mİ ortalama ve medyan değerleri ise sırasıyla; derece I olgularda 2,18 ($\pm 1,5$) / 2 (1-3), derece II olgularda 6,10 ($\pm 4,5$) / 5 (3-7,25), derece III olgularda 31,25 (± 24) / 27,50 (6,7-59,5)'dir.

Çizelge 51:H-E ile Mİ, PHH3 ile Mİ ve Ki67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki
(**p<0,001**)

		Ki67	H-E ile Mİ	PHH3 ile Mİ
Spearman's rho	P değeri	Ki67	.	,000
	P değeri	H-E ile Mİ	,000	.
	P değeri	PHH3 ile Mİ	,000	,000

4.3.3.Ki67 Proliferasyon İndeksi, PHH3 ile Mİ ve H-E ile Mİ Değerlendirilmesinde Derece ve Nüks Durumuna Göre Eşik Değer:

Ki67 proliferasyon indeksi değerlendirilmesinde eşik değer:Ki67 proliferasyon indeksi için her 3 derece grubunun ayrımında kullanılabilecek bir sınır değer belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde, derece I/II olgular arasıoptimal sınır değer %4 olarak bulunmuştur(**p<0,001**). ROC analizine göre, Ki67 proliferasyon indeksi %4'ten yüksek olduğunda, derece I olgularla derece II olguları %78,38 duyarlılık ve %79,31özgüllük ile

ayırmaktadır. Derece II ve derece III olgular arasında Ki67 proliferasyon indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değer elde edilememiştir (Bkz. Çizelge 52).

Sınıflandırma değişkeni “Nüks var/yok” olduğunda ise, Ki67 proliferasyon indeksi için optimal sınır değer %4 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). ROC analizine göre, Ki67 proliferasyon indeksi %4’ten yüksek olduğunda, nüks eden ve nüks etmeyen olguları %65,22 duyarlılık ve %74,76 özgüllük ile ayırmaktadır. (Bkz. Çizelge 52).

Çizelge 52: ROC Analizi: Ki67 proliferasyon indeksinde eşik değer

Değişken	Ki67
Sınıflandırma Değişkeni	DERECE (I/II)
P değeri	<0,0001
Optimal kriter	>%4
Duyarlılık	%78,38
Özgüllük	%79,31
Sınıflandırma Değişkeni	DERECE (II/III)
P değeri	0,1170
Optimal kriter	>%25
Duyarlılık	%60,00
Özgüllük	%97,30
Sınıflandırma Değişkeni	NÜKS VAR/YOK
P değeri	<0,0002
Optimal kriter	>%4
Duyarlılık	%65,22
Özgüllük	%74,76

H-E ile Mİ değerlendirilmesinde eşik değer: H-E ile Mİ için her 3 derece grubunun birbirinden ayrılmasında kullanılacak bir sınır değer belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde, derece I/II olgular arası sınır değer 3, derece II/III olgular arası sınır değer 15 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). ROC analizine göre, H-E ile Mİ ≥ 3 olduğunda, derece I olgularla derece II olguları %64,8 duyarlılık ve %92,3 özgüllük ile ayırmaktadır. H-E ile Mİ ≥ 15 olduğunda ise, derece II olgularla derece III olguları %80 duyarlılık ve %100 özgüllük ile ayırmaktadır ($p = 0,003$) (Bkz. Çizelge 53).

Çizelge 53: ROC Analizi: H-E ile Mİ sayımında eşik değer

Değişken	H-E ile Mİ
----------	------------

Sınıflandırma değişkeni	DERECE (I / II)
p değeri:	<0,0001
Optimal kriter	≥3
Duyarlılık	64,86
Özgüllük	92,31
Sınıflandırma değişkeni	DERECE (II / III)
p değeri:	0,0038
Duyarlılık	80,00
Özgüllük	100,00
Optimal kriter	≥15

Sınıflandırma değişkeni “Nüks var/yok” olduğunda ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. (p=0,829)

PHH3 ile Mİ değerlendirilmesinde eşik değer:PHH3 ile Mİ için her 3 derece grubunun birbirinden ayrılmasında kullanılabilir bir sınır değer belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde, derece I/II olgular arası sınır değer 3, derece II/III olgular arası sınır değer 20 olarak bulunmuştur(**p<0,001**). ROC analizine göre PHH3 ile Mİ≥3 olduğunda olduğunda, derece I olgularla derece II olguları %83,7 duyarlılık ve %71,7 özgüllük ile ayırmaktadır. PHH3 ile sayılan Mİ ≥20 olduğunda ise, derece II olgularla derece III olguları %80 duyarlılık ve %97,30özgüllük ile ayırmaktadır(**p=0,045**)(Bkz. **Çizelge 54**).

Çizelge 54: ROC Analizi: PHH3 ile Mİ sayımında eşik değer

Değişken	PHH3 ile Mİ
Sınıflandırma değişkeni	DERECE (I / II)
P değeri:	<0,0001
Optimal kriter	≥3
Duyarlılık	83,78
Özgüllük	71,79
Sınıflandırma değişkeni	DERECE (II / III)
P değeri:	0,0458
Optimal kriter	≥20
Duyarlılık	80,00
Özgüllük	97,30

Sınıflandırma değişkeni “Nüks var/yok” olduğunda ise PHH3 ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=0,910).

4.4.Nüks Eden Olgularda Histopatolojik Parametreler Arasındaki İlişki:

Histopatolojik ve klinik verileri karşılaştırabilmek için; nüks eden olgular içerisinde ilk, ikinci ve varsa üçüncü biyopsiye ait preparatları Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda olanlar seçilmiştir. Buna göre; nüks etmiş 11 olgu içinden 1 tanesi histolojik progresyon göstererek nüks etmiş, diğerleri aynı histolojik derece (8 tanesi derece I, 2 tanesi derece II) ile nüks etmiştir. 11 olgunun ortalama rekürrensiz sağkalım süresi 34 aydır. İlk ve ikinci biyopsiler arasında beyin invazyonu (2 olgu) ve kemik invazyonu (3 olgu) açısından fark yoktur.

Nüks eden olgular; patensiz gelişim, selülarite artışı, nekroz, küçük hücre değişikliği, büyük belirgin nükleol, mitoz, PHH3 ve Ki67 değerleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

5. TARTIŞMA

5.1 Demografik ve Klinik Özellikler

5.1.1.Yaş, Cinsiyet, Lokalizasyon

Meningiömlar, en sık orta ve ileri yaş erişkinlerde izlenmektedir.^{1,31,80} En sık altıncı ve yedinci dekatlarda, ortalama 64 yaşında görülmektedir.^{1,2,31}2010-2014 Amerika Birleşik Devletleri Beyin Tümörü Kayıt Merkezi'ne (CTRBUS) göre meningiömlar 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.³⁰

Wang ve ark.⁸¹yaptığı çalışmada, hastaların yaş ortalaması 51,4 (11 ay-86 yaş aralığı); Kane ve ark.⁸² yaptığı çalışmada ise, hastaların yaş ortalaması 54 (\pm 0,94) (15-90 yaş aralığı) olarak belirtilmiştir.Literatür bilgileriyle uyumlu olarak, bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 57,43 \pm 12,86 olarak belirlenmiştir. Hastalar; minimum 14, maksimum 89 yaş aralığındadır. En sık 40-65 yaş grubundaki (%62,2) olgular izlenmiş olup, ikinci sıklıkta 65 yaş ve üzeri (%27,5) yaş grubundaki olgular gözlenmiştir.

Meningiömlar kadınlarda erkeklere göre iki-üç kat daha fazla görülmektedir.^{1,30,31}Atipik ve anaplastik meningiömlar ise erkeklerde siktir.^{3,31,32}Bizim çalışmamızda; hastaların 259'u (%72,5) kadın, 98'i (%27,5) ise erkektir. Kadın hastaların erkek hastalara oranı 2,6/1 olup, literatür bilgileriyle uyumludur.

Wang ve ark.⁸¹ yaptığı çalışmada; yaklaşık olarak hastalardaki meningiömların %58,55'i intrakranial, %30,43'ü kafa tabanı, %5,62'si pontoserebellar, %1,24'ü diğer (orbita, parafarengial, hipofiz, pelvik, olfaktör sinir, akustik sinir, trigeminal sinir ve vestibüler sinir) bölge ve %1,38'i serebellum yerleşimlidir.

Kane ve ark.⁸² yaptığı çalışmada ise; hastalardaki meningiömların %48,7'si intrakranial, %38,6'sı kafa tabanı, %7,1'i pontoserebellar ve %2,4'ü diğer (orbita, parafarengial, hipofiz, pelvik, olfaktör sinir, akustik sinir, trigeminal sinir ve vestibüler sinir) bölge yerleşimlidir.

Spinal meningiömlara % 10-12 oranında rastlanır. Spinal meningiömlar; en sık torasik seviyede, sonra sırasıyla servikal ve lomber seviyede lokalize olur.^{83,84}

Literatür bilgileriyle uyumlu olarak, bizim çalışmamızda en fazla intrakranial meningiomlar (%64,1) izlenmiştir. Literatür bilgilerinden farklı olarak kafa tabanı, (%20,7) pontoserebellar (%2,5) bölge meningiomları daha az oranda; serebellar (%3,6) ve diğer bölge (orbita, parafarengial, hipofiz, pelvik, olfaktör sinir, akustik sinir, trigeminal sinir ve vestibüler sinir) (%3,9) lokalizasyonlu meningiomlar daha yüksek oranda gözlenmiştir. Literatür bilgilerinden farklı olarak, bizim çalışmamızda spinal meningiomlar (%4,8) daha az oranda izlenmiştir.

5.1.2. Yaş, Cinsiyet ve Lokalizasyonun Diğer Parametrelerle İlişkisi

Yaş:

Literatürde yaş ve nüks ilişkisi açısından çelişkili çalışmalar mevcuttur. MacCarty⁸⁵ ve Sankila⁸⁶ 1992 yılında, Pasquier ve ark.⁶⁶ 2008 yılında yaptıkları çalışmalarda ileri yaşın meningiomlarda artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlarına karşın, Perry ve ark. yapmış olduğu 581 hastayı kapsayan çalışmada, 40 yaş ve altı hasta grubunda olmak; rezeksiyon şekli, histolojik derece ve cinsiyetten bağımsız olarak artmış nüks oranı ile ilişkili bulunmuştur.^{31,87} Toshiki Endo ve ark.⁵ yapmış olduğu çalışmada ise ileri (>60) yaşın meningiomlarda nüks için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Wang ve ark.⁸¹ yaptığı çalışmada derece I hastaların yaş ortalaması 45,04-53,38, derece II hastaların yaş ortalaması 34,17-50,33, derece III hastaların yaş ortalaması 37,35-50,42 aralığındadır. 18 yaş ve altı yaş grubunda erkek hastaların kadın hastalara oranı; Mehta ve ark.⁸⁸ pediyatrik yaş grubunda yaptığı çalışmada 1,57/1, Santos ve ark.⁸⁹ yaptığı çalışmada ise 1,5/1 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 18 yaş altı hasta sayısı sadece 1 tane olduğundan, Perry ve ark. çalışmasında olduğu gibi yaş grubu olarak 40 yaş ve altı yaş grubu, genç erişkin hasta grubu olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızdaki derece I, derece II ve derece III olguların en fazla 40-65 yaş grubunda olması literatür bilgileriyle uyumludur. Çalışmamızdaki derece I olguların yaş ortalaması 58,26, derece II olguların yaş ortalaması 50,78, derece III olguların yaş ortalaması 54 olup, literatür bilgileriyle uyumludur. Derece II ve III olgularında derece I olgularına oranı, 40 yaş ve altı yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha fazladır. Sonuç olarak; 40 yaş ve altı olgular daha yüksek derecededir. Ayrıca; hastalar yaş gruplarında cinsiyete göre değerlendirildiğinde, literatür bilgileriyle⁹⁰ uyumlu olarak 40 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar çoğunlukla erkek cinsiyettedir.

Literatürde yaş gruplarında meningiomların yerleşim bölgelerine göre hastaların dağılımını inceleyen çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda hastalar yaş gruplarında lokalizasyona göre değerlendirildiğinde tüm yaş gruplarında en fazla intrakranial yerleşimli meningiomlar izlenmiş olup, 40 yaş ve altı hasta grubunda serebellum ve pontoserebellar köşe yerleşimli meningiom görülmemiştir. Pontoserebellar yerleşimli olgular hariç diğer tüm olgular en sık 40-65 yaş aralığında görülürken, pontoserebellar yerleşimli olguların sıklığı 65 yaş üstü yaş grubunda artmaktadır (p=0,08).

Bizim çalışmamızda hastalar yaş gruplarında kemik invazyonu durumuna göre değerlendirildiğinde; 40 yaş ve altı hastalarda kemik invazyonu oranı (%13,5), 40-65 yaş arası (%5) ve 65 yaş üstü hasta grubuna (%2) göre anlamlı yüksektir. (p=0,024) Kemik invazyonu olan olgular en fazla 40-65 yaş (%61,1) grubundadır.

Bizim çalışmamızda hastalar yaş gruplarında beyin invazyonu durumuna göre değerlendirildiğinde; 40 yaş ve altı hastalarda beyin invazyonu oranı (%16,2), 40-65 yaş arası (%4,5) ve 65 yaş üstü hasta grubuna (%0) göre anlamlı yüksektir (p=0,001).Beyin invazyonu olan olgular en fazla 40-65 yaş (%62,5) grubundadır.

Sonuç olarak; 40 yaş ve altı hastalar hem beyin hem kemik invazyonu açısından daha risklidir.Ancak; literatürde yaş gruplarında tümörün invazyon durumuna göre hastaların dağılımını inceleyen çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda hastalar yaş gruplarında nüks durumuna göre incelendiğinde; 40 yaş ve altı hastalardaki nüks oranı (%13,5), istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 40-65 yaş arası olgulara (%6,3) ve 65 yaş üstü olgulara (%4,1) kıyasla yüksektir (p=0,116). Nüks eden hastalar en fazla 40-65 yaş (%60,8) grubundadır. Nüks eden olgulardaki yaş ortalaması (50,26), nüks etmeyen olgulara (57,92) ve genel yaş ortalamasına (57,43) kıyasla anlamlı derecede düşüktür(p=0,006). Çalışmamıza göre genç yaşın (<40) nüks için risk faktörü olduğu söylenebilir. Literatürde yaş gruplarında nüks durumuna göre hastaların dağılımını inceleyen çalışma mevcut olmasa da, genç yaşın nüks için bağımsız bir klinik öngörücü olduğu daha önceki çalışmalarla kanıtlanmıştır.^{4,87} Ancak literatürde bizim çalışmamızdaki sonuçların tersine, ileri yaşın (>60) meningiomlarda kötü klinik gidiş için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{5,65,66,85} Bizim düşüncemize göre, ileri yaşın genel sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olması, ileri yaş hastaların cerrahi öncesi ve sonrası genel klinik durumunun genç yaştaki hastalara kıyasla daha kötü olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca operatif/postoperatif komplikasyonlara bağlı ölümlerin “hastalık

ilişkili ölüm” olarak kaydedilmemesi ve ileri yaşın, genel sağkalıma etkisinden ziyade nüks ile ilişkisini irdelemek gerekir.

Cinsiyet: Meningiomlar kadın hastalarda erkek hastalara oranla daha sık izlenmektedir. Backer ve ark.⁹⁰ yaptığı çalışmada; aynı yaş grubundaki kadın hastalarla erkek hastalar karşılaştırıldığında, erkek hastalarda derece I meningiomların derece II meningiomlara oranı 1:1 iken, kadın hastalarda bu oran 3:1 olarak izlenmiştir. Yine aynı çalışmada kadın:erkek oranı 3:1 olup erkek hastaların medyan yaşı çalışmaya alınan tüm hastaların medyan yaşından daha gençtir. Mahmood ve ark.⁹¹ yapmış olduğu çalışmada, derece I meningiomlarda kadın cinsiyetin erkek cinsiyete oranı 2,3/1 iken, derece II ve III olgular kümülatif olarak ele alındığında kadın/erkek oranı 0,9/1'dir (p=0,024). Kane ve ark.⁸² yapmış olduğu çalışmada, erkek cinsiyet daha yüksek histolojik derece ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da; literatür bilgileriyle^{31,79,85,86,91} uyumlu olarak, derece II ve III meningiomların derece I meningiomlara oranı, erkek olgularda kadın olgulara göre daha fazladır. Ayrıca çalışmamızda, hastaların cinsiyetleri yaş gruplarına göre incelendiğinde; 40 yaş ve altı hasta grubunda erkek cinsiyet lehine istatistiksel olarak belirgin bir üstünlük vardır (**p=0,002**). Çalışmamız erkek cinsiyetin, meningiomlarda daha yüksek histolojik derece için negatif bir prognostik faktör olduğunu desteklemektedir. Bu durumun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, derece II/III meningiomların derece I meningiomlara kıyasla daha az progesteron reseptör pozitifliği gösterdiği daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir.^{8,92-94} Bu durum kadınlarda derece II/III meningiomların erkeklere kıyasla daha az görülmesinin açıklaması olabilir.

Çalışmamızda hastalar cinsiyetlerde kemik invazyonuna göre incelendiğinde; kadın hastalarda %3,1, erkek hastalarda %10,2 oranında kemik invazyonu gözlenmiştir. Erkek cinsiyetteki kemik invazyonu oranı, kadın cinsiyete ve her iki cinsiyetteki ortalamaya (%5) kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p=0,012**). Ancak; literatürde cinsiyetlerde kemik invazyon durumuna göre hastaların dağılımını inceleyen çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda hastalar cinsiyetlerde beyin invazyonuna göre incelendiğinde; kadın hastalarda %3,9, erkek hastalarda %6,1 oranında beyin invazyonu gözlenmiştir. Erkek cinsiyetteki beyin invazyonu oranı, kadın cinsiyete ve her iki cinsiyetteki ortalamaya (%4,5) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir (p=0,392). Ancak;

literatürde cinsiyetlerde beyin invazyon durumuna göre hastaların dağılımını inceleyen çalışma mevcut değildir.

Sonuç olarak, literatürde cinsiyetin beyin invazyonu ve kemik invazyonu ile ilişkisini inceleyen çalışma mevcut olmamakla birlikte; çalışmamız, erkek cinsiyetin beyin invazyonu ve kemik invazyonu için negatif bir prognostik öngörücü olduğunu göstermiştir.

Meningiomlarda yerleşim bölgesine göre cinsiyet ilişkisi araştırıldığında, literatürde özellikle spinal meningiomlar kadınlarda belirgin bir baskınlık gösterirken, bazı serilerde bu oran % 90'a yaklaşmaktadır.⁸⁴ Literatür bilgilerinden farklı olarak, bizim çalışmamızda spinal meningiomlarda erkek cinsiyet baskınlığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda cinsiyetlerde meningiomların yerleşim yerlerine göre hastaların dağılımı incelendiğinde, tüm cinsiyetlerde en fazla intrakranial yerleşimli meningiomlar izlenmiştir. İntrakranial ve serebellar bölge yerleşimli meningiomlar kadınlarda; spinal, kafa tabanı, pontoserebellar ve diğer (orbita, parafarengial, hipofiz, pelvik, olfaktör sinir, akustik sinir, trigeminal sinir ve vestibüler sinir) bölge yerleşimli meningiomlar erkeklerde daha fazla oranda gözlenmiştir.

Lokalizasyon: Çalışmaya alınan hastalardaki meningiomların lokalizasyonları; yerleşim bölgesine göre 6 ana başlık halinde değerlendirilmiştir: İntrakraniyal, kafa tabanı, pontoserebellar köşe, serebellar, spinal ve diğer (orbita, parafarengial, hipofiz, pelvik, olfaktör sinir, akustik sinir, trigeminal sinir ve vestibüler sinir) bölge.

Kane ve ark.⁸² yaptığı çalışmada; kafa tabanı dışı yerleşimin derece II/III meningiom için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Backer ve ark.⁹⁰ yaptığı çalışmada ise, kafa tabanında benign meningiomların atipik meningiomlara oranı 9/1 olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda; derece I, derece II ve derece III meningiomu olan olgular en fazla intrakranial yerleşimlidir. Derece II ve III meningiomu olan olguların derece I meningiomu olan olgulara oranı, intrakranial bölgede diğer bölgelere göre daha fazladır (p=0,073). Pontoserebellar köşe, serebellum ve diğer (orbita, parafarengial, hipofiz, pelvik, olfaktör sinir, akustik sinir, trigeminal sinir ve vestibüler sinir) bölge yerleşimli derece II/III meningiom yoktur. Kafa tabanında 4 adet derece II, spinal bölgede 1 adet derece II meningiom mevcut olup, her iki bölgede de derece III meningiom gözlenmemiştir. Derece II/III olguların derece I olgulara oranı sırasıyla; intrakraniyal bölgede %19,2, kafa tabanında %5,7, spinal bölgede %6,2'dir (p=0,073). Literatür bilgilerinin tersine, bizim

çalışmamızda kafa tabanı dışı yerleşimin yüksek histolojik derece ile istatistiksel bir bağlantısı görülmemiştir.

Literatürde, tümör lokalizasyonunun, meningiomlarda nüksin önemli bir ön görücüsü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{31,32,87} Bizim çalışmamızda meningiomların yerleşim yerlerine göre invazyon durumu, nüks durumu, yaş ve cinsiyet ilişkisi arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sonuç olarak; tümör lokalizasyonunun meningiomlarda nüks için önemli bir prediktif faktör olduğu söylenebilir, tümör lokalizasyonu dolaylı olarak rezeksiyon yeterliliğini ve genişliğini etkilemektedir. Rezeksiyon yeterliliği de tümör nüksi için en önemli klinik öngörücülerden biridir.^{31,87} Bu nedenle bizim düşüncemize göre, lokalizasyon rezeksiyon yeterliliğinden bağımsız değerlendirilemeyeceği için, nüks için bağımsız prediktif değeri olmayabilir.

5.1.3. Rezeksiyon yeterliliği ve Nüks İlişkisi:

Nüks: Meningiomlarda nüks oranı, tüm derece I meningiomlarda %7-25, derece II meningiomlarda %29-52 ve derece III meningiomlarda ise %50-94 olarak bildirilmiştir.⁴

Bizim çalışmamızda, hastaların 23'ü (%6,4) klinik olarak nüks etmiştir. Derece III olguların 2'sinde (%40), derece II olguların 9'unda (%24,3) ve derece I olguların 12'sinde (%3,8) nüks saptanmıştır. Literatür bilgilerinden kısmen farklı olarak; bizim çalışmamızda derece I, derece II ve derece III olgularda nüks oranı daha azdır. Bunun sebebi, çalışmamızda nüks durumu bilinmeyen olguların da nüks etmemiş olarak kabul edilmiş olması olabilir.

Rezeksiyon yeterliliği-nüks durumu ilişkisi: Çalışmamızdaki olgular, rezeksiyon yeterliliği açısından nüks durumuna göre incelendiğinde; subtotal rezeksiyon edilen olgulardaki nüks oranı (%85,7), total rezeksiyon edilen olgulara kıyasla (%12,5) anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**). Rezeksiyon yeterliliğinin tümör derecesinden bağımsız olarak nüks etkisini görmek için yapılan incelemede de, subtotal rezeksiyon edilen derece I tümörlerdeki nüks oranı, total rezeksiyon edilen derece I tümörlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**). Aynı şekilde; subtotal rezeksiyon edilen derece II tümörlerdeki nüks oranı, total rezeksiyon edilen derece II tümörlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p=0,005**).

Cerrahi rezeksiyon, meningiomlarda nüksin en önemli klinik belirleyicilerinden biridir.²⁻⁴ Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, cerrahi rezeksiyon şekli, nüks için önemli bir bağımsız klinik parametre olarak bulunmuştur.

5.2. Histolojik Özellikler

5.2.1. Morfolojik Tipler ve Morfolojik Tiplerin Diğer Parametrelerle İlişkisi

DSÖ'ye göre %80-90 oranında derece I, %5-15 oranında derece II ve % 1-3 oranında derece III meningiomlar gözlenmekte olup en sık izlenen histolojik alt tipler meningotelyal, fibröz ve transizyonel meningiomlardır.³

Moradi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hastalardaki meningiomların %87,1'i derece I, %12,9'u derece II-III olarak bildirilmiştir. En sık meningotelyal (%33,7), transizyonel (%32,6) ve fibröz (%13) meningiomlar gözlenmiştir.⁹⁵ Backer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; en sık transizyonel (%39,8), histolojik alt tip verilemeyen derece II-III (%31,1) ve meningotelyal (%17,3) meningiomlar izlenmiştir.⁹⁰ Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da; en sık meningotelyal ve fibröz (%79,3) meningiomlar gözlenmiştir.⁸¹

Bizim çalışmamızda DSÖ 2016 sınıflamasına göre; olgulardaki meningiomların 315'i (%88,3) derece I, 37'si (%10,4) derece II ve 5'i (%1,4) derece III olarak değerlendirilmiştir. Buna göre; hastalardaki meningiomların 42'si (%11,7) derece II-III, 315'i (%88,3) derece I'dir. En fazla meningotelyal (%35,6), transizyonel (%33,3) ve fibröz (%9,2) meningiomlar izlenmiş olup, literatür bilgileriyle uyumludur.

Literatürde hastalardaki meningiom tiplerinin invazyon durumuna göre dağılımını gösteren çalışma mevcut olmamakla birlikte, meningiomlarda şeffaf hücreli, papiller, kordoid, rabdoid alt tipler haricindeki diğer histolojik alt tiplerin rekürrensiz sağ kalım veya klinik gidişe etkisi olmadığı gösterilmiştir.^{31,87} Ayrıca; şeffaf hücreli meningiomların daha invaziv seyrettiğini gösteren yayınlar mevcuttur.⁹⁶

Bizim çalışmamızda histolojik alt tipe göre invazyon durumu incelendiğinde; en yüksek beyin invazyonu (%12,5) ve kemik invazyonu oranı (%18,7) paternsiz gelişim gösteren derece II ve derece III meningiomlarda gözlenmiş olup, derece II-III meningiomların %62,8'inde kemik veya beyin invazyonu saptanmıştır. derece II-III meningiomlar ayrı tutulduğunda; meningotelyal alt tipe görülen beyin invazyonu oranı (%6,2) transizyonel (%2,5) ve fibröz tipe (%3), ayrıca genel beyin invazyonu oranına (%4,4) kıyasla daha

yüksektir. Fibröz alt tipte görülen kemik invazyonu oranı (%9) ise meningotelyal (%3,9) ve transizyonel (%2,5) alt tipe, ayrıca genel kemik invazyonu oranına (%5) kıyasla daha yüksektir. Literatür bilgisinden farklı olarak, bizim çalışmamızda olgu sayısı az olmakla birlikte, şeffaf hücreli meningiomlarda invazyon görülmemiştir. Sekretuar, anjiomatöz, mikrokistik ve şeffaf hücreli meningioma olan hastalarda kemik invazyonu veya beyin invazyonu mevcut değildir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, metaplastik meningiom hariç tüm derece I meningiom tipleri kadın hastalarda erkek hastalara oranla daha sık izlenmiştir. Metaplastik meningiomlar ve histolojik alt tip verilemeyen paternsiz gelişim gösteren derece II-III meningiomlar erkek hastalarda daha sıktır.⁸¹

Bizim çalışmamızda olgularda meningiom tipleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise; sekretuar ve şeffaf hücreli tiplerin tamamı kadın olgularda görülmüştür. Meningotelyal (%70,9), transizyonel (%69,7), fibröz (%81,8), mikrokistik (%75) ve psammomatöz (%76,9) tiplerin hepsinde kadın cinsiyetteki olguların oranı erkeklere kıyasla belirgin yüksek ve genel ortalama (%72,5) ile uyumludur. Histolojik alt tip verilemeyen paternsiz gelişim gösteren Derece II/III meningiomlar ise literatürden farklı olarak, yine kadın cinsiyette daha fazla oranda (%71,9) gözlenmiştir.

Literatürde hastalarda yerleşim bölgelerinin meningiom tiplerine göre dağılımını gösteren çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda şeffaf hücreli meningiom hariç diğer tüm meningiom alt tipleri ağırlıklı olarak intrakraniyal yerleşim göstermiştir. Literatürde şeffaf hücreli meningiomların en sık spinal veya pontoserebellar köşede yerleştiğini gösteren yayınlar^{62,96} mevcut olmasına karşın, bizim çalışmamızda literatür bilgilerinin tersine şeffaf hücreli meningiomların çok kafa tabanında yerleşim göstermiştir. Bizim çalışmamızda intrakraniyal, serebellar ve pontoserebellar yerleşimli olgular en fazla transizyonel meningiom; kafa tabanı, spinal ve diğer bölge yerleşimli meningiomlar en fazla meningotelyal meningiomdur.

Perry ve ark.⁴ meningiomlarda derece yükselten spesifik tipler (şeffaf hücreli, kordoid, papiller, rabdoid tipler) haricindeki diğer histolojik alt tiplerin meningiomlarda rekürrensiz sağkalıma etkisinin olmadığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da literatür bilgisiyle uyumlu olarak, histolojik alt tip ile nüks arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,168) Şeffaf hücreli alt tip derece I meningiom alt tiplerine göre daha sık ve daha kısa

sürede nüks gösterdiği bilirse de, bizim çalışmamızdaki şeffaf hücreli meningiom tanısı alan 3 olguda nüks görülmemiştir.

5.2.2. Kemik invazyonu, Beyin invazyonu ve Nüks İlişkisi:

Kemik invazyonu: Meningiomların, yerleştikleri bölgedeki komşu kemikte; osteoblastik aktivitede artım, hiperostoz, direkt invazyon gibi değişiklikler yaptığı bilinmektedir.⁹⁷

Her ne kadar bazı çalışmalar⁹⁸ hiperostozun neoplastik invazyondan bağımsız birtakım humoral mekanizmalar nedeniyle ortaya çıkan bir klinik bulgu olduğunu iddia etse de güncel çalışmalar meningiomlarda çevre kemikte görülen hiperostozun tümörün kemiğe direkt invazyonuyla ilişkili olduğunu kanıtlamıştır.⁹⁹ Devamında yapılan çalışmalarda, hiperostozun direkt tümör infiltrasyonu ile ortaya çıktığı görüşü desteklenmiştir.¹⁰⁰

K. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, meningiomlarda yeni kemik oluşumunun, tümör invazyonunun ortaya çıkardığı periosteal uyarılmadan kaynaklandığı görüşü ortaya atılmıştır.¹⁰¹

Kemik invazyonunun meningiomlarda prognostik önemi olup olmadığı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. 1986 yılında yapılmış, benign ve total eksize edilmiş meningiomları kapsayan 657 hastadan oluşan bir çalışmada, kemik invazyonunun meningiomlarda nüks için kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.¹⁰² Lacet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, kemik invazyonunun progresyon ve nüks için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, kemik invazyonu olan hastaların %78'inde 5 yıl içinde nüks görülürken, kemik invazyonu olmayan hastalarda nüks oranı %25'tir (**p=0,001**).¹⁰³

Bizim çalışmamızda, kemik invazyonunun nüks durumu ile ilişkisi incelendiğinde; kemik invazyonu olan olgulardaki nüks oranı (%50), kemik invazyonu olmayan olgulardaki nüks oranına (%4,2) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**). Kemik invazyonunun tümör derecesinden bağımsız olarak nüks durumuna etkisini değerlendirebilmek için, her bir derece grubu kendi içerisinde kemik invazyonu-nüks durumu açısından incelenmiştir. Buna göre, kemik invazyonu olan derece I tümörü olan olgulardaki nüks oranı (%54,5), kemik invazyonu olmayan derece I olgulardaki nüks oranına (%2) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**). Derece II ve derece III tümörlerde ise kemik invazyonu olan ve olmayan olgular arasında nüks durumu açısından anlamlı fark yoktur (p değerleri sırasıyla 1,000 ve 0,100).

Bizim çalışmamızda; kemik invazyonunun rezeksiyon yeterliliğinden bağımsız olarak nüks durumu ile ilişkisi incelendiğinde; total rezeke edilmiş ve kemik invazyonu olan olgulardaki nüks oranının (%30,7), total rezeke edilmiş ve kemik invazyonu olmayan olgulardaki nüks oranına (%6,9) kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür(**p=0,023**). Aynı istatistiksel farkın subtotal rezeke edilmiş olgularda korunmamış olması, rezeksiyon yeterliliğinin, nüks için kemik invazyonundan daha kuvvetli bir belirteç olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak çalışmamız; kemik invazyonunun tümör derecesinden ve rezeksiyon yeterliliğinden bağımsız olarak nüks için bağımsız prediktif değeri olduğunu ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda, kemik invazyonunun tümör derecesi ile olan ilişkisi incelendiğinde; kemik invazyonu olan derece I olguların derece II/III olgulara oranı 11/7 iken, kemik invazyonu olmayan derece I olguların derece II/III olgulara oranı 304/35'tir (**p<0,001**). Buna göre, kemik invazyonu olan olgular daha yüksek histolojik dereceye sahiptir. Literatürde kemik invazyonunun tümör derecesiyle ilişkisini karşılaştıran bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda kemik invazyonunun rezeksiyon yeterliliği ile ilişkisi incelendiğinde, kemik invazyonu olan olgulardaki total rezeksiyon oranı (%72,2), kemik invazyonu olmayan olgulardaki total rezeksiyon oranından (%82,7) daha düşüktür (0,494). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığından; meningiomlarda kemik invazyonunun, rezeksiyon yeterliliğini etkileyen bir durum olmadığı sonucuna varılabilir.

Bizim çalışmamızda, tümör derecesine bakılmaksızın kemik invazyonu olan olgular olmayan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksek Ki67 proliferasyon indeksine sahiptir (**p<0,001**). Kemik invazyonunun tümör derecesinden bağımsız Ki67 proliferasyon indeksine etkisini değerlendirebilmek için, her bir derece grubu kendi içerisinde kemik invazyonu- Ki67 ilişkisi açısından incelenmiştir. Buna göre, kemik invazyonu olup derece I tümörü olan olgulardaki Ki67 değeri, kemik invazyonu olmayan derece I olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p=0,022**). Derece II ve derece III tümörlerde ise kemik invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Ki67 değerleri açısından anlamlı fark yoktur (p değerleri sırasıyla 0,780 ve 1,00). Buna göre, kemik invazyonunun, Ki67 proliferasyon indeksi ve dolayısıyla tümörün proliferatif kapasitesi üzerinde, tümör derecesinden bağımsız bir etkisi olduğu söylenebilir. Ya da derece I olmasına rağmen kendi derece

grubu içerisinde proliferatif kapasitesi daha fazla olan tümörler, kemik dokuya daha invaziv davranış gösteriyor olabilir.

Ayrıca kemik invazyonu olan ve olmayan olgulardaki PHH3 ile sayılan Mİ ve H-E ile sayılan Mİ değerleri incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p değerleri sırasıyla; 1,000, 0,283).

Beyin invazyonu: Meningiomlarda beyin invazyonu; tümör hücrelerinin beyin parankimini, arada leptomeningeal tabaka olmadan; düzensiz, dil benzeri uzanımlar ile infiltre etmesi ya da Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ile boyanan çevre beyin parankiminde meningotelyal hücre adalarının varlığı şeklinde tanımlanmaktadır. Histolojik olarak benign, atipik veya malign görünümlü her tür meningiomda beyin invazyonu görülebilir. Beyin invazyonunun meningiomlarda klinik gidiş ve nüks için önemli bir parametre olduğu uzun yıllardır kabul görmüştür. DSÖ, 1979'dan beri kullandığı tüm meningiom sınıflamalarında, beyin invazyonunu derecelendirme için bir parametre olarak kullanmıştır. 1997 yılında Perry ve ark.⁴ tarafından beyin invazyonu ve mitotik indeksin meningiomlarda nüksün en kuvvetli öngörücüleri olduğunu gösterdikleri çalışmadan sonra, DSÖ 2007³ ile birlikte beyin invazyonu varlığı, tümör histolojisine bakılmaksızın "DSÖ derece II Meningiom" tanısı için yeterli olarak kabul edilmiştir. Vranic ve ark. yaptıkları çalışmada, meningiom raporlaması sırasında sadece beyin invazyonu varlığının değil, normal nöral parankim görüldüğünde invazyon yokluğunun da belirtilmesi gerektiğini, bunun kuvvetli bir pozitif prognostik belirteç olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰⁴

Bizim çalışmamızda olgular beyin invazyonu-nüks durumu açısından incelendiğinde, beyin invazyonu olan olgulardaki nüks oranı (%37,5), beyin invazyonu olmayan olgulardaki nüks oranına kıyasla (%4,9) anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**). Beyin invazyonunun rezeksiyon yeterliliğinden bağımsız olarak nüks durumuna ilişkisi incelendiğinde; total rezeke edilmiş ve beyin invazyonu olan olgulardaki nüks oranı (%30,8) total rezeke edilmiş ve beyin invazyonu olmayan olgulardakine (%7) kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p=0,043**). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre literatür bilgisiyle uyumlu olarak, beyin invazyonu rezeksiyon yeterliliğinden bağımsız olarak nüks için bağımsız bir prognostik belirteçtir.

Backer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Dünya Sağlık Örgütü 2007 sınıflamasına göre beyin invazyonu derece II olguların %27,1'inde izlenmiş olup, derece I ve derece

III olgularda beyin invazyonu saptanmamıştır. Yine bu çalışmada, beyin invazyonu görülen olguların tüm derece II/III olgulara oranı %26,2, çalışmaya dahil edilen tüm olgulara oranı ise %8,1'dir.⁹⁰ Moradi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; DSÖ 2000 sınıflamasına göre beyin invazyonu derece II ve derece III hastaların toplam %12'sinde gözlenmiş olup, derece I hastalarının %1,9'unda saptanmıştır. Yine Moradi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, beyin invazyonu görülen olguların tüm olgulara oranı %3,2'dir.⁹⁵

Bizim çalışmamızda, 357 hastanın 16'sında (%4,4) beyin invazyonu saptanmıştır. Eski DSÖ sınıflamalarına göre; derece III olguların 2'si (%40), derece II olguların 7'si (%29,1) ve derece I olguların 7'si (%2,1) beyin invazyonu göstermiştir. Eski sınıflamalara göre beyin invazyonu mevcut olan derece I meningiom tanısı almış 7 olgu, DSÖ 2016 sınıflamasına görederece II olarak revize edilmiştir. Yeni sınıflamaya göre, beyin invazyonu olan 16 olgunun 14'ü derece II meningiom, 2'si derece III meningiomdur. Beyin invazyonu gösteren derece I olgu mevcut değildir. Beyin invazyonu gözlenen olgular, derece II/III meningiomların %38'ini oluşturmaktadır (16/42). Ayrıca derece III olguların 2'si (%40) ve derece II olguların 14'ü (%37,8) beyin invazyonu göstermiştir.

Literatür bilgileriyle kısmen uyumlu olarak, beyin invazyonu görülen olguların tüm olgulara oranı Moradi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla benzerdir. Bizim çalışmamızda eski DSÖ sınıflama sistemine göre beyin invazyonu görülen derece I ve derece II olgular aynı oranda, derece III olgular ise daha fazla oranda gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda; yeni DSÖ sınıflama sistemine göre derece II ve III olgularda beyin invazyonu görülme oranı, Backer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre daha yüksektir.

5.2.3. Derece, Derece Değişikliği:

DSÖ'ye göre; %80-90 oranında derece I, %5-15 oranında derece II ve % 1-3 oranında derece III meningiomlar gözlenmektedir.³

Backer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Dünya Sağlık Örgütü 2000 sınıflamasına göre; hastalardaki meningiomların %73,5'i derece I, %25,5'i derece II ve % 1'i derece III olarak tanı almıştır. Dünya Sağlık Örgütü 2007 sınıflamasına göre; olgulardaki meningiomların %68,9'u derece I, %30,1'i derece II ve %1'i derece III olarak değerlendirilmiştir. Buna göre; derece I olgular %4,6 azalmış, derece II olgular ise %4,6 artmıştır.⁹⁰

Bizim çalışmamızda, eski DSÖ sınıflamasına göre; hastalardaki meningiomların 328'i (%91,8) derece I, 24'ü (%6) derece II ve 5'i (%1,4) derece III olarak tanı almıştır. DSÖ 2016 sınıflamasına göre ise; çalışmamızdaki meningiomların 315'i (%88,2) derece I, 37'si (%10,4) derece II ve 5'i (%1,4) derece III olarak değerlendirilmiştir.

Buna göre; hastalardaki meningiomların 42'si (%11) derece II ve derece III, 315'i (%69,2) derece I'dir. Derece II ve III meningiomların, derece I meningiomlara oranı ise %13,3'tür. Bulgular değerlendirildiğinde; derece I olgular %3,6 azalmış; derece II olgular %4,4 artmıştır. Derece III olgularda değişiklik olmamıştır.

DSÖ'ye göre; bizim çalışmamızdaki derece I, derece II ve derece III olguların yüzdesi literatür bilgileriyle uyumludur. Ayrıca DSÖ 2016 sınıflamasıyla birlikte derece I olguların sayısının azalıp derece II olguların sayısının artış oranları da literatürle uyumludur.

5.2.4.Diğer Histolojik Parametreler

Meningiomlarda nüks veya agresif klinik gidiş için prediktif değeri olan çok sayıda histomorfolojik parametre olmakla birlikte, hangi özelliklerin en önemli olduğu ve hangi kombinasyonda kullanılması gerektiği konusunda çok az fikir birliği vardır.

Perry ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada³¹; nekroz, hipersellülarite, paternsiz gelişim, makronükleol ve küçük hücre değişikliği özelliklerinden 3 veya daha fazlasının oluşu meningiomlarda nüks için önemli olarak bulunmuştur.

Ho ve arkadaşları yaptıkları çalışmada¹⁰⁵, her hastada tümör nüksü ile ilişkili 13 histolojik parametre değerlendirmiş ve skorlama modellerini formüle etmek için, nüks ile ilişkili olan tüm olası histolojik parametrelerin kombinasyonlarını kullanmışlardır. En az parametreleri içeren ve tümör nüksünü 10 yıl içinde en iyi şekilde ayıran model, üç parametre içermektedir: Patern kaybı, mitoz $\geq 1,5/mm^2$ ve nekroz.

Bizim çalışmamızda nüks etmiş olgularda; rekürrenssiz sağkalım süresinin DSÖ 2016 sınıflamasına göre, nüks için önemi olduğu belirlenmiş “paternsiz gelişim, nekroz, büyük belirgin nükleol, sellülarite artışı, küçük hücre değişikliği” histolojik parametreleri ile ilişkisi tek tek ve birlikte incelendiğinde; sıralanan histolojik parametrelerin tek tek rekürrenssiz sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak; sıralanan 5 histolojik parametrenin 3 veya daha fazlasını bulunduran olgularla bulundurmayanlar rekürrenssiz sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel

olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. 5 histolojik parametreden 3 veya daha fazlasını bulunduran olgulardaki ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi ($33 \pm 13,3$ ay), bulundurmayan olgulara kıyasla ($69,6 \pm 6,1$) anlamlı derecede kısadır (**p=0,022**).

Çalışmaya dahil ettiğimiz olgulardaki bu 5 histolojik parametrenin; H-E ile sayılan Mİve ile ilişkisi incelendiğinde, sayılan 5 parametrenin her birinin tek tek veya ≥ 3 'ünün birlikte olduğu olgulardaki mitoz oranları, bu parametreleri karşılamayan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (p değerleri $< 0,001$ ile $0,015$ arasında değişen değerlerdedir.).

Bu histolojik parametrelerin 3 ve daha fazlasının olduğu olgularla, 3'ten az olduğu olgular kıyaslandığında, cinsiyet, lokalizasyon, kemik invazyonu, beyin invazyonu, nüks durumu açısından anlamlı fark görülmemiştir (p değerleri sırasıyla $1,000$, $0,669$, $0,688$, $0,299$, $0,370$).

5.3.Ki67 Proliferasyon İndeksi, PHH3 ile sayılan Mİ, H-E ile sayılan Mİ Değerlerinin Birbirleriyle ve Diğer Parametrelerle İlişkisi

Ki67/MIB-1 proliferasyon indeksi: Meningiomlarda histoloji prognoz ve nüksü öngörmede her zaman tek başına yeterli olmaz. Bu nedenle proliferatif aktivitenin belirlenmesi, daha agresif olan meningiomları tanımlamak için önemli bir teşhis ve prognostik bir araç haline gelmiştir. Ki67 ise bu amaçla en yaygın olarak kullanılan antikordur. Abry ve arkadaşlarının¹² 2010 yılında yaptığı; meningiomlarda Ki67 / MIB-1 indeksinin prognostik değerini literatür taraması ile değerlendirdikleri çalışmaya göre, literatürdeki meningiomlarda Ki67 immünohistokimyasını değerlendiren 53 çalışmanın hepsinde, Ki67 proliferasyon indeksi tümör derecesi ile korele olarak artış göstermiştir. Bu çalışmaya göre derece I-II-III meningiomlar için ortalama Ki67 değerleri sırasıyla %3, %8 ve %17 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, malignite grupları arasında indekslerin önemli ölçüde çakışması söz konusu olmuştur. Nüks ile ilgili olarak, % 4'ün ötesinde bir boyanma indeksinin artmış nüks oranına işaret edebileceği, Ki67 / MIB-1 proliferasyon indeksinin, tümör derecesinin ve nüks riskinin yararlı bir göstergesi olmakla birlikte, ihtiyatlı olarak yorumlanması gerektiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, derece I-III meningiomlar arasındaki Ki67 ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; derece I olgularda %2,94 / %2, derece II olgularda %10,1 / %8, derece III olgularda %28,4 / %35'tir. Derece I ve derece II meningiomlardaki Ki67 ortalama ve

medyan değerleri literatürle uyumlu olmakla birlikte derece III tümörler için ortalama ve medyan Ki67 değerleri bizim çalışmamızdaki olgularda daha yüksek çıkmıştır. Bunun olası sebebi, bizim çalışmamızda derece III olgu sayısının az olması nedeniyle bu derece grubunun homojen bir dağılımı temsil etmemesi olabilir. Her 3 derece grubu arasında ise Ki67 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$).

Bizim çalışmamızda; olgular Ki67 proliferasyon indeksine göre nüks durumu açısından incelendiğinde, nüks eden olgulardaki Ki67 ortalama ($8,7\pm 8,95$) ve medyan (6 (3-12)) değerleri, nüks etmeyen olgulardaki Ki67 ortalama ($3,7\pm 5,63$) ve medyan (2 (1-4)) değerlerine kıyasla anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$).

Nüks durumunun Ki67 proliferasyon indeksi üzerindeki tümör derecesinden bağımsız etkisi incelendiğinde; derece I ve nüks eden olguların Ki67 ortalama ($5,66\pm 4,45$) ve medyan (5 (1,25-10,0)) değeri, derece I ve nüks etmeyen olguların Ki67 ortalama ($4,55\pm 5,52$) ve medyan (2 (2-5)) değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir ($p=0,408$). Bizim çalışmamıza göre; nüks durumunun Ki67 proliferasyon indeksi üzerine tümör derecesinden bağımsız bir etkisi yoktur.

Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada¹⁹; nüks eden ve nüks etmeyen olguların birbirinden ayırımında kullanılabilecek bir sınır değer belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde; optimal sınır değer Ki67 için %8'in üstü (duyarlılık %6, özgüllük %94) olarak bulunmuştur. %8 olarak bulunan eşik değeri; Ho⁹ ve Torp¹⁰⁶,un çalışmalarında bulunmuş olduğu, nüks eden ve nüks etmeyen meningiomların ayırımında kullanılması önerilen %10 eşik değerine yakındır. Ancak bu çalışmaya göre Ki67 proliferasyon indeksi; nüks eden meningiomların saptanmasında % 94'lük yüksek özgüllüğe rağmen, yetersiz duyarlılık göstermektedir, çünkü nüks eden vakaların sadece % 6'sında Ki67 proliferasyon indeksi % 8 olan eşik seviyesini aşmıştır.

Bizim çalışmamızda ise Perry¹⁰⁷ ve Barressi¹⁰⁸,nin çalışmalarıyla benzer şekilde nüks eden ve nüks etmeyen vakaların ayırımında kullanılabilecek Ki67 proliferasyon indeksi değeri %4 olarak bulunmuştur (%65,22 duyarlılık ve %74,76 özgüllük ile). Ancak literatürdeki çalışmalar, Ki67 eşik değerini şimdiye kadar hep Kaplan-Meier survival analizi ile bulunmuşken; bizim çalışmamızda ROC analizi kullanılarak bir eşik değer belirlenmiş ve diğer çalışmalara kıyasla daha kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe ulaşılmıştır. Ki67 proliferasyon indeksi için %4 eşik değeri aynı zamanda, derece I ve

derece II meningiomların birbirinden ayrılmasında da (%78,38 duyarlılık ve %79,31 özgüllük ile) kullanılabilir.

Buna göre, Ki67 proliferasyon indeksinin, meningiomlarda tümör derecesi ve nüks ile korele olarak artış gösterdiği ve klinik gidiş/nüks riski için ipucu vermesi açısından yararlı olduğu söylenebilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre %4 eşik değeri hem nüks eden/ nüks etmeyen olguların ayırımında hem de derece I ve derece II meningiomların ayırımında, histopatolojik yöntemlere ek olarak için güvenle kullanılabilir. Çalışmamızdaki ROC analizine göre nüks eden olguların %65,22'si, derece II olguların ise %78,38'i %4 eşik değerini geçmektedir.

PHH3: Meningiomlarda en önemli prognostik sorun, nüks ve özellikle derece III meningiomlarda sağkalım süresini öngörebilmektir. Tüm olumsuz prognostik faktörler içinde özellikle rezeksiyon genişliği, beyin invazyonu ve artmış mitotik aktivite en önemli prognostik belirteçler olarak bulunmuştur.^{3,4,29}

MI, meningiomlarda nüksün en önemli prognostik öngörücülerinden biri olarak kabul edilmektedir.⁴ DSÖ meningiomları, diğer histolojik parametreler yanında, ardışık 10 BBA'daki mitoz sayısına (MI) göre 3 farklı dereceye ayırmıştır. MI 4'ten az ise derece I Meningiom, 4 ve üstü olup 20'den az ise derece II Meningiom, 20 ve daha fazla ise derece III Meningiom olarak derecelendirilir.

Ne var ki, rutin H-Eboyalı preparatta standart Mİ sayımına bağlı bir meningiom derecelendirmesinin güvenilirlik ve tekrarlanabilirliği birçok faktöre bağlı olarak sınırlılık gösterebilir. Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. Mitotik aktivitenin en yoğun olduğu alanın saptanmasının gözlemcinin deneyimine veya dikkatine bağlı olarak subjektivite göstermesi
2. Mitotik figürlerle karışabilecek, apoptotik, karyorektik, ezilme artefaktına uğramış, piknoz veya nekroz gösteren ve rutin H-Eboyalı preparatta mitoz benzer kromatin değişikliklerine yol açabilecek durumlar
3. Tümörün farklı alanlarında mitotik aktivitenin belirgin heterojenite göstermesi
4. Yapılan cerrahi işleme bağlı olarak (biyopsi veya rezeksiyon) numune boyutlarının çeşitliliği ve tümörün hücreliliği, ki ikisi de preparattaki değerlendirilebilir hücre sayısını etkiler.¹⁰⁹

Mitotik figürlerin tanınması, immünohistokimyasal olarak mitoz-spesifik belirteçlerin kullanılmasıyla kolaylaştırılabilir. Mitoz-spesifik antikor olan Anti-fosforile histon H3 (PHH3) de daha önceki çalışmalarda bu amaçla yaygın olarak kullanılmış bir antikordur.

Ribalta ve ark.¹⁷ 2004 yılında yapmış oldukları 54 olguyu kapsayan (26 tane derece I, 20 tane derece II, 8 tane derece III) çalışmada; PHH3'ün hücrel proliferasyonun hızlı, güvenilir ve objektif olarak ölçülmesine yardımcı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, geleneksel H-E ile boyanmış doku kesitlerinde yapılan MF sayımları ile PHH3 immünohistokimyası uygulanmış doku kesitleri üzerinde yapılan MF sayımları arasında güçlü bir pozitif korelasyon vardır. PHH3 ile sayım metodu, MF tespitinde daha büyük bir duyarlılık sağlamış ve üç meningiom derecesinin hepsinde ortalama MF sayımları artmıştır. Spesifik olarak, 26 derece I meningiomun 15'inde (% 57,6), 20 derece II meningiomun 16'sında (% 80) ve 8 derece III meningiomun 4'ünde (% 50) PHH3 ile sayılan mitotik figür sayısı, geleneksel H-E ile sayılan mitotik figür sayısından yüksek çıkmıştır. Bu çalışmaya göre; H-E ile sayılan Mİ ortalama değerleri sırasıyla; derece I olgularda 1,4(0-3), derece II olgularda 9(4-17), derece III olgularda 22,4 (20-35)'tür. PHH3 ile sayılan Mİ ortalama değerleri sırasıyla; derece I olgularda 2,2 (0-7), derece II olgularda 15,9 (2-55), derece III olgularda 34,1 (10-93)'dir

Kim ve ark.¹⁹, 265 meningiomluk serilerinde, PHH3 ile Mİ sayımı sonuçlarını değerlendirmiş ve sonuçları H-E ile Mİ ve Ki67 proliferasyon indeksi ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya göre, proliferatif aktivitenin her 3 göstergesi de prognostik olarak önemli çıkmıştır. Ayrıca, Ribalta ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla benzer şekilde, PHH3 ile MF sayım metodunun, H-E ile sayıma göre daha hassas olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmaya göre, yapılan ROC analizinde, sınıflandırma değişkeni "Nüks ve/veya ölüm" olduğunda H-E ile Mİ sınır değeri ≥ 4 ($p=0,252$) iken, PHH3 ile Mİ sınır değeri ≥ 6 ($p=0,014$) bulunmuştur. Sınıflandırma değişkeni sadece "Nüks" olarak seçildiğinde ise her iki Mİ sınır değeri ≥ 4 olarak bulunmuştur (PHH3 için $p<0,001$, duyarlılık %56, özgüllük %94; H-E için $p=0,008$, duyarlılık %36, özgüllük %96). Buna göre hem PHH3 ile sayılan Mİ hem de H-E ile sayılan Mİ sınır değeri ≥ 4 olduğunda, nüks gösteren ve göstermeyen olgular istatistiksel olarak en uygun şekilde birbirinden ayrılabilir. Bu çalışmadaki sonuçlara göre, PHH3 ile sayılan Mİ ve H-E ile sayılan Mİ değerlerinin her ikisi de, meningiomlarda yaş ve rezeksiyon yeterliliğinden bağımsız olarak kötü klinik gidişin (nüks ve/veya ölüm) bağımsız belirleyicileri olarak

tanımlanabilir. Ayrıca H-E ile sayılan Mİ'e göre, nüks riski olan hastaların % 36'sı tanımlanabilirken, PHH3 ile sayılan Mİ'e göre nüks riski olan hastaların %56'sı tanımlanabilmiştir. Bu nedenle, PHH3 ile mitoz sayım metodu aynı zamanda nüks riski olan vakaların tanımlanmasındaki duyarlılığı da arttırmaktadır.

Bizim açımızdan PHH3 immünohistokimyasının değerlendirme aşamasındaki avantajları:

1. Mitotik aktivitenin en yoğun olduğu alanın (sıcak noktaların) tespitini kolaylaştırmıştır.
2. Mitotik figürlerin, apoptotik/piknotik nükleuslar içeren, nekroze/distorsiyone hücrelerden ayırımını kolaylaştırmıştır.
3. Bahsedilen mitoz taklitçilerinin gerçek mitotik figürlerden ayırımı rutin H-E preparatta zaman alıcı bir işlem olduğundan, PHH3 immünohistokimyası değerlendirmeyi oldukça hızlandırmıştır.
4. Özellikle kalın veya hücreliliği yoğun olan kesitlerde mitotik figür sayımını rutin H-E preparatta mitotik figür sayımına göre oldukça kolaylaştırmıştır.
5. Hücrelilik açısından fakir veya kemik invazyonu olduğu için optimal kesit elde edilememiş vakalarda mitotik figür tespitini kolaylaştırmıştır.

Ayrıca mitotik indeksin PHH3 ile görece yoğun olduğu olgularda gözlemcinin diğer histopatolojik parametreleri değerlendirirken daha dikkatli olmasını sağlamak açısından da uyarıcı olabilir.

Bizim çalışmamızda; H-E ile sayılan Mİ ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; derece I olgularda 0,82 ($\pm 0,9$) / 1 (0-1), derece II olgularda 3,86 ($\pm 3,1$) / 4 (1-5), derece III olgularda 25,2 ($\pm 17,7$) / 22 (11,5-40,5)'dir. PHH3 ile sayılan Mİ ortalama ve medyan değerleri ise sırasıyla; derece I olgularda 2,18 ($\pm 1,5$) / 2 (1-3), derece II olgularda 6,10 ($\pm 4,5$) / 5 (3-7,25), derece III olgularda 31,25 (± 24) / 27,50 (6,7-59,5)'dir. Her iki metod için ortalama ve medyan değerler derece I ve derece III meningiomlar için literatürle uyumluyken, derece II olgulardaki ortalama ve medyan Mİ değerleri literatüre göre daha azdır. Ayrıca, çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde, PHH3 ile sayılan Mİ değerleri, H-E ile sayılan Mİ değerlerine göre daha yüksektir. PHH3 ile sayılan Mİ'in daha düşük çıktığı 4 olguda, uzun süreli saklama koşulları nedeniyle antijenik yanıt kaybı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda H-E ile Mİ, PHH3 ile Mİ ve Ki67 proliferasyon indeksi arasında kuvvetli korelasyon görülmüştür ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda yapılan ROC analizinde,

sınıflandırma değişkeni “derece I/ derece II” olduğunda, PHH3-Mİ ve H-E-Mİ değerlerinin her ikisi için sınır değer ≥ 3 olarak bulunmuştur (Her iki metod için $p < 0,001$, PHH3 için duyarlılık %83,78, özgüllük %71,79; H-E için duyarlılık %64,86, özgüllük %92,31). Buna göre PHH3 ile Mİ değeri ≥ 3 olduğunda, derece I olgularla derece II olguları %83,78 duyarlılık %71,79 özgüllükle ayırır. H-E ile Mİ değeri ≥ 3 olduğunda, derece I olgularla derece II olguları %64,86 duyarlılık, %92,31 özgüllükle ayırır. Görüldüğü gibi, PHH3 ile mitoz sayımı, H-E ile mitoz sayımına kıyasla derece I ve derece II meningiomları ayırmada daha duyarlı bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde PHH3 değerleri H-E ile Mİ değerlerine kıyasla daha yüksek çıkmış olsa da, ROC analizi sonuçlarına göre, derece I/II olguların ayırımında PHH3’e spesifik yeni bir eşik değer belirlemeye gerek yoktur.

Bizim çalışmamızda yapılan ROC analizinde, sınıflandırma değişkeni “Nüks var/yok” olduğunda, PHH3 ve H-E ile sayılan Mİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı duyarlılık ve özgüllüğe ulaşmamıştır. Yani bizim çalışmamıza göre PHH3 ve H-E ile sayılan Mİ değerleri, nüks riskini öngörmede tek başına bir test olarak kullanılamaz.

Sonuç olarak PHH3 immünohistokimyası, kantitasyon için en mitotik olarak aktif tümör alanına dikkatin hızlı bir şekilde odaklanmasına izin vererek ve MF'lerin apoptotik ve piknotik çekirdeklerden kolay ve objektif olarak ayırt edilmesine olanak sağlayarak, meningeom derecelendirmesini kolaylaştırır. Ayrıca mitotik indeksin saptanmasında ve derece I/II olguların birbirinden ayrılmasında rutin H-Epreparatta Mİ sayımına göre duyarlılığı daha yüksek bir metoddur.

5.4.Nüks Eden Olgularda Histolojik Parametreler Arasındaki İlişki:

Nüks eden olgular içerisinde ilk, ikinci ve varsa üçüncü biyopsiye ait preparatları Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda olan 11 olgu içinden 1 tanesi histolojik progresyon göstererek nüks etmiş, diğerleri aynı histolojik derece (8 tanesi derece I, 2 tanesi derece II) ile nüks etmiştir. 11 olgunun ortalama rekürrensiz sağkalım süresi 34 aydır. İlk ve ikinci biyopsiler arasında beyin invazyonu (2 olgu) ve kemik invazyonu (3 olgu) açısından fark yoktur.

Nüks eden olgular; patensiz gelişim, selülarite artışı, nekroz, küçük hücre değişikliği, büyük belirgin nükleol, mitoz, PHH3 ve Ki67 değerleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Çalışmamızda nüks edip patoloji preparatları merkezimizde incelenen olgu sayısı oldukça azdır. Derece artışı göstererek nüks eden olgu sayısı ise 1 tanedir. Bu nedenle, nüks eden olgularda histolojik progresyon olup olmamasının, ilerleyen biyopsilerde histolojik ve proliferatif parametreleri nasıl etkileyeceği sorusu, daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla aydınlatılabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda; 2006-2017 yılları arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Meningiom tanısı almış 357 olgu değerlendirildi.
2. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $57,43 \pm 12,86$ olarak belirlendi.
3. Hastaların; 259'u (%72,5) kadın, 98'i (%27,5) ise erkektir.
4. Hastalardaki meningiomların; 229'u (%64,1) intrakraniyal, 74'ü (%20,7) kafa tabanı, 9'u (%2,5) pontoserebellar, 17'si (%4,8) spinal, 13'ü (%3,6) serebellar bölgede ve 14'ü (%3,9) diğer bölgelerde lokalizasyon göstermektedir.
5. 40 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar çoğunlukla erkek hastalar, diğer yaş gruplarındaki hastalar ise çoğunlukla kadın hastalar olarak izlenmiştir (**p=0,002**).
6. En yüksek yaş ortalamasına sahip hasta grubunun pontoserebellar köşe yerleşimli olgular olduğu görüldü (ortalama yaş $63,22 \pm 10,36$). En genç yaş ortalaması ise orbital, retroorbital, parafaringeal vb yerleşimlerden oluşan diğer bölge meningiomlarında görüldü (ortalama yaş $50,86 \pm 14,3$).
7. Tüm yaş gruplarında en fazla intrakraniyal yerleşimli meningiomlar izlenmiş olup; 40 yaş ve altı yaş grubunda en fazla intrakraniyal ve diğer bölge yerleşimli meningiomlar gözlenmiştir. Pontoserebellar yerleşimli meningiomlar hariç diğer tüm olgular en sık 40-65 yaş aralığında gözlenirken, pontoserebellar yerleşimli olguların, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 65 yaş ve üstü yaş grubunda sıklığı artmaktadır (**p=0,08**).
8. Derece I meningiomu olan (315 olgu) olguların yaş ortalaması $58,26 \pm 12,4$ iken, derece II meningiomu olan olguların (37 olgu) yaş ortalaması $50,78 \pm 13,8$, derece III meningiomu olan olguların (5 olgu) yaş ortalaması $54 \pm 20,1$ 'dir. 3 derece grubunun yaşları birlikte değerlendirildiğinde, derece grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (**p=0,003**).
9. Derece II/III meningiomlar tek bir grup olarak ele alınıp derece I meningiomlar ile yaşlarına göre karşılaştırıldığında, derece II/III meningiomu olan toplam 42 olgunun yaş ortalaması ($51,17 \pm 14,4$), derece I meningiomu olan 315 olgunun yaş ortalamasına ($58,26 \pm 12,4$) göre anlamlı olarak düşük bulundu(**p=0,001**).
10. Derece II/III meningiomlar tek bir grup olarak ele alınıp derece I meningiomlar ile yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, 40 yaş ve altı yaş grubunda derece II ve III

- olguların derece I olgulara oranı, diğer iki yaş grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p=0,028**).
11. Kemik invazyonu görülen olguların yaş ortalaması (48,94±14,65), kemik invazyonu görülmeyen olguların yaş ortalamasına (57,88±12,63) göre anlamlı derecede düşüktür (**p=0,004**). 40 yaş ve altı yaş grubu olguların %13,5'inde kemik invazyonu mevcutken, 40-65 yaş arası olguların %5'inde, 65 yaş ve üstü olguların ise %2'sinde kemik invazyonu mevcuttur. Genç yaştaki (40 yaş ve altı) hasta grubunda kemik invazyonu görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p=0,024**).
 12. Beyin invazyonu görülen olguların yaş ortalaması (46,06±14,69), beyin invazyonu görülmeyen olguların yaş ortalamasına (57,96±12,55) göre anlamlı derecede düşüktür (**p<0,001**). 40 yaş ve altı yaş grubu olguların %16,2'sinde beyin invazyonu mevcutken, 40-65 yaş arası olguların % 4,5'inde beyin invazyonu mevcuttur. 65 yaş ve üstü olgularda beyin invazyonu olan olgu mevcut değildir (%0). Genç yaştaki (40 yaş ve altı) hasta grubunda beyin invazyonu görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p=0,001**).
 13. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 40 yaş ve altı yaş grubunda nüks eden olguların etmeyenlere oranı (% 15) diğer yaş gruplarına göre (% 6) daha yüksektir (p=0,116).
 14. Cinsiyet ayrımı olmaksızın en fazla 40-65 yaş arası olgular gözlemlendi. Kadın hastaların erkek hastalara oranı; 40 yaş ve altı yaş grubunda 1,05, 40-65 yaş grubunda 3,53, 65 yaş ve üstü yaş grubunda 2,16'dır. 40 yaş ve altı hasta grubunda, erkek cinsiyet lehine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük vardır (**p=0,002**).
 15. Her iki cinsiyette en fazla intrakraniyal yerleşimli meningeomlar izlendi. İntrakranial ve serebellar bölge yerleşimli meningeomlar kadınlarda; spinal, kafa tabanı, pontoserebellar ve diğer (orbita, parafarengial, hipofiz, pelvik, olfaktor sinir, akustik sinir, trigeminal sinir ve vestibüler sinir) bölge yerleşimli meningeomlar erkeklerde daha fazla oranda gözlemlendi.
 16. Derece II ve III meningeomların derece I meningeomlara oranı, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, erkek olgularda (%16,6), kadın olgulara göre (%12) daha fazladır (p=0,468).

17. Erkek cinsiyette kemik invazyonu oranı (%10,2), kadın cinsiyete (%3,1) ve her iki cinsiyetteki ortalamaya (%5) kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p=0,012**).
18. Erkek cinsiyette beyin invazyonu görülme oranı; (%6,1) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kadın cinsiyete (%3,9) ve her iki cinsiyetin ortalamasına (%4,5) kıyasla daha yüksektir (p=0,392). İnvazyon gösteren meningiomların(kemik veya beyin invazyonu) erkek hastalarda kadın hastalara oranla daha sık olduğu gözlemlendi(**p=0,036**).
19. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, erkek hastalarda görülen nüks oranı (%9), kadın hastalara (%5) kıyasla daha yüksektir (p=0,194).
- Çalışmamızın sonuçlarına göre, genç yaş ve erkek cinsiyet, meningiomlarda nüks, daha yüksek histolojik derece ve agresif davranış riski (kemik invazyonu, beyin invazyonu vs.) ile ilişkilidir.
20. Derece II ve III meningiomu olan olguların derece I meningiomu olan olgulara oranı, intrakranial bölgede diğer bölgelere göre daha fazladır (p=0,073).
21. Kemik invazyonu (p=0,174), beyin invazyonu (p=0,268) veya kemik+beyin invazyonu (p=0,100) için yerleşim bölgeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.
22. Herhangi bir lokalizasyonda belli bir cinsiyethakimiyeti görülmedi (p=0,600).
23. Nüks ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki görülmedi (p=0,475).
24. Tümör lokalizasyonu ile PHH3 ile Mİ, H-E ile Mİ, Ki67 proliferasyon indeksi arasında (her tümör derece grubu için ayrı ayrı ve birlikte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p değerleri sırasıyla; 0,169, 0,299, 0,129).
- Bu çalışmanın sonuçlarına göre; lokalizasyon, meningiomlarda nüks ve agresif klinik gidiş (beyin invazyonu, kemik invazyonu vs) ile ilişkili değildir.
25. Subtotal rezeke edilen olgulardaki nüks oranı (%85,7), total rezeke edilen olgulara kıyasla (%12,5) anlamlı derecede yüksektir(**p<0,001**).

26. Rezeksiyon yeterliliği ile beyin invazyonu, kemik invazyonu, tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla, $p=0,331$, $p=0,338$, $p=0,367$).
27. Total rezeke edilmiş olgularda ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi 53 ± 10 ay iken, subtotal rezeke edilmiş olgularda ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi 33 ± 7 aydır ($p=0,389$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, subtotal rezeke edilmiş olgularda ortalama rekürrenssiz sağkalım süresinin belirgin olarak kısaldığı dikkati çekmektedir.
28. Rezeksiyon yeterliliğinin nüks üzerine tümör derecesinden bağımsız etkisi incelendiğinde; derece I ve derece II tümörlerde ayrı ayrı olmak üzere, total rezeke edilen olgulardaki nüks oranları, subtotal rezeke edilen olgulardaki nüks oranlarına göre anlamlı derecede düşüktür (Derece I ve II tümörler için sırasıyla; **$p<0,001$** , **$p=0,005$**).
- Bu sonuçlara göre, rezeksiyon yeterliliği; nüks ve rekürrenssiz sağkalım süresini öngörmeye önemli bir kritik parametredir.
29. Tümör derecesinin nüks etmiş olgularda rekürrenssiz sağkalıma olan etkisi incelendiğinde; nüks etmiş derece I vakalar ile nüks etmiş derece II vakalar arasında, ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi açısından anlamlı ilişki fark ($p=0,613$).
30. Nüks etmiş olgularda; beyin invazyonu, kemik invazyonu, genel (kemik+beyin) invazyonun rekürrenssiz sağkalım süresi üzerine olan etkisi incelendiğinde, anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; $p=0,524$, $p=0,890$, $p=0,429$).
31. Patern kaybı, nekroz, büyük belirgin nükleol, sellülarite artışı, küçük hücre değişikliğışeklinde sıralanan 5 histolojik parametrenin 3 veya daha fazlasını bulunduran olgularla bulundurmayanlar arasındarekürrenssiz sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. 5 histolojik parametreden 3 veya daha fazlasını bulunduran olgulardaki ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi ($33\pm 13,3$ ay), bulundurmayan olgulara kıyasla ($69,6\pm 6,1$) anlamlı derecede kısadır (**$p=0,022$**).

- Bu çalışmanın sonucuna göre, derece II meningiom tanısında kullanılan 5 histolojik parametrenin ≥ 3 'ünü bulunduran olguların, daha kısa sürede nüks olasılığı yönünden yakın klinik takibi gereklidir.
32. Nüks etmiş olgularda; rekürrenssizsağkalım süresinin H-E ile Mİ, PHH3 ile Mİ, ve Ki67 proliferasyon indeksi ile korelasyonu incelendiğinde; anlamlı ilişki görülmedi (p değerleri sırasıyla; 0,198, 0,519, 0,298).
33. Her iki cinsiyette en fazla ve eşit oranda meningotelyal (%35) meningiomlar izlendi.
34. Meningotelyal alt tipte görülen beyin invazyonu oranı (%6,2) transizyonel (%2,5) ve fibröz tipe (%3), ayrıca tüm olgulardaki beyin invazyonu oranına (%4,4) kıyasla daha yüksektir. Fibröz alt tipte görülen kemik invazyonu oranı (%9) ise meningotelyal (%3,9) ve transizyonel (%2,5) alt tipe, ayrıca genel kemik invazyonu oranına (%5) kıyasla daha yüksektir. En yüksek beyin invazyonu (%12,5) ve kemik invazyonu oranı (%18,7) ise paternsiz gelişim gösteren derece II ve derece III meningiomlardadır.
35. Hastalarda meningiom tipleri nüks durumuna göre incelendiğinde; histolojik alt tip ile nüks arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,168).
- Histolojik alt tip ile yaş, nüks, cinsiyet, lokalizasyon, invazyon durumu (kemik veya beyin) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.
36. Çalışmadaki olgular kemik invazyonuna göre nüks durumu açısından incelendiğinde, kemik invazyonu olan olgularda nüks oranı (%50), kemik invazyonu olmayan olgulara (%4,1) kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**).
37. Kemik invazyonu olan derece I tümörü olan olgulardaki nüks oranı (%54,5), kemik invazyonu olmayan derece I olgulardaki nüks oranına (%2) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**).
38. Total rezeke edilmiş olgularda, kemik invazyonu olanların nüks oranı (%30,7), kemik invazyonu olmayanlarınkine kıyasla (%6,9) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p=0,023**).
39. Kemik invazyonu olan olguların %72,2'si total rezeke edilirken, kemik invazyonu olmayan olguların %82,7'si total rezeke edilebilmiştir (p=0,494). İstatistiksel olarak

anlamli fark olmamakla birlikte, kemik invazyonu olan olgularda tümörün total rezeke edilme oranı daha düşüktür.

40. Kemik invazyonunun Ki67 proliferasyon indeksi üzerindeki tümör derecesinden bağımsız etkisini incelemek için çalışmadaki kemik invazyonu olan olgular her üç dereceye göre ayrı ayrı Ki67 proliferasyon indeksi ortalama ve medyan değerleri açısından incelendiğinde; kemik invazyonu olan derece I olgularda Ki67 ortalaması %5,1 ($\pm 4,58$) medyan değeri %3 (%2-%7) iken, kemik invazyonu olmayan derece I olgularda Ki67 ortalaması %2,8 ($\pm 3,58$), medyan değeri %2 (%1-%3)'dir. Kemik invazyonu olan derece II olgularda Ki67 proliferasyon indeksi ortalaması %9,8 ($\pm 6,2$) medyan değeri %9 (%5,5-%14,5) iken, kemik invazyonu olmayan derece II olgularda Ki67 proliferasyon indeksi ortalaması %10,2 ($\pm 8,3$) medyan değeri %8 (%5-%13,7) 'dir. Kemik invazyonu olan derece III olgularda Ki67 ortalaması %29 ($\pm 24,5$), medyan değeri %35 iken kemik invazyonu olmayan derece III olgularda Ki67 ortalaması %27,5 ($\pm 20,5$), medyan değeri %27,5'tir. Buna göre derece I tümörler ele alındığında, kemik invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Ki67 değerleri açısından anlamlı fark vardır (**p=0,022**).
41. Çalışmadaki olgular beyin invazyonu-nüks durumu açısından incelendiğinde, beyin invazyonu olan olgulardaki nüks oranı (%37,5), beyin invazyonu olmayan olgulardaki nüks oranına kıyasla (%4,9) anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**).
42. Beyin invazyonunun rezeksiyon yeterliliğinden bağımsız olarak nüks durumuyla ilişkisi incelendiğinde; total rezeke edilmiş ve beyin invazyonu olan olgulardaki nüks oranı (%30,8) total rezeke edilmiş ve beyin invazyonu olmayan olgulardakine (%7) kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p=0,043**).
43. Kemik invazyonu veya beyin invazyonundan en az biri olan olgulardaki nüks oranı (%38,7), her iki invazyon da olmayan olgulara kıyasla (%3,3) anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**).
- Yukarıdaki sonuçlara göre, kemik invazyonunun da en az beyin invazyonu ve rezeksiyon yeterliliği kadar önemli bir prognostik belirteç olduğu sonucuna varıldı. Dolayısıyla, kemik invazyonu olan hastaların nüks açısından daha yakın klinik takibi önerilebilir. Ayrıca kemik invazyonu

görülen olgularda tümör derecesinden bağımsız olarak Ki67 proliferasyon indeksinin yüksek olması, akla iki olasılık getirmektedir:

- 1) Kemik invazyonu yapan tümörlerde proliferatif kapasite doğal olarak daha yüksek olabilir
- 2) Proliferatif kapasitesi yüksek olan tümörler kemik invazyonu yapmaya daha yatkın olabilirler.

44. *DSÖ 2016 sınıflamasına göre* olgulardaki meningiomların 315'i (%88,2) derece I, 37'si (%10,4) derece II ve 5'i (%1,4) derece III olarak değerlendirilmiştir. Yeni sınıflandırma sistemine göre yeniden incelenen olgulardan 13 tanesinin derecesi derece I'den II'ye yükseltilirken, derece III olgularda değişiklik yapılmamıştır. Derece değişikliği yapılan 13 olgudan 1 tanesi nüks etmiştir.
45. Derece I olgularda beyin invazyonu görülmezken, derece II olgularda beyin invazyonu oranı %37,8, derece III olgularda beyin invazyonu oranı %40, derece II/III meningiomlarda beyin invazyonu oranı %38,1 olarak izlenmiştir (**p<0,001**).
46. Derece I olgularda kemik invazyonu oranı %3,5, derece II olgularda %13,5, Derece III olgularda ise %40, derece II/III olgularda %16,7 olarak izlenmiştir (**p<0,001**).
47. Derece II/III meningiomlar tek bir grup olarak ele alınıp, derece I meningiomlar ile invazyon durumuna göre (kemik+beyin invazyonu) karşılaştırıldığında, derece II/III meningiomlarda invazyon oranı (%47,6), derece I olgulardakine kıyasla (%3,5) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**).
48. Olgular, derecelerine göre nüks durumu açısından incelendiğinde; derece I olgularda nüks oranı %3,8, derece II olgularda nüks oranı %24,3, derece III olgularda nüks oranı %40'tır (**p<0,001**). Derece II/III meningiomlar tek bir grup olarak ele alınıp, derece I meningiomlar ile nüks durumuna göre karşılaştırıldığında, derece II/III meningiomlarda nüks oranı derece I olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**).

- Çalışmamızın sonuçlarına göre daha yüksek histolojik derece; meningiomlarda nüks, kemik invazyonu, beyin invazyonu ile ilişkilidir.

49. Çalışmaya dahil ettiğimiz nüks eden olgular içerisinde “paternsiz gelişim, nekroz, büyük belirgin nükleol, sellülarite artışı, küçük hücre değişikliği” şeklinde sıralanan histolojik parametrelerin tek tek rekürrenssiz sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Ancak; 5 histolojik parametreden ≥ 3 'ünü bulunduran olgulardaki ortalama rekürrenssiz sağkalım süresinin ($33 \pm 13,3$ ay), 2 veya daha azını bulunduran olgulara kıyasla ($69,6 \pm 6,1$) anlamlı derecede kısaldığı saptandı (**p=0,022**).
50. Yukarıda sıralanan histolojik parametreler yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise; ≥ 3 histolojik parametreyi bulunduran olgular ağırlıklı olarak 40-65 yaş aralığındadır (**p=0,006**).
51. Yukarıda sıralanan histolojik parametrelerin ≥ 3 'ünü bulunduranlar ve bulundurmayanlar cinsiyet, lokalizasyon, kemik invazyonu, beyin invazyonu, nüks durumu açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir (p değerleri sırasıyla 1,000, 0,669, 0,688, 0,299, 0,370)
52. Derece gruplarına göre Ki67 ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; derece I olgularda $\%2,93 \pm 3,64$ / $\%2(1-3)$, derece II olgularda $\%10,17 \pm 8,06$ / $\%8(5-13,5)$, derece III olgularda $\%28,4 \pm 20,1$ / $\%35(7,5-46)$ 'tir. Her 3 derece grubu arasında Ki67 ortalama ve medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (**p<0,001**). Derece II/III meningiomu olan toplam 42 olgunun Ki67 ortalama ve medyan değerleri sırasıyla $\%12,34 \pm 11,5$ ve $\%8,5(5-14,7)$ olup, derece I olgular ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (**p<0,001**).
53. Beyin invazyonu olan olgularda Ki67 ortalaması $\%10,5 \pm 10,74$ medyan değeri $\%7(3,5-13)$ iken, beyin invazyonu olmayan olgularda Ki67 ortalaması $\%3,7 \pm 5,53$, medyan değeri $\%2(1-4)$ 'dir (**p<0,001**). Beyin invazyonu olan olgularda Ki67 proliferasyon indeksi ortalama ve medyan değeri, beyin invazyonu olmayan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**).
54. Kemik invazyonu olan olgularda Ki67 ortalaması $\%8,9 \pm 9,81$ medyan değeri $\%6,5(2,75-12,25)$ iken, kemik invazyonu olmayan olgularda Ki67 ortalaması $\%3,7 \pm 5,65$, medyan değeri $\%2(1-4)$ 'dir (**p<0,001**). Kemik invazyonu olan olgularda Ki67 proliferasyon indeksi ortalama ve medyan değeri, kemik invazyonu olmayan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**).

55. Nüks eden olgulardaki Ki67 ortalama (%8,7±8,95) ve medyan (%6(3-12)) değerleri, nüks etmeyen olgulardaki Ki67 ortalama (%3,7±5,63) ve medyan (%2(1-4)) değerlerine kıyasla anlamlı derecede yüksektir (**p<0,001**).
56. DSÖ derecelerine göre PHH3 ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; derece I olgularda 2,18 (±1,5)/ 2 (1-3), derece II olgularda 6,10 (±4,5) / 5 (3-7,25), derece III olgularda 31,25 (±24) / 27,50 (6,7-59,5)'dir. Her 3 derece grubu arasında PHH3 ortalama ve medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (**p<0,001**).
57. Beyin invazyonu olan olgulardaki PHH3 ortalama (9,85 (±16,4)) ve medyan değeri (4 (3-6,75)), beyin invazyonu olmayan olgulara (ortalama 4,82 (±6,1), medyan 3 (2-6)) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir (p=0,082).
58. Kemik invazyonu olan olgulardaki PHH3 ortalama(7,81 (±14,9)) ve medyan değeri (2 (2-6,5)), kemik invazyonu olmayan olgulara(ortalama 4,97 (±5,9), medyan değeri 3 (2-6)) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir (p=1,000).
59. Nüks olan olgulardaki PHH3 ortalama (7,13 (±14)) ve medyan değeri (3 (2-5))nüks olmayan olgulara(ortalama 5,14 (±6,3), medyan değeri 3 (2-6)) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir (p=0,820).
60. Çalışmadaki olgular patern kaybı, nekroz, büyük belirgin nükleol, sellülarite artışı, küçük hücre değişikliği gibi histopatolojik parametrelerle PHH3 değerleri arasındaki ilişki açısından incelendiğinde; her bir histolojik parametre için, “var” olarak tanımlanan olgulardaki PHH3 değerleri, “yok” olarak tanımlanan olgulardaki PHH3 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (Her biri için **p değeri<0,001**).
61. Olgular yaş grubu, cinsiyet, lokalizasyon, rezeksiyon yeterliliği ve toplam (kemik+beyin) invazyon durumuna göre PHH3 değerleri açısından karşılaştırıldığında, anlamlı fark görülmemiştir (p değerleri sırasıyla, 0,615, 0,952, 0,169, 0,359, 0,179).
62. Çalışmadaki olgular DSÖ derecelerine göre H-E ile sayılan Mİ açısından incelendiğinde, Mİ ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; derece I olgularda 0,82 (±0,9)/ 1 (0-1), derece II olgularda 3,86 (±3,1) / 4 (1-5), derece III olgularda 25,2 (±17,7) / 22 (11,5-40,5)'dir. Her 3 derece grubu arasında H-E ile sayılan

- Mİortalama ve medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (**p<0,001**).
63. Beyin invazyonu olan olgulardaki H-E ile Mİ ortalama(7,5 (\pm 12,8)) ve medyan değeri (4,5 (0,25-8)), beyin invazyonu olmayan olgulardakine (ortalama 2,78 (\pm 4,86), medyan değeri 1 (0-3))kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir. (p=0,065)
64. Nüks olan olgulardaki H-E ile Mİ ortalama (5,04 (\pm 14,2)) ve medyan değeri (2 (0-3)), nüks olmayan olgulardakine (ortalama 3,19 (\pm 5,02), medyan değeri 1,5 (0-5)) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir (p=0,877).
65. Olgular yaş grubu, cinsiyet, lokalizasyon, rezeksiyon yeterliliği, kemik invazyonu durumuna göre H-E ile Mİ değerleri açısından karşılaştırıldığında,istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p değerleri sırasıyla; 0,593, 0,988, 0,299, 0,108, 0,283).
66. Çalışmaya alınan olguların genelinde, PHH3 ile sayılan Mİdeğerleri, H-E ile sayılan Mİdeğerlerine kıyasla daha yüksektir.
- Çalışmamızın sonuçlarına göre, Ki67 proliferasyon indeksi, PHH3 ile sayılan Mİve H-E ile sayılan mitotik indeks değerlerinin üçü de birbirleriyle ve tümör derecesi ile pozitif korelasyon göstermektedir. PHH3 ile mitotik figür tespiti, H-E ile mitotik figür tespitine göre daha kolay, tekrarlanabilir ve güvenilir sonuç vermektedir.
67. **Ki67 proliferasyon indeksi değerlendirilmesinde eşik değer:**Ki67 proliferasyon indeksi için derece I/II olguların ayırımında kullanılabilecek sınır değer %4 olarak bulunmuştur (**p<0,001**, duyarlılık%78,38, özgüllük %79,31). Derece II ve derece III olgular arasında Ki67 proliferasyon indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değer elde edilemedi. Sınıflandırma değişkeni “Nüks var/yok” olduğunda ise, Ki67 proliferasyon indeksi için optimal sınır değer %4 olarak bulundu(**p<0,001**, duyarlılık%65,22, özgüllük %74,76).
68. **H-E ile Mİ değerlendirilmesinde eşik değer:**H-E ile Mİ için derece I/II olguların ayırımında kullanılabilecek sınır değer \geq 3 olarak bulundu(**p<0,001**, duyarlılık%64,8, özgüllük %92,3). Derece II/III olguların ayırımında

kullanılabilecek sınır değeri ise ≥ 15 olarak bulundu ($p=0,003$, duyarlılık%80, özgüllük %100). Sınıflandırma değişkeni “Nüks var/yok” olduğunda ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. ($p=0,829$)

69. **PHH3 ile Mİ değerlendirilmesinde eşik değeri:** PHH3 ile Mİ için derece I/II olguların ayırımında kullanılabilecek sınır değeri ≥ 3 olarak bulundu ($p<0,001$, duyarlılık%83,7, özgüllük %71,7). Derece II/III olguların ayırımında kullanılabilecek sınır değeri ise ≥ 20 olarak bulundu ($p=0,045$, duyarlılık%80, özgüllük %97,30). Sınıflandırma değişkeni “Nüks var/yok” olduğunda ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. ($p=0,910$)

- Çalışmamızın sonuçlarına göre, derece I/II olguların ayırımında her üç parametre de güvenle kullanılabilir. Belirlenen optimal eşik değeri Ki67 için >4 , PHH3 ve H-E ile Mİ içinse aynı olup ≥ 3 'tür. Çalışmamızdaki PHH3 değerleri her ne kadar H-E ile sayılan Mİ değerlerine göre yüksek olsa da, derece I/II olguların ayırımında PHH3 için yeni bir eşik değeri belirlemeye gerek yoktur. Ayrıca nüks eden/etmeyen olguların ayırımında da Ki67 proliferasyon indeksi için %4 eşik değeri güvenle kullanılabilir.

70. Nüks eden olgular içerisinde ilk, ikinci ve varsa üçüncü biyopsiye ait preparatları Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda olan 11 olgu içerisinde 1 tanesi histolojik progresyon göstererek nüks etmiş, diğerleri aynı histolojik derece (8 tanesi derece I, 2 tanesi derece II) ile nüks etmiştir. 11 olgunun ortalama rekürrensiz sağkalım süresi 34 aydır. İlk ve ikinci biyopsiler arasında beyin invazyonu (2 olgu) ve kemik invazyonu (3 olgu) açısından fark yoktur.

71. Nüks eden olgular; paternsiz gelişim, selülarite artışı, nekroz, küçük hücre değişikliği, büyük belirgin nükleol, mitoz, PHH3 ve Ki67 değerleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

7. ÖZET

Meningiom en sık görülen santral sinir sistemi tümörü olup, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre derece I, derece II ve derece III olmak üzere prognostik açıdan farklı 3 gruba ayrılmaktadır ve bu derecelendirme sistemi en son olarak 2016'da güncellenmiştir. DSÖ tarafından belirlenen, meningiomların derecelendirilmesinde etkisi bulunduğu bilinen histomorfolojik parametreler; histolojik alt tip, beyin invazyonu ve 'sellülarite artışı, artmış nükleus/sitoplazma oranı, nükleol belirginliği, patensiz gelişim, spontan/coğrafik nekroz' gibi bazı histopatolojik özelliklerdir. Ayrıca mitotik indeks, meningiomlarda derecelendirme ve nüks riskini öngörmeye kullanılan en güvenilir belirleyicilerden biridir. Fakat tümörün farklı alanlarındaki mitotik aktivite heterojenitesi ve Hematoksilen-Eozin (H-E) boyamada mitotik figürlerin, apoptoz, piknoz, nekroz, distorsiyone ve ezilme artefaktı gösteren hücrelerle karışabilmesi nedeniyle mitotik figür sayımı, gözlemcinin deneyim ve dikkatine bağlı olarak subjektivite göstermektedir.

Çalışmamızda; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2017 yılları arasında meningiom tanısı alan toplam 357 olgu incelendi ve en son güncellenen DSÖ 2016 kriterlerine göre tümör dereceleri revize edildi. Klinik ve demografik verilerin dökümü yapılarak; bu verilerin birbirleriyle, tümör derecesiyle ve nüksle ilişkisi araştırıldı. Ayrıca; seçilen ve toplam 81 olgudan oluşan çalışma grubunda, mitoz spesifik belirteç olan PHH3 (Anti-fosfo histon H3)'ün mitotik figürlerin tespiti ve derecelendirmedeki hassasiyeti/kullanışlılığı ölçülerek, bu belirtecin H-E ile sayılan mitotik indeks (MI), nüks, rekürrensiz sağkalım süresi ve diğer klinik/histopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, genç yaş ve erkek cinsiyet; meningiomlarda nüks, daha yüksek histolojik derece ve kemik invazyonu için bağımsız birer risk faktörü olarak saptandı. Tümör derecesi, rezeksiyon yeterliliği, kemik invazyonu ve beyin invazyonu nüks için bağımsız birer öngörücü olarak bulundu. PHH3 ile mitotik figür sayımı, derece I/II olguların ayırımında H-E ile mitotik figür sayımına göre daha duyarlıydı. Ayrıca mitotik figürlerin mitoz-taklitçilerinden ayırımında ve mitotik olarak en aktif alanların saptanmasında da konvansiyonel yöntemle göre daha kullanışlı ve hızlı olduğu görüldü.

Derece I ve derece II olguların birbirinden ayırımında kullanılacak eşik değer PHH3 ve H-E ile sayım yöntemlerinin her ikisinde de aynı olup, ≥ 3 olarak bulundu. H-E ile MI,

PHH3 ile Mİ ve Ki67 proliferasyon indeksi arasında kuvvetli korelasyon vardı (Spearman's p değeri <0,001) ve nüks ile ilişkileri saptandı. Ki67 proliferasyon indeksi için derece I/ derece II olguların ve nüks eden/nüks etmeyen olguların birbirinden ayırımında kullanılabilecek eşik değeri aynı olup, %4 olarak bulundu (**p<0,001**).

Ayrıca çalışmaya dahil ettiğimiz nüks eden olgular içerisinde “paternsiz gelişim, nekroz, büyük belirgin nükleol, sellülarite artışı, küçük hücre değişikliği” şeklinde sıralanan histolojik parametrelerin tek tek rekürrensiz sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Ancak; 5 histolojik parametreden ≥ 3 'ünü bulunduran olgulardaki ortalama rekürrensiz sağkalım süresinin ($33 \pm 13,3$ ay), 2 veya daha azını bulunduran olgulara kıyasla ($69,6 \pm 6,1$) anlamlı derecede kısaldığı saptandı (**p=0,022**).

Bu çalışmada; PHH3 ile Mİ sayımının, rutin H-E boyalı preparatta Mİ sayımına göre daha basit, duyarlı ve tekrarlanabilir olduğu; nüksü öngörmeye kemik invazyonunun da en az beyin invazyonu veya tümör derecesi kadar önemli bir histolojik parametre olduğu gösterildi. Ayrıca derece I/II olguların ayırımında PHH3 ile Mİ ve H-E ile Mİ için 10 büyük büyütme alanında (BBA) ≥ 3 eşik değerinin, Ki67 için $>4\%$ eşik değerinin; nüks eden/nüks etmeyen olguların ayırımında Ki67 proliferasyon indeksi için $>4\%$ eşik değerinin, histolojik parametrelere ek olarak tanı için güvenle kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Meningiom, PHH3, kemik invazyonu, mitoz, rezeksiyon yeterliliği

8.ABSTRACT

Summary: Meningiomas are the most common central nervous system tumors that are encountered and have been categorized prognostically as grade I, grade II and grade III according to World Health Organization (WHO) classification system, which have been updated at 2016. According to this classification system, histomorphological parameters such as histological subtype, brain invasion and increased cellularity, increased nucleus/cytoplasmic ratio, prominent nucleoli, patternless growth, spontaneous/geographical necrosis are used for grading these neoplasms. Mitotic Sayı is one of the most important prognostic parameters for assessing the risk of recurrence. In addition to the tumor displaying heterogeneity in terms of mitotic activity; apoptosis, pyknosis, necrosis, cells that are distorted and showing crush artefact could sometimes be misinterpreted as mitotic figures on Hematoxylin-Eosin (H-E) stained slides. Therefore counting the mitotic figures can show subjectivity depending on the observer's experience and attentiveness.

Material Method: In our study, a total of 357 meningioma cases that have been diagnosed between the years 2006-2017 at Kocaeli University School of Medicine, Pathology Department were included. Cases have been reevaluated and graded according to the revised WHO 2016 criteria. Clinical and demographical data of the cases were obtained, and their possible associations with each other, tumor grade and recurrence were investigated. In addition, in a group consisting of 81 selected cases, PHH3 (anti-phosphohistone H3), a mitosis specific marker were used to detect mitotic figures and were counted to examine whether this particular marker is sensitive/practical to assess mitotic index (MI) and to evaluate this data's association with recurrence risk, recurrence free survival and other clinical/histological parameters when compared with conventional method of counting the mitotic figures on HE stained slides.

Results: According to our findings, young age and male sex were observed as independent risk factors for recurrence, high histological grade and bone invasion in meningiomas. Tumor grade, extent of surgical resection, bone invasion and brain invasion were observed as independent predictors for recurrence. Assessing the mitotic count with PHH3 were found more sensitive differentiating grade I/grade II cases when compared with conventional method. In addition, use of PHH3 were more practical compared to

conventional method, differentiating mitosis mimickers from mitotic figures and determining the hotspots for mitotic activity.

Cutoff value for mitotic count was found same and established as ≥ 3 per 10 high power field (HPF) for both conventional method and PHH3 aided method when differentiating grade I and grade II cases from one another. Mitotic index, determined with counting mitotic figures on conventional HE stained slides, showed strong correlation with PHH3 aided Sayı and both showed strong correlation with Ki67 proliferation index (Spearman's p value $< 0,001$) and they were found to be associated with recurrence. For Ki67 proliferation index, cutoff value for differentiating grade I/grade II cases and recurrent/nonrecurrent cases from one another was established as 4% ($p < 0,001$).

Recurrence free survival were also investigated in a group of recurrent cases that were included in our study. Our analysis revealed that histological parameters of "patternless growth, necrosis, large prominent nucleoli, increased cellularity and small cell change" showed no significant effect on recurrence free survival, individually. But of these 5 parameters, coexistence of ≥ 3 in the same tumor was with significantly shorter mean recurrence free survival ($33 \pm 13,3$ months), when compared with tumors harboring 2 or less of them ($69,6 \pm 6,1$ months) ($p = 0,022$).

Conclusion: In our study, we observed that assessing MI with PHH3 was easier, more sensitive and reproducible, when compared with assessing MI with conventional method of counting mitotic figures on H-E stained slides. Our findings revealed that bone invasion is an important histological parameter for predicting recurrence, just as brain invasion and tumor grade. Our findings suggest that cutoff value of ≥ 3 per 10 HPF for MI for both conventional and PHH3 aided method, and cutoff value of $> 4\%$ for Ki67 proliferation index that were established can be used reliably when differentiating grade I/grade II cases, in addition to histological parameters. For differentiating recurrent/nonrecurrent cases, cutoff value of $> 4\%$ for Ki67 proliferation index, can also be reliably used, in addition to histological parameters.

Key words: Meningioma, PHH3, bone invasion, mitosis, extent of resection

9.KAYNAKÇA

1. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.*;10. Basım. Philadelphia:Elsevier Inc. 2011; 2389-2394.
2. Perry A, Brat D. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach.*; Philadelphia: Churcill Livingstone Elsevier Inc. 2010; 185-218.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.*; 4. basım. Lyon:Saunders Elsevier.2007.
4. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(12):1455-1465.
5. Endo T, Narisawa A, Ali HSM, et al. A study of prognostic factors in 45 cases of atypical meningioma. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(9):1661-1667.
6. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol.* 2006;5(12):1045-1054.
7. Korshunov A, Shishkina L, Golanov A. Immunohistochemical analysis of p16INK4a, p14ARF, p18INK4c, p21CIP1, p27KIP1 and p73 expression in 271 meningiomas correlation with tumor grade and clinical outcome. *Int J Cancer.* 2003;104(6):728-734.
8. Shayanfar N, Mashayekh M, Mohammadpour M. Expression of progesterone receptor and proliferative marker ki 67 in various grades of meningioma. *Acta Med Iran.* 2010;48(3):142-147.
9. Ho DMT, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: A proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. *Cancer.* 2002;94(5):1538-1547.
10. Abramovich CM, Prayson RA. Histopathologic features and MIB-1 labeling indices in recurrent and nonrecurrent meningiomas. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(9):793-800.
11. Prayson RA. Malignant meningioma: A clinicopathologic study of 23 patients including MIB1 and p53 immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol.*

- 1996;105(6):719-726.
12. Abry E, Thomassen IT, Salvesen ØO, Torp SH. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: A literature study. *Pathol Res Pract.* 2010;206(12):810-815.
 13. Challa S, Babu S, Uppin S, et al. Meningiomas: Correlation of Ki67 with histological grade. *Neurol India.* 2011;59(2):204.
 14. Hendzel MJ, Nishioka WK, Raymond Y, Allis CD, Bazett-Jones DP, Th'ng JP. Chromatin condensation is not associated with apoptosis. *J Biol Chem.* 1998;273(38):24470-24478.
 15. Hendzel MJ, Wei Y, Mancini MA, et al. Mitosis-specific phosphorylation of histone H3 initiates primarily within pericentromeric heterochromatin during G2 and spreads in an ordered fashion coincident with mitotic chromosome condensation. *Chromosoma.* 1997;106(6):348-360.
 16. Shibata K, Inagaki M, Ajiro K. Mitosis-specific histone H3 phosphorylation in vitro in nucleosome structures. *Eur J Biochem.* 1990;192(1):87-93.
 17. 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(11):1532-1536.
 18. Fukushima S, Terasaki M, Sakata K, et al. Sensitivity and usefulness of anti-phosphohistone-H3 antibody immunostaining for counting mitotic figures in meningioma cases. *Brain Tumor Pathol.* 2009;26(2):51-57.
 19. Kim YJ, Ketter R, Steudel WI, Feiden W. Prognostic significance of the mitotic index using the mitosis marker anti-phosphohistone H3 in meningiomas. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(1):118-125.
 20. Tapia C, Kutzner H, Mentzel T, Savic S, Baumhoer D, Glatz K. Two mitosis-specific antibodies, MPM-2 and Phospho-Histone H3 (Ser28), allow rapid and precise determination of mitotic activity. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):83-89.

21. L., Moore K, F., DalleyII A, M.R., Agur A, D’Antoni A V. *Clinically Oriented Anatomy, 7. Basim.* Vol 27; Baltimore:Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2014:865- 878.
22. Catala M. Embryonic and fetal development of structures associated with the cerebro-spinal fluid in man and other species. Part I: The ventricular system, meninges and choroid plexuses. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1998;46(3):153-169.
23. O’Rahilly R, Müller F. The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1986;45(5):588-608.
24. Patelska-Banaszewska M, Woźniak W. The subarachnoid space develops early in the human embryonic period. *Folia Morphol (Warsz).* 2005;64(3):212-216.
25. Gomez DG, Ehrmann JE, Gordon Potts D, Pavese AM, Gilanian A. The arachnoid granulations of the newborn human: An ultrastructural study. *Int J Dev Neurosci.* 1983;1(2).
26. Gartner L, Hiatt J. *Color Atlas and Text of Histology*;6. Basim.Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer Business. 2012: 156-170.
27. Linden MD. Histology for Pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(7):1109-1110.
28. Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas., Anthony L. Mescher; 12. Basim. The McGraw-Hill Medical Companies Inc. 2010:140-167.
29. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820.
30. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol.* 2017;19.
31. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: An analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(12):1455-1465.
32. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. “Malignancy” in

- meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999;85(9):2046-2056.
33. Karadereler S, Aker F, Berkman Z. Intraparenchymal meningioma in a child. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2004;101(0022-3085).
 34. Perry a, Giannini C, Raghavan R, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60(10):994-1003.
 35. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, et al. High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiat Res*. 1999;40(1):49-57.
 36. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol*. 2006;80(1):1-7.
 37. 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(3):649-656.
 38. Shao C, Bai LP, Qi ZY, Hui GZ, Wang Z. Overweight, obesity and meningioma risk: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2).
 39. Schildkraut JM, Calvocoressi L, Wang F, et al. Endogenous and exogenous hormone exposure and the risk of meningioma in men. *J Neurosurg*. 2014;120(4):820-826.
 40. 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.
 41. Surace EI, Lusic 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(10):1015-1027.
 42. Lusic EA, Watson MA, Chicoine MR, et al. Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically

- aggressive meningioma. *Cancer Res.* 2005;65(16):7121-7126.
43. Sahm F, Bissel J, Koelsche C, et al. AKT1E17K mutations cluster with meningotheial and transitional meningiomas and can be detected by SFRP1 immunohistochemistry. *Acta Neuropathol.* 2013;126(5):757-762.
 44. Fürtjes G, Köchling M, Peetz-Dienhart S, et al. hTERT promoter methylation in meningiomas and central nervous hemangiopericytomas. *J Neurooncol.* 2016;130(1):79-87.
 45. Sahm F, Schimpf D, Olar A, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(5).
 46. Abedalthagafi MS, Bi WL, Merrill PH, et al. ARID1A and TERT promoter mutations in dedifferentiated meningioma. *Cancer Genet.* 2015;208(6):345-350.
 47. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol.* 2014;24(2):184-189.
 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. Demir MK, Müslüman M, Kilicoglu G, Hakan T, Aker F V. Imaging features of unusual intracranial cystic meningiomas. *Can Assoc Radiol J.* 2007;58(2):109-115.
 50. Hasselblatt M, Nolte KW, Paulus W. Angiomatous Meningioma: A Clinicopathologic Study of 38 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(3):390-393.
 51. Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J, et al. Long-term experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(2):427-432.
 52. Kim JP, Park BJ, Lim YJ. Papillary meningioma with leptomeningeal seeding. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;49(2):124-127.
 53. Hahn HP, Bundock EA, Hornick JL. Immunohistochemical staining for Claudin-1 can help distinguish meningiomas from histologic mimics. *Am J Clin Pathol.*

- 2006;125(2):203-208.
54. Burger PC, Vogel FS. *Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings.*; 4. Basim.Churchill Livingstone; 2002: 342-360.
 55. 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(2):383-389.
 56. Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg.* 1997;86(1):113-120.
 57. Guevara P, Escobar-Arriaga E, Saavedra-Perez D, et al. Angiogenesis and expression of estrogen and progesterone receptors as predictive factors for recurrence of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;98(3):379-384.
 58. 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(4):472-478.
 59. Maier H, Wanschitz J, Sedivy R, Rossler K, Ofner D, Budka H. Proliferation and DNA fragmentation in meningioma subtypes. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1997;23(6):496-506.
 60. Karaarslan N, Gurbuz MS, Caliskan T, Ayan E, Aker FV, Berkman MZ. The effect of matrix metalloproteinase enzyme-3 on the prognosis and biological behaviour of meningiomas. *Turk Neurosurg.* 2015;26(5):678-683.
 61. Budka H. Hyaline inclusions (pseudopsammoma bodies) in meningiomas: Immunocytochemical demonstration of epithel-like secretion of secretory component and immunoglobulins A and M. *Acta Neuropathol.* 1982;56(4):294-298.
 62. Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Van Houten C, Miller G, Meyer FB. Clear cell meningioma: A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(5):493-505.
 63. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical

- resection. *J Neurosurg.* 1985;62(1):18-24.
64. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg.* 1999;90(3):455-462.
 65. Detti B, Scoccianti S, Di Cataldo V, et al. Atypical and malignant meningioma: Outcome and prognostic factors in 68 irradiated patients. *J Neurooncol.* 2013;115(3):421-427.
 66. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, et al. 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):1388-1393.
 67. Pérez-Cadahía B, Drobic B, Davie JR. H3 phosphorylation: dual role in mitosis and interphase. *Biochem Cell Biol.* 2011;89(1):61-73.
 68. Sawicka A, Seiser C. Histone H3 phosphorylation - A versatile chromatin modification for different occasions. *Biochimie.* 2012;94(11):2193-2201.
 69. Tetzlaff MT, Curry JL, Ivan D, et al. Immunodetection of phosphohistone H3 as a surrogate of mitotic figure count and clinical outcome in cutaneous melanoma. *Mod Pathol.* 2013;26(9):1153-1160.
 70. Ladstein RG, Bachmann IM, Straume O, Akslen LA. Prognostic importance of the mitotic marker phosphohistone H3 in cutaneous nodular melanoma. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1247-1252.
 71. Gerring Z, Pearson JF, Morrin HR, Robinson BA, Harris GC, Walker LC. Phosphohistone H3 outperforms Ki67 as a marker of outcome for breast cancer patients. *Histopathology.* 2015;67(4):538-547.
 72. Ginter PS, Shin SJ, Liu Y, Chen Z, D'Alfonso TM. Phosphohistone H3 expression correlates with manual mitotic counts and AIDS in identification of "hot spots" in fibroepithelial tumors of the breast. *Hum Pathol.* 2016;49:90-98.
 73. Dessauvagie BF, Thomas C, Robinson C, Frost FA, Harvey J, Sterrett GF. Validation of mitosis counting by automated phosphohistone H3 (PHH3) digital

- image analysis in a breast carcinoma tissue microarray. *Pathology*. 2015;47(4):329-334.
74. Tsuta K, Liu DC, Kalhor N, Wistuba II, Moran CA. Using the mitosis-specific marker anti-phosphohistone H3 to assess mitosis in pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(2):252-259.
75. Voss SM, Riley MP, Lokhandwala PM, Wang M, Yang Z. Mitotic count by phosphohistone H3 immunohistochemical staining predicts survival and improves interobserver reproducibility in well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(1):13-24.
76. 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(11):1532-1536.
77. Duregon E, Cassenti A, Pittaro A, et al. Better see to better agree: Phosphohistone H3 increases interobserver agreement in mitotic count for meningioma grading and imposes new specific thresholds. *Neuro Oncol*. 2015;17(5):663-669.
78. van Diest PJ, Baak JP, Matze-Cok P, et al. Reproducibility of mitosis counting in 2,469 breast cancer specimens: results from the Multicenter Morphometric Mammary Carcinoma Project. *Hum Pathol*. 1992;23(6):603-607.
79. Rezanko T, Akkalp AK, Tunakan M, Sari AA. MIB-1 counting methods in meningiomas and agreement among pathologists. *Anal Quant Cytol Histol*. 2008;30(1):47-52.
80. Perry A. Meningiomas. In: *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach*. ; 2010:185-217.
81. Wang D, Xie Q, Gong Y, et al. Histopathological classification and location of consecutively operated meningiomas at a single institution in China from 2001 to 2010. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(3):488-493.
82. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT. Anatomic location is a risk factor for atypical and

- malignant meningiomas. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1272-8.
83. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AAF. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg*. 1989;71(5):665-672.
 84. Sandalcioglu IE, Hunold A, Müller O, Bassiouni H, Stolke D, Asgari S. Spinal meningiomas: Critical review of 131 surgically treated patients. *Eur Spine J*. 2008;17(8):1035-1041.
 85. MacCarty CS, Taylor WF. Intracranial meningiomas: experiences at the Mayo Clinic. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1979;19(7):569-574.
 86. Sankila R, Kallio M, Jääskeläinen J, Hakulinen T. Long-term survival of 1986 patients with intracranial meningioma diagnosed from 1953 to 1984 in Finland. Comparison of the observed and expected survival rates in a population-based series. *Cancer*. 1992;70(6):1568-1576.
 87. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, et al. Primarily Resected Meningiomas: Outcome and Prognostic Factors in 581 Mayo Clinic Patients, 1978 Through 1988. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(10):936-942.
 88. Mehta N, Bhagwati S, Parulekar G. Meningiomas in children: A study of 18 cases. *J Pediatr Neurosci*. 2009;4(2):61-65.
 89. Santos MV, Furlanetti L, Valera ET, Brassesco MS, Tone LG, De Oliveira RS. Pediatric meningiomas: A single-center experience with 15 consecutive cases and review of the literature. *Child's Nerv Syst*. 2012;28(11):1887-1896.
 90. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(3):231-242.
 91. Mahmood A, Caccamo D V, Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery*. 1993;33(6):955-963.
 92. Nagashima G, Aoyagi M, Wakimoto H, Tamaki M, Ohno K, Hirakawa K. Immunohistochemical detection of progesterone receptors and the correlation with Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded sections of meningiomas. *Neurosurgery*. 1995;37(3):478-82.

93. Perrot-Applanat M, Groyer-Picard MT, Kujas M. Immunocytochemical study of progesterone receptor in human meningioma. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;115(1-2):20-30.
94. Bouillot P, Pellissier JF, Devictor B, et al. Quantitative imaging of estrogen and progesterone receptors, estrogen-regulated protein, and growth fraction: immunocytochemical assays in 52 meningiomas. Correlation with clinical and morphological data. *J Neurosurg*. 1994;81(5):765-773.
95. Moradi A, Semnani V, Djam H, et al. Pathodiagnostic parameters for meningioma grading. *J Clin Neurosci*. 2008;15(12):1370-1375.
96. Wang X-Q, Huang M-Z, Zhang H, et al. Clear cell meningioma: clinical features, CT, and MR imaging findings in 23 patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(2):200-208.
97. Cushing H. The cranial hyperostoses produced by meningeal endotheliomas. *Arch Neurol Psychiatry*. 1922;8(2):139-154.
98. Heick A, Mosdal C, Jørgensen K, Klinken L. Localized cranial hyperostosis of meningiomas: a result of neoplastic enzymatic activity? *Acta Neurol Scand*. 1993;87(3):243-247.
99. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: Secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery*. 1999;44(4):742-747.
100. De Jesús O, Toledo MM. Surgical management of meningioma en plaque of the sphenoid ridge. *Surg Neurol*. 2001;55(5):265-269.
101. Kim KS, Rogers LF, Lee C. The dural lucent line: Characteristic sign of hyperostosing meningioma en plaque. *Am J Roentgenol*. 1983;141(6):1217-1221.
102. Jääskeläinen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: Late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol*. 1986;26(5):461-469.
103. Gabeau-Lacet D, Aghi M, Betensky RA, Barker FG, Loeffler JS, Louis DN. Bone

- involvement predicts poor outcome in atypical meningioma. *J Neurosurg.* 2009;111(3):464-471.
104. Vranic A, Popovic M, Cör A, Prestor B, Pizem J. Mitotic count, brain invasion, and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: A study of 86 patients. *Neurosurgery.* 2010;67(4):1124-1132.
 105. Ho DM-T, Hsu C-Y, Ting L-T, Chiang H. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. *Cancer.* 2002;94(5):1538-1547.
 106. Torp SH, Lindboe CF, Grønberg BH, Lydersen S, Sundstrøm S. Prognostic significance of Ki-67/MIB-1 proliferation index in meningiomas. *Clin Neuropathol.* 24(4):170-174.
 107. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. *Cancer.* 1998;82(11):2262-2269.
 108. Barresi V, Cerasoli S, Paioli G, et al. Caveolin-1 in meningiomas: Expression and clinico-pathological correlations. *Acta Neuropathol.* 2006;112(5):617-626.
 109. Colman H, Giannini C, Huang L, et al. Assessment and prognostic significance of mitotic index using the mitosis marker phospho-histone H3 in low and intermediate-grade infiltrating astrocytomas. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(5):657-664.