

Meningiomların Moleküler Biyolojisi

Molecular Biology of Meningiomas

Mustafa GÜDÜK, Koray ÖZDUMAN, M. Necmettin PAMİR

Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Meningiomlar en sık görülen beyin tümörlerinden birisidir. Her ne kadar meningiomların büyük bir çoğunluğu efektif şekilde tedavi edilebiliyor olsa da meningiomların tedavisinde hâlâ tedavi için ciddi sorunlar çıkarabilen problemler vardır. Bu problemlerin çözülebilmesi için meningiom biyolojisinin anlaşılması şarttır. Yazıda meningiom biyolojisi konusundaki gelişmeler özetlenecektir. Klasik ve modern moleküler yöntemlerle elde edilen bulgular anlatılacak, bu bulguların klinik fenotiple ilişkisi ortaya konulacak ve ardından meningiomlarda malign dejenerasyon konusundaki bulgular ve son olarak epigenetik değişiklikler ele alınacaktır. Meningiomlar genetik olarak heterojen bir gruptur. Farklı moleküler alt grupların yerleşim yeri, patolojik alt grup, klinik davranış, rekürrens ihtimali ve malign dejenerasyon riski açısından farklılıklar vardır. Moleküler biyolojik bulgular meningiomların klinik davranış açısından önemli göstergelerdir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Meningiom, Moleküler biyoloji, Genetik

ABSTRACT

Meningiomas are the most common type of brain tumor. Although the current treatment of meningiomas is effective in most of the patients, several clinical problems persist. To solve these problems a more thorough understanding of the meningioma biology is required. This review summarizes the current advances in meningioma biology. Molecular biological findings of classical and modern molecular techniques will be mentioned. Currently known molecular subsets will be correlated with clinical behavior. Findings on malignant degeneration and epigenetic findings will also be summarized. Meningiomas are genetically heterogenous tumors. Several molecular subsets exist, which differ in anatomical location, pathological subtype, clinical behavior, recurrence and malignant degeneration risk. Molecular biological findings provide important clues on clinical behaviour of meningiomas.

KEYWORDS: Meningioma, Molecular biology, Genetic

■ GİRİŞ

Meningiomlar, en sık olarak dura materin iç yüzüne geniş tabanla oturan ve intrakranyal yönde büyüyen meningotelyal (araknoidal) hücre tümörleridir (38). Primer santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin %36,4'ünü oluştururlar. Benign (Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) grad-I ve grad-II) meningiomlar, benign primer SSS tümörlerinin %53,4'ünü oluştururlar. Meningiom insidansı yaş ile artar.

Otuzbeş yaş sonrası insidansı en yüksek olan SSS tümör grubudur. Tanı anında median yaş 65'dir. Meningiomlar kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Benign meningiomlar için kadın/erkek oranı 2,5'tir (37). Meningiom tedavisinde altın standart cerrahi rezeksiyondur. Radyocerrahi de adjuvan tedavi olarak ya da seçilmiş olguların primer tedavisinde çok etkin bir yöntemdir. Meningiom tedavisinde radyoterapi malign biyolojik davranışa karşı ya da tedavi seçeneklerinin tükendiği



Yazışma adresi: Mustafa GÜDÜK
E-posta: mustafaguduk@gmail.com

olgulara palyatif amaçlı kullanılır. Kemoterapinin ise güncel tedavide rolü yoktur. Biyolojik tedaviler de rutin kullanıma girmemiştir.

Güncel meningiom tedavisi genel olarak etkin ve yüz güldürücüdür. Fakat kompleks olguların tedavisi, kompleks cerrahi yerleşimler, malign biyolojik davranış etkin tedavinin önünde önemli engellerdir. Var olan tedavinin daha etkin hale getirilmesi, mortalite ve morbiditenin düşürülmesi ve halen tedavinin önündeki engellerin ortadan kaldırılması için meningiom biyolojisinin detayları ile anlaşılması gereklidir. Moleküler biyoloji, meningiom biyolojisinin anlaşılması konusunda çok büyük bir ivme sağlamıştır.

■ KLASİK MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE SAPTANAN DEĞİŞİKLİKLER

Germline Değişiklikler

Meningiomların çoğu sporadik olgulardır. Fakat ailevi olgulardan elde edilen bilgiler, meningiom oluşum mekanizmaları ile ilgili bilgilerimize önemli katkıda bulunmuştur. Meningiomlar sitogenetik değişikliklerin araştırıldığı ilk solid tümörlerdendir. İlk çalışmalarda giemsa karyotipleme tekniği kullanılmış, sonrasında flöresan in situ hibridizasyon (FISH), komperatif genomik hibridizasyon (CGH), spektral karyotipleme gibi farklı yöntemler de kullanılmıştır (38,40). Meningiomların moleküler biyoloji ve genetiğine dair ilk bulgular ailevi olgularda sitogenetik teknikler ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (46,48,53,54,55). Bulunan genetik kromozomal değişikliklerin sayısı ve çeşitliliği, meningiom oluşumunda farklı farklı yolların ve mekanizmaların mevcut olduğunu göstermiş; bu bulgular sonradan gelen ileri teknikler ile teyid edilmiştir. Meningiomların ailevi olarak görüldüğü sendromlar Tablo 1'de özetlenmiştir (23). Fakat bu grup olgulardan gelen bilgi, "germline" genetik değişimleri ile kısıtlı kalmaktadır ve sporadik olguların açıklanmasına yeterli gelmemektedir. Bu nedenle sporadik olgularda da genetik çalışmalara devam edilmiştir.

Meningiomların önemli bir komponenti olduğu nörofibromatozis tip 2 (NF2) hastalığı meningiom biyolojisinin araştırılması için çok önemli bir modeldir. NF2 hastalarının %50-75'inde tek ya da çok sayıda meningiom görülür. İlk çalışmalar bu hastalıkta kromozom 22'deki kopya sayısı değişikliklerine işaret etmiş, bu kromozomal bölgeye odaklanan çalışmalar NF2 geninde mutasyonları da göstermiştir. Otozomal dominant geçişli sendromda muhtelif işlevleri olan merlin (nörofibromin 2, schwannomin) proteinini kodlayan kromozom 22q12.2 yerleşimli NF2 genindeki mutasyonlar nedeni ile protein sentezi ortadan kalkar. Sadece ailevi meningiomlarda değil, sporadik olguların da %40-60'ında NF2 geninin mutasyonu, allelik inaktivasyonu, gen kaybı ya da kromozom 22 kaybı gösterilmiştir (16,44). Çoğu hastada her iki allel birden inaktive olur (örn; bir allelde mutasyon ve diğer allelin kopya kaybı) (16,44).

Somatik Değişiklikler

NF2 gen mutasyonları, sporadik olgularda da en sık görülen somatik değişikliktir. NF2 mutasyonunun nasıl meningiom oluşumuna neden olduğu halen bilinmemektedir fakat merlin; protein 4.1 ailesinin bir üyesi olan, hücre çoğalması,

hücre motilitesi, membran proteinlerinin hücre iskeletine bağlanması, hücre çoğalmasının kontakt inhibisyonu, hücre sağkalımı, sinyal yolları ve tümör supresyonunda görevler üstlenen multifonksiyonel bir proteindir. Erişkinlerde en çok schwann ve meninks hücrelerinde, göz merceği ve sinir dokularında bulunurken, embryo gelişimi döneminde de yüksek miktarda üretilir. Hem düşük hem de yüksek gradlı meningiomların oluşumunda erken safhada rol almaktadır (15). Merlin protein ekspresyonunun kaybı, Ras/mitogen-aktivasyonlu protein kinaz (MAPK), Notch, fosfoinositid-3-kinaz (PI3K), Hippo, mTOR gibi onkojenik ve mitojenik hücre içi sinyal yollarını değiştirerek kontrolsüz hücre büyümesine yol açar (20,24,25,35,43), ayrıca NF2 mutasyonlu meningiomlarda kromozomal instabilite de daha yüksektir (19). NF2 mutasyonları transisyonel, fibroblastik ve meningotelyal alt tiplerde sıklıkla görülmekle beraber, sekretuar, mikrokistik, lenfoplazmositik, rabdoid ve metaplastik alt tiplerde nadirdir. Merlin kaybının olmadığı bu gruplarda başka onkogenik mekanizmalarının etkin olabileceği düşünülmüştür (9,21).

Klasik yöntemler meningiomlardaki gen ya da kromozom kopya sayı değişiklikleri konusunda da önemli bulgular sağlamıştır. Kopya sayı değişiklikleri arasında da en ön planda olan NF2 genini etkileyenleridir. Grad I meningiomların %40-70'inde kromozom 22 monozomisi görülür (38) fakat angiomatöz alt tipte sıklıkla 5. kromozomu içeren multipl polizomiler mevcuttur (1). Atipik ve anaplastik meningiomlar sıklıkla 1p, 6q, 10, 14q, 18q kromozom kayıpları ve 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, 20q kromozom eklenmesi (gain) mevcuttur. Grad arttıkça genomik bozukluklar da artmaktadır (10,11,38). Grad II ve III meningiomlarda kromozomal instabilitenin zenginliği nedeni ile, karyotipik teknikler ve tüm genom analizleri halen kıymetlidir (5,26). Şekil 1'de, muhtemel meningiom oluşumu mekanizmaları özetlenmektedir.

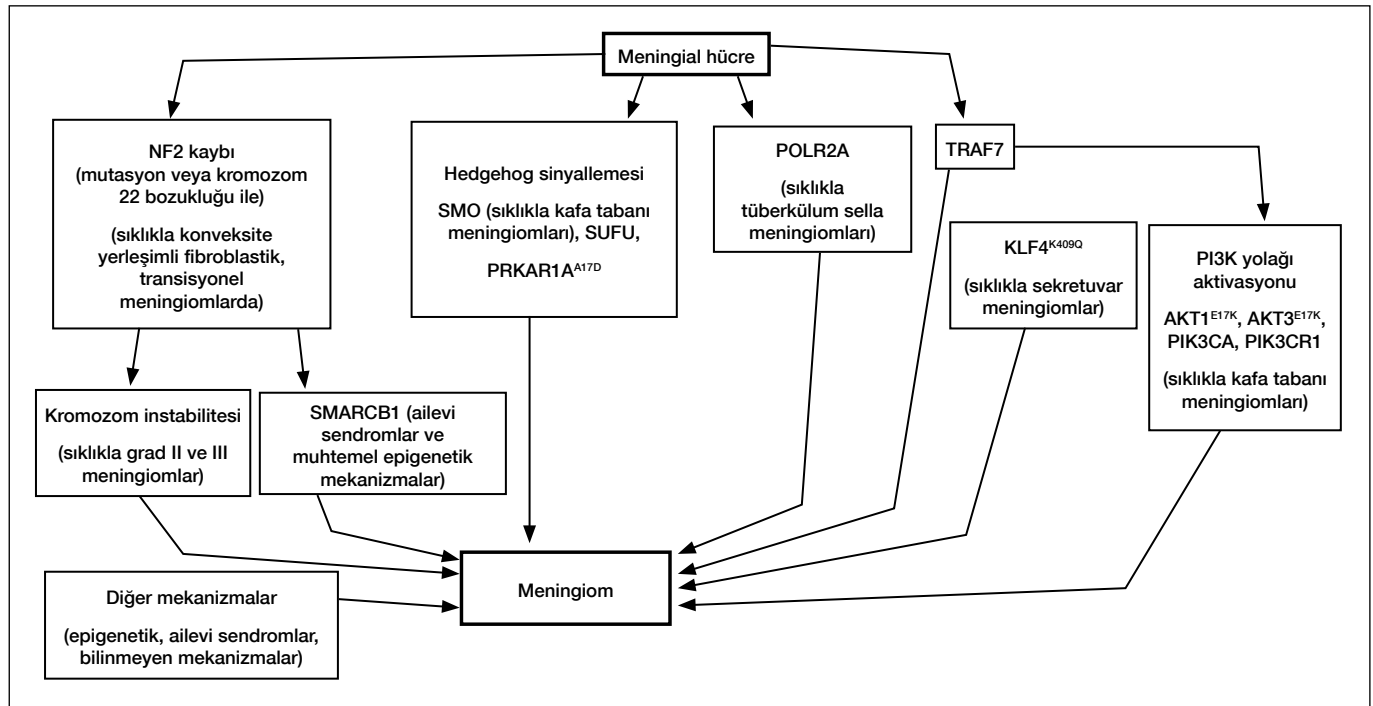
Kromozom 22 kaybının ardından en sık görülen kromozomal değişimler 1p ve 14q kayıplarıdır ve grad II ve III meningiomların yarıdan fazlasında mevcuttur (11). Tümör süpresör işlevi olan TP73, G(1)/S-fazı hücre siklusu kontrolünde önemli yer tutan CDKN2A, CDKN2B ve CDKN2C genleri, DNA rekombinasyonu ve tamirinde görevli hRAD54, tümör süpresör işlevli EPB41, ALPL genleri 1p yerleşimli olup, muhtemel aday genler olarak öne çıkmışlardır (7,31,34,36,39). Anaplastik meningiomlarda ise 14q yerleşimli NDRG2 geninin düşük ekspresyonu gösterilmiş, fakat belirgin gen mutasyonu tespit edilememiştir. Burada gen metilasyonu ile giden epigenetik mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmüştür (33). Epigenetik modifiye edici işlevleri olan SMARCB1 ve KDM5C ile KDM6A'nın somatic mutasyonlarının grad I meningiomlarda tespiti de tümör oluşumunda epigenetik mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (8).

■ YENİ NESİL GENETİK TEKNOLOJİLERDEN ELDE EDİLEN BULGULAR

Yeni nesil teknolojiler moleküler biyolojide bir devrim oluşturmuştur. Bu teknolojilerin kalbinde masif paralel (aynı anda çok büyük sayıda analizi paralel yürüten) analizler ve biyoformatik yöntemler yatar. 2013 yılı meningiomlar konusundaki çalışmalar için bir dönüm noktasıdır. Bu çalışmalarda,

Tablo I: Meningiomların Görüldüğü Ailevi Sendromlar

SENDROM	Etkilenen gen	Kromozom lokusu
Cowden hastalığı	PTEN	10q23.31
Gardner sendromu	APC	5q21-22
Gorlin sendromu	PTCH	9q22.3
Li-Fraumeni sendromu	TP53 CHEK2	17q11.2 22q12.1
Multipl endokrin neoplazisi tip 1	MEN	11q13
Multipl meningiom ve schwannom	SMARCB1	22q11.23
Multipl spinal meningiom	SMARCE1	17q11.2
Nörofibromatozis tip 1	NF1	17q11.2
Nörofibromatozis tip 2	NF2	22q
Rubinstein-Taybi sendromu	CREBBP EP300	16p13.3 22q13
Von Hippel-Lindau sendromu	VHL CCND1	3p26-25 11q13
Werner sendromu	LMNA RECQL2	1q21.1 8p12-p11.2
Turner sendromu	-	XO

**Şekil 1:** Meningiomların gelişiminden sorumlu farklı moleküler programlar.

özellikle NF2, AKT1, SMO, TRAF7, KLF4 genlerinde somatik mutasyonlar tespit edilmiştir (2,8,13,14,41). Bunları sonradan PIK3CA, POLR2A, SMARCB1 genlerinde tekrarlayan genetik değişikliklerin ortaya konması izlemiştir.

Meningiömlar ile ilgili en geniş örnek sayısı içeren, fenotip ve klinik korelasyonları yapan ve tüm genomu kapsayan (genome-wide) detaylı çalışmalar Clark ve ark. tarafından yayınlanmıştır (13,14). Bu çalışmalarda oldukça yüksek sayıda meningiömdaki genetik değişiklikler analiz edilmiş, lokalizasyon ve patolojik gradları ile kıyaslanarak değerlendirilmiş ve beş ayrı meningiömlar grubu tespit edilmiştir;

- (1) NF2 mutasyonları veya 22. kromozom kaybı ile beraber olan meningiömlar,
- (2) TRAF7/KLF4(K409Q),
- (3) TRAF7/AKT1(E17K),
- (4) SMO mutasyonları ile beraber olan meningiömlar (13),
- (5) POLR2A mutasyonları gösteren meningiömlar (14).

İlginç olan bulgulardan biri, TRAF7 mutasyonlarının sık görülmesi, beraberinde KLF4(K409Q) veya AKT1(E17K) mutasyonlarından birinin eşlik etmesidir fakat KLF4(K409Q), AKT1(E17K) mutasyonları aynı anda görülmemektedirler (13,41). Diğer ilginç bir nokta TRAF7 mutasyonlarının, NF2 mutasyonları veya 22. kromozom kaybı ve SMO mutasyonları ile beraber görülmemesidir (mutually exclusive) (13), yine aynı şekilde, POLR2A mutasyonları da 2013 yılında gösterilen mekanizmalar ile "mutually exclusive"dir. AKT1 14q32 bölgesinde yerleşir ve meme, akciğer ve kolon kanserlerinde de gösterilmiştir. Muhtemelen PI3K/AKT/MTOR onkojenik yolağını aktive ederek tümör oluşumuna yol açmaktadırlar (6). SMO mutasyonları, özellikle medulloblastoma ve bazal hücreli karsinomlarda da regülasyonu bozulup tümör oluşumunu tetiklediği gösterilmiş olan Hedgehog sinyal yolağı ile tumorigenezisine neden olmaktadır. KLF4 geni ise 9q31 bölgesinde yerleşir ve farklılaşmış somatik hücrelerin tekrar pluripotent hale dönüşümünü yeniden programlayan bir transkripsiyon faktörüdür (51). Bu faktörün işleyişindeki problemler muhtemelen embriyolojik mekanizmaların yeniden ortaya çıkmasına ve tümör oluşumunun tetiklenmesine neden olmaktadır. POLR2A, transkripsiyon mekanizmasında oldukça önemli rolü olan Pol II proteinini kodlar ve genelde mutasyonları veya inhibe edilmesi hayat ile bağdaşmaz. Sahip olduğu hayati fonksiyona rağmen řu ana kadar başka herhangi bir neoplazi türünde gösterilmemiştir.

■ GENETİK VE FENOTİP İLİŞKİSİ

Meningiömlarda izlenen genetik bozukluklar ve meningiömların morfolojik görünümleri ve meningiömların anatomik yerleşimleri arasında şans ile açıklanamayacak kadar kuvvetli bir ilişki vardır. Bunun en dramatik örneği sekretuar meningiömlarda izlenir. Sekretuar meningiömları nerede ise tümü hem KLF4 hem de TRAF7 mutasyonlarına sahip iken NF2 mutasyonları bu subtipde hemen hiç görülmez (13,41). AKT1(E17K) ve POLR2A mutasyonları ise meningotelyal alt tipte sık izlenirken, AKT1(E17K) mutasyonu daha yüksek gradlı meningiömlarda daha nadirdir, POLR2A mutasyonu grad II ve III'de gösterilememiştir (13, 14, 45). Fibroblastik ve transisyonel alt tiplerinde ise çok sık şekilde NF2 gen değişiklikleri gösterirler. Diğer ilginç bir nokta anjiomatöz meningiömların sıklıkla 5. kromozom polizomisi göstermesidir (1).

Belli genetik değişikliklerin sadece alt tip ile değil tümör lokalizasyonu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Konveksite meningiömlarında NF2 mutasyonları ve 22. kromozom heterozigosite kayıpları görülürken, anterior kafa tabanı boyunca yerleşmiş olan meningiömlar daha çok TRAF7/AKT1 veya SMO mutasyonları içermektedir (8, 13). POLR2A mutant meningiömlar ise daha çok tuberkulum sella yerleşimlidir (14).

■ ATİPİK/MALİGN MENİNGİÖMLAR VE MENİNGİÖMLARDA MALİGN DEJENERASYON

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda yüksek gradlı meningiömlara sadece grad III meningiömlar dahil edilmekle beraber (37), burada yüksek gradlı meningiömlar olarak grad II ve III meningiömlar kast edilmektedir. Yüksek gradlı meningiömların oluşumunun "de novo" veya sekonder olup olmadığı, sorulardan biridir, fakat çalışmalar her iki mekanizmanın da etkili olduğu fikrini desteklemektedir (3,52). Weber ve ark. grad I meningiömlardan farklı olarak, atipik ve anaplastik meningiömlarda kromozom 1p, 6q, 9p, 10, 14q, 18q, 19q kayıpları tespit etmişlerdir (52). Diğer bir çalışmada ise histopatolojik grad artışı gösteren 11 rekürren meningiömda, FISH tekniği kullanarak yapılan çalışmada, rekürren ve ilk ameliyata ait spesimenlerde benzer kromozom 22, 1p ve 14 q kayıpları görmüş anlamlı bir değişiklik tespit edememişlerdir (3). Yüksek gradlı meningiömlarda 1q, 9q,12q, 15 q, 17q, 20q sıkça gözükmemektedir, özellikle anaplastik meningiömlarda 9p kaybı ve 17q23 amplifikasyonu belirgindir (42). Grad II ve III meningiömlarda, en önemli belirleyici kromozom instabilitesinin zenginliğidir. Gösterilen bozukluklar arasında, oldukça kötü prognoz ile giden hiperdiploidi, tetraploidi örnek gösterilebilir (5,26). Grad progresyonu olan tümörlerde mevcut diğer bir genetik değişiklik telomer instabilitesidir (12,28,29,47,49). Telomeraz aktivasyonu, grad I, II, III meningiömların sırası ile %10, 50 ve 95'inde gösterilmiştir, keza telomeraz revers transkriptaz (TERT) mRNA'sının ekspresyon artışına neden olan TERT gen promoter mutasyonları, daha çok grad progresyonu ile nüks eden meningiömlarda görülmektedir.

■ EPIGENETİK DEğİŞİKLİKLER

Meningiömların %20'sinde onkojenik bir mutasyon tarif edilmiş değildir. Bu grubun mevcudiyeti ve epigenetik mekanizmaların kontrolünde önemli işlevi olan SMARCB1 ve KDM5C, KDM6A gibi genlerde gösterilen mutasyonlar, meningiömların oluşumu ve gelişiminde epigenetiğin rolü olabileceğini düşündürmektedir (4,8,17,18,22,27,32,50). Ayrıca epigenetik değişiklikler ile patolojik gradlar arasında da bağlantılar gösterilmiştir (30).

■ SONUÇ

Nöroşirürji pratiğinde önemli bir yer tutan meningiömların gerek tedavisinde gerek prognoz öngörüsünde cerrahi kadar, genetik ve moleküler biyolojik tekniklerin kullanılması, tıpkı

diğer onkolojik patolojilerde olduğu gibi kaçınılmazdır. Modern moleküler biyoloji ve genetik yöntemlerinin kullanılması, özellikle 2013 sonrası hızlı bir bilgi birikimini sağlamıştır. Buradan elde edilen bilginin özellikle kemoterapi ve biyolojik tedaviler açısından katkısı da olacaktır, ayrıca onkogenез ile ilgili genel bilgilerimiz de zenginleşmektedir. Elde edilen sonuçlar, farklı mekanizmalar ile oluşan farklı meningiöm türlerinin olduğunu göstermiştir ve aralarında en sık görülen ve grad II ve III olma potansiyeli daha yüksek olanlar NF2 geni ile ilişkili olanlardır. Bu grup meningiömler sıklıkla kranyumun posterioru ve laterallerde ayrıca spinal bölgede yerleşik iken diğerleri daha sıklıkla kafa tabanı ve kranyumun anteriorunda görülmektedir.

■ KAYNAKLAR

1. Abedalthagafi MS, Merrill PH, Bi WL, Jones RT, Listewnik ML, Ramkissoon SH, Thorner AR, Dunn IF, Beroukhim R, Alexander BM, Brastianos PK, Francis JM, Folkerth RD, Ligon KL, Van Hummelen P, Ligon AH, Santagata S: Angiomatous meningiomas have a distinct genetic profile with multiple chromosomal polysomies including polysomy of chromosome 5. *Oncotarget* 5(21): 10596-10606, 2014
2. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, Merrill PH, Brewster R, Agarwalla PK, Listewnik ML, Dias-Santagata D, Thorner AR, Van Hummelen P, Brastianos PK, Reardon DA, Wen PY, Al-Mefty O, Ramkissoon SH, Folkerth RD, Ligon KL, Ligon AH, Alexander BM, Dunn IF, Beroukhim R, Santagata S: Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol* 18(5): 649-655, 2016
3. Al-Mefty O, Kadri PAS, Pravdenkova S, Sawyer JR, Stangeby C, Husain M: Malignant progression in meningioma: Documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. *J Neurosurg* 101(2): 210-218, 2004
4. Bacci C, Sestini R, Provenzano A, Paganini I, Mancini I, Porfirio B, Vivarelli R, Genuardi M, Papi L: Schwannomatosis associated with multiple meningiomas due to a familial SMARCB1 mutation. *Neurogenetics* 11(1): 73-80, 2010
5. Baia GS, Stifani S, Kimura ET, McDermott MW, Pieper RO, Lal A: Notch activation is associated with tetraploidy and enhanced chromosomal instability in meningiomas. *Neoplasia* 10(6): 604-612, 2008
6. Bleeker FE, Felicioni L, Buttitta F, Lamba S, Cardone L, Rodolfo M, Scarpa A, Leenstra S, Frattini M, Barbareschi M, Grammasro MD, Sciarrotta MG, Zanoni C, Marchetti A, Bardelli A: AKT1(E17K) in human solid tumours. *Oncogene* 27(42): 5648-5650, 2008
7. Boström J, Meyer-Puttitz B, Wolter M, Blaschke B, Weber RG, Lichter P, Ichimura K, Collins VP, Reifenberger G: Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16(INK4a)), p14(ARF), CDKN2B (p15(INK4b)), and CDKN2C (p18(INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am J Pathol* 159(2): 661-669, 2001
8. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, Ligon KL, Palessandolo E, Van Hummelen P, Ducar MD, Raza A, Sunkavalli A, Macconail LE, Stemmer-Rachamimov AO, Louis DN, Hahn WC, Dunn IF, Beroukhim R: Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet* 45(3): 285-289, 2013
9. Buccoliero AM, Gheri CF, Castiglione F, Ammannati F, Gallina P, Taddei A, Garbini F, Rossi Degl'Innocenti D, Arganini L, Di Lorenzo N, Mennonna P, Taddei GL: Merlin expression in secretory meningiomas: Evidence of an NF2-independent pathogenesis? Immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 15(3): 353-357, 2007
10. Büschges R, Ichimura K, Weber RG, Reifenberger G, Collins VP: Allelic gain and amplification on the long arm of chromosome 17 in anaplastic meningiomas. *Brain Pathol* 12(2): 145-153, 2002
11. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW, Lohse CM, Kleinschmidt-Demasters BK, Perry A: Chromosome 1p and 14q FISH analysis in clinicopathologic subsets of meningioma: Diagnostic and prognostic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 60(6): 628-636, 2001
12. Chen HJ, Liang CL, Lu K, Lin JW, Cho CL: Implication of telomerase activity and alternations of telomere length in the histologic characteristics of intracranial meningiomas. *Cancer* 89(10): 2092-2098, 2000
13. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, Avşar T, Li J, Murray PB, Henegariu O, Yılmaz S, Günel JM, Carrión-Grant G, Yılmaz B, Grady C, Tanrikulu B, Bakircioğlu M, Kaymakçalan H, Caglayan AO, Sencar L, Ceyhan E, Atik AF, Bayri Y, Bai H, Kolb LE, Hebert RM, Omay SB, Mishra-Gorur K, Choi M, Overton JD, Holland EC, Mane S, State MW, Bilgüvar K, Baehring JM, Gutin PH, Piepmeier JM, Vortmeyer A, Brennan CW, Pamir MN, Kiliç T, Lifton RP, Noonan JP, Yasuno K, Günel M: Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 339(6123): 1077-1080, 2013
14. Clark VE, Harmancı AS, Bai H, Youngblood MW, Lee TI, Baranoski JF, Ercan-Sencicek AG, Abraham EJ, Weintraub AS, Hniz D, Simon M, Krischek B, Erson-Omay EZ, Henegariu O, Carrión-Grant G, Mishra-Gorur K, Durán D, Goldmann JE, Schramm J, Goldbrunner R, Piepmeier JM, Vortmeyer AO, Günel JM, Bilgüvar K, Yasuno K, Young RA, Günel M: Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas. *Nat Genet* 48(10): 1253-1259, 2016
15. Curto M, McClatchey AI: Nf2/Merlin: A coordinator of receptor signalling and intercellular contact. *Br J Cancer* 98(2): 256-262, 2008
16. Fontaine B, Rouleau GA, Seizinger BR, Menon AG, Jewell AF, Martuza RL, Gusella JF: Molecular genetics of neurofibromatosis 2 and related tumors (acoustic neuroma and meningioma). *Ann N Y Acad Sci* 615: 338-343, 1991
17. Gao F, Shi L, Russin J, Zeng L, Chang X, He S, Chen TC, Giannotta SL, Weisenberger DJ, Zada G, Mack WJ, Wang K: DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas. *PLoS One* 8(1): e54114, 2013
18. Gerkes EH, Fock JM, den Dunnen WFA, van Belzen MJ, van der Lans CA, Hoving EW, Fakkert IE, Smith MJ, Evans DG, Olderoode-Berends MJ: A heritable form of SMARCE1-related meningiomas with important implications for follow-up and family screening. *Neurogenetics* 17(2): 83-89, 2016
19. Goutagny S, Yang HW, Zucman-Rossi J, Chan J, Dreyfuss JM, Park PJ, Black PM, Giovannini M, Carroll RS, Kalamirides M: Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of meningioma malignant progression dependent on the underlying NF2 status. *Clin Cancer Res* 16(16): 4155-4164, 2010

20. Hamaratoglu F, Willecke M, Kango-Singh M, Udan R, Chen CL, Tao C, Zhang X, Halder G: The tumour-suppressor genes NF2/Merlin and Expanded act through Hippo signalling to regulate cell proliferation and apoptosis. *Nat Cell Biol* 8(1): 27-36, 2006
21. Hartmann C, Sieberns J, Gehlhaar C, Simon M, Paulus W, von Deimling A: NF2 mutations in secretory and other rare variants of meningiomas. *Brain Pathol* 16(1): 15-19, 2006
22. He S, Pham MH, Pease M, Zada G, Giannotta SL, Wang K, Mack WJ: A review of epigenetic and gene expression alterations associated with intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 35(6): E5, 2013
23. Hottinger AF, Khakoo Y: Neurooncology of familial cancer syndromes. *J Child Neurol* 24(12): 1526-1535, 2009
24. James MF, Han S, Polizzano C, Plotkin SR, Manning BD, Stemmer-Rachamimov AO, Gusella JF, Ramesh V: NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth. *Mol Cell Biol* 29(15): 4250-4261, 2009
25. James MF, Stivison E, Beauchamp R, Han S, Li H, Wallace MR, Gusella JF, Stemmer-Rachamimov AO, Ramesh V: Regulation of mTOR complex 2 signaling in neurofibromatosis 2-deficient target cell types. *Mol Cancer Res* 10(5): 649-659, 2012
26. Ketter R, Kim Y-J, Storck S, Storck S, Rahnenführer J, Romeike BF, Steudel WI, Zang KD, Henn W: Hyperdiploidy defines a distinct cytogenetic entity of meningiomas. *J Neurooncol* 83(2): 213-221, 2007
27. Kishida Y, Natsume A, Kondo Y, Takeuchi I, An B, Okamoto Y, Shinjo K, Saito K, Ando H, Ohka F, Sekido Y, Wakabayashi T: Epigenetic subclassification of meningiomas based on genome-wide DNA methylation analyses. *Carcinogenesis* 33(2): 436-441, 2012
28. Langford LA, Piatyszek MA, Xu R, Schold SC Jr, Wright WE, Shay JW: Telomerase activity in ordinary meningiomas predicts poor outcome. *Hum Pathol* 28(4): 416-420, 1997
29. Leuraud P, Dezamis E, Aguirre-Cruz L, Taillibert S, Lejeune J, Robin E, Mokhtari K, Boch AL, Cornu P, Delattre JY, Sanson M: Prognostic value of allelic losses and telomerase activity in meningiomas. *J Neurosurg* 100(2): 303-309, 2004
30. Liu Y, Pang JC, Dong S, Mao B, Poon WS, Ng H: Aberrant CpG island hypermethylation profile is associated with atypical and anaplastic meningiomas. *Hum Pathol* 36(4): 416-425, 2005
31. Lomas J, Bello MJ, Arjona D, Gonzalez-Gomez P, Alonso ME, de Campos JM, Vaquero J, Ruiz-Barnes P, Sarasa JL, Casartelli C, Rey JA: Analysis of p73 gene in meningiomas with deletion at 1p. *Cancer Genet Cytogenet* 129(1): 88-91, 2001
32. Lomas J, Aminoso C, Gonzalez-Gomez P, Eva Alonso M, Arjona D, Lopez-Marin I, de Campos JM, Isla A, Vaquero J, Gutierrez M, Sarasa JL, Josefa Bello M, Rey JA: Methylation status of TP73 in meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 148(2): 148-151, 2004
33. Lusi EA, Watson MA, Chicoine MR, Lyman M, Roerig P, Reifenberger G, Gutmann DH, Perry A: Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma. *Cancer Res* 65(16): 7121-7126, 2005
34. Mendiola M, Bello MJ, Alonso J, Leone PE, Vaquero J, Sarasa JL, Kusak ME, De Campos JM, Pestana A, Rey JA: Search for mutations of the hRAD54 gene in sporadic meningiomas with deletion at 1p32. *Mol Carcinog* 24(4): 300-304, 1999
35. Morrison H, Sperka T, Manent J, Giovannini M, Ponta H, Herrlich P: Merlin/neurofibromatosis type 2 suppresses growth by inhibiting the activation of Ras and Rac. *Cancer Res* 67(2): 520-527, 2007
36. Niedermayer I, Feiden W, Henn W, Steilen-Gimbel H, Steudel WI, Zang KD: Loss of alkaline phosphatase activity in meningiomas: A rapid histochemical technique indicating progression-associated deletion of a putative tumor suppressor gene on the distal part of the short arm of chromosome 1. *J Neuropathol Exp Neurol* 56(8): 879-886, 1997
37. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 17 Suppl 4 Suppl 4: iv1-iv62, 2015
38. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A: Meningiomas. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (ed), WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, dördüncü baskı, Lyon: IARC Press, 2007: 164-172
39. Piaskowski S, Rieske P, Szybka M, Wozniak K, Bednarek A, Płuciennik E, Jaskolski D, Sikorska B, Liberski PP: GADD45A and EPB41 as tumor suppressor genes in meningioma pathogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 162(1): 63-67, 2005
40. Ragel BT, Jensen RL: Molecular biology of meningiomas: Tumorigenesis and growth. Demonte F, McDermott MW, Al-Mefty O (ed), Al-Mefty's Meningiomas, ikinci baskı, New York: Thieme Medical Publishers, 2011: 51-59
41. Reuss DE, Piro RM, Jones DT, Simon M, Ketter R, Kool M, Becker A, Sahm F, Pusch S, Meyer J, Hagenlocher C, Schweizer L, Capper D, Kickingereder P, Mucha J, Koelsche C, Jäger N, Santarius T, Tarpey PS, Stephens PJ, Andrew Futreal P, Wellenreuther R, Kraus J, Lenartz D, Herold-Mende C, Hartmann C, Mawrin C, Giese N, Eils R, Collins VP, König R, Wiestler OD, Pfister SM, von Deimling A: Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathol* 125(3): 351-358, 2013
42. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G: Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 5(12): 1045-1054, 2006
43. Rong R, Tang X, Gutmann DH, Ye K: Neurofibromatosis 2 (NF2) tumor suppressor merlin inhibits phosphatidylinositol 3-kinase through binding to PIKE-L. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(52): 18200-18205, 2004
44. Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, Phelan CM, Twist E, Merel P, Delattre O, Thomas G, Nordenskjöld M, Collins VP, Dumanski JP, Rouleau GA: Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet* 6(2): 180-184, 1994

45. Sahm F, Bissel J, Koelsche C, Schweizer L, Capper D, Reuss D, Böhmer K, Lass U, Göck T, Kalis K, Meyer J, Habel A, Brehmer S, Mittelbronn M, Jones DT, Schittenhelm J, Urbschat S, Ketter R, Heim S, Mawrin C, Hainfellner JA, Berghoff AS, Preusser M, Becker A, Herold-Mende C, Unterberg A, Hartmann C, Kickingereeder P, Collins VP, Pfister SM, von Deimling A: AKT1E17K mutations cluster with meningotheial and transitional meningiomas and can be detected by SFRP1 immunohistochemistry. *Acta Neuropathol* 126(5): 757-762, 2013
46. Sandberg AA, Turc-Carel C: The cytogenetics of solid tumors. Relation to diagnosis, classification and pathology. *Cancer* 59(3): 387-395, 1987
47. Sawyer JR, Husain M, Pravdenkova S, Krisht A, Al-Mefty O: A role for telomeric and centromeric instability in the progression of chromosome aberrations in meningioma patients. *Cancer* 88(2): 440-453, 2000
48. Schneider BF, Shashi V, von Kap-herr C, Golden WL: Loss of chromosomes 22 and 14 in the malignant progression of meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 85(2): 101-104, 1995
49. Simon M, Park TW, Leuenroth S, Hans VH, Löning T, Schramm J: Telomerase activity and expression of the telomerase catalytic subunit, hTERT, in meningioma progression. *J Neurosurg* 92(5): 832-840, 2000
50. Smith MJ, O'Sullivan J, Bhaskar SS, Hadfield KD, Poke G, Caird J, Sharif S, Eccles D, Fitzpatrick D, Rawluk D, du Plessis D, Newman WG, Evans DG: Loss-of-function mutations in SMARCE1 cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. *Nat Genet* 45(3): 295-298, 2013
51. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131(5): 861-872, 2007
52. Weber RG, Boström J, Wolter M, Baudis M, Collins VP, Reifenberger G, Lichter P: Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: Toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(26): 14719-14724, 1997
53. Zang KD, Singer H: Chromosomal constitution of meningiomas. *Nature* 216(5110): 84-85, 1967
54. Zankl H, Zang KD: Cytological and cytogenetical studies on brain tumors. 3. Ph1-like chromosomes in human meningiomas. *Humangenetik* 12(1): 42-49, 1971
55. Zankl H, Zang KD: Cytological and cytogenetical studies on brain tumors. 4. Identification of the missing G chromosome in human meningiomas as no. 22 by fluorescence technique. *Humangenetik* 14(2): 167-169, 1972