

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2007 SINIFLAMASINA GÖRE
MENENGIOMLARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ
’’99 OLGU’’**

UZMANLIK TEZİ
SÜLEYMAN ALTINTAŞ

HATAY - 2009

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2007 SINIFLAMASINA GÖRE
MENENGIOMLARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ
’’99 OLGU’’**

UZMANLIK TEZİ
SÜLEYMAN ALTINTAŞ

DANIŞMAN
PROF. DR. M. ŞEREFETTİN CANDA
PROF.DR. MEHMET YALDIZ

HATAY - 2009

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZİN ADI : Dünya Sağlık Örgütü 2007 Sınıflamasına Göre Menengiömların Histopatolojik Özellikleri ‘‘99 Olgu’’

Dr. Süleyman ALTINTAŞ

TARİH : 21/09/2009

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr. Ertuğrul EĞİLMEZ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının ‘‘Tıpta Uzmanlık’’ derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....
Prof.Dr.M.Şerefettin CANDA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile ‘‘Tıpta Uzmanlık’’ tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....
Prof.Dr.M.Şerefettin CANDA
Tez Danışmanı 1
(imza).....
Prof.Dr.Mehmet YALDIZ
Tez Danışmanı 2

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr.M.Şerefettin CANDA
2. Prof.Dr.Mehmet YALDIZ
3. Doç.Dr. Esin ATİK

(İmza).....
(İmza).....
(İmza).....

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda yardım ve önerilerini esirgemeyen, gerekli altyapının sağlanmasında emeği geçen, meme ve nöroendokrin patolojide birlikte çalıştığım Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Tülay CANDA' ya ve Sayın Rektörümüz ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Şerefettin CANDA' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, 4 yıl boyunca büyük emeği geçen, her zaman desteğini hissettiğim ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehmet YALDIZ, Sayın Doç. Dr. Esin ATİK ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Sibel HAKVERDİ' ye,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, dostluklarını ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına ve çalışma arkadaşım Sayın Dr. Bülent AKANSU' ya,

Desteğini hep arkamda hissettiğim eşime,

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ

ÖZET

ABSTRACT

1.GİRİŞ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1.Histoloji ve Embriyoloj

2.2.Tarihçe

2.3.İnsidans

2.5.Lokalizasyon

2.6.Etyolojik Risk Faktörleri

2.7.Klinik

2.8.Menengiomas ve Diğer Tümörlerle Birlikteliği

2.9.Radyoloji

2.10.Patoloji

2.11.Derecelendirme

2.12.İmmünohistokimya

2.13.Ki-67 ve Tümör Proliferasyonu

2.14.Elektron Mikroskopi

2.15.Ayırıcı Tanı

2.16.Sitogenez

2.17.Biyoloji

2.18.Beyin İnvazyonu ve Metastaz

2.19.Tedavi

2.20.Prognoz

3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ	48
7.KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

Ag-NOR: Silver- stained nucleolar organizer region proteins

Ark: Arkadaşları

BrdU: Bromodeoksiuridine

BBA: Büyük büyütme alanı

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

CEA: Karsino embriyonik antijen

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

EMA: Epitelyal membran antijen

GFAP: Glial fibriler asidik protein

H&E: Hemotoksilen eozin

IMV: Inoue - Melnick Virüs

MM: Multipl Menenjiom

MMP-2: Matriks metalloproteaz 2

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRGS: MRG spektroskopisi

NAA: Noradrenalin

NF2: Nörofibromatozis 2

PAS: Periyodik asit schiff

PDGF: Platelet derived growth faktör

PHH3: Fosfohiston-H3

PR: Progesteron reseptörü

VEGF: Vasküler endotelial growth faktör

VEGF-A: Vasküler endotelial growth faktör –A

VEGF-B : Vasküler endotelial growth faktör –B

ÖZET

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2007 SINIFLAMASINA GÖRE MENENGIOMLARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ ” 99 OLGU ”

Menengiomer, tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık olarak % 15-20' sini oluşturur, genellikle yavaş büyür ve komşu yapılaraya kompresyon yaparsa nörolojik şikayetler ve semptomlara neden olur. Görölme insidansı yaşla birlikte artar ve kadınları erkeklerden daha sık olarak etkiler. Sıklıkla hayatın 6. dekadında izlenir ve çocuklarda nadir olarak görölür. Büyük çoğunluğu intrakranial yerleşimli olmak üzere, intraspinal veya orbital yerleşimli de olabilirler.

Menengiomer geniş bir histopatolojik görünüme sahiptir. Histopatolojik olarak sınıflandırılmaları dünya sağlık örgütü (DSÖ)' nün sinir sistemi tümörleri sınıflamasına göre yapılmaktadır. DSÖ sınıflamasına göre en sık görölün subtipler, meningotelial, fibröz ve transisyonel menengiomerlardır.

Çalışmamızın amacı; 2002- 2008 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Faköltesi Patoloji Anabilim Dalında ve 2006-2008 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Faköltesi Patoloji Anabilim Dalında menengiomer tanısı almış 99 olguyu, DSÖ 2007 sınıflamasına göre retrospektif olarak tekrar değerlendirmektir.

Histopatolojik örneklerimize göre menengiomerların % 84,1' i DSÖ grade I,% 11,0' i DSÖ grade II ve % 4,9' u DSÖ grade III' tür. Çalışma 64 (%63,85) kadın ve 35 (%35,14) erkek olgu içermektedir, kadın erkek oranı 1,8' dir. Ortalama yaş kadınlarda 54,4 ve erkeklerde 54,0' dır. Transisyonel menengiomerlar, tüm menengiomerların % 45,1'ini, geri kalan kısmını da meningotelial % 11, psammomatöz % 11, fibroblastik % 8,5 ve diğeri oluşturmaktadır.

En sık yerleşim yeri konveksitedir. Beyin invazyonu ve histopatolojik görünüm arasında bir ilişki bulunmamıştır. Mitotik oran ve nekroz, tümörün derecesi arttıkça artış göstermektedir.

Anahtar kelimeler; Menengioma; menengiomerların histopatolojik subtipleri; beyin invazyonu

ABSTRACT

ACCORDING TO WHO 2007 CLASSIFICATION MENINGIOMAS HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTIC ''99 CASE''

Meningiomas accounting for approximately 15-20% of all primary intracranial tumors, generally slowly growing and produce neurological signs and symptoms by compression of adjacent structures. Their incidence increases with age and affects women more commonly than men. They occur predominantly during the fifth decade of life and very rare in children. The vast majority of meningiomas arise in intracranial, intraspinal or orbital locations. Meningiomas exhibit a wide range of histologic appearances. They are histologically classified according to the World Health Organization (WHO) classification of tumors of the nervous system. Of the subtypes in the WHO classification, meningothelial, fibrous and transitional meningiomas are the most common.

The aim of this study one hundred cases of meningioma diagnosed in Medical School Dokuz Eylül University Department of Pathology between 2002- 2008 and Mustafa Kemal University Department of Pathology between 2006- 2008. Meningiomas were retrospectively evaluated. All cases were re-evaluated according to the latest World Health Organization (WHO) Classification (2007).

According our histopathological examination 84,1% of them were WHO grade I, 11,0 % of them were WHO grade II and 4,9% of them were WHO grade III. The study consisted 64 (%63,85) females and 35 (%35,14) males, the ratio of females to males were of 1,8. The median age at diagnosis was 54,4 years in woman and 54,0 in man. Transitional meningiomas accounted for 45,1 % of the tumors , followed by, meningotheliomatous 11,0% , psammomatous 11,0% and the fibroblastic 8,5% subtypes. Convexity meningiomas were most common, followed by meningiomas of the other locations. There was no relationship between the brain invasion and the histopathological features. The mitotic rate and necrosis was increased with grade of the meningiomas.

Keywords: Meningioma; meningiomas histopathological subtypes; brain invasion

1. GİRİŞ

Menengiom araknoidal cap hücrelerinden köken alan, genellikle yavaş büyüyen, büyük kısmı benign olan, ekstraaksiyel yerleşimli neoplazilerdir. Tüm primer beyin tümörlerinin % 15-20' sini oluşturur. Biyolojik davranışlarını önceden bilmenin her zaman mümkün olmadığı genelde benign kabul edilen tümörlerdir.

Bu tümörler DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 1979, 1993, 2000 ve 2007 yıllarında dört kez sınıflandırılmışlardır. Son olarak benign (grade I), atipik (grade II), anaplastik (grade III) olarak üç gruba ayrılmışlardır. Son sınıflamada atipi kriterleri olarak; mitotik aktivite artışı veya artmış hücresel yoğunluk(sellülarite), artmış nukleus/stoplazma oranı, hafif nukleer bozulması olan küçük hücreler, nukleol belirginliği, kesintisiz pattern ya da tabaka benzeri gelişim, spontan ya da geografik nekroz odağı kullanılmıştır.

Menengiom alt tiplerinin bir çoğu ortak klinik davranış gösterir ancak bir kısmında nüks oranı ve agresif klinik daha sıktır. Bu yüzden histolojik pattern yanı sıra sitolojik parametreler de derecelendirmede önemlidir.

Çalışmamızın amacı; beyin tümörlerinin önemli bir bölümünü oluşturması, büyük çoğunluğu benign olmasına karşın biyolojik davranışını önceden bilmenin her zaman mümkün olmadığı, olası nüks potansiyeli nedeniyle ilginç bulunan menengiomların, son bilgiler ışığında, olgularımız eşliğinde, DSÖ 2007 sınıflamasına göre histopatolojik sınıflandırma ve derecelendirilmesini yeniden gözden geçirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Histoloji ve Embriyoloji

Menengiömler neoplastik araknoidal çap hücrelerinden köken alır. Bu hücreler araknoid granülasyonların tepesinde bulunur ve birçok yönden araknoid bariyeri oluşturan diğer hücrelere benzerler.

Meninksler üç tabakadan oluşur;

1 . Pakimeninks (dura mater)

2 . Araknoid

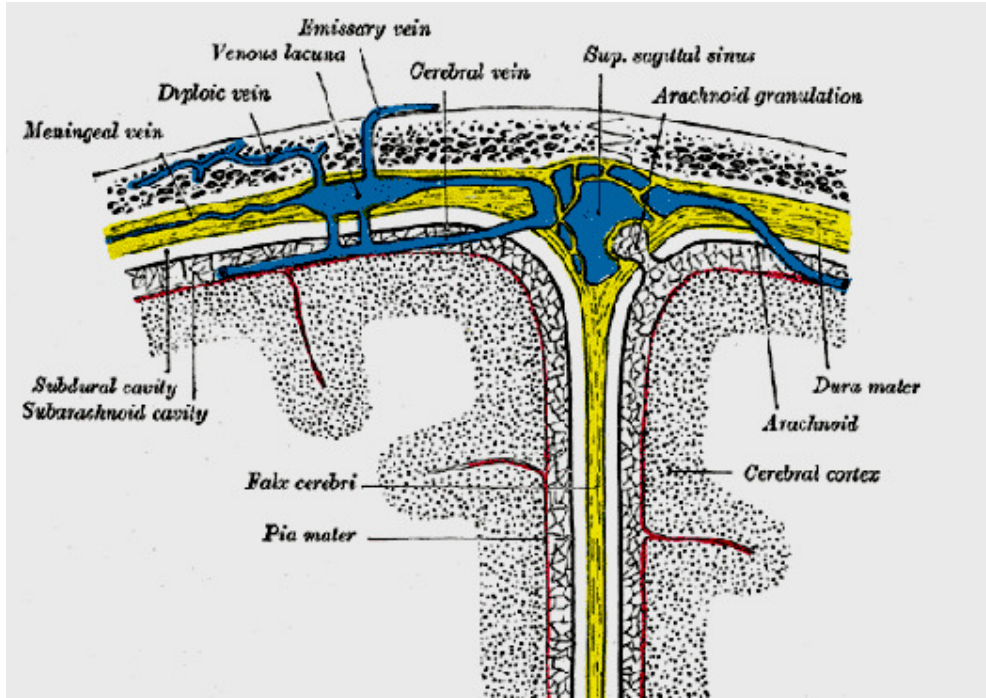
3 . Pia mater

(Araknoid ve pia matere ortak olarak leptomeninks de denir.)

Döllenmenin 22 - 24. günlerinde nöral tüp etrafında nöral krest kaynaklı monosellüler hücre tabakası gelişir. Bu monosellüler tabaka daha sonra pia matere farklılaşır. 33 - 41. günlerde tüm santral sinir sistemi çok tabakalı mezenkimal hücrelerle çevrilir. Bu tabakadan araknoid ve dura mater gelişir. Araknoid iki grup hücreden oluşur, birinci grup duraya yakın olarak devam eder ve araknoid bariyer hücrelerini oluşturur. İkinci grup pia matere daha yakın olan araknoid trabeküler ve köprüler oluşturan hücreler içerir. Subaraknoid bölgeden pia matere geçişi sağlar. Araknoid yüzeyleri basit skuamöz epitelle örtülmüştür. Araknoid avaskülerdir ancak beslenmesini duradan sağlar. Bunun klinik açıdan önemi menengiömler sıklıkla duradan kanlanır. Yer yer araknoid durayı delerek dura materde bulunan venöz sistemlerde sonlanan araknoid villusları yaparlar (1).

Araknoid villuslar en sık süperior sagittal sinüste bulunur. Bunu kavernöz sinüs, tuberkulum sella, lamina kribroza ve foramen magnum izler.

Şekil 1 . Araknoid villüs - dura mater ve venöz sinüs ilişkisini gösteren şema



2.2. Tarihçe

Menengiomun ilk klinik ve anatomik tanımı 1614 yılında İsviçre' li Dr. Feliks Plater tarafından yapılmıştır. 1774 yılında Fransa'dan Antoine Louis ilk menengioma serisini yayımlamış ve "funga dura matris" tanımı kullanılmıştır (2). 1864 yılında Glasgow' da Prof. Dr. John Cleland bu tümörlerin dura materden değil araknoidden kaynaklandığını düşündüğünü ifade etmiştir. 20. yüzyıla kadar fungus dura matris, epithelial cancer, tumeurs fibroplastique, sarkome der dura mater, dura endothelioma, villous arachnoid tumor gibi isimler kullanılmıştır. 1922 yılında Harvey Cushing, meninkslerden kaynaklanan değişik patolojik tiplerdeki tümörleri tek isim altında toplayarak "menengioma" olarak isimlendirmiştir (3,4). 1743 - 1896 tarihleri arasında 13 ameliyat yapılmış ve 9 hasta ölmüştür. 1855 yılında Durante ve 1888 yılında Keen ilk başarılı menengiom ameliyatını yapmıştır (3). 1922 yılında Cavendish 85 menengiom olgusu rapor etmiştir (5). 1938'de Cushing ve Eisenhardt, 1903 - 1932 yılları arasında 313 hastada menengiomların; kalsifikasyonu, bölgesel davranışı, prognozu, cerrahisi ve sonuçları hakkında rapor yayınlamışlardır (6). 1990 yılında Al-Rodhan ve Laws, 1991 yılında Bakay menengiomların tarihsel gelişim ve cerrahi yöntemlerini yayınlamışlardır ve çok eski zamanlarda bile menengiomların yaptığı hiperostozis nedeni ile insan kafatasında işaret bıraktığını belirtmişlerdir (3).

2.3. İnsidans

Menengiömlar, USA' deki primer beyin tümörlerinin yaklaşık % 24-30' unu oluşturur ve İtalya popülasyonunda 13/100000 oranında görülür. Menengiömlar erkeklerdeki primer beyin tümörlerinin % 20'sini bayanlardakinin %38' ini oluşturur. Asemptomatik küçük menengiömlara SSS' nin görüntülenmesi sırasında insidental olarak rastlayabiliriz. İskandinavya'da 1968 ve 1997 yılları arasında oran kadınlarda 2,6/100000' dan 4,5 /100000'e, erkeklerdeki oran 1,4/100000' ten 1,9 /100000'a artış göstermiştir. İtalya' da yapılan bir çalışmada oranlar dekadlar içinde sabit bulunmuştur. Otopsi serilerinde, menengiömlar insidental olarak % 1,4 olarak izlenmiştir.

Menengiömlar Nörofibromatozis 2 (NF2)' li hastalarda sıklıkla multipl olarak izlenir ve diğer NF2 dışındaki famiyal herediter hastalıklarda menengiömaya predispozisyon vardır. Sporadik menengiömlar, multipl Menengiöm (MM) olgularının %10' undan daha azını oluşturmaktadır. MM'lerin bilgisayarlı tomografinin yaygın olarak kullanıma girmesiyle tüm menengiömların % 4,4 ile % 10,5' ini oluşturduğu rapor edilmiştir. Atipik menengiömlar, tüm menengiömların % 4,7 - % 7,2' sini, anaplastik menengiömlar % 1-2,8' ini oluşturur (7). Yıllık anaplastik menengiöm görülme oranı 100000 de 0,17 olarak rapor edilmiş. Ayrıca radyasyona maruziyet ve rekürrens de MM sıklığını arttırmaktadır (8,9). Beyin tümörleri, çocukluk çağının en sık solid neoplazileridir. Bununla birlikte bu yaş grubunda menengiömlar çok nadir tümörler olup tüm primer intrakraniyal tümörlerin yaklaşık % 0,4-6' sı ve tüm intrakraniyal menengiömların % 2' sinden daha azıdır (10-18).

Pediyatrik yaş grubunda nadir görölmekle birlikte adult menengiömlardan farklı olarak, kendine özgü yerleşimi, klinik ve prognostik özellikleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (15,19).

Menengiömların görülme sıklığı yaşla artmakla beraber, çocukluk çağı menengiömları sıklıkla ilk dekadın sonları ve ikinci dekadın başlarında görölmektedir. Konjenital veya infantil menengiömlar çok daha nadir olmakla birlikte tek olgu sunumları şeklinde literatürde yerini almıştır (10,16).

Adult popülasyonda kadınlarda daha sık görölmesine rağmen, literatürde çocukluk döneminde her iki cinsde eşit oranda ve hatta erkeklerde biraz daha sık rastlandığı şeklinde farklı değerler bildirilmektedir (12). Çocukluk çağında menengiömların yaklaşık % 40' ı NF2 ile ilişkilidir (10).

Çocukluk çağı menengiömları, erişkinler ile karşılaştırıldığında daha yüksek malignite insidansına sahiptirler(14). Pediyatrik menengiömlalarda hormonal ilişki beklenmemesine rağmen progesteron reseptörünün (PR) erişkinlerle benzer sıklıkla ekspresyonu dikkat çekicidir (15).

İntraventriküler, posterior fossa ve spinal epidural yerleşimler çocuk yaşlarda daha sıktır (20,21). Pediyatrik menengiömlar % 86-70 supratentorial, %15-19 infratentorial ve % 9,4-13 oranında intraventriküler yerleşim göstermektedirler (18).

Çocuklarda görölen menengiömların klinik olarak agresif bir seyri vardır (19). Adultlerde izlenen tüm histolojik tipler pediyatrik yaş grubunda da görölmekle birlikte bazı agresif tipler dikkati çekmektedir.

Özellikle berrak hücreli (DSÖ grade II), kordoid , papiller ve rabdoid (DSÖ grade III) tipler çocukluk çağında daha sıktırlar (15).

DSÖ 2007 kriterlerine göre değerlendirildiğinde histolojik derece ile prognoz arasında bulunan anlamlı ilişki, pediyatrik olgularda adultler kadar güçlü değildir. Diğer bir deyişle tümörün rezeksiyon sonrası

nasıl davranacağını kestirmek güçtür. Rekürrens benign olgularda da izlenebileceği gibi, bazı çocuk olgularda grade II, III menengiomalara şaşırtıcı olarak iyi seyrettiği görülebilmektedir (5,9).

2.4. Yaş Cins Dağılımı

Menengiomalara genellikle orta yaş ve geç yaşta görülür, 6. ve 7. dekatta pik yapar. Bununla birlikte çocuklarda ve yaşlılarda da görülür. Çocuklarda ortaya çıkan menengiomalara agresif olma eğilimindedir. Orta yaşta kadın baskınlığı vardır, kadın/erkek oranı yaklaşık 1,7 : 1'dir. Bu oran 40-44 yaş arasında 3,5/1 olarak artar. Spinal menengiomalarda kadınlarda sık görülür, çeşitli çalışmalarda bu oran %90'dır. Kadın/erkek oranı yaş arttıkça artar, muhtemelen hormonal ilaç kullanımının artışına bağlı olabilir, her ne kadar bu hipotez günümüzde kanıtlanmamış olsada. Menengiomalara genç hastalarda genellikle herediter tümör sendromları ile ilgilidir, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Bir başka taraftan atipik ve bilhassa anaplastik menengiomalara erkek dominansı gösterir. Bunun nedeni erkek hastalarda gelişen menengiomalarda proliferasyon indeksinin yüksek olmasından kaynaklanabilir (7). İçerdikleri PR nedeniyle gebelikte büyüme hızları artar (25,26).

2.5. Lokalizasyon

Menengiomalara meninkslerin bulunduğu her lokalizasyonda görülebirlersede az olarak kalvaryum dışı ve ektopik lokalizasyonlarda görülebirlirler. İntrakranial olarak parasagittal bölge, falks, serebral konveksite, olfaktor oluk, tüberkulum sella, sfenoid kanat, serebellopontin köşe, klivus, orbita ve foramen magnum bölgelerinde bulunurlar. İntraventriküler, posterior fossa ve spinal epidural yerleşimler çocuklarda daha sıktır. Ayrıca durayla ilişkili olmayan menengiomalarda vardır. Spinal menengiomalara ise sıklıkla torakal bölgede ve intradural ekstrapedüller yerleşimlidirler. İntrakranial yerleşimlilerin büyük bölümü parasagittal bölgede bulunur.

Menengiomalara yerleşim yeri ve histolojik görünümü arasında bir ilişki yoktur (21). Ancak bazı tipler bazı yerlerde olma eğilimindedirler. Örneğin kordoid menengiomalara genellikle orta hat yapılarında bulunur, clivus ve sellar bölge (22) gibi, clear cell menengiomalara lomber bölgede ve pontoserebellar köşede yerleşme eğiliminde olan tümörlerdir (23). Atipik ve anaplastik menengiomalara falks ve lateral konveksitelere yerleşme eğilimindedirler. Psammomatöz menengiomalara tipik olarak torasik spinal bölgede görülür (7).

2.6. Etyolojik Risk Faktörleri

Menengiomalara etyolojisini açıklamak için birçok çalışma yapılmış, bazı faktörlerin üzerinde durulmuştur. Örneğin endojen ve egzogen hormon kullanımı (33,34), cep telefonu kullanımı (32,38), genetik varyantlar veya polimorfizm (35,36), diyabet, hipertansiyon ve epilepsi (31,42,52) gibi hastalıklar, kurşunla ilgili işte çalışma, saç boyası kullanımı (30), radyo dalgaları/mikrodalga elektromanyetik alana maruz kalma (37), sigara kullanma (42,43,44), kafa travması (39) ve allerjenler (31,52) gibi faktörler araştırılmıştır. Bu faktörlerin çoğu ile menengioma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Menengioma ilişkisi kanıtlanan risk faktörleri; radyasyona maruziyet ve genetik faktörlerdir. Menengioma oluşumunda olası risk faktörleri;

sex hormonları, kafa travması, kronik subdural hematoma, uzun süren menenjit, kronik yabancı cisim uyarımıdır. Bu risk faktörleri tam olarak kanıtlanmasada üzerinde durulan konulardır.

İyonizan radyasyona maruziyetin menenjiom riskini arttırdığı çok güçlü delillerle kanıtlanmıştır (27). Çalışmalar İsrail’ de tinea capitis radyasyon alanlarda yapılan bir çalışmada (47,51), atom bombası sonucu hayatta kalanlarda (45,48,50), medikal amaçlı iyonizan radyasyon alan hastalar veya radyasyona maruz kalan işte çalışanlar (44,46) üzerine odaklanılmış. Baş ve boyundaki neoplastik hastalık (28,49) nedeniyle yüksek doz, tinea kapitis nedeniyle düşük doz iyonizan radyasyona maruziyet menenjiomun bilinen nedenleridir (47,51). Ayrıca atom bombası sonrası hayatta kalanlar ve dental nedenlerle x-ray çalışmaları benzer şekilde yüksek doz radyasyona maruziyet nedenidir (45,50).

Düşük, orta ve yüksek doz radyasyon sonrası sırasıyla 35,2 (<10 Gy), 26,1(10-20 Gy) ve 19-24(>20Gy) yılda tümör görülme ihtimalinin arttığı kanıtlanmıştır (20). Buradaki mekanizma DNA onarımında görevli ERCC2 geninde ve hücre siklusunun düzenlenmesini sağlayan Ki-Ras genindeki hasardır. Bu genlerdeki hasar sonucu ERCC2 geninde %95, Ki-Ras genindeki hasar sonucu % 95 menenjiom oluşum riski artmıştır(50). Daha az olarak hücre siklusunun kontrolünde rol oynayan cyclin D1 ve p16 genlerindeki hasarda menenjiom gelişimine neden olan risk faktörleridir.

Menenjiom oluşumunda sex hormonlarının rolü çok açık olmamakla birlikte kadın baskınlığının olması, çocuklarda cins ayrımı olmaması, bazı tümörlerde hormon ekspresyonun olması, meme kanseri ile nedeni açıklanamasa da birlikte görülmesi, gebelikte, menstrual siklusa ve menopoz döneminde tümörün boyutunun değişmesi etyolojide rol oynadıklarını düşündürmektedir. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Egzojen hormon maruziyeti üzerine yapılan çalışmalarda oral kontraseptif, pre ve postmenopozal dönemde HRT alımı üzerinde durulmuştur (33,34,40). Kontraseptif alımı ile menenjiom arasında bir ilişki bulunmazken HRT alanlarda menenjiom insidansının yüksek olması HRT’ nin menenjiom oluşumunda risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür (33).

Menenjiomların büyük çoğunluğu sporadiktir. Sporadik lezyonu olan hastaların aile hikayesinde beyin tümörü yoktur. Menenjiom oluşumunda predispozisyona neden olan genetik sendromlar az ve nadirdir. Bunlardan en iyi bilineni 22q12 kromozomunda lokalize NF2 geninde mutasyondur. Genç insanlarda ve cinsten bağımsız olarak görülür (29). Ayrıca Cowden, Gorlin, Li-Fraumeni, Turcot, Gardener, Von –Hippel Lindau ve multipl endokrin neoplazinin yer aldığı herediter sendromlarda da ara sıra menenjiomlar rapor edilmiştir (53,54).

Bazı çalışmalarda etyolojide virüslerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. IMV (Inoue - Melnick Virüs) subakut myelooptik nöropatiye neden olan DNA virüsüdür. Inoue tarafından yapılan çalışmada 7 menenjiom hücre kültürünün 6’ sında IMV izole edildiğini bildirmiştir (55). Rochlin ve Rosenblum insan menenjiomlarında DNA tümör virüsüne ait biyokimyasal bulgular saptamış ve Herpes virüs T antijeni ile menenjiomların büyüdüğünü gözlemlemişlerdir (56). Ancak tüm bunlara rağmen menenjioma oluşmasında viral etyoloji henüz net aydınlatılabilmiş ve araştırmacılar arasında bu konu ile ilgili bir fikir birliği sağlanabilmiş değildir.

2.7.Klinik

Semptomlar tümörün yerleşim yerine, büyüklüğüne, peri tümöral ödem miktarına ve büyüme hızına göre değişir. Yavaş büyüdükleri için başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre çoğu kez birkaç yılı bulmaktadır. Bazı malign tiplerde bu süreç 5 aya inmektedir, en plaque menengioma ise 10-15 yılı bulmaktadır (57). Hayat boyu asemptomatik seyreden menengioma da vardır.

Menengioma diğer kafa içi yer tutan lezyonlar gibi kafa içi basıncının artışına bağlı olarak baş ağrısı, bulantı - kusma, papil stazi, şuur düzeyi değişiklikleri, epileptik nöbet gibi genel bulgularla ortaya çıkabildiği gibi yerleşim yerine bağlı değişen focal nörolojik bulgularla da ortaya çıkabilir (58). Epilepsi, hastaların % 50' sinde görülür. Fokal ya da generalize nöbet tarzında olabilir. Genaralize nöbetler sıklıkla frontal ve oksipital lob tümörlerinde, focal nöbet en sık orta parasagittal bölge tümörlerinde görülmektedir.

Parasagittal menengioma önce bir bacak daha sonra iki bacakta birden gelişen spastik parezi, jaksonian tip motor epilepsi, hemiparezi görülür. Bu semptomlara idrar retansiyonu, ayak parmaklarında derin duyu bozukluğu eklenebilir. Subfrontal bölgeye, özellikle olfaktor oluğa yerleşim gösteren menengioma ipsilateral veya bilateral anosmi, görme kaybı, Foster Kennedy Sendromu, mental, ve psişik bozukluklar ortaya çıkar (59).

Tuberkulum sella menengioma ise ağır ilerleyen bitemporal hemianopsi mevcuttur.

Menengioma nadiren ekstrakranial metastaz yaparlar ve buna bağlı klinik bulgu verebilirler. Malign menengioma uzak metastazlar sıklık sırasına göre akciğer, plevra, karaciğer , kemik, böbrek ve kalp olarak bildirilmektedir (60).

2.8. Menengioma ve Diğer Tümörlerle Birlikteliği

Menengioma'nın meme kanseri ile birlikteliği bir çok çalışmada rapor edilmiştir. Ancak aralarındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır. Ayrıca glioma ve hipofiz adenomu ile birlikte, tripl intrakranial tümör olarak bir olguda rastlanmıştır. Bunun yanında oligodendroglioma, glioblastoma ve astrositoma da menengioma birlikteliği görülen intrakranial tümörlerdendir.

Tümörden tümöre metastaz nadir görülen patolojik antitedir. Menengioma, intrakranial metastazların sık görüldüğü yerdir, özellikle akciğer ve meme kanserinin metastazı görülür. Literatürde kolon karsinomlarında menengioma metastaz yaptığını gösteren yayınlar vardır (61).

2.9. Radyoloji

1. Radyografi

Menengioma'nın direkt X-Ray tetkiklerinde özellikle hiperostozis, genişlemiş vasküler kanallar ve kalsifikasyon karakteristik bulgulardır (62,63,64). Menengioma, focal hiperostozisin en sık nedenidir. Direkt grafide en sık % 38-61 oranında hiperostozis saptanır. Hiperostoziste başlangıçta iç tabuladan başlayan ve daha sonra diploik mesafe ve dış tabulaya yayılan, kalınlaşma ve artmış dansite saptanır. Planum sfenoidalenin tutulduğu durumda, kemik yapının kalınlaşması ve yukarı konveks hale gelmesi ile, hemen hemen patognomik bir bulgu olan "blisering" meydana gelir (63). Hiperostozisin kesin nedeni belirsizdir.

Kemik yapının direkt menenjiom ile tutulması buna neden olabileceği gibi direkt tümör yayılımının olmadığı kemik yapılar da hiperostoz görülebilir (64). Belirginleşmiş vasküler kanallar düz grafide ikinci olarak en sık saptanan bulgudur. Tipik olarak hipervasküler olan tümör dokusu, genellikle kanlanmasını dural dallardan alır. Bu arterlerin genişlemesi iç tabuladaki olukların genişlemesine ve direkt grafide görülmesine neden olur (65). Bu bulgu genellikle middle meningeal arter ile beslenen konveksite menenjiomalarında saptanır. Kalsifikasyon daha nadir saptanan ve en non-spesifik olan bulgudur. Ortalama % 3-18 arasında görülür (64).

2. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)

Kontrastsız BBT tetkiklerinde menenjiom keskin sınırlı, yuvarlak veya lobule şekilli ve tipik olarak çevre beyin dokusuna göre hafif hiperdens(% 70-75), izodens (%25) veya (% 1-5) hipodens olarak saptanır. Kalsifikasyon % 20-25 oranında görülür ve diffüz veya fokal olabilir. Menenjiomlar genellikle homojen ve yoğun olarak kontrast tutarlar. Tümörün sınırı genellikle belirgin olup geniş bir tabanla kemik veya duraya oturmuş görülür. % 10-15 arasında halkasal kontrast tutma, hemoraji, kist oluşumu veya metaplastik değişimler gibi atipik bulgular saptanır. Periferik ödem %60 oranında görülür (66). BBT’ de menenjiom kitlesinin malign olabileceğini gösteren belirtiler; peritümoral ödem, kalsifikasyon olmaması, kemikte litik lezyon, nekroz, heterojen kontrast tutulumu, tümör sınırının düzensiz olması, ana tümör kitlesinden uzaklaşan tarzda ‘mushroom - mantar’ (En spesifik malignite kriteri) benzeri görünümüdür (67).

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

T1 ağırlıklı MRG tetkikinde menenjiomlar gri cevhere göre % 60 izointens, %30 hafif hipointens görülürler. Proton dansite ve T2 ağırlıklı incelemede % 50 izointens veya % 40 orta derecede hiperintens görülür. Menenjiom çevresinde genellikle beyin parankimi ile tümör sınırını belirleyen bir BOS birikimi vardır. Peritümoral rim görüntüsü olarak tanımlanır. Hemen hemen tüm menenjiomlar yoğun kontrast tutarlar (64). Rutin MRG inceleme yönteminde, incelemenin 3 ayrı anatomik planda yapılabilmesi, kemik artefaktının olmaması ve doku rezolüsyonunun BBT’ den daha yüksek olması, tümör lokalizasyonunu ve etraf dokular ile ilişkisini belirgin olarak ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalarda kontrast tutma oranı, çevresel ödem veya tümör büyüklüğü ile histolojik alt grup arasında korelasyon kurulamamıştır. Ancak bu konuda araştırmalar sürdürülmektedir. % 60 menenjiomda çevre dural yapının kalınlaştığı ve kontrast tuttuğu görülür buna ‘‘dural tail’’ adı verilir. ‘‘Dural tail’’ menenjiom için spesifik olmayıp yüksek oranda belirleyici bir bulgudur.

MRG tekniği ile yapılan anjiyografi ve venografi incelemeleri konvansiyonel anjiyografi tekniğine göre noninvazif bir yöntem olması, tümörün besleyicilerini ve özellikle tümör dokusunun venöz sinüsleri infiltrasyonunu göstermesi oldukça önemlidir (62).

4. Anjiyografi

BBT ve MRG tetkik yöntemlerin kullanıma grimesinden önce anjiyografi menenjiom teşhisinde kullanılan en önemli nöroradyolojik tetkik idi. Günümüzde operasyon planlanmasında, besleyici arterlerin

büyüklüğü ve lokalizasyonu, venöz drenajın şekli, tümörün vaskülaritesi ve tümörle ilgili komşu vasküler yapılar arasındaki ilişkinin gösterilmesi ile anjiyografi önemli rol oynar. Menengioma anjiyografi bulguları; tümör çevresindeki meninksleri besleyen meningeal arterlerden beslenmesi, uzamış vasküler dolma süresi, uzamış venöz drenaj görülmesi, besleyici damarların tümör içine girmesi ile düzgün halkasal görünüm olması, her besleyici damarın selektif anjiyografisi ile tümörün kısmi dolması, en-plaque menengioma anjiyogramları genellikle zayıf vaskülarize olmaları ile tarif edilmiştir.

5.MRG Spektroskopisi (MRGS)

MRGS canlı dokunun biyokimyasal komponentini göstermenin non-invaziv yoludur. Tümörlerin metabolizmaları hakkında bilgi edinmek için kullanılabilir (68). Shiino ve ark (1999) MRGS' de atipik menengioma anjiyogramlarındaki nekrotik odakta metilen ve laktat piki olduğunu göstermiştir (69). Benzer olarak Harting çalışmasında nekrotik odak içeren atipik menengioma anjiyogramlarında laktat piki tespit etmiştir. Bening olmayan menengioma anjiyogramlarında kolin/kreatinin oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (70). MRGS 'de normal beyin parankiminde 4 metabolit rol oynar. Bunlar; NAA (noradrenalin) (nöronal marker), kreatin (selüler dansite markeri), kolin (membran aktivite markeri) ve myoinozitol (glial marker)'dür (71). Kamada ve ark (1994) peritümöral ödemde MRGS çalışmış, laktat/kreatin oranında anlamlı artış, NAA/kreatin oranında azalma bulmuştur (72). Howe ve ark (2003) çok düşük myoinozitol ve kreatin, yüksek laktat düzeyi bulmuştur (73). Bulakbaşı ve ark (2003) benign olmayan menengioma anjiyogramlarında kolin/kreatin oranını yüksek olarak bulmuştur (74). MRGS genel olarak menengioma anjiyogramlarında, gradelemeye yardımcı bir radyolojik yöntem olarak kullanılabilir.

2.10. Patoloji

Makroskopik Bulgular

Çoğunlukla lastik gibi veya sert kıvamlı, lobüle konturlu, keskin sınırlı, küresel şekilli, duraya yapışık veya dural uzanım gösteren (7), nadiren dural bağlantısı olmayan kitlelerdir (75). Dıştan ince kapsül bulunur ve yerinden kolayca ayrılır. Kesit yüzleri gri- beyaz renkli ve yumuşaktır, alt türlerine göre kırmızı, trabeküler veya leiomyom benzeri şekilde olabilmektedir.

Dejeneratif değişiklikler varsa örneğin lipid içeriyorsa sarı renkli olabilir (76,77). Gross inspeksiyonda kumlu gibi görüntü olabilir bu çok sayıda psammom bodylerin varlığını gösterir. Kemik formasyonu çok ileri dönemde, sık olarak görülmeyen bir bulgudur. Atipik ve anaplastik menengioma anjiyogramları daha büyük olma eğilimindedirler ve iç yapılarında nekroz olabilir (7). Özellikle sfenoid kanatlarda yer alan olgularda tümör yassı plak biçiminde oluşur ve "menengioma en plaque" olarak adlandırılır (78). İnvazyon sık olarak dura veya dural sinüslerin altına olur. Menengioma anjiyogramları bazen dura vasıtasıyla kafatasını istila ederler, karakteristik olarak hiperosteoze neden olurlar (7). Bu bulgu kemiğin tümör dokusuyla istilası sonucu olabileceği gibi tümör invazyonu olmaksızın kemiğin bir reaksiyonu olarakta ortaya çıkabilir (75).

Bazen deriyi infiltre eder ve orbita gibi ekstrakranial kompartmanlara uzanım gösterirler. Komşu beyin parankimi yaygın olarak komprese olur ama nadiren invazyon görülür. Menengioma anjiyogramları serebral arterlerle çok yakın komşuluk gösterebilir veya itebilir, nadiren arteriyel duvarı infiltre eder. Damarsal yapısı

değişik düzeylerde olabilir. Buna bağlı olarak büyük boyutlara ulaşabilir. Büyük tümörlerde, çevre beyin dokusunda peritümöral ödem izlenebilir (7).

Histopatoloji

1. Meningotelial Menenjiom

Bu klasik, sık görülen varyantta, tümör hücreleri ince kollajen septalarla lobullere ayrılmıştır. Normal araknoid cap hücreleri gibi, genellikle uniform, santral yerleşimli, ince kromatinli oval nükleusu olan, soluk sitoplazmalı, sitoplazmik inklüzyonlar içeren hücrelerdir (7). Tek belli belirsiz göze çarpmayan küçük nükleolus içerebilirler (81). Whorl ve psammom bodyler meningotelial menenjiomlarda yaygın değildir. Işık mikroskopik olarak hücreler arası bağlantıların özelliği nedeniyle(sinsitiyal bağlantı) sitoplazma sınırları pek seçilemez. Ultrastrüktürel olarak hücreler arasında birbirine iç içe geçen parmaklı çıkıntılar izlenir. Genişlemiş lobullerde, atipik menenjiomlarda görülen tabakalaşma veya yapısal paternin kaybı birbirine karıştırılmamalıdır. Lobul içerisinde tümör hücrelerinin sinsityum oluşturmamasından dolayı ışık mikroskobu altında tabaka oluşturmuş tümör hücreleri fark edilmeyebilir. Tümör hücrelerinin normal araknoid cap hücrelerine benzediği için küçük biyopsi örneklerinde reaktif meningotelial hiperplazi menenjiomayı taklit edebilir (7).

2. Fibröz Menenjiom

Pür formu çok sık görülmez. Bu menenjiom formu, birbirine paralel dizilmiş, storiform ve birbirine geçmiş bantlar içeren matrix içinde yerleşen iğsi hücrelerle karakterizedir. Tümör diğer iğsi hücreli tümörlerde olduğu gibi fibröz septaların ayırdığı fasiküllerden oluşur. Bu nedenle menenjiom tanısında ve gradelendirirken dikkat edeceğimiz girdap paterni ve lobuler yapılanma bu menenjiomada azalmıştır bazen hiç görülmez. Kalsifikasyon ise sıktır. Meningotelyamatöz varyantların epitelioid görünümünün tersine fibröz menenjioma mezenkimal bir görünüme sahiptir. Nükleer yapısı meningotelial menenjiomaya benzer ancak hücrenin bir tarafında toplanma görülür. Tümör hücreleri geniş fasiküller oluşturur, interselüler kollajen miktarları değişkendir. Bazı olgularda kollajen depositleri göze çarpar (7). Menenjiomalarda en sık genetik değişiklik olarak izlediğimiz kromozom 22' ye ait anomaliler en sık fibroblastik menenjiomada saptanmıştır (79).

3. Transisyonel Menenjiom

Bu sık görülen varyant meningotelial ve fibröz paterni birlikte içerir, ikisi arasında geçiş gibidir (7). Whorl yapıları izlenir. Bu yapı, bir odak çevresinde meningotelial hücrelerin çevrelenmesi sonucu meydana gelir. Bu merkezsiz odak-nüve; meningeal hücreler, kollajen, kapiller damar, menenjiomanın muskulus temporalise metastaz yaptığı olgularda kas hücresi, meme karsinomunun menenjiom metastazında karsinom

hücresi olabilir (78). İğsi biçim almış meningeal hücrelerin küresel biçimde ve birbirine sarılması ile oluşan bu yapıların üzerine kalsiyum apatit kristallerinin çökmesi ile psammom bodyler oluşur. Psammomatöz menengiomdan sonra psammom bodylerin en sık izlendiği menengiom formudur. Özellikle transisyonel menengiomada histopatolojik tür belirlenmesinde yeterli örnekleme önemlidir (81).

4. Psammomatöz Menengiom

Bu menengiom tipine psammomatöz denmesinin nedeni tümör hücrelerinde kaynak olduğu psammom bodylerin çok sayıda görülmesidir. Düzensiz kalsifiye kitleler ve kemik doku bazen izlenebilir. Neoplastik hücreler genellikle girdap formasyonlu transisyonel görünüme sahiptir. Psammomatöz menengiomlar tipik olarak torasik spinal bölgede ve orta yaş bayanlarda görülür (7).

5. Anjiomatöz Menengiom

Bu menengiom varyantında çok sayıda tümör hücreleri ile çevrelenmiş kan damarı vardır. Vasküler kanallar küçük veya orta kalınlıkta, ince yada kalın duvarlı olabilir. Orta derecede dejeneratif nükleer atipi sıktır ama büyük ihtimalle böyle tümörler histopatolojik ve klinik olarak benignedir (7). Anjiomatöz menengiomada bazen plazma lipitlerinin ince damar duvarından sızması sonucu oluşan köpüksü hücreler görülür (80). Ayırıcı tanıda damar yapılarına ve bazen tümör hücrelerinde meningotelial olmayan görünüm izlenebildiği için kapiller malformasyonlar ve hemanjioblastom sayılabilir. Anjiomatöz tanımı eskiden agresif gidişli menengiomlar arasında sayılan anjioblastik menengioma ile aynı anlamda kullanılmış ancak günümüzde hemanjioperisitoma olarak kullanılmaktadır. İkisi birbirine karıştırılmamalıdır. Hemangioperistomanın aksine, anjiomatöz menengiomun klinik seyrinde damardan zengin olması prognostik değer taşımaz. Tümörün büyüklüğüne göre komşu serebral parankimde ödeme neden olabilir.

6. Mikrokistik Menengiom

Makroskobik olarak kesit yüzeyi parlak, ıslak görünümlüdür. Mikrokistik denmesinin nedeni değişik boyutlarda, hücre içi vakuoller içermesinden dolayıdır. Vakuoller çoğunlukla boştur ama bazen olasılıkla plazma sıvısının vakuol içerisine transüstasyonu ve vakuol içerisinde hyalinize olamasından dolayı hafif PAS (periyodik asit schiff) pozitif boyanabilir (7). Bazı örnekler makrokist formasyonuna ilerler, küçük solid bir komponent içerebilirler. Glikojen ve lipit depolanmasına bağlı olarak tümör hücrelerinde sitoplazmik solukluk izlenebilir (81). Bu menengiom varyantı az görülür, kadınlarda daha az görülmesiyle diğer tipik menengiomlardan ayrılır. Girdap yapıları azdır (78). Peritümöral ödem sıktır.

7. Sekretuar Menengiom

Epitelyal fenotipik özelliklerin en belirgin olarak izlendiği menengiom varyantıdır. Bu varyantta intraselüler, lümeninde PAS pozitif boyanan, eozinofilik sekresyon içeren fokal epitelyal diferansiasyon alanları bulunur. Bu yapılar pseudopsammom olarak bilinir, CEA (karsino embriyonik antijen) ve değişik oranlarda diğer epitelyal ve sekretuar markerlarla immunreaktivite gösterir. Ayrıca tümör hücrelerinin çevresi CEA ve sitokeratin pozitif reaktivite gösterir. Rezeksiyon sonrası kan CEA seviyesinin azalması, rekürrens

sonrası artması, sekretuar menenjiomların kan CEA seviyeleri ile ilişkili olabileceğini gösterir (7). Işık mikroskopunda lümen içerisinde düz hat şeklinde uzanan mikrovillüs yapıları izlenir. Genellikle benign tümörlerdir. Serum CEA seviyelerinde artışa neden oldukları için malign tümörleri maskeleyebilirler (81). Çoğu olguda tümörün diğer alanlarında belirgin meningotelial ve transisyonel yapının bulunuşu nedeniyle ayırıcı tanı için metastatik karsinom açısından incelenmelidir (78). Çok sayıda mast hücresi izlenebilir. Peritümöral ödem görülebilir (7).

8. Lenfositten Zengin Menenjiom

Bu menenjiom varyantında yaygın kronik inflamatuvar infiltrasyon içerisinde çok göze çarpmayan meningeal komponent izlenir (7). Lenfoid alanlarda germinal merkezler, plazmositlerde Russel cisimleri ve amiloid görülür (78). Bu varyant nadir görülür. İnflamatuvar sürece benzediği için bu antite çok tartışma konusu olmuştur. Bazı olgularda hipergamaglobulinemi ve demir eksikliği anemisi gibi sistemik anormallikler ve literatürde bir vakada fibröz displazi ile birlikte görülmüştür (7). Lenfoplazmositten zengin menenjiom ilk defa Banerjee ve Blackwood tarafından rapor edilmiş, bu özel varyant posterior fossada, genç hastalarda, ortalama 34 yaşında görülme eğilimindedir (82). Bazı vakalarda klinikte poliklonal gammopati birlikteliği görülebilir. Histolojik olarak ayırıcı tanıda plazmasitom, kordoid menenjiom, intrakranial plazma hücreli granuloma ve inflamatuvar pseudotümör bulunur (83).

9. Metaplastik Menenjiom

Sık görülen menenjiom tiplerinin içinde fokal yada yaygın matür bir mezenkimal dokuya diferansiyasyonun saptandığı menenjiomlardır. Bu komponent sıklıkla fokal veya geniş bir alanda kemik, kıkırdak, lipomatöz, mixoid ve ksantomatöz doku gibi mezenkimal komponentten birini veya bir kaçını içerebilir. Aslında bu dokunun gerçek metaplazi olmadığı; tümör hücrelerinde yağ hücresi, kıkırdak hücresi gibi diferansiyasyonun gerçekleştiği elektron mikroskopik çalışmalarda gösterilmiştir (84). Sıklıkla kemik invazyonu yapabilen, ossifiye menenjiomdan ayırmak için intraoperatif bulgularla tanıyı korele etmek gerekir (7).

10. Kordoid Menenjiom

Bu menenjiom varyantı histolojik olarak kordomaya benzer, iç yapısında eozinofilik trabekula veya kordlar, mukoid matrix içerisinde vakuollü hücreler bulunur. Böyle kordoid alanlar sıklıkla tipik menenjiom dokusu içerisine serpiştirilmiş halde bulunur, pür kordoid alanlar içeren örnekler sık değildir. Yama tarzı kronik inflamatuvar alanlar dikkat çeker. Kordoid menenjiomlar tipik olarak supratentorial yerleşimli, büyük ve subtotal rezeksiyon sonrası rekürrens gösteren tümörlerdir (7). Kordoid menenjioma bazı çalışmalarda genç bireylerde lenfoplazmoselüler infiltrasyon, mikrositik normo veya hipokromik anemi, Castleman's Disease ile ilişkili olarak rapor edilmiş. Kordoma ile ayırıcı tanısı nöroradyolojik ve immünohistokimyasal olarak yapılır. Nöroradyolojik olarak kordoma, orta hatta ve kafa tabanında yer alır, komşu kemiği eritir ve hiperosteotik değişiklikler yapmaz (78). Kordomalarda kuvvetli S-100 ve keratin pozitifliği saptanırken

kordoid menengiomlarda keratin ve S-100 pozitifliği bu denli kuvvetli olmayacak fokal ve zayıf olacaktır. III. Ventriküle yakın lokalizasyonlu olduğunda ayırıcı tanıya alınacak diğer bir antitede kordoid gliomdur. Ancak menengiom için bu lokalizasyon nadir olduğu gibi kordoid gliom da nadir görülen bir varyantdır. GFAP (glial fibriler asidik protein) uygulaması tanıya yardımcıdır.

Nadir görülen bir varyanttır, bütün menengiomların % 0,5-1' ini oluşturur. Rekürrens riski yüksektir ve agresif büyüme gösterir (85,86,87).

11. Berrak Hücreli Menengiom

Bu menengiom paterninde glikojenden zengin, saydam sitoplazmalı, poligonal hücreler, perivasküler ve intersitisyel kollajen bağ toplanması izlenir. Geniş sitoplazmalı tümöral hücrelerde diyastazla solan PAS pozitif reaksiyon ve sitoplazmik soluklaşma izlenir. Menengiomlar için klasik bir görünüm olan whorl formasyonu çok nadir görülür, psammom bodyler hiç görülmez, meningoteliyal yapı belirsizdir. Hyalinizasyon sıklıkla eşlik edebilir. Çocuklar ve genç erişkinler gibi genç popülasyonda görülme eğilimindedirler (7). Genellikle spinal kanal, serebellopontin köşe, foramen magnum bölgelerinde bulunur. Genellikle ekstraaksiyel ve durayla ilişkilidir ama kranial sinirler, spinal kökler veya kauda ekuina lifleriyle ilişkili olabilir (81). Bu nadir görülen menengiom varyantı sık rekürrens gösterir ve SSS' ne ekim tarzıyla yayılma gibi çok agresif davranış sergileyebilirler (7). Agresif klinik gidişin göstergesi olarak mitotik aktivasyon genellikle yüksek olup Ki 67/MIB-1 indeksi de buna paraleldir. Ancak morfolojik tanımı çok net olmadığından genellikle nüks olgularda ortaya çıkar. Metastatik böbrek hücreli karsinomdan ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ayırıcı tanı açısından EMA (epitelyal membran antijen)'nin keratinle uygulanması uygun olacaktır (81). Berrak hücreli menengiomda kadın erkek oranında bir baskınlık söz konusu değildir (88,89).

12. Atipik Menengiom

Atipik menengiom tanısı, mitotik aktivite artışı veya artmış hücresel yoğunluk (sellularite), artmış nükleus/stoplazma oranı, hafif nükleer bozulması olan küçük hücreler, nükleol belirginliği, kesintisiz pattern ya da tabaka benzeri gelişim, spontan ya da coğrafik nekroz odağı bulgularından üç ya da daha fazlası bulunuyor ise verilir. Mitotik indeks artışı 10' luk büyütmede 4 veya daha fazla mitoz olarak tanımlanmıştır. Bu kriterlere sahipse rekürrens oranının 8 kat daha arttığı gösterilmiştir. Gradeleme sisteminde bir diğer alternatif yaklaşım;

a) Parametreleri tek tek skorlayarak tanımlamak

b) 10' luk büyütmede 5 veya daha fazla mitozla birlikte hiperselüleritenin değerlendirilmesine dayanır.

Beyin invazyonu atipik menengiomlarda sadece artmış rekürrens riski ile ilişkili olup agresifliğin bir göstergesi değildir (90). Yüksek MIB-1 işaretleyicisi indeksi benign, atipik ve malign menengiomlarda anlamlı olarak farklıdır ve kötü prognoz ile ilişkili olabilir (91). Bazı çalışmalarda MIB-1 işaretleyicisi indeksi ile histolojik grade arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (92,93). Atipik menengiomlar histolojik olarak DSÖ grade II' ye tekamül eder (7). Yüksek rekürrens oranı nedeni ile atipik menengiomlar cerrahi sonrası sıkı takip edilmelidirler (94).

13. Papiller Menenjiom

Bu nadir görülen menenjiom varyantında tümörün birçok bölgesinde perivasküler pseudopapiller yapıları içermesiyle karakterizedir (7). Papiller yapı bazı olgularda her alanda izlenmeyebilir. Papiller menenjiom sıklıkla supratentoriyel yerleşimlidir, nadir olarak posterior fossa (95), juguler foramen (96), spinal kanal ve okulomotor sinirde (97) görüldüğü rapor edilmiştir. Bu patern sıklıkla rekürrens yapma eğilimindedir. Çocuklar dahil olmak üzere genç erişkinlerde daha sık görülür. Lokal invazyon ve beyin invazyonu olguların % 75' inde, rekürrens % 55' inde, metastaz < % 20 sinde (çoğunlukla akciğer) (98,99) ve kabaca bu hastalıktan ölüm hastaların yaklaşık yarısında görülür. Ayırıcı tanıda metastatik papiller adenokarsinom, papiller ependimom, astroblastom, paraganglioma düşünülmelidir. Klinik olarak agresif davranışından dolayı bu tümörler DSÖ grade III sınıfına girer (7).

14. Rabdoid Menenjiom

Bu nadir görülen varyantta sıvama tarzında rabdoid hücreler izlenir. Rabdoid hücreler; eksantrik nükleus, sıklıkla soluk kromatin içeren belirgin nükleolus ve eosinofilik sitoplazma içerisinde inklüzyon benzeri girdapsı veya sıkı fibriler yapı içerirler. Bu rabdoid morfoloji diğer yerlerde görülen, örneğin böbrek ve beyin atipik teratoid/rabdoid tümöründeki, hücrelere benzer (7). Bu menenjiom varyantı yüksek proliferatif indekse ve diğer malign özelliklere sahiptir. Yine bu fenotip esansiyel natüründen bağımsız olarak agresif davranış ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (100,101). Bu menenjiomlarda sıklıkla konvansiyonel menenjiom alanı saptanmakta ve genellikle morfolojik malignite kriterleri izlenmektedir. Pür rabdoid menenjiomda ayırıcı tanıda metastatik melanom, karsinom, dura kökenli sarkomlar, dural invazyon gösteren malign gliomlar yer almaktadır (102). Rabdoid menenjiomlar genellikle klasik menenjiom ile birliktelik gösterir ve nadiren yalın olarak bulunur. Ancak rabdoid alanların yaygınlığı ile tümörün agresif davranışı arasında bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Bazen papiller yapılarla birlikte görülebilir. Metastazlarında da rabdoid morfolojinin mevcut olması menenjiomların malign progresyonunda rabdoid özelliklerin malign komponentin bir parçası olduğunu düşündürmektedir (101). DSÖ grade III' e girer (7).

15. Anaplastik Menenjiom

Bu menenjiom tipi, atipik menenjioma göre histolojik olarak aşırı derecede malign görünüme sahiptir. İçerdiği malign sitoloji karsinom, melanom, yüksek gradeli sarkoma benzer veya yüksek mitotik indekse sahiptir (10 büyük büyütmede 20 veya daha fazla mitoz). Tümör DSÖ grade III kriterlerini karşılar ve median yaşam süresi 2 yılın altındadır. Sadece beyin invazyonu olması anaplastik menenjiom için tanı koydurucu değildir. Menenjiomlarda malign progresyon geliştikten sonra gliomalar gibi atipi veya anaplazi artışı görülür, görünüm olarak sıklıkla atipik ve anaplastik menenjiom arasında kalınır.

Diğer Morfolojik Varyasyonlar

Menenjiomlarda geniş morfolojik spektrumla karşılaşılır. Nadir örnekler zor sınıflandırılır, bunlar varyant olarak değerlendirilir. Bu menenjiomlar; onkositik, musinöz, sklerozan, girdapsı skleroz, GFAP ekspresyonu ve granülatöz inklüzyon oluşturan görünümler içermektedir. Bu tümörlerin ender görülen

varyantları hakkında elimizde yeterli detay bulunmamaktadır. Eskiden büyük çoğunluğu pigmente menenjiom olarak tanımlanan tümörler şimdi melanositoma olarak adlandırılmaktadır. Komşu melanositler nadir vakalarda bazı menenjiomlardaki siyah pigmentasyondan sorumlu tutulmaktadır (7).

2.11. Derecelendirme

Menenjiomların histopatolojik görünimleri geniş aralık gösterir. Menenjiomlar histolojik olarak DSÖ tarafından 1979, 1993, 2000 ve 2007 yıllarında dört kez sınıflandırılmışlardır. Tablo 3'te bu sınıflandırmalar görülmektedir.

Tablo 1: Yapılmış menenjiom sınıflandırmaları

DSÖ 1979	DSÖ 1993	DSÖ 2000	DSÖ 2007
Klasik menenjiom	Klasik menenjiom	DSÖ grade I Meningotelyal Fibröz Transisyonel Psammomatöz Anjiomatöz Mikrokistik Sekretuar Lenfoplasmositten zengin Metaplastik	DSÖ grade I Meningotelyal Fibröz (fibroblastik) Transisyonel (mixt) Psammomatöz Anjiomatöz Mikrokistik Sekretuar Lenfoplasmositten zengin Metaplastik

Anaplastik menenjiom	Atipik menenjiom	DSÖ grade II Atipik menenjiom Kordoid Berrak Hücreli	DSÖ grade II Atipik menenjiom Kordoid Berrak Hücreli
	Malign menenjiom	DSÖ grade III Anaplastik Papiller Rabdoid	DSÖ grade III Anaplastik(malign) Papiller Rabdoid

DSÖ 1979 ve 1993 yılında menenjiomların histopatolojik sınıflamaları sadece paterne göre yapılmıştır. Histopatolojik kriter olarakta hipersellülarite, mimari yapının kaybı, nükleer pleomorfizm, mitotik indeks, tümör nekrozu ve beyin invazyonunu içermektedir. Bu kriterlerin öznel olması nedeni ile değerlendiren kişiler arasında farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, DSÖ sınıflamasında sadece adları verilen bu ölçütlere Jaaskelainen (119) ve Rohringer (123) 0-3 arası bir skor vermişlerdir ve 4 gruba ayırmışlardır. Bu skorların toplamına göre 0-2 arası benign; 3-6 arası atipik; 7-11 arası anaplastik; ≥ 12 sarkomatöz meningioma olarak önermişlerdir. Bu ölçütlerin parametrelerinin hiçbirinin 0-3 arası rakamı hangi değerlere göre aldığı belirtilmemiştir ve malign menenjioma olarak adlandırılan anaplastik ve sarkomatöz meningioma 2 farklı grup olarak ayrılmıştır. Parametrelerin dayanaklarının skorlaması Mahmood tarafından belirlenmiştir (124). Mahmood skorlamasında menenjiomalar 3 gruba ayrılmıştır ve 0-4 arası benign; 5-11 arası atipik; >11 malign olarak kabul edilmiştir. Mahmood skorlaması Jaaskelainen (119) ve Rohringer (123)' in yapmış olduğu skorlamaya göre daha objektif verilere dayanmaktadır.

DSÖ 2000 sınıflamasında menenjiomların histopatolojik incelemeleri hem patern hem de sitolojik analizlerine göre yapılmıştır. DSÖ 2007 sınıflamasında menenjiomların derecelendirilmesinde kullanılan patern özellikleri ve sitolojik kriterlerde değişiklik olmamıştır. 2000 sınıflamasında daha önce malignite kriteri olarak kabul edilen beyin invazyonu, benign menenjiomlarda da %4 oranında saptandığı için histopatolojik bir kriter olmaktan çıkarılmıştır. 2000 ve 2007 sınıflaması arasındaki tek fark, 2007 sınıflamasında beyin invazyonunun sadece grade II menenjiomlarda rekurrensin artacağı ve hasta surveyinin azalacağı bağımsız histopatolojik bir göstergesi olarak kabul edilmesi olmuştur. Aynı ilişki anaplastik görünümlü grade III menenjiomlarda bulunmamıştır.

DSÖ 2000 ve 2007 sınıflamasında paternlerine göre menenjiomlar; sık görülen meningotelyal, fibroz (fibroblastik), transisyonel (mikst), psammomatöz, anjiomatöz tipler ve daha nadir olarak görülen sekretuar, mikrokistik, lenfoplasmositten zengin ve metaplastik varyanttan oluşur. Daha önceleri lipomatöz menenjiom olarak bilinen varyant yanı sıra kemik, kırıldak ya da mikzoid doku içeren menenjiomlar DSÖ 1993, DSÖ 2000 ve DSÖ 2007 sınıflamasında metaplastik menenjiom başlığı altında toplanmıştır.

Menenjiom alt tiplerinin bir çoğu ortak klinik davranış gösterir ancak bir kısmında nüks oranı ve agresif klinik daha sıktır. Bu yüzden histolojik pattern yanı sıra sitolojik parametrelerin de derecelendirmede önemli olduğu saptanmıştır. En önemli sitolojik kriter mitotik aktivasyon olarak belirlenmiştir. Mitoz değerlendirilirken mitotik figürün fazlaştığı düşünölen mikroskop alanında ardışık 10 büyütme alanı sayılmalıdır. Grade I menenjiomlarda kabul edilebilecek mitoz sayısı 1-3/10 BBA(büyük büyütme alanı), Grade II menenjiomlarda 4-19/10 BBA ve Grade III menenjiomlarda 20 ve üzeri /10 BBA kadardır.

Atipik menenjiom tanısı, 10 BBA (0.16 mm²) 4-19 arasında mitoz ve/veya artmış hücresel yoğunluk (hipersellölarite), artmış nükleus/sitoplazma oranı, hafif nükleer bozulması olan küçük hücreler, nükleol belirginliği, kesintisiz pattern ya da tabaka benzeri gelişim, spontan ya da coğrafik nekroz odağı bulgularından üç ya da daha fazlası bulunuyor ise verilir.

Tablo 2 : Menenjiomlarda mitoz dışında derecelendirmede kullanılan kriterler

Menenjiomlarda mitoz dışında derecelendirmede kullanılan kriterler
• Hipersellölarite • Artmış nükleus/sitoplazma oranı • Hafif nükleer bozulması olan küçük hücreler • Nükleol belirginliği • Kesintisiz patern yada tabaka benzeri gelişim • Spontan yada coğrafik nekroz odağı

Bu kriterlere sahipse rekürrens oranının 8 kat daha artığı gösterilmiştir.

Beyin invazyonu sadece atipik menenjiomlarda artmış rekürrens riski ile ilişkili olup agresifliğin bir göstergesi değildir. Yüksek MIB-1 işaretleyicisi indeksi benign, atipik ve malign menenjiomlarda anlamlı olarak farklıdır ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda MIB-1 işaretleyicisi indeksi ile histolojik grade arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Atipik menenjiomlar histolojik olarak DSÖ grade II' ye tekamöl eder (7). Yüksek rekürrens oranı nedeni ile atipik menenjiomlar cerrahi sonrası sıkı takip edilmelidirler.

Anaplastik menenjiom tanısı ise; 10 BBA (0.16mm²) 20 ya da 20 den fazla mitoz ve/veya atipik menenjiomda görölen histopatolojik anormalliklerin daha ileri düzeyde olması ile verilir (32). İçerdiği

malign sitoloji karsinom, melanom, yüksek gradeli sarkoma benzer. Tümör DSÖ grade III kriterlerini karşılar ve median yaşam süresi 2 yılın altındır.

Menengioma larda malign progresyon geliştikten sonra gliomalar gibi atipi veya anaplazi artışı görölür, görünüm olarak sıklıkla atipik ve anaplastik menengioma arasında kalınır.

Histolojik olarak benign menengiomu, atipik menengiomdan ve daha seyrek olarak tanı karışıklığına yol açan anaplastik (malign) menengiomdan ayırt etmek klinik bakımdan büyük önem taşımaktadır. Çünkü menengioma lar genellikle lokalize kalırlar ve nadiren metastaz yaparlar (7). En sık metastaz akciğerde görölür. Benign menengioma ların, anaplastik tümöre değışebildikleri de bilinen bir gerçektir.

2.12. İmmünohistokimya

Sık görölün ve grade I menengioma ların büyük çoğunluğunun kaynak aldığı meningotelial hücrenin immün profilini yansıtır; EMA ve vimentin pozitifliği.

Menengioma tanısında en kıymetli immünohistokimyasal pozitiflik olan EMA ekspresyonunu değıerlendirmek önemlidir; meningotelial özelliklerin korunduğı olgularda sitoplazmik pozitiflik izlenirken transisyonel yada fibröz menengioma larda sitoplazmik pozitiflik azalır ve hücre sitoplazma sınırında membranöz pozitiflik şeklini alır.

Grade yükseldikçe menengioma larda EMA ekspresyonu azalacaktır. Atipik menengioma lar içinde yer alan berrak hücreli menengioma da EMA zayıf yada negatif bulunabilir.

Menengioma lar genel olarak kuvvetli vimentin pozitifliği gösterirler, ancak bir çok tümörde de vimentin pozitif olacağından pratik kullanımı sınırlıdır.

Sekretuar menengioma lar EMA pozitifliği yanı sıra keratin ve CEA pozitifliği gösterirler.

Kordoid menengioma lar, keratin ve vimentin pozitifdir.

Menengioma lar genel olarak zayıf ve fokal S-100 pozitifliği gösterirken bu pozitiflik hiçbir zaman schwannomlardaki gibi diffüz olmaz. Ancak menengioma lar arasında schwannomla ayırıcı tanı ihtiyacı olan fibröz menengioma dır ve bu tip menengioma da en fazla S-100 pozitifliği gösteren menengioma tipidir.

Menengioma ların immünohistokimyasında proliferatif indeks kullanımı da uygundur. Klinik patolojide en çok kullanılan MIB-1 antibody'dir ve klon hedefi parafinlenmiş dokuda ki-67 proliferasyon markerıdır. MIB-1 indeks artışı artmış rekürrens riski ile ilişkilidir. Her ne kadar spesifik ölçüm tekniğı ve cut of değıerleri tam olarak tanımlanmasada ve laboratuara göre değışsede, MIB-1 indeksi yaklaşık %5 ise rekürrens riskinin arttığı söylenebilir ve atipik vakalarda arada kalındığında yardımcı veri olarak kullanılabilir (103,93).

PR ekspresyonu menengioma derecesi ile ters orantılı olarak azalır ve borderline hastalarda tanıya yardımcı olur. Bu reseptörler rutin menengioma tanısında çok uygulanmaz (104).

Menengioma larda ayrıca seks hormon reseptörleri pozitifdir. Özellikle PR pozitifliği önemli bir bulgudur. PR yokluğu ve yüksek mitotik indeks tümör derecesi artışının anlamlı bir göstergesidir. Atipik ve anaplastik tümörlerde sıklıkla PR' ü yoktur , PR negatif olan menengioma lar pozitif olanlara göre daha büyük olma eğilimindedir (7).

Östrojen reseptör pozitifliği menengioma larda ya çok fokaldır yada hiç görölmez.

Yeni bir immünohistokimyasal metotta, mitoz –spesifik antibody ajan fosfohiston-H3(anti PHH3)’tür. Mitotik indeks tayini standart olarak H&E (hemotoksilen eozin) ile boyanmış preparatlarda incelenir. Ancak çeşitli faktörler nedeniyle objektif mitotik indeks tayini zordur. Bu faktörler, farklı alanlarda mitotik aktivitenin heterojen olması ve büyütülecek alanın subjektif olarak seçilmesidir. Ayrıca basit biyopsi ve rezeksiyon sonucu elde olunan örneklerdeki sellülarite ve içerdikleri hücre miktarı farklıdır (105). Mitotik figürlerdeki kromatin değişiklikleri, H&E boyanmada, apoptotik hücrelere veya yaymaya bağlı distorsiyon veya karyorektik debris, piknozis veya nekroza benzer. Bu yüzden mitoz spesifik boyanma veya teknikler kullanılmalıdır. Anti PHH3 antibodyler serin fosforillenip serin 10 veya serin 28’ e dönüşünce cor protein H3’e bağlanır. Histon H3’ ün fosforilasyonu nadir bir olaydır ve yalnızca interfazdaki hücrelerde mitoz sırasında görülür (106,107). Apoptozisle mitotik figür ayrımında, erken profazda serin fosforillenirken apoptoziste böyle bir olay gerçekleşmez. Bu bulgular PHH3’ ün mitoz spesifik olduğunu gösterir ve mitotik indeks tayininde daha objektif sonuçlar elde edilmesini sağlar (108). Ayrıca Claudin-1 bazı çalışmalarda kullanılabilir olarak rapor edilmiştir (7).

2.13. Ki-67 ve Tümör Proliferasyonu

Tümör hücresi proliferasyon kapasitesinin; klinik gidişi ve dolayısı ile hastanın prognozunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Ki-67 hücre proliferasyonu belirleyicisi olup Mr 345 ve 395 kDa antijenini tanıır. Tek bir gen tarafından 10. kromozomda kodlanır. Ki-67 hücre siklusunun proliferasyon fazında (G1, S, G2 ve M) bulunan hücrelerde saptanır. Ki-67’ nin yarılanma ömrü yarım saattir. Bu yüzden hücre siklustan çıktıktan bir süre sonra Ki-67 saptanabilir. Ancak hücre G1 fazında uzun süre kalırsa Ki-67 seviyesi azalır ve hatta saptanmayabilir (109,93,110). Ki-67 tümörlerin proliferasyon indeksini gösteren bir marker olarak kullanılmaktadır.

2.14. Elektron Mikroskopi

Menengioma ların tanıs al görünüm leri de bol miktarda intermediate filamentler (vimentin), kompleks ara parmak s ı hücre sel yapı lar (bilhassa meningeal varyant lar da) ve desmosomal interselü ler junction lar vardır. Bu hücre yüzey özelleştiriciler, intermediate flamenler gibi, fibröz menengioma lar da azdır , hücreler kollajenler tarafından ayrılmıştır. Sekretuar menengioma lar da tek veya multipl sayıda epitel benzeri lümen içeren meningotelial hücreler vardır. Bu hücrelerin yüzeylerinde kısa apikal mikrovillüsler ve çevresinde elektron dens değ iş ik morfolojide sekresyonlar bulunur. Mikrokistik menengioma ların yapısında elektron lü sent matriks iç erisinde desmozom lar la bağ lanmış uzun stoplazmik yapı lar bulunur ve matriks iç erisini kaplar. Geniş stoplazmik lizozomlar bu tümör varyant larında görü lebilir (7).

2.15. Ayırıcı Tanı

Menengioma lar da bir çok alt tip ve bununla birlikte farklı derecede tümör bulunduğ undan ayırıcı tanı listesi çok uzundur. Scheithauer (2002) tarafından önerilen temel ayırıcı tanı listesi tabloda verilmiştir.

Tablo 3: Menenjiomların ayırıcı tanısında yer alan tümörler

Meningotelyamatöz menenjiom	Metastatik karsinom Melanom Malign Gliom Gemistositik astrositom Araknoidal hiperplazi
Fibröz menenjiom	Schwannoma Astrositom (fibriler, pilositik) Soliter fibröz tümör Diğer fibroblastik proliferasyonlar Fibröz histiositom (benign/malign) Hemangioperistom
Transisyonel menenjiom	İlk iki grupta aynı
Psammomatöz menenjiom	Psammomatöz schwannom Psammom + metastatik karsinom
Anjiomatöz menenjiom	Vasküler malformasyonlar Meningoangiomatosis Hemangioblastom Hemangioperistom
Mikrokistik menenjiom	Hemangioblastom Astrositom (fibröz, protoplazmik, pilositik)
Sekretuar menenjiom	Metastatik adenokarsinom
Kordoid menenjiom	Kordoma Kondroid sarkomlar Müsinöz adenokarsinom
Lenfoplazmositten zengin menenjiom	Primer hematolojik süreçler

	Plazma hücreli granülom Meningeal plasmositom
Metaplastik menenjiom	Primer mezenkimal lezyonlar(osteom, lipom, kondrom, sarkomlar) Metastatik renal cell karsinom Hemangioblastom
Papiller menenjiom	Metastatik papiller adenokarsinom Metastatik melanom Ependimom Koroid pleksus tümörleri Astroblastik diferansiyasyon gösteren Gliom
Rabdoid menenjiom	Metastatik rabdoid tümör Metastatik karsinom Melanom (primer/metastatik) Malign gliom (gemistositik astrositom, glioblastom, atipik rabdoid/teratoid tümör) Rabdomiyosarkom
Berrak hücreli menenjiom	Berrak hücreli karsinom (renal cell ca vs.) Hemangioblastom Melanom
Atipik ve malign menenjiom	Metastatik karsinom Malign melanom Gemistositik astrositom Araknoidal hiperplazi Schwannoma Astrositom (fibriler,pilositik) Soliter fibröz tümör

	Diğer fibroblastik proliferasyonlar Fibröz histiositom (benign/malign) Hemangioperisitom
--	--

Tablo 4: Menenjiom ile en sık karıştırılabilecek lezyonlarla ayırıcı tanıda yardımcı olacak immunohistokimya

	EMA	SK	S-100	GFAP	CEA	CD 34	VİMEN TİN
Tüm menenjiomlar	+	-	+/-	-	-	-	+
Sekretuar menenjiom	+	+	-	-	+	-	+
Metastatik karsinom	+	+	-	-	+/-	-	-/+
Sarkom	Spesifik tiplere göre farklılık gösterir						
Melanom	-	-	+	-	-	-	+
Gliom	-/+	-	+	+	-	-	+
Schwannom	-	-	+	+/-	-	-	+
Hemangioperisitom	-	-	-	-	-	+/-	+
Soliter fibröz tümör	-	-	-	-	-	+	+

Liu ve ark anaplastik menenjiom ile metastatik karsinom ayırıcı tanısı için keratin alt tiplerini araştırdığı çalışma Ber-EP4, CEA, B72,3 ve CD15 panelini metastatik karsinomların % 65'inde pozitif, malign menenjiomlarda ise negatif olduğunu göstermiştir (112). 463 vakadan oluşan bir diğer seride ise menenjiomlarda özellikle sekretuar tipte ve anaplastik olanlarda değişik keratin alt tiplerinin pozitif olabileceği ancak hiç birinde keratin 20' nin pozitif bulunmadığı belirtilmiştir (113).

2.16 Sitogenez

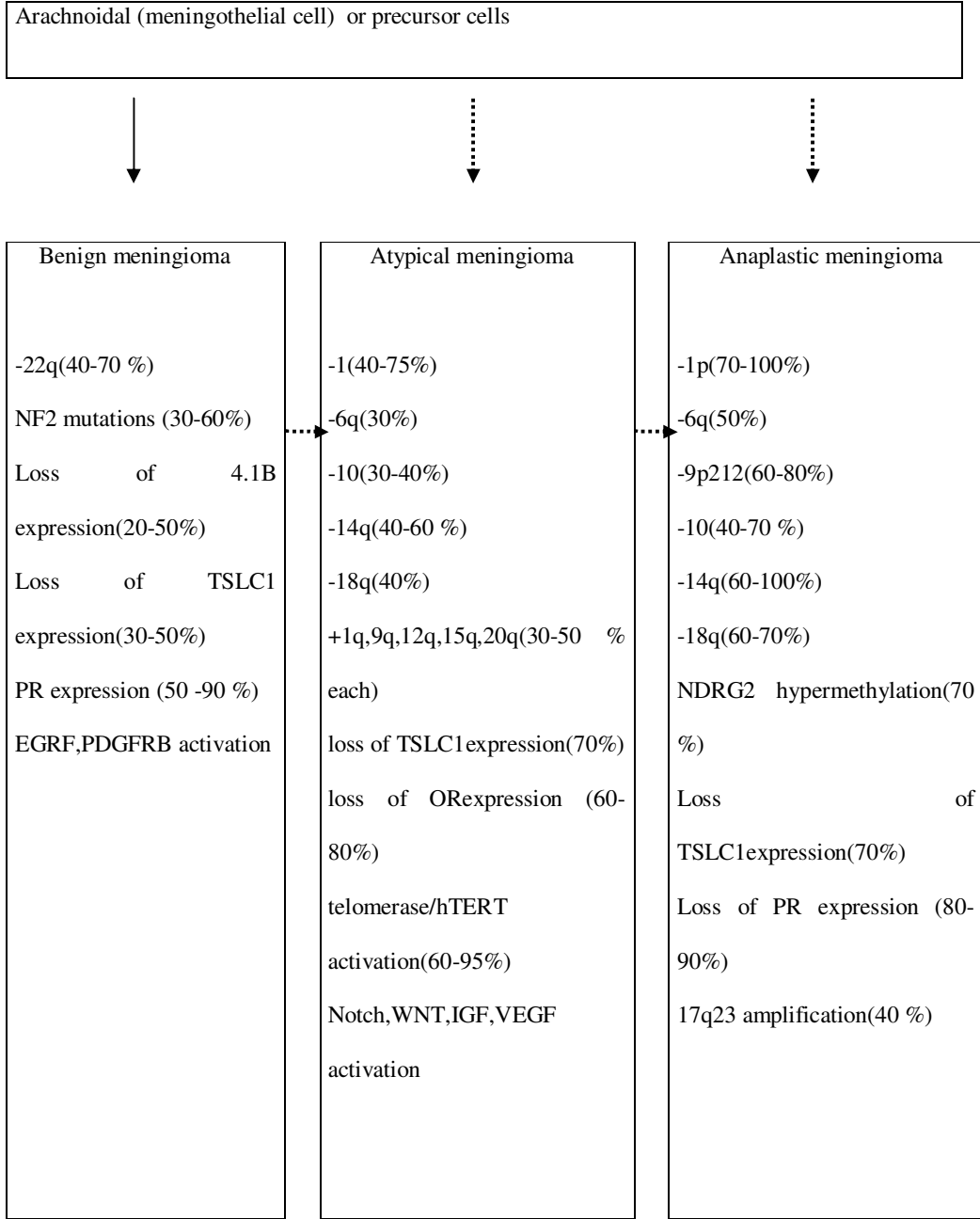
Menenjiom, solid tümörler arasında ilk sitogenetik değişikliğin saptandığı tümördür. Kromozom 22' de delesyon sadece benign menenjiomlarda değil tekrarlayan yada atipik menenjiomlarda da saptanır.

NF2 mutasyonu sporadik menenjiomların % 60' ından fazlasında gösterilmiştir.

Tabernero ve ark (1997) Kr 14q anomalilerinin özellikle kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmektedir.

Genel olarak karyotipik anomaliler atipik ve anaplastik menenjiomlarda çok miktarda görülmektedir. Menenjioma ile ilgili diğer sitogenetik değişiklikler 1.kromozomun kısa kolunda delesyon ve 6,10,14,18,19. kromozomlarda kayıptır. Moleküler genetik bulgular menenjiomların yaklaşık yarısında kromozom 22' nin 12q bandında allelik kayıp olduğunu göstermiştir. Ek olarak atipik menenjiomlarda sıklıkla 1p,6q,9q,10q,14q,17p ve 18q kromozomlarında allelik kayıp olduğu ve bu genlerde uzanan lokusların progresyonla ilgili fikir verdiği bilinmektedir. Bu değişikliklerden 6q,9p,10 ve 14q kromozomlardaki kayıp genellikle anaplastik menenjiomlarda bulunur. Kromozomal kazanç yüksek gradeli menenjiomlarda 20q,12q,15q,1q,9q ve 17 q kromozomlarını içermektedir (7).

Tablo 5: Menenjiomların tumorigenezis ve malign progresyonunun genetik modeli



2.17. Biyoloji

1. Anjiogenez, Ödem ve Growth Fakör

Menenjiomlar, meningeal damarların orjin aldığı eksternal karotid sirkulasyondan beslenir. Ek olarak yaklaşık % 60 hastada serebral spinal damarlardan beslenir. Menenjiomların vaskülarizasyonları

değişkendir, çok az vaskülarizasyondan çok fazla vaskülerize olan anjiomatöz menengioma kadar değişen geniş bir aralık vardır. Bunlar değişik derecede peritümöral ödemde rol oynarlar, ya hiç ödem olmaz ya da hayat kalitesini belirgin derecede düşüren bir klinik seyir izlenir. Gliomların tersine ,menengiomlarda tümörün derecesi ile ödem arasında bir ilişki yoktur.

Vasküler endotelial growth faktör –A (VEGF-A), vasküler permeabilite faktörü olarak bilinir, anjiogenez ve ödem formasyonunda anahtar rolü oynar. VEGF-A menengiom hücreleri tarafından eksprese edilir. Değişik çalışmalarda VEGF-A düzeyleri ile peritümöral ödem arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Diğer growth faktörler; VEGF-B (Vasküler enotelial growth faktör –B), plasenta growth faktör ,scatt faktör/hepatosit growth faktör, fibroblast growth faktör 2 menengiomlarda analiz edilmiştir. Ancak bu faktörlerle anjiogenez ve malignite derecesi arasında bir korelasyon bulunmamıştır (114).

2.Hormonlar

Menengiomlar, kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla görülür. Menengiom büyümesi gebelikte ve mensturasyonun luteal fazında artar. Menengiom sıklığı meme kanseri hastalarında artar. Hep birlikte düşünüldüğünde tümör büyümesinde sex hormonlarının rolü olduğu akla gelir. Bir çok hormon reseptörü çalışılmıştır. Östrojen reseptörü menengiomların yaklaşık %10' unda ve düşük seviyelerde bulunmuştur. PR yaklaşık 2/3 hastada rastlanmıştır. Genellikle kadınlarda sıklıkla PR görülür. Menengiom hastalarında PR gözde prognostik faktördür. İn vitro olarak PR antagonistleri mifepristone (RU486) ve anti androjen ajanların antiproliferatif etkileri, menengiom hücrelerinde izlenmiş ancak klinik kullanım tam olarak araştırılmamıştır. Ayrıca non –steroid hormon reseptörleri, growth hormon, somatostatin ve dopamin reseptörleri ekspresyonu izlenmiştir (114).

2.18. Beyin İnvazyonu ve Metastaz

Menengiom tarafından beyin invazyonu, tümör hücrelerinin beyin parankimi altına, leptomeninks içerisine uzanmaksızın, irregüler, dil benzeri infiltrasyonu ile karakterizedir. Tümörün periferindeki parankim reaktif astrositozisten dolayı adacıklar halinde GFAP(+) boyanır. Beyin invazyonu histolojik olarak benign, atipik ve anaplastik menengiomalarda görülebilir. Beyin invazyonunun olması rekürrensin büyük ihtimal olacağını gösterir.

Beyin invazyonu olan, histolojik olarak hem benign hemde atipik menengiomlarda rekürrens ve mortalite oranları atipik menengiomlardaki gibidir. Bunlar prognostik olarak DSÖ grade II kabul edilir. Genetik değişikliklerle karakterize yüksek dereceli menengiomlarda genellikle beyin invazyonu olmaz. Bir çalışmada, benign menengiomlarda, atipik menengiomlardakine benzer, kromozom 1p ve 14q delesyonu gösterilmiştir. Anaplastik menengiomlar DSÖ grade III olarak kabul edilir ve beyin invazyonu yapar yada yapmaz. Son yapılan çalışmalarda beyin invazyonunun histolojik dereceyi değilde erken nüksü kolaylaştıran bir parametre olarak değerlendirilmesinin uygun olacağı vurgulanmaktadır.

Ekstrakranial metastaz çok nadirdir, olursada 1/1000 oranında görülür ve genellikle anaplastik menengiomada izlenir. Nadir olarak benign menengiomalarda da cerrahi sonrası metastaz olabilir. En sık metastaz yeri akciğer, plevra, karaciğer, kemik ve böbrek olarak bildirilmektedir (7).

2.19. Tedavi

Nörolojik bulgu vermeyen, kitle etkisi yapmayacak kadar küçük tesadüfen tespit edilmiş menengiomas aralıklı görüntüleme yapılarak takip edilebilir. Bunların dışında; ilk tedavi seçeneği cerrahi olarak tümörün çıkartılmasıdır. Cerrahi tedavinin yeterliliği, nüksü etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle tümör dokusu ile etkilenmiş duranın ve kemik yapının tamamen eksizyonu hedeflenir. Anatomik lokalizasyon cerrahi rezeksiyon derecesini etkileyen en önemli parametredir.

Total eksizyonun zor olduğu yerlerde yerleşmiş tümörlerde nüks oranı artmaktadır. Nüksü belirleyen bir diğer parametre histomorfolojidir. Histolojik olarak benign menengiomaslarda 5 yılda % 3, 25 yılda % 21 nüks olduğu saptanırken, atipik menengiomaslarda 5 yılda % 38-50, malign menengiomaslarda 5 yılda % 78 rekürrens olduğu saptanmıştır (116). Nüksü belirlemede, beyin invazyonu ve mitoz oranının önemli olduğu vurgulanmaktadır. Daha önce nüks olasılığını artırdığı belirtilen hipervaskülarite, kemik invazyonu ve hemosiderin birikimi gibi histopatolojik parameterelerin son çalışmalarda prognostik bir önemi olmadığı görülmektedir (117). Tümör hücrelerinin Virchow – Robin aralığında görülmesi de prognozu olumsuz yönde etkilemektedir(118). Cerrahiye alternatif yada ek olarak radyoterapi uygulanabilir. Konvansiyonel radyoterapi; komplikasyon oranı nedeniyle tartışılmakta olup agresif seyirli malign menengiomaslarda uygulanmaktadır. Cerrahi olarak ulaşılması zor yerde olup total çıkarılamayan ve benign menengiomaslarda gamma knife tedavisi yapılabilir. Kemoterapi ve anti-hormon tedavilerin pratikte kullanımı yoktur.

2.20. Prognoz

Tümörün ilk operasyonda total çıkarılabilmesi çok önemlidir. Konveksite menengiomasları, spinal menengiomas büyük oranda total çıkarılabilirken, orbita, kafa tabanı yerleşimli olanlar, en plak menengiomasları total çıkarmak zor olabilir. Bir seride %20 gross total rezeksiyon yapılan benign menengioma olgularında 20 yıl içerisinde rekürrens görülmüş. Rekürrenste major klinik faktör rezeksiyon bölgesinden uzanım, tümör alanından doğma, invazyondan doğma , vital intrakranial yapılara yapışma ve cerrahın beceri ve deneyimidir. Diğer klinik faktörler genç yaş ve erkek cinsiyet, rekürrenste daha az güçlü prognostik faktörlerdir. Hepsisi birlikte yüksek dereceli hastalardaki rekürrens frekansının artışı kısmen açıklamaktadır.

Bazı histolojik varyantlar çok rekürrens gösterirler. Genel olarak grade (DSÖ grade I veya benign, DSÖ grade II veya atipik, DSÖ grade III veya anaplastik) rekürrensin tahmininde kullanışlı bir morfolojik göstergedir. Benign menengiomaslarda rekürrens oranı yaklaşık % 7-25, atipik menengiomaslarda % 29-52 ve anaplastik menengiomaslarda oran % 50-94' dır. Malign histopatolojik görünüm sağ kalım süresinin azalması ile ilişkilidir. Bir seride ortalama sağkalım 2 yılın altındadır. Basitçe yüksek proliferasyon indeksi agresif davranışla koreledir.

Menengiomaslarda diğer bir önemli prognostik kriter morfolojik atipinin varlığıdır. Beş yıllık takipte nüks etme şansı değişik seriler birleştirildiğinde benign menengiomaslar için %7-20, atipik menengiomaslar için %29-40 ve anaplastik menengiomaslar için % 50-78 olarak bildirilmektedir (119,90).

Bir araştırmasında radyolojik olarak BBT’ de kalsifikasyon yokluğu ile mitotik aktivite arasında ters korelasyon varlığı gösterilmiştir.

Cho KG ve ark (2003) yaptıkları çalışmada mitotik aktivite sayısı ile prognoz arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişler.

Menengiomlarda proliferasyon indeksinin saptanmasında bromodeoksiuridine (BrdU) ve Ki67/MIB-1 indeksi hesaplanması, DNA piloidi, S faz fraksiyonu sonuçları değerlendirilmiş ve bunlardan DNA piloidi, S faz fraksiyonu sonuçları çok anlamlı bulunmamış olup, buna karşın DNA flow-sitometri, BrdU ve Ki67/MIB-1 skorları belirli oranda örtüşme göstersedede daha güvenilir bulunmuştur (110,120).

Menengiomların, özellikle üretken çağdaki kadınlarda sık görülmesi seks hormonlarıyla ilişisinin araştırılmasına neden olmuştur. Menengiomlarda seks hormon reseptörlerinin saptanması yanı sıra bu reseptörlerle prognoz arasında bağlantı da gözden geçirilmiştir (121). Menengiomlarda strojen reseptörü genellikle negatif, buna karşın özellikle benign olanlarda PR pozitif bulunmuştur. PR yokluğu ve yüksek mitotik indeks, tümör derecesi gibi hastalığın sresinden bağımsız anlamlı faktörlerdir . Multivarite analizleri; PR yok ise, mitotik indeks 6’ nın üzerinde ve malign (DSÖ grade III) tümör;  faktörün etkileşiminin düşük sağkalımın anlamlı bir göstergesi olduğu sonucunu gösterir. Atipik ve anaplastik menengiomlarda PR yokluğu sıktır. PR negatif menengiomlar pozitiflere göre daha büyük olma eğilimindedirler. Histolojik ve klinik olarak benign menengiomalarda da PR ekspresyonu olmayabilir (7).

Son yıllarda prognostik bir gösterge olarak menengiomlara Katepsin D ekspresyonu üzerinde durulmaktadır. Castilla ve ark (2003) alışmasında benign menengiomların % 80 oranında Katepsin D salgıladıklarını, atipik ve malign menengiomlarda pozitiflik oranının düştüğü, Katepsin D ekspresyonu ile mitoz oranının ters bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca integrinlerin aşırı ekspresyonunun iyi, VEGF, katepsin B ve L, MMP(Matriks metalloproteaz)-2, MMP-9, MMP-11 (stromelysin-3), osteonektin, PDGF(platelet derived growth faktör), tenascin ve ets-1 transkripsiyon faktörünün aşırı ekspresyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır (25,39,48,52). Menengiom olguları akım sitometri, Ag-NOR (silver- stained nucleolar organizer region proteins) sayısı, telomeraz aktivitesi yönünden de araştırılmaktadır. Akım sitometri çalışmalarında bazı araştırmalarda agresif histoloji ve klinik gidiş ile uyumlu anplodi gösterilmiş, bazılarında ise gösterilememiştir. Menengiomlarda Ag-NOR düzeylerinin histopatolojik derecelere göre farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Telomeraz aktivitesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1.Gereç

2002- 2008 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda menengioma tanısı almış olan 82 olgu ve 2006- 2008 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda menengioma tanısı almış olan 17 olgunun preparatları arşivden çıkarıldı. Olguların tamamına ait H&E boyalı lamalar DSÖ 2007 sınıflaması ölçütlerine göre yeniden ışık mikroskopisi düzeyinde incelendi. Dizideki olgularda grade ile yaş, cins dağılımı, patolojik tür, lokalizasyon, mitoz, nekroz ve invazyon ilişkisi incelendi.

2.Yöntem

H&E boyalı kesitler patern, arşitektür kaybı, sellülarite, nükleol belirginliği, mitoz, metaplazi, nekroz, pleomorfizm, nükleus/stoplazma oranı, artmış küçük hücre topluluğu, beyin, kemik, dura invazyonu varlığı yönünden değerlendirildi. Tümörün histolojik alt tiplmesi DSÖ 2007 sınıflamasına göre yapıldı. Atipik menengioma tanısı; 10 BBA (0.16 mm²) 4-19 arasında mitoz ve/veya hipersellülarite, artmış nükleus/stoplazma oranı, hafif nükleer bozulması olan küçük hücreler, nükleol belirginliği, kesintisiz patern yada tabaka benzeri gelişim, spontan yada coğrafik nekroz odağı bulgularından üç yada fazlası bulunuyor ise verildi. Benign sitolojik parametreler ile birlikte, meningotelyal, fibroblastik, transisyonel, psammomatöz, anjiomatöz, sekretuar, mikrokistik, lenfosit zengin, metaplastik patterne sahip olgular DSÖ grade I menengioma olarak değerlendirildi. Normal araknoid hücrelere benzer seyrek buzlu cam görünümüne sahip oval nükleuslu uniform hücrelerden oluşan, arada seyrek girdapsı yapılar ve psammom cisimcikleri izlenen kollajen bir septa ile ayrılan lobüllerden oluşan patterne sahip tümörler meningotelyal, birbiriyle paralel ya da kesişen demetler tarzında fibroblast benzeri içi sekilli hücrelerden oluşan tümörler fibröz tip olarak kabul edildi. Transisyonel (mikst) menengioma patterni hem meningotelyal ve hem de fibröz menengioma özellikleri taşıyordu. Girdapsı yapılara eşlik eden transisyonel görünümde tümör hücreleri arasında bol miktarda psammom cisimcikleri bulunuyor ise psammomatöz pattern olarak değerlendirildi.

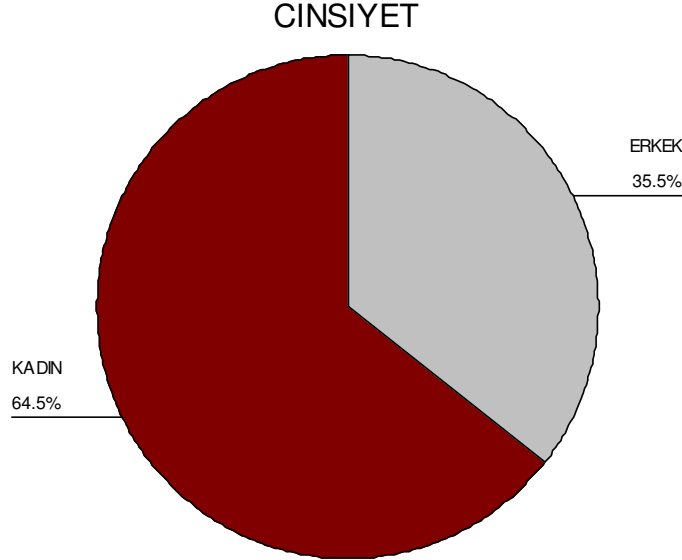
Mitozdan zengin alanlar x400 büyütme ile incelendi. Ardışık 10 ayrı sahada mitoz sayımı yapıldı. Mitotik figür 0-3 arasında ise grade I, 4-19 arasında ise grade II, eğer 20 ve üzeri ise grade III olarak kabul edildi. Farklı alanlardaki hücresel yoğunluk x 100 büyütme alanında dereceye bakılmaksızın hipersellülarite olup olmamasına göre değerlendirildi. Olgularda tüm kesitler taranarak beyin dokusu olup olmadığı saptandı. Tümör eğer komşu beyin parankim dokusuna infiltrasyon yapıyor ve tümör ile parankim arasında leptomeninks bulunmuyor ise invazyon olarak kabul edildi. Ayrıca kemik ve dura invazyonu yönünden de değerlendirme yapıldı.

4. BULGULAR

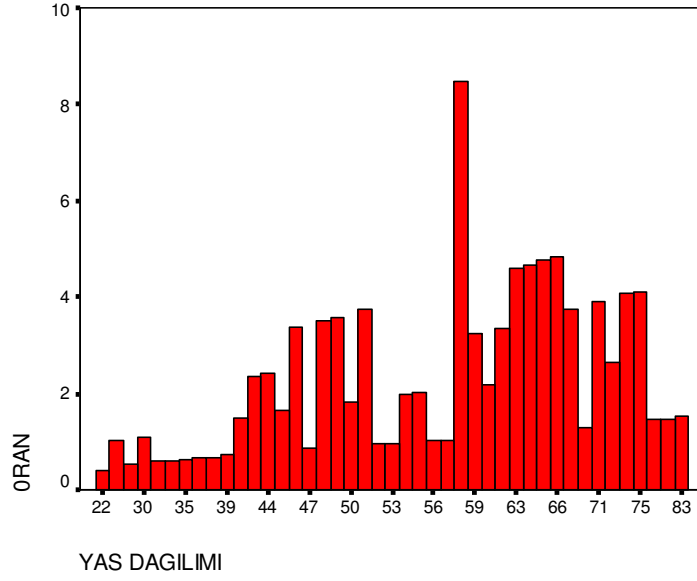
1.Yaş Cins Dağılımı

Dizideki 99 menengioma olgusunun %64,5' ü kadın,%35,5' u erkektir. Genel olarak kadınlarda 1.7 kat daha yüksek orandadır. Olguların en genci erkeklerde 22 yaşında, kadınlarda 28 yaşındadır. En yaşlısı erkeklerde 75, kadınlarda 83 yaşındadır. Dizideki hastaların yaş aralığı 22-83 arasında olup ortalama yaş tüm dizide 58,4' tür. Görülme sıklığı 6. dekatta en yüksektir.

Grafik 1:Kadın/erkek oranı



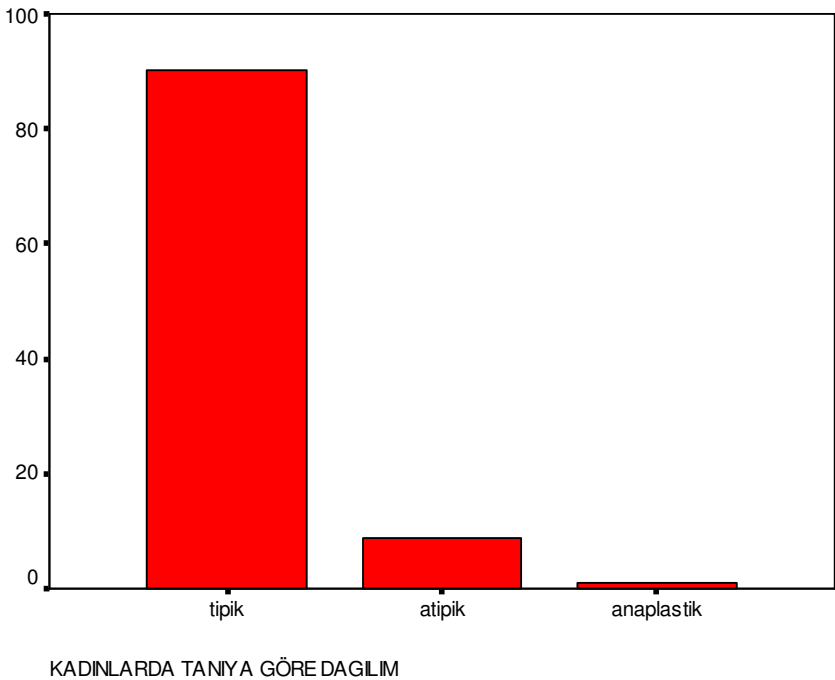
Grafik 2: Yaş dağılımı



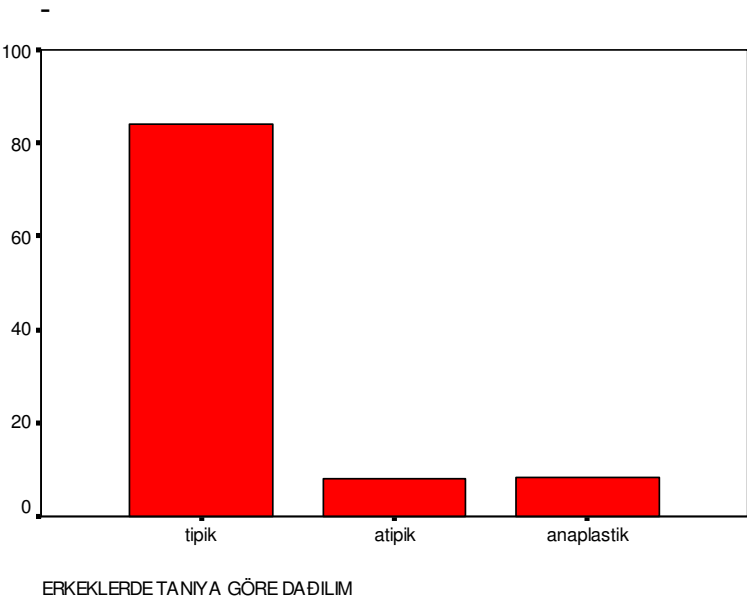
Menenjiomların %88' ini grade I menenjiomlar, %8,5' ini grade II, %3,5' ini grade III menenjiomlar oluşturur. Grade I menenjiomların % 66,1' i kadın, %33,9' u erkek, kadın erkek oranı yaklaşık olarak 2, grade II menenjiomların %67' si kadın, %33' ü erkek, kadın erkek oranı yaklaşık olarak 2 ve grade III menenjiomların %17' si kadın, %87' si erkek, erkek kadın oranı yaklaşık olarak 5' tir.

Kadınların %90,3' ü DSÖ grade I, %8,8' i DSÖ grade II, %0,9' u DSÖ grade III, erkeklerin %83,9' u DSÖ grade I, %7,2' si DSÖ grade II, %8,2' si DSÖ grade III sınıfına girer. Grade I ve grade II menenjiomlarda kadın baskınlığı, grade III menenjiomlarda erkek baskınlığı vardır.

Grafik 3: Kadınlarda tanıya göre dağılım



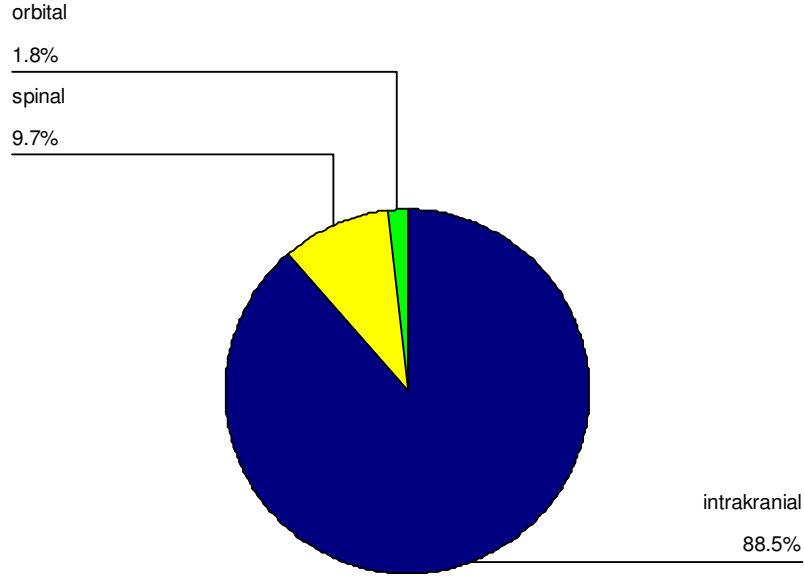
Grafik 4: Erkeklerde tanıya göre dağılım



2. Lokalizasyon

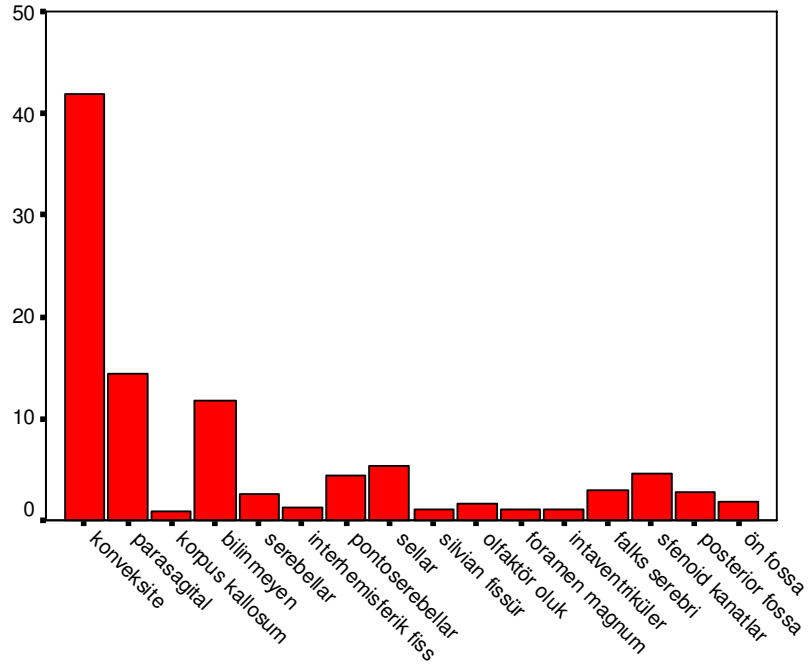
Yerleşim yerine göre olguların %88,5' i intrakranial, %9,7' si spinal ve %1,8' i orbital yerleşimlidir.

Grafik 5: Yerleşim yerlerine göre dağılım



İntrakraniallerin %37,2' si konveksite, %12,7' si parasagittal bölge, %4,1' i sfenoid kanat, %2,5' i posterior fossa, %4' ü pontoserebellar köşe, %2,7' si falks serebri, %1,7' si ön fossa, %0,9' u korpus kallosum, %2,2' si serebellum, %0,9' u silvian fissür, %1,5' i olfaktör oluk, %1'i intraventriküler bölge ve %10,4' ü lokalizasyonu bilinmeyen ancak intrakranial yerleşimlidir. Spinal menenjiomların tamamı torakal bölge yerleşimlidir.

Grafik 6: İntrakranial yerleşimlilerin lokalizasyonları

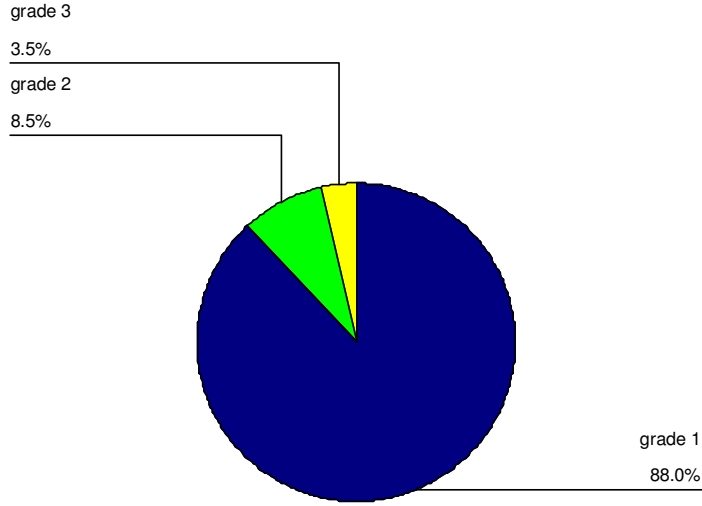


İntrakranial yerleşimlilerin %83,6' sı tipik, %12,3' ü atipik ve %4,1' i anaplastik, spinal yerleşimlilerin %100' ü tipik ve orbital yerleşimlilerin %50' si tipik, %50' si anaplastiktir

3. Histopatoloji

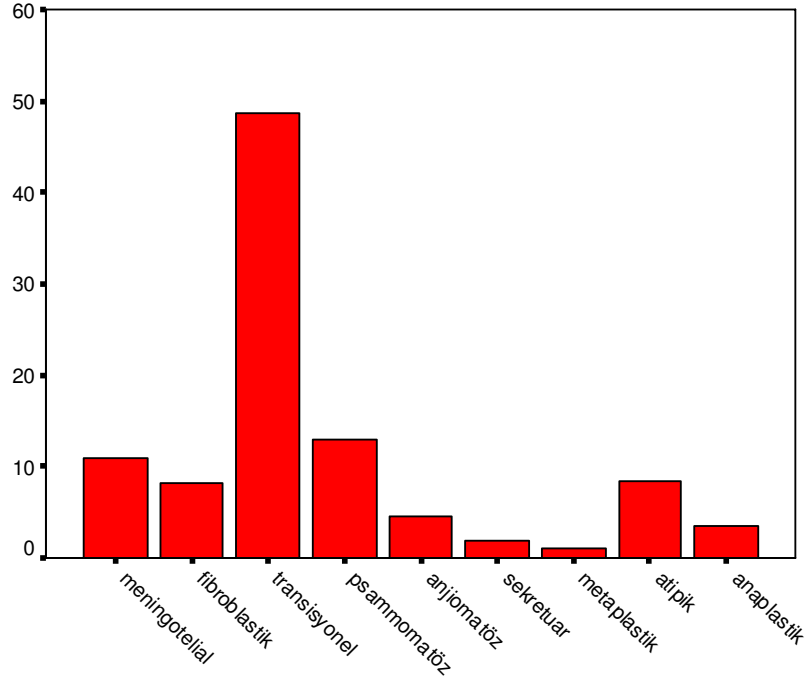
Olgularımızın histopatolojik olarak sınıflandırılmasında %88' i DSÖ grade I, %8,5' i DSÖ grade II ve %3,5' i DSÖ grade III' tür.

Grafik 7:Tümörlerin gradelerine göre dağılımı



Bu dizide DSÖ grade I (benign) menengiömlar baskındır. Bunların %48,6' sı transisyonel (şekil 2,3), %13' ü psammamatöz (şekil 4), %10,8'i meningotelial (şekil 5), %8,2'si fibroblastik (şekil 6), %4,5' i anjiomatöz, %1,9' u sekretuar (şekil 8) ve %1' i metaplastik menengiömdür (şekil 9) . DSÖ grade II de sadece atipik menengiömlar ve DSÖ grade III de anaplastik menengiömlar izlenmiş olup daha nadir rastlanan berrak hücreli, kordoid, papiller ve rabdoid menengiömlar tipleri serimizde izlenmemiştir. Ayrıca menengiömların %12,7' sinde lipoid metaplazi (şekil 10), %4,2'sinde ksantomatöz metaplazi (şekil 11), %2' sinde osteoid metaplazi (şekil 12), %0,5' inde miksoid metaplazi izlenmiştir.

Grafik 8: Tümörlerin tipine göre dağılım



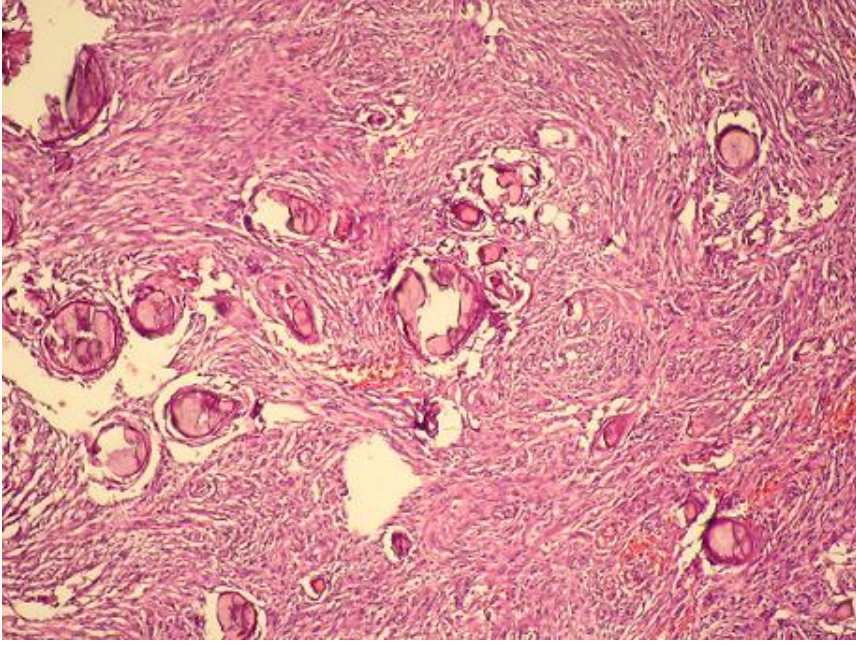
4. Sitoloji

Mitoz değerlendirmesi 1-3, 4-19 ve 20 ve üzeri (10 BBA) olarak yapıldı. Tipik menengioma'nın %78' inde mitoz yok, %22' sinde 1-3 mitoz, atipik menengioma'nın %5,8' inde 0 mitoz, %32,9' unda 1-3 mitoz, %61,3' ünde 4-19 mitoz, anaplastik menengioma'nın %25,7' sinde 4-19 mitoz ve %74,3' ünde 20 ve üzeri mitoz izlenmiştir (şekil 13).

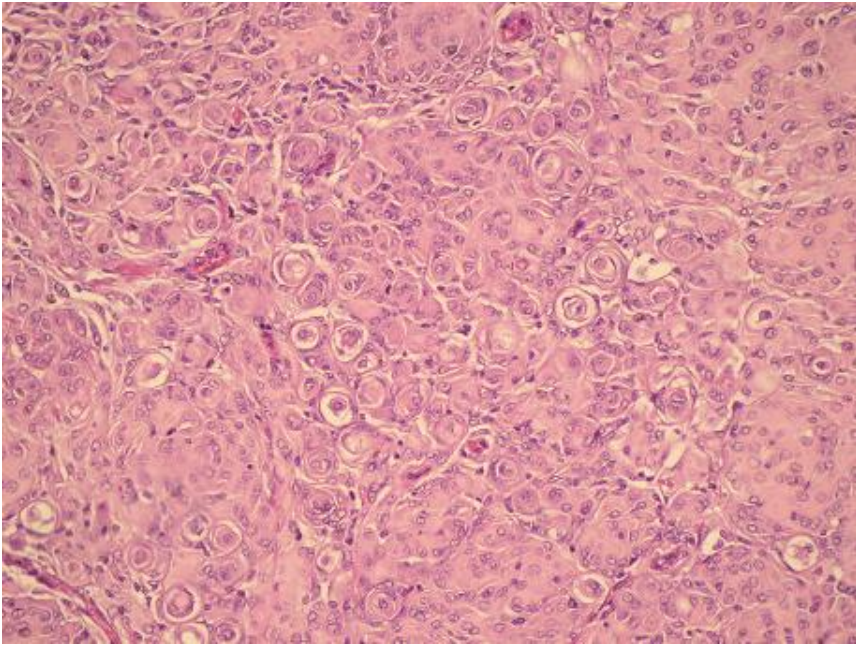
Nekroz tipik menengioma'nın %3,4' ünde var, % 96,6' sında yok, atipik menengioma'nın %14' ünde var, %86' sında yok, anaplastik menengioma'nın %74' ünde var, %26' sında izlenmedi. Nekroz ile derece arasında korelasyon olduğunu görüyoruz.

Beyin invazyonu (şekil 14), tipik menengioma'nın %3,4' ünde, atipik menengioma'nın %32,9' unda görülmüştür ve anaplastik menengioma'da beyin invazyonuna rastlanmamıştır. Beyin invazyonu ve tümör grade'i arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

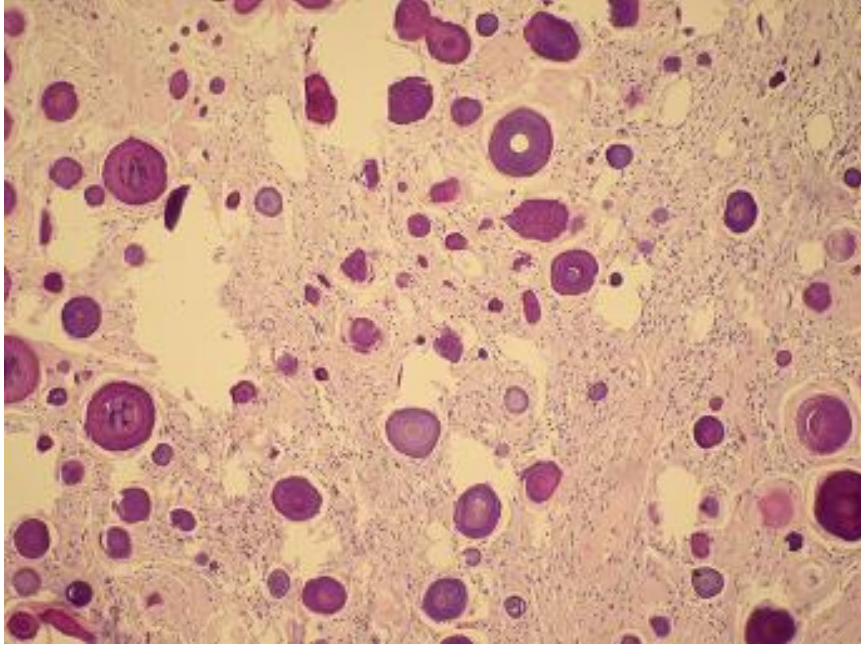
Şekil 2: Transisyonel menenjiom



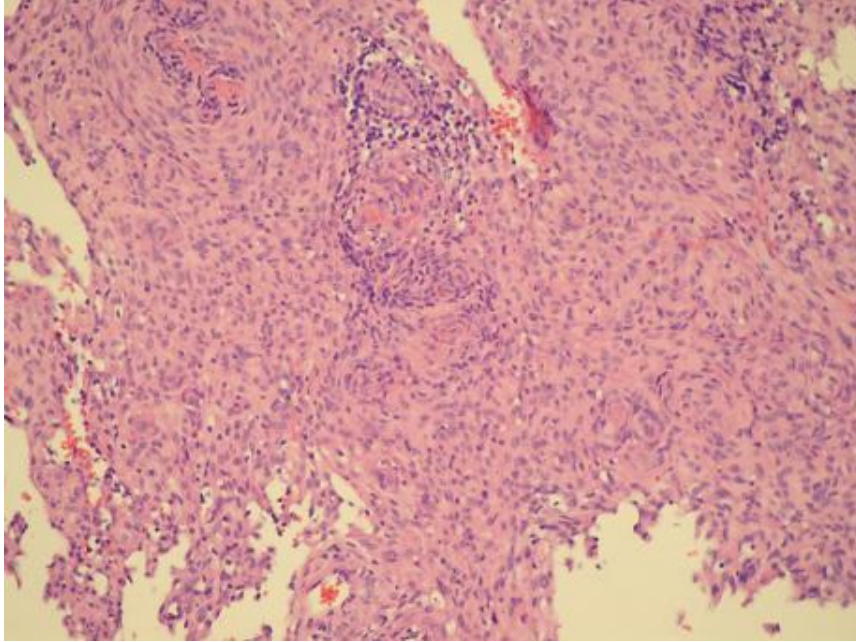
Şekil 3: Transisyonel menenjiom ve whorl yapıları



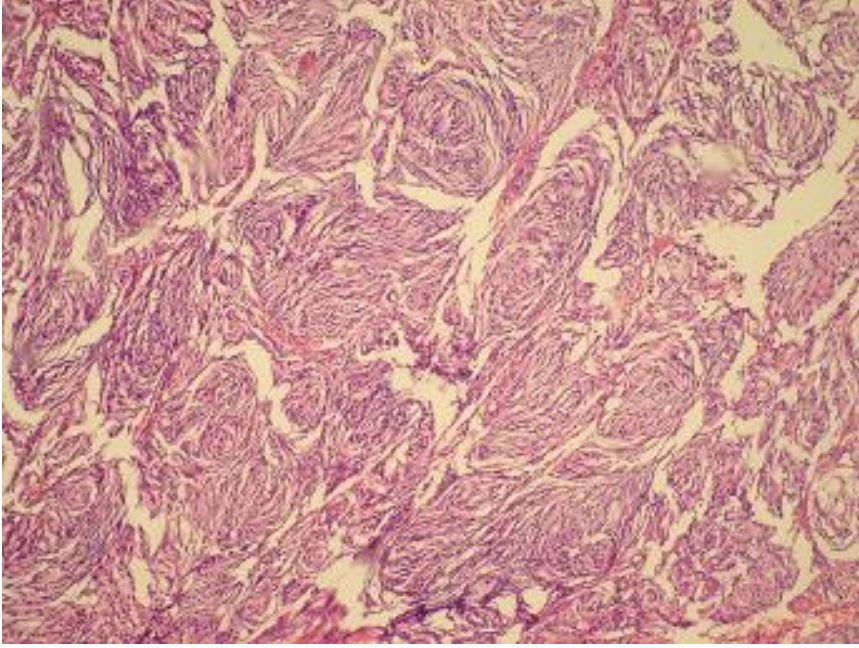
Şekil 4: Psammomatöz menenjiom, psammom bodyler



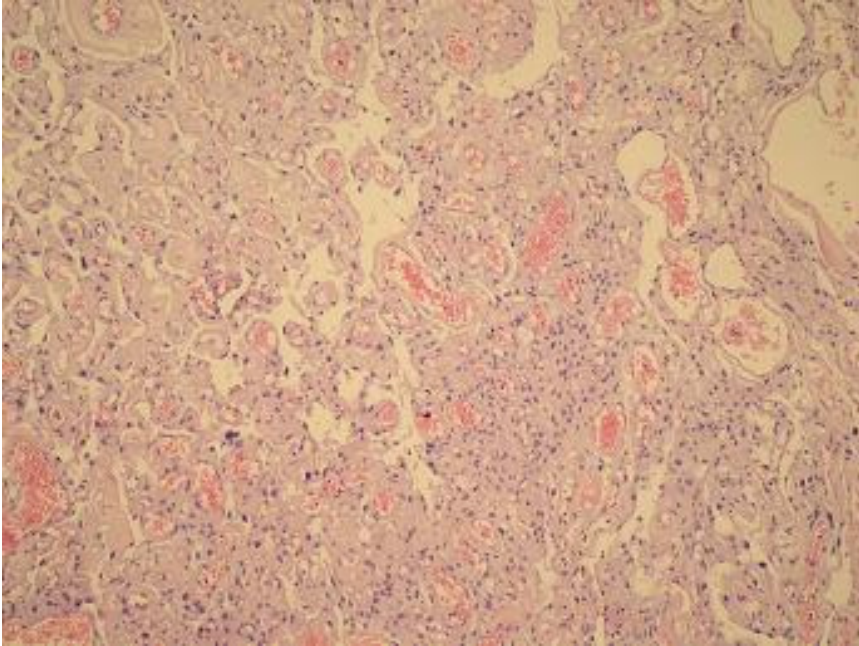
Şekil 5: Meningotelial menenjiom



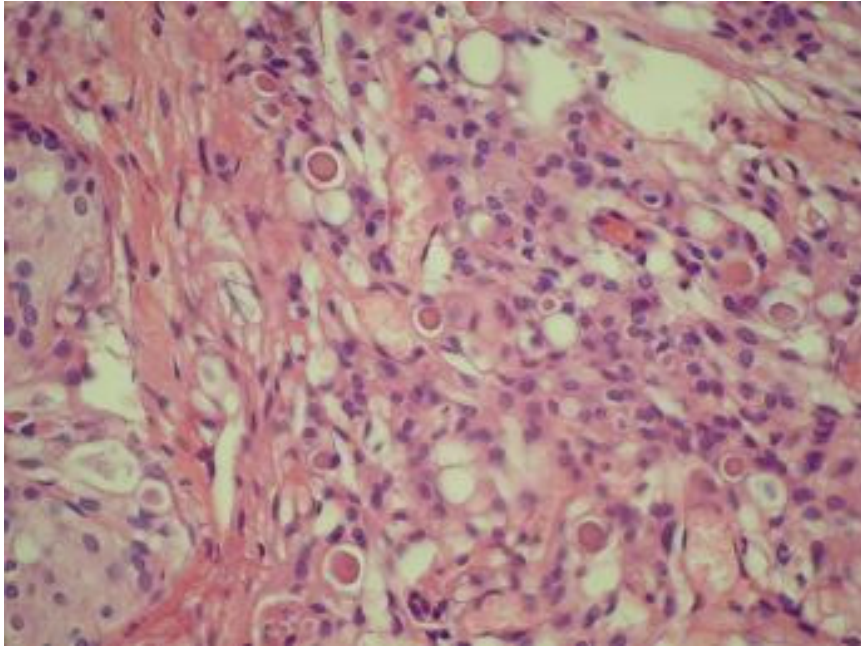
Şekil 6: Fibröz menenjiom



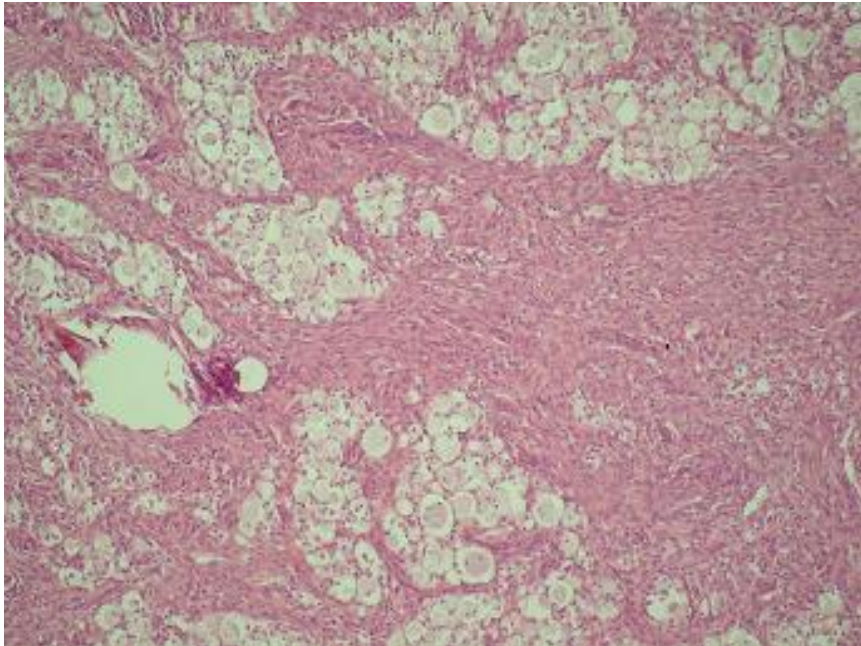
Şekil 7: Anjiomatöz menenjiom



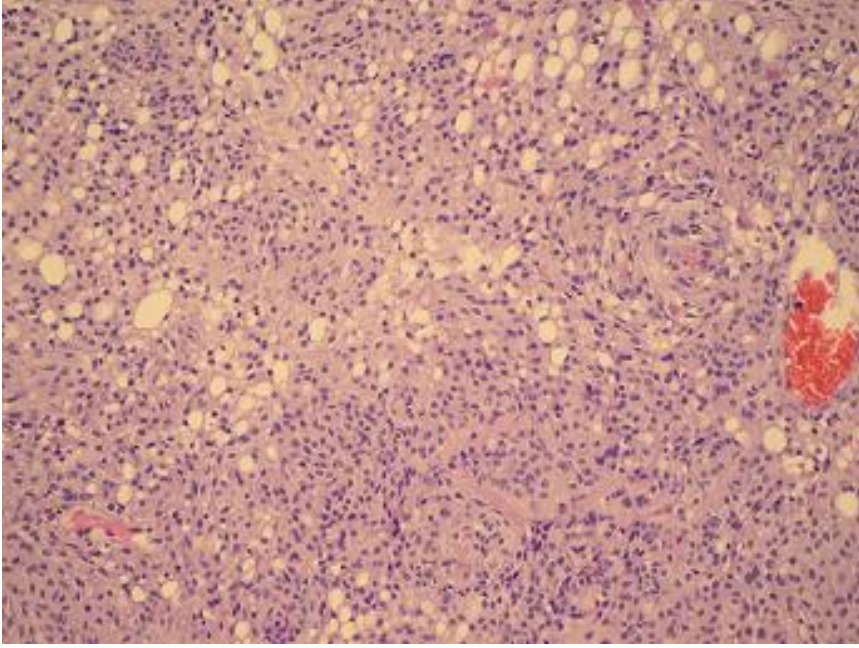
Şekil 8: Sekretuar menenjiom



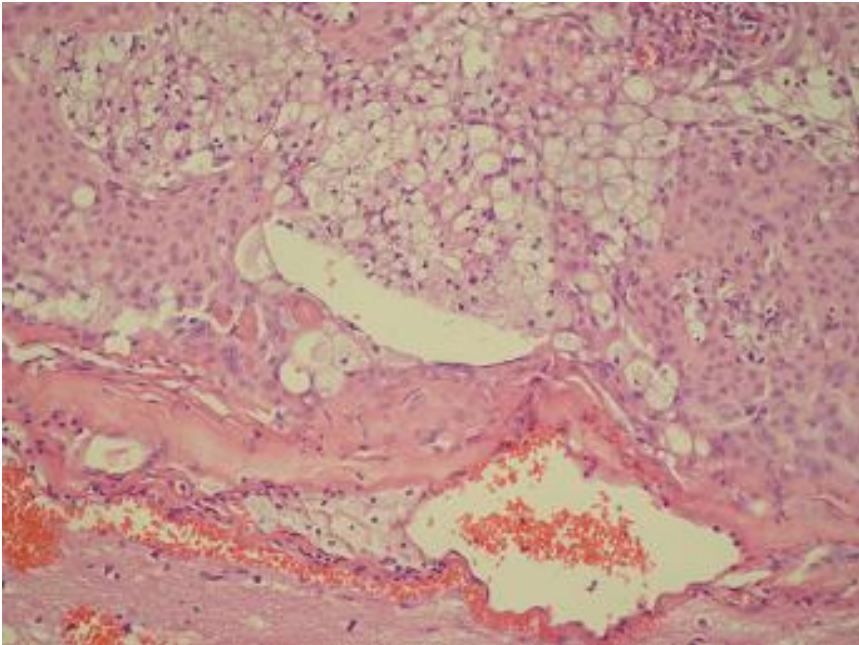
Şekil 9: Metaplastik menenjiom



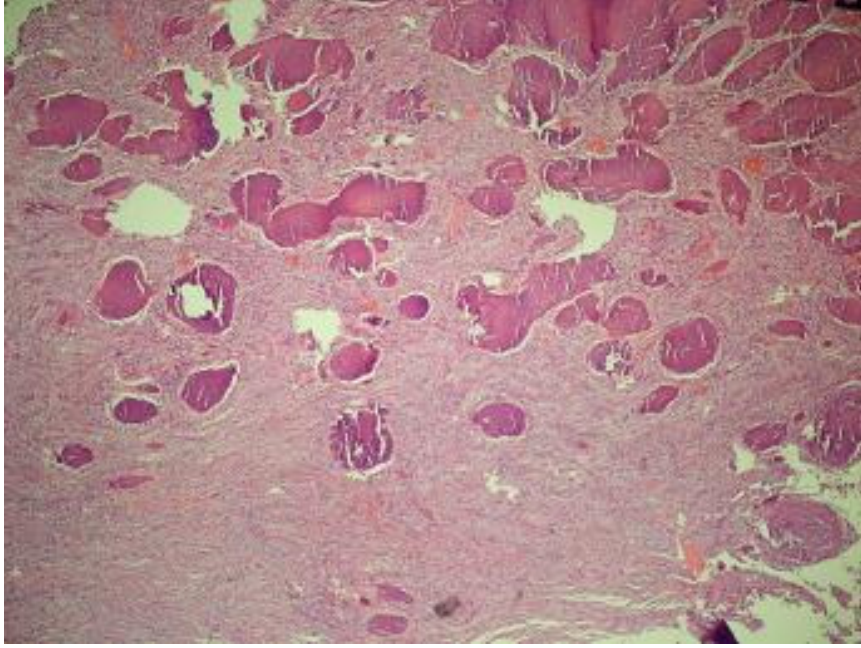
Şekil 10: Lipoid metaplazi



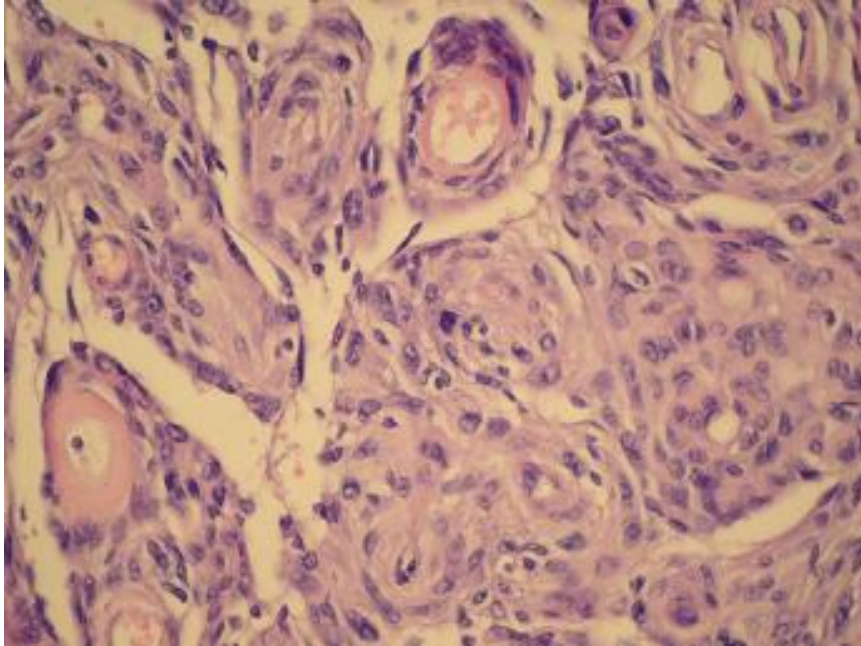
Şekil 11: Ksantomatöz metaplazi



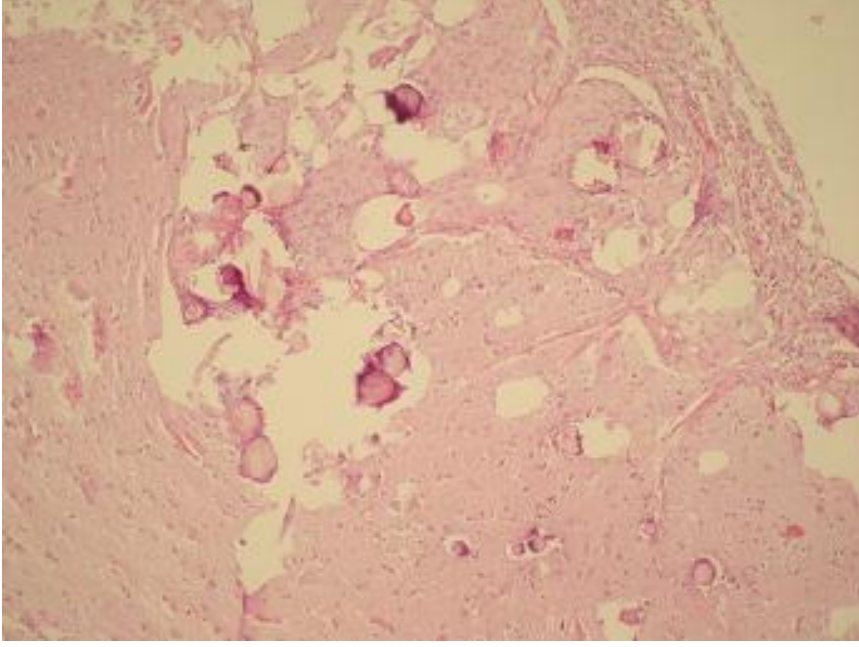
Şekil 12: Osteoid metaplazi



Şekil 13: Mitoz



Şekil 14: Beyin invazyonu



5. TARTIŞMA

Menengiomer tüm primer beyin tümörlerinin % 15-20' sini ve spinal tümörlerin %15-25'ini oluşturur. Erişkin populasasyonda kadınlarda daha sık grlmesine rağmen, literatürde çocukluk döneminde her iki cinsde eşit oranda ve hatta erkeklerde biraz daha sık rastlandığı şeklinde farklı değerler bildirilmektedir (12). Kendi olgularımızda da kadınlarda %64,5 oranında saptandı. Genel olarak kadınlarda erkeklerden 1,5-3 kat daha yüksek oranda görülürler (3,4,10,11,12,16,24). Dizimizde de buna uygun olarak kadınlarda 1.7 kat daha sıktır. Menengiomerin kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesi, büyümesinin gebelikte ve menstruasyonun luteal fazında artması birlikte düşünüldüğünde tümör etyolojisinde ve büyümesinde sex hormonlarının rolü olduğunu akla getirir. Bir çok menengiomer olgusu üzerinde; progesteron reseptörleri, östrojen reseptörleri, non –steroid hormon reseptörleri, growth hormon, somatostatin ve dopamin reseptörleri çalışılmıştır. Özellikle benign menengiomerlarda 2/3 oranında PR pozitifliği gözlenmiş ve bu reseptörlerle prognoz arasında bağlantı da gözden geirilmıştir. PR çok olan olgularda prognozun daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (33,34,40). Bununla birlikte menengiomer etyolojisinde ilişkisi kanıtlanan risk faktörleri; radyasyona maruziyet ve genetik faktörlerdir. Menengiomer oluşumunda olası risk faktörleri; sex hormanları, kafa travması, kronik subdural hematoma, uzun süren menenjit, kronik yabancı cisim uyarıdır. Bu risk faktörleri tam olarak kanıtlanmasada üzerinde durulan konulardır.

Menengiomerin, ocukluk çağında primer intrakranial tümörler arasında görülme insidansı yaklaşık %0,4-6' dır, dizimizde ocuk olgu izlenmemiştir (10-18).

Menengiomerlar 5. 6. ve 7. dekatta pik yaparlar. Çalışmamızda yer alan 99 menengiomer olgusunun yaş aralığı 22-83 yaşlar arasında olup ortalama yaş 58,4' tür. Dizimizdeki olgular en çok 6. dekattadır. Bu bulgular literatürlerle uyumludur (11,13,24,90).

Yerleşim yerine göre olguların %88,5' i intrakranial, %9,7' si spinal ve %1,8' i orbital yerleşimlidir. Spinal menengiomerların tümü torakal yerleşimliydi. Intrakranial menengiomerların en sık yerleşim yeri %37,2' si konveksite, %12,7' si parasagittal bölgedir. Genel olarak değişik dizilerde en sık yerleşim yeri konveksite ve parasagittal bölge olarak rapor edilmiştir. Bulgularımız literatürdeki kaynaklarla uyumludur (6,24).

Spinal yerleşimli menengiomerlar, tüm spinal tümörlerin %14-25' ini oluşturur. Menengiomerlarda spinal yerleşimin sıklığı ise %1,2-12 gibi değişen oranlardadır. Sıklıkla torakal bölgede yerleşirler. Dizimizde de menengiomerların % 9,7' si spinal ve bu olguların tamamı torakal yerleşimlidir.

Menengiomerların makroskopik incelenmesinde, kesit yüzünde kanama, kalsifikasyon, kist gibi çeşitli dejeneratif bulgular görülebilir.

Mikroskopik incelemede olgularımızın %88' i DSÖ 2007 sınıflamasına göre literatürlerle uyumlu olarak DSÖ grade I' dir. % 8,5' i DSÖ grade II ve %3,5' i DSÖ grade III' tür. DSÖ grade I ve II' de kadın baskınlığı, DSÖ grade III' te erkek baskınlığı izlenmiştir.

Menengiömlar geniş histopatolojik dağılım gösterir. Genel olarak en sık meningotelial, transisyönel, fibroblastik ve psammomatöz türler görülür. Bizim çalışmamızda da transisyönel %48,6, psammomatöz %13, meningotelial tip %10,8 ve fibroblastik %8,2 oranında izlenmiştir. Bulgularımız literatürle uyumludur (7,11,24,84,90). Dizimizde atipik ve anaplastik menengiöml türlerinin oranı %12 olarak izlenmiştir. Literatürlerle karşılaştırıldığında oranın yüksek olduğunu görüyoruz (11,22,24,68,90,94,99). Ayrıca nadir görülen türler olan clear cell, rabdoid, papiller ve kordoid menengiöml türleri olgularımız arasında izlenmedi. Olgularımızın sitolojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan mitotik indeks, nekroz varlığı ile tümör derecesi arasında anlamlı korelasyon olduğu izlenmiştir. Tümör derecesi arttıkça mitotik indeks ve nekroz görülme oranı istatistiksel olarak artış göstermektedir. DSÖ 2000 sınıflamasında, menengiömların derecelemesinde daha önceki yıllarda bir kriter olarak kullanılan beyin invazyonu kriter olmaktan çıkarılmıştır. Çalışmamızda beyin invazyonu ile tümör derecesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Bu bulguda beyin invazyonunun derecelendirmede bir kriter olarak kullanılmamasının uygun olacağını göstermektedir. Ayrıca beyin invazyonu DSÖ 2007 sınıflamasında sadece grade II menengiömlarda rekurrensin artacağını ve hasta surveyinin azalacağını bağımsız histopatolojik bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Menengiömların diğer tümörlerden ayırıcı tanısında immünohistokimya ve elektron mikroskopi yöntemleri yararlı olur. İmmünohistokimyasal olarak sık kullanılan EMA, vimentin, S-100, CEA, sitokeratin, MIB-1, Ki-67 indeksi yanı sıra objektif mitoz değerlendirmesi için kullanılabilecek yeni bir metod olan PHH3 önümüzdeki yıllarda kullanıma girebilecek gelecek vaat eden bir yöntemdir. Menengiömların, literatürde meme kanseri, glioma, hipofiz adenomu, oligodendrogliom, glioblastom ve astrositom ile birlikteliği bildirilmiştir. Bizim olgularımızda böyle bir birliktelik izlenmedi.

Menengiömların yineleme riski, özellikle kısıtlı cerrahi rezeksiyon ve artan tümör histolojik derecesi ile ilişkilidir. Beş yıllık takipte nüks etme şansı değişik seriler birleştirildiğinde benign menengiömlar için %7-20, atipik menengiömlar için %29-40 ve anaplastik menengiömlar için % 50-78 olarak bildirilmektedir (8,14,15). Dizimizdeki olgular yeterli süre takip edilemediği için nüks oranı değerlendirilemedi.

Bazı menengiöml alt tipleri histopatolojik olarak benign olmalarına rağmen agresif karakter gösterebilmektedirler. Bu yüzden menengiömların biyolojik davranışlarını tahmin etmek her zaman mümkün olmaz. Prognozu değerlendirmek için bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazılarında mitotik aktivite sayısı ile prognoz arasında pozitif korelasyon, tümör boyutu, atipi ve anaplazi varlığı ile PR kaybı arasında pozitif korelasyon, benign menengiömlarda Katepsin D ekspresyonu artışı, ayrıca integrinlerin aşırı ekspresyonun iyi, VEGF, katepsin B ve L, MMP-2, MMP-9, MMP-11 (stromelysin-3), osteonektin, PDGF, tenascin ve ets-1 transkripsiyon faktörünün aşırı ekspresyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır (25,32,48,52).

6. SONUÇ

Çalışmamızda, 2002- 2008 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında ve 2006- 2008 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan toplam 99 menenjiom olgusunun, DSÖ 2007 sınıflamasına göre yeni bilgiler ışığında, histopatolojik özelliklerini ve 6 atipi kriterini (artmış hücresel yoğunluk (hipersellülerite), artmış nükleus/sitoplazma oranı, hafif nükleer bozulması olan küçük hücreler, nükleol belirginliği, kesintisiz pattern ya da tabaka benzeri gelişim, spontan ya da coğrafik nekroz odağı) ölçü alarak derecelendirmesini tekrar gözden geçirdik. Klinik ve histopatolojik bulgularımız literatürle uyumlu olarak bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Williams P.L, Warnick R, Dyson M, Bannister L. Gray's anatomy , ed 37, Churchill Livingstone, London and Newyork , 1989, pp 178-179, 1086-1092
2. Longstrath, W.T. Leslie K, Dennis Ph. D, Valeria M.G, Mark T. D, et al. Cancer. Epidemiology of intracranial meningioma, 1993, 72:639-648
3. Al-Rodlan N, Laws E. Neurosurgery. Meningioma; A historical study of the tumor and its surgical management, 1990, 26(5):832-47
4. Wilkins R.H, Rengachary S.S. Meningiomas neurosurgery vol 1b ed 2 , Mc Graw-Hill Book c.o Newyork, 1996, pp 833-958
5. Cushing H. Brain. The meningiomas(Dural Endotheliomas): Their source and favoured seats of origin, 1922, 45: 282-316
6. Cushing H, Eisenhardt L. IL : Charles C. Thomas. Meningiomas, Their classification, regional behavior, life history and result spriqfield , 1938, p 71
7. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A. Meningiomas.In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Caveness WK, eds. WHO classification of tumors of the central nervous system.(4th ed). Lyon: IARC 164-172, 2007
8. Nasher HC, Grote W, Lohr E, Gerhardt L. Neuroradiology. Multiple meningiomas. Clinical and computer tomographic observations, 1981, 21:259-63
9. Spallone A, Neroni M, Giuffre R. Surg Neurol. Multiple skull base meningioma: case report , 1999, 51:274-80
10. Fuchs HE, Tomita T. Pediatric surgery. 4th ed. Philadelphia:WB. Saunders , In:McLone DG. Ed. İn chief. Neurocutaneous syndromes and meningiomas of childhood, 2001, 771-74
11. Karabağı P, Güçlüer B, G. Erdinçler, N. Aksoy, A. Barlas. Tr Ekopatol Derg 172 meningiom olgusunun histopatolojik özellikleri , 2004, 10(1-2):13-19
12. Demirtas E, Ersahin Y, Yılmaz F et al. Pathol Res Pract. Intracranial meningeal tumours in childhood: a clinicopathologic study including MIB-1 immunohistochemistry, 2000, 196(3):151-8
13. Bondy M, Ligon BL. J Neurooncol. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. , 1996, 29(3):197-205
14. Tufan K, Dogulu F, Kurt G, Emmez H, Ceviker N, et al. Pediatric Neurosurg. Intracranial meningiomas of childhood and adolescence, 2005, 41(1):1-7
15. Perry A, Dehner LP. Brain Pathol. Meningeal tumors of childhood and infancy. An update and literature review, 2003, 13:386-408
16. Benesh M, Kleinert R, Spork E, Eder HG, Urban C. Journal of Clinical Oncology. Diagnosis in oncology, pediatric tumors.case 2.Anaplastic meningioma in a 3 ½-year-old girl , 2001, 19(1):274-76
17. Canda MŞ, Canda T, Kirişoğlu Ü. Tr Ekopatol Derg. Çocukluk çağı merkez sinir dizgesi tümörleri, 1996, 2(1-2):1-4
18. Kohama I, Sohma T, Nunomura K, Igarashi K, Ishikawa A. Neurol Med Chir. Intraparenchymal meningioma in an infant;case report, 1996, 36:598-601
19. Erdinçler P, Lena G, Sarıoğlu AÇ, Kудay C, Choux M. Surg Neurol. Intracranial meningiomas in children:review of 29 cases, 1998, 49:136-41
20. Çakabay M, Dinç C, İplikcioğlu AC, Özcan D. J Neurol Sci.(Turk),Cystic meningioma:case report, 2004, 21(4):331-35
21. Moradi A, Semnani V, Djam H, Tajodini A, Zali AR, et al. J Clin Neurosci. Pathodiagnostic parameters for meningioma grading, 2008, 15(12):1370-5
22. Açıklan MF, Paşaoğlu Ö, Vural M, Özer A. Türkiye Ekopatoloji Dergisi. Chordoid meningioma: A case report and review of the literature, 2004, 10(1-2):21-26
23. Canda MŞ, Kurtoğlu B, Sağol Ö, Pabuçuoğlu HU, Acar DÜ. Türkiye Ekopatoloji Dergisi. Histopatoloji of "Clear Cell Meningiomas" , 1998, 4(1-2):38-41
24. Canda MŞ. Türk Patoloji Dergisi. Menengiömların patolojisi;(Yeni yöntemle 58 olgunun histopatolojik olarak sınıflandırılması ve gradelendirilmesi), 1995, 11(2): 272-277
25. Burger P, Scheithauer BW, Vogel S. Churchill Livingstone Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings. 4th ed., USA, 2002 , 49-71,

26. Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A, Kepes JJ. Meningiomas. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, IARC Pres, 2000, 176–89
27. Jill S. Barnholtz- Sloan, PH.D.,¹ and Carol Kruchko, B.A. . Neurosurg Focus. Meningiomas: causes and risk factors , 2007, 23 (4): E2
28. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ. J Neurosurg. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytokinetic, and cytogenetic characteristics , 2004, 100:1002–1013
29. Baser ME, R Evans DG, Gutmann DH. Curr Opin Neurol. Neurofibromatosis 2, 2003, 16:27–33
30. Bluhm EC, Zahm SH, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, et al. Am J Epidemiol. Personal hair dye use and risks of glioma, meningioma, and acoustic neuroma among adults, 2007, 165: 63–71
31. Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, et al. Int J Cancer History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults , 2002, 99:252–259
32. Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD Jr, et al. Neurology. Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study, 2005, 64:1189–1195
33. Claus EB, Black PM, Bondy ML, Calvocoressi L, Schildkraut JM, et al. Cancer. Exogenous hormones use and meningioma risk: What do we tell our patients, 2007, 110:471–476
34. Custer B, Longstreth WT Jr, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. BMC Cancer Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study, 2006, 6:152
35. De Roos AJ, Rothman N, Inskip PD, Linet MS, Shapiro WR, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev Genetic polymorphisms in GSTM1, -P1, -T1, and CYP2E1 and the risk of adult brain tumors, 2003, 12:14–22
36. Elexpuru-Camiruaga J, Buxton N, Kandula V, Dias PS, Campbell D, et al. Cancer Res . Susceptibility to astrocytoma and meningioma: influence of allelism at glutathione S-transferase (GSTT1 and GSTM1) and cytochrome P-450 (CYP2D6) loci, 1995, 55: 4237–4239
37. Grayson JK. Am J Epidemiol. Radiation exposure, socioeconomic status, and brain tumor risk in the US Air Force: a nested case-control study , 1996, 143:480–486
38. Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Int J Radiat Biol. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumors , 2002, 78:931–936
39. Inskip PD, Mellemkjaer L, Gridley G, Olsen JH. Cancer Causes Control. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark), 1998, 9:109–116
40. Lambe M, Coogan P, Baron J. Int J Cancer. Reproductive factors and the risk of brain tumors: a population-based study in Sweden, 1997, 72:389–393
41. Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. . Am J Epidemiol. Long-term mobile phone use and brain tumor risk , 2005, 161:526–535
42. Mills PK, Preston-Martin S, Annegers JF, Beeson WL, Phillips RL, et al. Neuroepidemiology, Risk factors for tumors of the brain and cranial meninges in Seventh-Day Adventists, 1989, 8: 266–275
43. Phillips LE, Longstreth WT Jr, Koepsell T, Custer BS, Kukull WA et al. Neuroepidemiology Active and passive cigarette smoking and risk of intracranial meningioma , 2005, 24:117–122
44. Preston-Martin S, Yu MC, Henderson BE, Roberts C. J Natl CancerInst. Risk factorsfor meningiomas in men in Los Angeles County , 1983, 70:863–866
45. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, et al. J Natl Cancer Inst. Tumors of the nervous system and pituitary gland associate with atomic bomb radiation exposure, 2002, 94:1555–1563
46. Rodvall Y, Ahlbom A, Pershagen G, Nylander M, Spännare B. Oral Oncol. Dental radiography after age 25 years, amalgam fillings and tumors of the central nervous system, 1998, 34:265–269
47. Ron E, Modan B, Boice JD Jr, Alfandary E, Stovall M, et al. N Engl J Med. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood, 1988, 319:1033–1039
48. Ron E, Preston DL, Mabuchi K, Thompson DE, Soda M. Radiat Res. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality, 1994, S98– S112
49. Rubinstein AB, Shalit MN, Cohen ML, Zandbank U, Reichenthal E. J Neurosurg. Radiation-induced cerebral meningioma: a recognizable entity , 1984, 61:966–971
50. Sadamori N, Shibata S, Mine M, Miyazaki H, Miyake H, et al. Int J Cancer . Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic- bomb survivors, 1996, 67:318–322
51. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, et al. Radiat Res. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis, 2005, 163:424–432
52. Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, Niehoff D, Wahrendorf J, et al. Int J Cancer. Role of medical history in brain tumor development. Results from the international adult brain tumor study, 1999, 82:155–160

53. Louis DN, von Deimling A. Brain Pathol. Hereditary tumor syndromes of the nervous system: overview and rare syndromes, 1995, 5(2):145-51
54. Asgharian B, Chen YJ, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, et al. Clin Cancer Res. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1, 2004, 10(3):869-80
55. Honies D.e, Fraderickson R.g. The meninges. In Al-Mefty O (ed) Meningiomas. Newyork Raven press, , 1991, pp 9-25
56. Rachlin J.r, Rosenblum M.L. Newyork Raven. Etiology and biology of meningiomas. In Al- Mefty O (ed); Meningiomas , 1991, pp 27-35
57. Al-Mefty O, Origiten T.C. Principle of neurosurgery. Rengachary, R. Wilkins (ed) Wolfe publishing. Meningiomas in S, 1994, pp 28.2-28,14
58. Erongun H.Z. Nöroşirürji ders kitabı.1997, s 96-107
59. Spektor S, Valarezo J, Fliss DM, Gil Z, Cohen J, et al. Neurosurgery. Olfactory groove meningiomas from neurosurgical and ear, nose, and throat perspectives: approaches techniques and outcomes, 2005, ONS-268–ONS-280
60. Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. 3rd ed. Lakeland, Florida: Greenberg graphics . 1994, p.620-23
61. Benedetto N, Perrini P, Scollato A, Buccoliero AM, Di Lorenzo N. Acta Neurochir (Wien). Intracranial meningioma containing metastatic colon carcinoma , 2007, 149(8):799-803
62. Anegawa Shigetaka, Hayashi Takashi, Torigoe Ryuichiro, Furukawa Yoshihiko. J Neurosurgery. Diffuse calvarial meningioma, 1999 , 90:970-973
63. Hodges FJ, Taveras JM, Ferucci JT. Meningioma, Diagnosis-imaging intervention. Vol 3: Neuroradiology and Radiology of the head and neck . Philadelphia: JB Lippincott, 1989, 1234-1245
64. Ozonoff MB, Burrows EH. Radiology of skull and brain the skull. Intracranial calcification. In: Newton TH, Potts DG, eds., vol 1, book 2. St Louis: CV Mosby, 1971, 823-873
65. Osborn AG. Diagnostic Neuroradiology (ed) Mosby- Year Book, ch, 1994, 14, pp: 579-625
66. Taveras JM, Wood EH. Diagnostic Neuroradiology. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976
67. Murtagh R and Linden C. Clin North American Neurosurgery. Neuroimaging of intracranial meningiomas, 1984, 5:217-219
68. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Neuroradiology. Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas, 2003, 45: 129–136
69. Shiino A, Nakasu S, Matsuda M, et al. Neurosurg J. Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy, 1999, 91: 928–934
70. Harting I, Hartmann M, Bonsanto MM, et al. Neuroradiology. Characterization of necrotic meningioma using diffusion MRI, perfusion MRI, and MR spectroscopy: Case report and review of the literature, 2004, 46: 189–193
71. Galanaud D, Nicoli F, Le Fur Y, et al. Ann Med Interne. Contribution of magnetic resonance spectrometry to the diagnosis of intracranial tumors, 2002, 153: 491–498
72. Kamada K, Houkin K, Iwasaki Y, et al. Neurol Med Chir. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic changes of human brain edema, 1994, 34: 676–681
73. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Magn Reson Med . Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy, 2003, 49: 223–232
74. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, et al. AJNR Am J Neuroradiol. Combination of single voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors, 2003, 24: 225–233
75. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P: tumors of nervous system: Greenfield's Neuropathology. seventy. Edition Graham DI, Lantos PL (ed) 9th Arnold, London S., 2002, 767-1052
76. Nelson JS, Parisi JE, Schortie SS. Principles and Practice of Neuropathology . St Louis, 1993, 203-213
77. Rosai J ed. Ackerman's Surgical Pathology . St Louis , 1996, 2320-38
78. Canda MŞ. Türk Neopl Derg. Meningiomların genel patolojik özellikleri, 1995, 3(2): 79-89
79. Rutledge MH, Xie YG, Han FY, Peyrard M, Collins VP, et al. Genes Chromosomes Cancer. Deletions on chromosome 22 in sporadic meningioma, 1994, 10(2):122-30
80. Martin H, Kay WN, Werner P. Am J Surg Pathol. Angiomatous meningioma-A clinicopathologic study of 38 cases, 2004, 28:390-3
81. Rosai J ed. Ackerman's Surgical Pathology. St Louis, 2004, 2456-65

82. Bruno MC, Ginguene C, Santangelo M, et al. J Neurosurg Sci. Lymphoplasmacyte rich meningioma: a case report and review of the literature , 2004, 48:117–24
83. Avninderl S, V. Gupta2 & K. C. Sharma. British Journal of Neurosurgery. Lymphoplasmacyte-rich meningioma at the foramen magnum, 2008, 22(5): 702 – 704
84. Roncaroli F, Scheithauer BW, Laeng RH, Cenacchi G, Abell-Aleff P, et al. Am J Surg Pathol. Lipomatous meningioma: a clinicopathologic study of 18 cases with special reference to the issue of metaplasia , 2001, 25(6):769-75
85. Couce ME, Aker FV, Scheithauer BW. Am J Surg Pathol. Chordoid meningioma. A clinicopathologic study of 42 cases, 2000, 24:899–905
86. Epari S, Sharma MC, Sarkar C, Garg A, Gupta A, et al. J Neurooncol Chordoid meningioma, an uncommon variant of meningioma: a clinicopathologic study of 12 cases, 2006, 78:263–269
87. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, et al. J Neuropathol Exp Neurol. The WHO classification of tumors of the nervous system, 2002, 61:215–225
88. Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Van-Houten C et al. Am J Surg Pathol. Clear cell meningioma: A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma, 1995, 19(5):493-505)
89. Shih DF, Wang JS, Pan PG, Tseng HH. Chung-Hua.-I-Hsueh-Tsa-Chih-Taspei. Clear cell meningioma a case report, 1996, 57(6):452-6(Abs)
90. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, et al. Cancer .“Malignancy” in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications., 1999, 85:2046–56
91. Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M, et al. Hum Pathol. Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas, 1998, 29:140–5
92. Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, et al. Hum Pathol. Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1, and p27KIP1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas , 2001, 32:970–5
93. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, et al. Cancer. The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas, 1998, 82:2262–9
94. Weber R. G, Bostrom D, Wolter M, Bomdis M, Collins V.P. Proc. Matl. Acad. Sci Analisys of genomic in bening, atypical and anaplastic meningioma; Toward a genetic modal of meningioma progression, 1997, 94:14719-14724
95. Roberti F, Sekhar LN, Kalavokonda C, Wright DC. Surg Neurol. Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 161 cases , 2001, 56:8-21
96. Tabuse M, Uchida K, Ueda R, Ikeda E, Kawase T. Brain Tumor Pathol. Jugular foramen papillary meningioma: a case report, 2004, 21:143-147
97. Piatt JH, Campbell GA, Oakes WJ. J Neurosurg. Papillary meningioma involving the oculomotor nerve in an infant , 1986, 64:808-812
98. Fukushima T, Tsugu H, Tomonaga M, Shirakusa T. J Neurosurg. Papillary meningioma with pulmonary metastasis , 1989, 70:478-482
99. Kros JM, Cella F, Bakker SLM, Paz Y, Geuze D, et al. Diagnostic Pathology Papillary meningioma with pleural metastasis: case report and review of literature, 2000, 102:200-202.
100. Kepes JL, Moral LA, Wilkinson SB, Abdullah A, Llena JF. . Am J Surg Pathol .Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: A histologic indication of increased proliferative activity , 1998, 22(2):231-238
101. Perry A, Scheithauer B, Stafford SL, Abell-Aleff PC, Meyer FB. Am J Surg Pathol. "Rhabdoid" meningioma an aggressive variant, 1998, 22(12):1482-1490
102. Kepes JL, Moral LA. J Neuropathol Exp Neurol. Malignant rhabdoid tumors (MRT-s) of the central nervous system (CNS) and their morphological features seen in other CNS neoplasms, 1991, 50:362
103. Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M. Am J Surg Pathol Signifi cance of MIB-1 staining indices in meningiomas: comparison of two counting methods, 2001, 25: 472–78
104. Carroll RS, Glowacka D, Dashner K, Black PM. Cancer Res. Progesterone receptor expression in meningiomas, 1993, 53: 1312–26
105. Colman H, Giannini C, Huang L, et al. Am J Surg Pathol. Assessment and prognostic significance of mitotic index using the mitosis marker phospho-histone H3 in low and intermediate-grade infiltrating astrocytomas, 2006, 30:657-664
106. Shibata K, Ajiro K. J Biol Chem. Cell cycle–dependent suppressive effect of histone H1 on mitosis-specific H3 phosphorylation, 1993, 268:18431-18434
107. Hendzel MJ, Wei Y, Mancini MA, et al. Chromosoma. Mitosis-specific phosphorylation of histone H3 initiates primarily within pericentromeric heterochromatin during G2 and spreads in an ordered fashion

coincident with mitotic chromosome condensation. Department of Anatomy and Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada, 1997 , T2N 4N1 106(6):348-60

108. Hendzel MJ, Nishioka WK, Raymond Y, et al. J Biol Chem. Chromatin condensation is not associated with apoptosis, 1998, 18:24470-24478

109. Ho MD, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Cancer. Histopathology and MIB-1 labelling index predicted recurrence of meningiomas: a diagnostic criteria for patients with atypical meningiomas , 2002, 94(5): 1538-1547

110. Roggendorf W, Schuster T, Peiffer J. Acta Neuropathol (Berl). Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67 , 1987, 73: 361-364

111. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Am J Surg Pathol. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters, 1997, 21(12):1455-65

112. Liu Y, Sturgis CD, Bunker M, Saad RS, Tung M, et al. Mod Pathol. Expression of cytokeratin by malignant meningiomas: diagnostic pitfall of cytokeratin to separate malignant meningiomas from metastatic carcinoma, 2004, 17(9):1129-33

113. Miettinen M, Paetau A. Hum Pathol. Mapping of the keratin polypeptides in meningiomas of different types: an immunohistochemical analysis of 463 cases, 2002, 33(6):590-8,

114. Sanson M, Cornu P. Acta Neurochir. Biology of meningiomas, 2000, 142:493-505

115. Ragel B, Jensen RL. Cancer Control. New approaches for the treatment of refractory meningiomas , 2003, 10:148-58

116. Perry A, Gutmann H, David, Reifenberger Guido. Journal of Neuro-Oncology. Molecular pathogenesis meningioma, 2002, 70: 183-202

117. Ayerbe J, Lobato RD, de la Cruz J, Alday R, Rivas JJ, et al. Acta Neurochir. Risk factors predicting recurrence in patients operated on for intracranial meningioma. A multivariate analysis, 1999, 141(9). 921-932

118. Wilson D, Dempsey RJ, Clark DB. J Neuropathol Exp Neurol. Meningioma developing from underlying meningiomatosis, 1991, 50: 371-376

119. Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. Surg Neurol . Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome, 1986, 25(3):233-42

120. Lee KS, Hoshino T, Rodriguez LA, Bederson J, Davis RL et al. Acta Neuropathol. Bromodeoxyuridine labeling study of intracranial meningiomas: proliferative potential and recurrence , 1990, 80(3):311-7

121. Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, Walter GF, Samii M, et al. Neurosurgery. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: correlation with clinical and histological features , 1993, 33(2):212-7

122. Castilla EA, Prayson RA, Abramovich CM, Cohen ML. Am J Clin Pathol. Immunohistochemical expression of cathepsin D in meningiomas, 2003, 119(1):123-8

123. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA. J Neurosurg . Incidence and clinicopathological features of meningioma, 1989, 71:665-72.

124. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM. Neurosurgery. Atypical and malignant meningiomas: A clinicopathological review, 1993, 33:955-63