



Riskli Meningiyomlarda Patolojik Belirteçler

Pathologic Markers for High-Risk Meningioma

Ayça ERŞEN DANYELİ¹, Ömer ORHUN²

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Nöropatoloji, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem V Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Ayça ERŞEN DANYELİ ✉ aycaersen@gmail.com

ÖZ

Meningiyomlarda daha agresif klinik seyirle ilişkili olabilecek histopatolojik ve moleküler belirteçler Dünya Sağlık Örgütü Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması 5. Versiyonu (2021)'nda güncellenmiştir. Meningiyomlar 15 histolojik alt-tipten oluşmaktadır. Diğer santral sinir sistemi tümörleri gibi bu tümör grubunda da nüks için en yararlı ve yaygın kullanımlı histopatolojik öngörü parametresi tümör derecesidir. Meningiyom alt-tipleri arasında berrak hücreli ve kordoid alt-tip en az derece 2, meningiyom kabul edilmektedir. Diğer alt-tiplerin derecelendirilmesi için ise bazı histopatolojik ve moleküler kriterler mevcuttur. Majör iki histopatolojik bulgudan birinin olması derece 2 için yeterlidir. Bunlar artmış mitoz sayısı ve beyin invazyonu varlığıdır. Mitozun belirgin artması veya şiddetli anaplazi varlığı veya TERT mutasyonu veya CDKN2A/B delesyonu da derece 3 için yeterli parametrelerdir. Bu özelliklerin doğru değerlendirilmesi makroskopik örnekleme aşamasından, mikroskopik inceleme detaylarına, immünohistokimyasal belirteçlerin doğru kullanımı ve moleküler analizlerin optimal şart ve yöntemlerle yapılmasına dayanır. Tüm bu verilerin harmanlanması meningiyomlarda nüks yönünden riskli tümörlerin belirlenmesini sağlamaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Patoloji, Nöropatoloji, Immünohistokimya, Moleküler biyoloji, Genetik, Meningiom

ABSTRACT

Histopathologic and molecular markers associated with aggressive behavior in meningiomas have been updated in the 5th edition of the World Health Organization (WHO) Central Nervous System Tumors Classification. Meningiomas consist of 15 histological subtypes. As in other central nervous system tumors, the WHO grade is the most useful histopathological predictor of recurrence. Among subtypes of meningiomas, clear cell and chordoid are accepted as at least grade 2, meningioma. Some other histopathologic and molecular criteria are essential for other subtypes. Presence of increased mitosis and/or brain invasion is equivalent to grade 2 meningioma. Markedly increased mitosis or overt anaplasia or the presence of the TERT mutation or CDKN2A/B deletion are required for grade 3 meningioma. Accurate evaluation of these features depends on the optimal methods used, from the macroscopic sampling to microscopic and molecular investigations. Overall, these findings ensure identification of meningiomas with a risk of recurrence.

KEYWORDS: Pathology, Neuropathology, Immunohistochemistry, Molecular biology, Genetics, Meningioma

■ GİRİŞ

İlk olarak 1774'te Fransız cerrah Antoine Louis tarafından "fungus durae matris" olarak isimlendirilen, daha sonra farklı pek çok isim verilen ve 1922'de Harvey Cushing tarafından nihai ismini alan meningiyomlar sıklıkla iyi seyirli,

nadiren nüks gösteren, daha nadir olarak ise tekrarlayan nükslere, metastazlara ve mortaliteye yol açabilen tümörlerdir (4,8). Meningiyomlarda daha agresif klinik seyirle ilişkili olabilecek belirteçler uzun yıllardır araştırılmakta olup bu konuda bazı histopatolojik ve moleküler bulgular riskli meningiyom belirteçleri

olarak öne çıkmıştır. Bu yazıda bu belirteçler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması 5. Versiyonu (2021) esas alınarak irdelenecektir.

■ HİSTOPATOLOJİK RİSK BELİRTEÇLERİ

Meningiyom Histolojik Alt-Tipleri

Meningiyomlar meningotelyal progenitör hücrelerden kök alan tümörler olup bu progenitör hücrelerde gelişen mutasyonlarla ilişkili olarak farklı histolojik özellikler gösteren alt-typlere ayrılmaktadır (24). Mevcut DSÖ sınıflamasında 15 histolojik alt-tip tanımlanmıştır (Tablo I). En sık karşılaşılan alt-typler meningotelyal, fibröz ve transizyonel meningiomlardır. Çoğu alt-tip benign klinik seyir göstermektedir. Bununla birlikte, bu alt-typlerin herhangi birinde daha agresif davranış görülebilir. Kordoid, berrak hücreli, rabdoid ve papiller meningiyomlar bu alt-typler arasında agresif seyir gösterdiği bilinen tümörlerdir.

Kordoid Meningiyom

Kordomaya benzeyen, müsinden zengin bir matrikste kordoid ve trabeküler yapılar oluşturmuş küçük, epitelioid ve vakuole sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Kordoid alanlar arasında meningiyomun klasik özelliklerinin görüldüğü alanlar da bulunabileceği gibi tümör sadece kordoid alanlardan oluşabilir. Sıklıkla diğer yüksek dereceli histopatolojik özellikleri göstermez, fakat atipik (derece 2) meningiyomlarla yakın nüks oranlarına sahip olduğu için derece 2 kabul edilmektedir (7).

Berrak Hücreli Meningiyom

Patensiz, tabakalanma gösteren bu tümörler yuvarlak, berrak, glikojen içeren sitoplazmalı hücreler ile perivasküler ve interstisyel kollajen içeren tümörlerdir. İntestisyel kollajen mum alevi görünümündedir. Whorl yapısı ya da psammoma

Tablo I: Meningiyom Alt-Tipleri

Meningothelyal meningiom
Fibröz meningiom
Transizyonel meningiom
Psammomatöz meningiom
Anjiyomatöz meningiom
Mikrokistik meningiom
Sekretuar meningiom
Lenfoplazmasitten zengin meningiom
Metaplastik meningiom
Kordoid meningiom
Berrak hücreli meningiom
Rabdoid meningiom
Papiller meningiom
Atipik meningiom
Anaplastik (malign) meningiom

cisimlerini hemen hiçbir zaman içermezler. Sıklıkla nüks ve nadiren beyin omurilik sıvısı ile de yayılım gösteren bu meningiyom alt-typi agresif klinik seyri nedeniyle derece 2 kabul edilmektedir (33).

Papiller Meningiyom

Belirgin perivasküler psödopapiller yapılanmalara sahiptir. Hücreler bazen rabdoid morfoloji de gösterebildiği gibi moleküler özellikleri de rabdoid alt-tip ile ortaklık sergileyebilmektedir. Sıklıkla beyin invazyonu, disseminasyon ve akciğere metastaz ile seyredabilen agresif klinik davranış gösteren tümörlerdir (18). Önceki sınıflamalarda bu alt-tip derece 3 kabul edilirken DSÖ 2021 sınıflamasında bu alt-typin derecelendirmesinde histopatolojik kriterlerin kullanılması gerekliliği belirtilmiştir.

Rabdoid Meningiyom

Agresif davranışlıdır. Bu histolojik alt-tip ayrı bir bölümde detaylı incelenmiştir.

Diğer histolojik alt-typler aşağıda tanımlanan histopatolojik bulgulara göre derecelendirilmektedir.

Meningiyom DSÖ Derecelendirmesi

DSÖ derecesi, nüks için en yararlı ve yaygın kullanımlı histopatolojik öngörü parametresidir. Literatürde DSÖ derece 1 meningiyomların nüks oranlarının yaklaşık %7-25, DSÖ derece 2 meningiyomların %29-52 ve DSÖ derece 3 meningiyomların %50-94 olduğu belirtilmektedir (1,2,6,22).

Burada oranlardaki aralıkların genişliği dikkati çekmektedir. Pek çok çalışmada derece ile prognoz ilişkisi araştırılırken tümörün rezeksiyon genişliği, hasta yaşı, cinsiyet, lokalizasyon, operasyon sonrası radyoterapi uygulanması gibi klinik parametreler göz önünde bulundurulmamıştır. Bu durum çalışmaların nüks oran sonuçlarında farklılıklara yol açmıştır.

Meningiyom derecelendirmesinde majör ve minör histolojik kriterler mevcuttur. Mitotik aktivitenin yüksekliği ve beyin invazyonu, her biri tek başına tümörün derecesini artıran majör kriterlerdir.

Majör Histopatolojik Kriterler

Mitoz: Mikroskopik değerlendirmede ≥ 2.5 mitoz/mm² (10 ardışık büyük büyütme alanında ≥ 4 mitoz) meningiyomda derece 2 için yeterli bir kriterdir. Mitoz sayısının ≥ 12.5 mitoz/mm² (10 ardışık büyük büyütme alanında ≥ 20 mitoz) olması tümörün derece 3 olarak kabul edilmesini gerektirir. Mitoz sayımı esnasında nekroz alanları çevresinde sayımın yapılması önemlidir. Özellikle operasyon öncesi embolizasyon uygulanmış tümörlerde mitotik aktivitenin bu uygulamaya bağlı olarak artmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (21). Ayrıca lenfoplazmositik meningiyomlarda da tümörün içinde ancak tümöral olmayan ve yüksek sayıda bulunan lenfoplazmositik hücrelerde mitotik aktivite çok yüksek olabilir. Bu hücrelerin mitoz sayımında göz ardı edilmesi gerekli olmakla birlikte bu oldukça zor olabilir. Mitotik aktivitenin en doğru şekilde değerlendirilmesi için en yüksek sellüleritedeki tümör alanlarının seçilmesi, bu alanları içeren kesitlere Ki67 immünohistokimyasal boyasının uygulanarak Ki67 indeksinin en yüksek olduğu alanlarda mitozun sayılması gereklidir. Özellikle

Tablo II: Meningiyom Derecelendirme Kriterleri-DSÖ 2021

Derece 2
Berrak ya da kordoid alt-tip
Beyin invazyonu varlığı
≥ 2.5 mitoz/mm ² ya da ≥ 4 mitoz/10 BBA
Aşağıdakilerden en az 3 kriterin varlığı
Artmış sellüerite
Patensiz patern (tabakalanma)
Küçük hücre değişikliği
Nükleol belirginliği
Spontan nekroz
Derece 3
≥ 12.5 mitoz/mm ² ya da ≥ 20 mitoz/10 BBA
Belirgin anaplazi
TERT mutasyonu
CDKN2A/2B delesyonu

Ki67'nin %10 ve üzeri olduğu alanlarda mitoz sayısının en az 10 büyük büyütme alanında (BBA) 4'e ulaşması muhtemeldir. Ayrıca PAS histokimyasal boyamasında nükleer detaylar daha iyi seçilebildiği için mitozun sayılmasını kolaylaştırabilir. PHH3 immünohistokimyasal boyası da mitotik figürlerin tespit edilmesinde faydalıdır. Serin-10 üzerindeki histon H3 fosforilasyonu mitozla özgündür ve fosforile histon H3 (PHH3) proliferasyonu belirteci immünohistokimyasal yöntem ile kullanılabilir (9). Bu immünohistokimyasal boya değerlendirilirken özellikle pozitif boyanan hücrelerden mitotik figür ile uyumlu görüntü verenler sayılmalıdır.

Beyin invazyonu: Meningiyomlarda beyin invazyonu, tümör hücrelerinin, arada pia mater bulunmaksızın altta yatan GFAP-pozitif beyin parankimine düzensiz, dil benzeri girintileri ile karakterize edilir. Perivasküler Virchow-Robin boşlukları boyunca genişleme, pia ihlal edilmediğinden beyin invazyonu oluşturmaz. Beyin invazyonunun saptanabilmesi için makroskopik örneklem aşaması önemlidir. Total ve tek parça halinde rezeke edilmiş tümörde tümörün duraya bakan değil, karşı taraftaki yüzeyinin tamamen örneklenmesi bu bulgunun atlanmamasını sağlar. Parçalı rezeke edilmiş tümörlerde, tümörün tamamı örneklenmelidir. GFAP immünohistokimyasal boyası ile meningiyomun infiltre ettiği beyin parenkimi, tümör içerisinde kalıntılar şeklinde gösterilebilir. Ayrıca meningiyom ile invaze beyin dokusunda Rosenthal fibrilleri de içeren piloid gliosis bulgusu sıktır ve bu bulgunun görülmesi beyin invazyonu kuşkusunu artırmalıdır. Psammomatöz meningiyomlarda tek başına psammoma cisminin beyin içerisinde görülmesi invazyon bulgusu olarak kabul edilmesine de bu alana uygulanacak yeni kesitler ya da farklı makroskopik örneklemeler beyin invazyonunun daha net olduğu alanların bulunmasını sağlayabilir. Beyin invazyonu en sık diğer yüksek dereceli histopatolojik

özelliklere sahip meningiyomlarda görüldüğü için DSÖ tarafından derece 2 kriteri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca klinik olarak tamamen rezeke edilmiş, aksi takdirde benign görünen meningiyomlarda beyin invazyonunun varlığı, tüm çalışmalarda olmasa da bazılarında diğer derece 2 meningiyomlarına benzer nüks oranları ile ilişkilendirilmiştir (22). Daha yakın zamanda yayınlanan yüksek sayıda olgu içeren bir başka çalışma ise sadece beyin invazyonu gösteren ancak diğer yüksek dereceli histopatolojik bulguları barındırmayan meningiyomlarda derece 1 benzeri klinik davranış olduğunu göstermiştir (3). Ancak bu çalışmanın takip süre ortalaması kısa olduğu için (ortalama 22 ay) 2021 DSÖ sınıflamasında beyin invazyonunun derece 2 kriteri olması konusunda bir değişiklik olmamıştır.

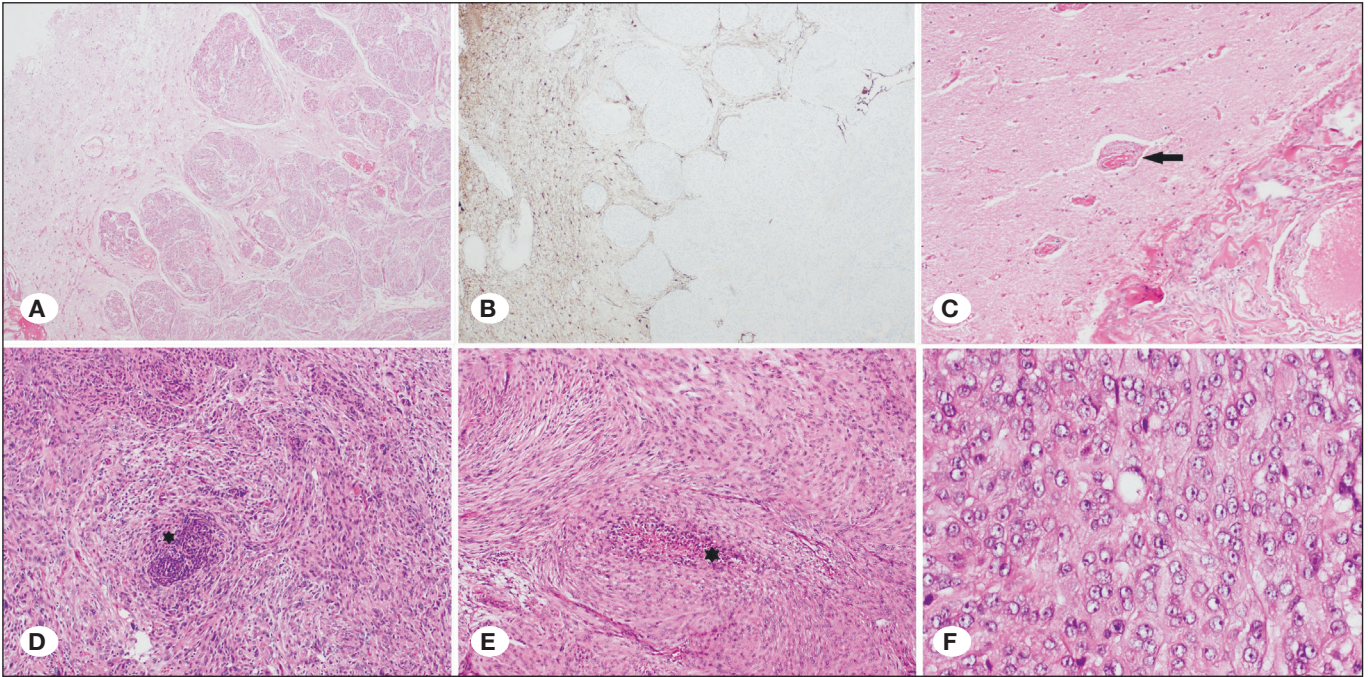
Minör Histopatolojik Kriterler

Aşağıdaki minör kriterlerden en az 3 tanesinin varlığı tümörün derece 2 olarak kabul edilmesi için yeterlidir. Bununla birlikte bu minör kriterlerin en az 3 tanesinin, mitotik aktivitesi düşük bir tümörde mevcut olması tümör patojenezine aykırıdır. Bu kriterlerin bir kısmının değerlendirmesinin subjektif olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Artmış hücresellik: Tümörün hücreselliliği değerlendirilirken optimal kalınlıkta hemotoksilen eozin kesitin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Kalın bir kesit, yanlışlıkla yüksek sellüerite değerlendirmesine yol açabilir.

Küçük hücre değişikliği: Aslında artmış nükleus: sitoplazma oranının yol açtığı bu bulgu, dar sitoplazma nedeniyle kümeleme gösteren hücreler ile karakterizedir. Küçük büyütmede lenfosit kümeleri ile karışabilir.

Nükleol belirginliği: Burada belirtilen nükleol boyutu için kesin ve objektif bir kriter yoktur. Ancak nükleolün genişlemiş ve



Şekil 1: **A)** Meningiyomlar beyin invazyonunu; beyin parankimine düzensiz, dil benzeri girintiler yaparak oluşturular (H&E, 40X). **B)** Meningiyom ile invaze beyin parenkimi GFAP immünohistokimyasal boyası ile gösterilebilir (anti-GFAP, 40X). **C)** Perivasküler Virchow-Robin boşlukları meningiyom hücrelerini içerebilir (ok) ancak bu bulgu, pia ihlal edilmediğinden beyin invazyonu değildir (H&E, 100X). **D)** Hücrelerde N:S oranının artmasına bağlı oluşan hüçük hücre değişikliği bulgusu (asteriks) küçük büyütmede dikkati çeker (H&E, 100X). **E)** Spontan nekroz (asteriks) küçük nekroz odakları şeklinde görülür (H&E, 100X). **F)** Nükleol belirginliği irileşmiş ve genellikle eozinofilik görünümde nükleol varlığı ile karakterizedir (H&E, 400X).

eozinofilik görünümde olması beklenir. Yaygın bir bulgu olmalıdır. Daha önce radyoterapi alan tümörlerde reaktif değişiklik olarak nükleol belirginliği olabileceği unutulmamalıdır.

Tabakalanma (paternsiz patern): Meningiyomlarda beklenen lobülasyon paterninin kaybı ile karakterizedir.

Spontan nekroz: Genellikle küçük boyutta olup mikronekroz olarak da isimlendirilir. Bu nedenle mikroskopik değerlendirmede gözden kaçabilir, dikkatle araştırılması gerekir. Minör kriterler içerisinde en objektif kriterdir. Ancak nekroz değerlendirmesinde klinik öykü iyi bilinmelidir. Radyoterapinin ya da operasyon öncesi embolizasyonun nekroza yol açabildiği unutulmamalıdır. Bu iatrojenik nekrozlar daha geniş, coğrafik nekroz görünümündedir.

Yukarıda tanımlanan histopatolojik kriterlerin prognoz ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada bu kriterlerden nekroz ve nükleol belirginliğinin nüks ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (19). Ancak yine de bu iki kriterin tek başına ya da bir arada varlığı mevcut DSÖ sınıflamasında derece 2 için yeterli değildir. Yüksek derece lehine kriterler arasında hücrel atipinin olmadığı unutulmamalıdır. Pek çok derece 1 meningiyomda dağınık olarak hücrel atipili hücreler görülür. Özellikle anjiyomatöz ve mikrokistik meningiyomlarda bu bulgu daha sıktır. Ancak bu bulgunun biyolojik davranış ile ilişkisi bulunmamaktadır. Kemik invazyonu varlığı tartışmalı bir histopatolojik bulgudur. Bir çalışmada kemik invazyonu nüks riskinde artışla ilişkilendirilmiş, DSÖ tarafından da bu çalışma-

ya atıfta bulunulmuştur (10). Ancak mevcut DSÖ sınıflamasında bu bulgu derece 2 kriterleri arasında yer almamıştır.

Meningiyom DSÖ Dereceleri

Derece 1 meningiyom: Mitotik aktivitesi düşük (< 2.5 mitoz/ mm^2 ya da < 4 mitoz/10 BBA) ve beyin invazyonu göstermeyen tümörlerdir. Meningiyomların büyük bölümünü (%70) oluşturur ve histolojik alt-tiplerin büyük bölümü de derece 1 meningiyomlardır (13).

Derece 2 (atipik) meningiyom: Mitotik aktivitesi artmış (≥ 2.5 mitoz/ mm^2 ya da ≥ 4 mitoz/10 BBA) ve/veya beyin invazyonu gösteren tümörlerdir. Ayrıca minör histopatolojik kriterlerden en az 3'ünü içeren tümörler de derece 2 olarak kabul edilir. Kordoid ve berrak hücreli meningiyom alt-tipleri en az derece 2 kabul edilirler. Diğer alt-tiplerin sayılan kriterleri karşılaması beklenir.

Derece 3 (anaplastik) meningiyomlar: Mitotik aktivitesi belirgin artmış (≥ 12.5 mitoz/ mm^2 ya da ≥ 20 mitoz/10 BBA) veya belirgin anaplazi gösteren ve meningiyom histolojisine benzerliğini yitirmiş veya TERT mutasyonu gösteren veya CDKN2A/B homozigot delesyonu gösteren tümörlerdir (32). Sıklıkla beyin invazyonu bulgusu da mevcuttur. Derece 3 meningiyomlar oldukça nadir olmakla birlikte, rezeksiyonun genişliğine ve radyasyon tedavisinin kullanımına bağlı olarak, 2 yıl ile 5 yıl arasında değişen ortalama sağkalım süreleri ile, genellikle ölümcüldür. Ortalama genel sağkalımı 2,6 yıl ve 5 yıllık sağkalım oranını %10 bulan bir çalışmada, de novo anaplastik

meningiyoamların, ikincil anaplastik meningiyoamlardan daha iyi seyir gösterdiği bildirilmiştir (23). Yüksek mitoz sayıları gösteren meningiyoamlu hastalar, yüksek mitoz sayısı olmaksızın aşikâr anaplazi gösteren meningiyoamlu hastalara göre önemli ölçüde daha kısa genel sağkalım sürelerine sahiptir ve bu tümörlerin, derece 2 (atipik) meningiyoamlardan önemli ölçüde daha düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Hormon Reseptörleri

Meningiyoamların büyük bölümü EMA, Progesteron reseptörü (PR) ve Somatostatin reseptör tip 2A ile immünohistokimyasal olarak pozitifdir. Bununla birlikte tümörün histolojik derecesi arttıkça PR ekspresyon kaybı görülmektedir. Yüksek sayıda olguyu içeren ve uzun klinik takip süresi olan bir araştırmada DSÖ derece 2 ve 3 meningiyoamların, derece 1 meningiyoamlardan önemli ölçüde daha düşük PR ekspresyona sahip olduğu gösterilmiştir (26). Derece 2 ve derece 3 meningiyoamlar arasında PR ekspresyonu ile nüks oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bazı histolojik alt-tipler (özellikle fibröz meningiyoamlar) derece 1 iken dahi, diferansiyasyon özellikleri nedeniyle PR ekspresyonunu hiç göstermeyebilirler. O nedenle rutin patolojik değerlendirmede riski öngörme konusunda faydası düşüktür. Androjen, estrojen ve büyüme hormonu reseptörleri de meningiyoamda pozitif olabileceği gibi bu reseptörlerin pozitif boyanmasının prognozla ilişkisi belirsizdir.

■ MOLEKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİ

Özellikle 2010 sonrası artan sayıda yapılan moleküler çalışmalar diğer beyin tümörlerinde olduğu gibi meningiyoamlarda da riskli belirteçlerin belirlenmesi için büyük katkı sağlamıştır. Meningiyoamlarda saptanan moleküler değişikliklere bağlı alt-tipler ayrı bir bölümde incelenmektedir. Ancak prognostik önemi olan farklı moleküler ve histolojik alt-tiplerde görülebilen moleküler değişiklikler bu bölümde irdelenecektir.

H3K27 Trimetilasyon (H3K27me3) Kaybı

Gen ifadesi sadece nükleik asit düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak değil aynı zamanda epigenetik mekanizmalarla düzenlenir. Epigenetik modifikasyonlar direkt olarak DNA dizisinde bulunan nükleik asitlerin metilasyonu veya histon proteinlerinin post-translasyonel metilasyonu veya asetilasyonu ile oluşabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda hem DNA hem de histon proteinleri düzeyindeki epigenetik değişikliklerin meningiyoamların risk durumunu belirlemede önemli rol oynadığı gösterilmiştir (15,29).

Histon H3'ün 27. sıradaki aminoasidi Lizin'in (H3K27) metilasyonu PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2)'nin EZH (Enhancer of Zeste) alt kısmı ile regüle edilir. H3K27 trimetile olduğu durumlarda ilişkili bölgedeki gen ifadesi susturulur (15,16). H3K27 trimetilasyon kaybı veya korunması immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir.

H3K27me3 kaybının ve korunmasının karşılaştırıldığı çalışmalarda H3K27me3 kaybı olan meningiyoamlarda daha olumsuz klinik seyir ve daha hızlı progresyon gösterilmiştir (15,16).

TERT Mutasyonu

TERT (Telomeraz revers transkriptaz) enzimi kromozomların

sonunda bulunan telomer bölgelerinin uzamasını sağlar. Hücre çoğalması ile bu telomerler kısalır ve bununla beraber hücre çoğalması sınırlanır. TERT enzim aktivitesinin artmasıyla beraber tümör hücreleri ölümsüzlük kazanır ve hücrelerin mitotik potansiyeli artar. Meningiyoamlarda TERT geninin ifadesindeki artışın TERT promoter bölgesinin C228T ve C250T bölgelerindeki mutasyonlarla oluştuğu gösterilmiştir (11). TERT mutasyonları meningiyoamların %6.5–11'inde görülmektedir (11,28). DSÖ derece 1 ya da 2 olup TERT mutasyonu gösteren meningiyoamlu hastalar, DSÖ derece 3 ve TERT mutasyonu olmayan meningiyoamlu hastalarla karşılaştırıldığında nüks oranı 4.8 kat fazla bulunmuş olup TERT mutasyonlarının bağımsız prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır (28). Progresyon görülen tümörlerde progresyon öncesi ve sonrası örnekler incelendiğinde TERT mutasyonlarının varlığı her iki örnekte de gösterilebilmiştir. Buna dayanarak TERT mutasyonlarının yüksek riskli meningiyoamlarda erken dönem görülen bir olay olduğu öne sürülmüştür. Bu durum yüksek riskli meningiyoamların progresyon olmadan saptanabilmesi için önemli bir bulgudur (11). Bununla birlikte TERT mutasyonları progresyon sırasında da ortaya çıkabileceğinden, bu analiz yapılmak istendiğinde DNA ekstraksiyonu için doku seçiminde en malign görünen ve proliferatif bölgelere odaklanılmalıdır.

Vurgulanan bağımsız prognostik önemi nedeniyle meningiyoamlarda TERT mutasyonunun tek başına varlığı DSÖ 2021 sınıflamasında derece 3 kriteri olarak kabul edilmiştir.

CDKN2A/B Homozigot Delesyonu

CDKN2A ve CDKN2B (siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A ve 2B); 9. kromozomun kısa kolunda bulunan hücre siklusunun G1/S fazını kontrol etmekle görevli olan CDK4 ve CDK6 proteinleri ile ilişkili p16, p14 ve p15 proteinlerinin üretiminden sorumlu genlerdir (25,27). Anaplastik meningiyoamlarda sık ve tekrar edilebilir şekilde 9p21 lokusuna ait genetik değişikliklerin (delesyon, mutasyon vs.) gösterilmiştir (5,12,31). Bu alterasyonlar meningiyoamların derece 2'den derece 3'e progresyonunda da görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda bu genlerin delesyonu sadece histolojik derece ile anlamlı bir ilişki içerisinde gösterilmiş ise de bazı çalışmalarda bu bulguların da ilerisine gidilmiş ve CDKN2A/B homozigot delesyonlarının aynı zamanda ortalama sağkalım süresi ve nüks ile de ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (12,17,20,30). Bir araştırmada tümörlerin DSÖ derecesi, metilasyon grubu, lokalizasyonu, yaş ve cinsiyet faktörleri ayarlanarak COX regresyon analizi yapıldığında CDKN2A/B durumu bağımsız prognostik belirteç olarak kalmıştır. 9p21'e yönelik bir FISH (floresan in situ hibridizasyon) probu ile CDKN2A/B genlerindeki değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmada ise anaplastik meningiyoamların içerisinde daha agresif seyreden bir grubun FISH çalışmaları ile saptanabileceği ortaya konulmuştur (20). Literatürdeki serilerde CDKN2A/B homozigot delesyonu oldukça geniş bir aralıkta tanımlanmıştır. Derece 1, 2, ve 3 tümörlerin sırasıyla %0-27, %18-40 ve %38-73.1'i arasında bu değişikliklerin görüldüğü raporlanmıştır (5,12,30).

CDKN2A ve CDKN2B birbirine çok yakın yerleşimli ve genellikle kaybı birlikte görülen genlerdir. Bu nedenle bunlardan birinin kaybını araştırmak nüks yönünden riskli tümörleri belirlemede genellikle yeterlidir. CDKN2A ve/veya CDKN2B'nin homo-

zigot delesyonu, FISH veya dizileme ile saptanabilir. Ancak, FISH problemleri büyüktür, bu nedenle bazen bu teknikle küçük delesyonlar gözden kaçabilir. Yine de rutin pratikte FISH ile değerlendirme daha düşük maliyetli ve teknik olarak daha kolay olduğu için yaygındır.

CDKN2A/B homozigot delesyon varlığı tek başına derece 3 meningiyom kriteridir.

DMD Mutasyonu

Distrofin proteinini kodlayan DMD (Duchenne musküler distrofi) geninde mutasyon (somatic intragenik delesyonlar) olumsuz klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur (14). Bu mutasyonun araştırılması için immünohistokimyasal olarak DMD ekspresyon kaybının tümörde kullanılması faydalı olacaktır. Bununla birlikte nöropatoloji pratiği olan laboratuvarlarda kas patolojisi için kullanılan immünohistokimyasal antikorlar genellikle dondurulmuş dokularda optimize edilmiş olup formalin fikse parafine gömülü dokuda anlamlı sonuç vermeyebilir. Antikor seçimine dikkat edilmelidir.

Kromozomal Kopya Sayısı Değişiklikleri

Meningiomlarda kromozom 22q kaybından sonra en sık kromozom 1p kaybı görülmekte olup bu bulgu yüksek DSÖ derecesi ile ilişkilidir. Nöropatoloji pratiğinin yüksek olduğu merkezlerde oligodendrogliom tanısı için kullanılan 1p/19q FISH analizinde yer alan 1p36 probu bu değişikliği göstermek için faydalıdır. Ayrıca kromozom 14q ve 9p kaybı da yüksek dereceli tümörlerde görülebilmektedir. Bunların dışında kromozom 6q, 10 ve 18q kayıpları veya 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, 19, 20q ve 5 kazanımı da yüksek dereceli meningiyomlarda tarif edilmiştir (28). Rekürren tümörlerde ilk ve son operasyon materyallerinde yaklaşık %75 oranında ortak kopya sayısı değişiklikleri gösterilmiş olup bu bulgu meningiyomlarda kopya sayısı değişikliklerinin erken moleküler değişikliklerden olduğunu göstermektedir (28). Bu alterasyonlar başta daha düşük dereceli histopatolojik bulgulara sahip ancak progresif seyredebilecek meningiyomları öngörmeye kullanılabılır. Meningiyomların küçük bir bölümünde ise kromotripsis gibi karmaşık genomik yeniden düzenlemeler görülmekte olup bu tümörler genellikle hızlı büyüyen agresif meningiyomlardır.

KAYNAKLAR

1. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, Curry WT, Barker FG: Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 64:56-60, 2009
2. Aizer AA, Bi WL, Kandola MS, Lee EQ, Nayak L, Rinne ML, Norden AD, Beroukhi R, Reardon DA, Wen PY, Al-Mefty O, Arvold ND, Dunn IF, Alexander BM: Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma. *Cancer* 121:4376-4381, 2015
3. Baumgarten P, Gessler F, Schittenhelm J, Skardelly M, Tews DS, Senft C, Dunst M, Imoehl L, Plate KH, Wagner M, Steinbach JP, Seifert V, Mittelbronn M, Harter PN: Brain invasion in otherwise benign meningiomas does not predict tumor recurrence. *Acta Neuropathol* 132:479-481, 2016
4. Bondy M, Lee Ligon B: Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review. *J Neuro-Oncol* 29:197-205, 1996
5. Boström J, Meyer-Puttlitz B, Wolter M, Blaschke B, Weber RG, Lichter P, Ichimura K, Collins VP, Reifenberger G: Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16), p14, CDKN2B (p15), and CDKN2C (p18) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am J Pathol* 159:661-669, 2001
6. Combs SE, Schulz-Ertner D, Debus J, von Deimling A, Hartmann C: Improved correlation of the neuropathologic classification according to adapted world health organization classification and outcome after radiotherapy in patients with atypical and anaplastic meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1415-1421, 2011
7. Couce ME, Aker FV, Scheithauer BW: Chordoid meningioma: A clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 24: 899-905, 2000
8. Cushing H: The meningiomas (dural endotheliomas): Their source, and favoured seats of origin. *Brain* 45:282-316, 1922
9. Fukushima S, Terasaki M, Sakata K, Miyagi N, Kato S, Sugita Y, Shigemori M: Sensitivity and usefulness of anti-phosphohistone-H3 antibody immunostaining for counting mitotic figures in meningioma cases. *Brain Tumor Pathol* 26: 51-57, 2009
10. Gabeau-Lacet D, Aghi M, Betensky RA, Barker FG, Loeffler JS, Louis DN: Bone involvement predicts poor outcome in atypical meningioma. *J Neurosurg* 111:464-471, 2009
11. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M: High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol* 24:184-189, 2014
12. Guyot A, Duchesne M, Robert S, Lia A-S, Derouault P, Scaon E, Lemnos L, Salle H, Durand K, Labrousse F: Analysis of CDKN2A gene alterations in recurrent and non-recurrent meningioma. *J Neurooncol* 145:449-459, 2019
13. Holleczer B, Zampella D, Urbschat S, Sahm F, von Deimling A, Oertel J, Ketter R: Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. *Cancer Epidemiol* 62:101562, 2019
14. Juratli TA, McCabe D, Nayyar N, Williams EA, Silverman IM, Tummala SS, Fink AL, Baig A, Martinez-Lage M, Selig MK, Bihun IV, Shankar GM, Penson T, Lastrapes M, Daubner D, Meinhardt M, Hennig S, Kaplan AB, Fujio S, Kuter BM, Bertalan MS, Miller JJ, Batten JM, Ely HA, Christiansen J, Baretton GB, Stemmer-Rachamimov AO, Santagata S, Rivera MN, Barker FG, Schackert G, Wakimoto H, Iafrate AJ, Carter SL, Cahill DP, Brastianos PK: DMD genomic deletions characterize a subset of progressive/higher-grade meningiomas with poor outcome. *Acta Neuropathol* 136:779-792, 2018

15. Katz LM, Hielscher T, Liechty B, Silverman J, Zagzag D, Sen R, Wu P, Golfinos JG, Reuss D, Neidert MC, Wirsching HG, Baumgarten P, Herold-Mende C, Wick W, Harter PN, Weller M, von Deimling A, Snuderl M, Sen C, Sahm F: Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence. *Acta Neuropathol* 135:955-963, 2018
16. Kondo Y, Shen L, Cheng AS, Ahmed S, Bumber Y, Charo C, Yamochi T, Urano T, Furukawa K, Kwabi-Addo B, Gold DL, Sekido Y, Huang THM, Issa JPJ: Gene silencing in cancer by histone H3 lysine 27 trimethylation independent of promoter DNA methylation. *Nat Genet* 40:741-750, 2008
17. Korshunov A, Shishkina L, Golanov A: Immunohistochemical analysis of p16INK4a, p14ARF, p18INK4c, p21CIP1, p27KIP1 and p73 expression in 271 meningiomas correlation with tumor grade and clinical outcome. *Int J Cancer* 104:728-734, 2003
18. Li B, Tao B, Bai H, Zhong J, Wu X, Shi J, Sun H, Li S: Papillary meningioma: An aggressive variant meningioma with clinical features and treatment: A retrospective study of 10 cases. *Int J Neurosci* 126:878-887, 2016
19. Marciscano AE, Stemmer-Rachamimov AO, Niemierko A, Larvie M, Curry WT, Barker FG, Martuza RL, McGuone D, Oh KS, Loeffler JS, Shih HA: Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: Correlation of histopathological features with clinical outcomes. *J Neurosurg* 124:106-114, 2016
20. Perry A, Banerjee R, Lohse CM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Scheithauer BW: A role for chromosome 9p21 deletions in the malignant progression of meningiomas and the prognosis of anaplastic meningiomas. *Brain Pathology* 12:183-190, 2006
21. Perry A, Chicoine MR, Filiput E, Miller JP, Cross DT: Clinicopathologic assessment and grading of embolized meningiomas: A correlative study of 64 patients. *Cancer* 92:701-711, 2001
22. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC: "Malignancy" in meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 85:2046-2056, 1999
23. Peyre M, Gauchotte G, Giry M, Froehlich S, Pallud J, Graillon T, Bielle F, Cazals-Hatem D, Varlet P, Figarella-Branger D, Loiseau H, Kalamirides M: De novo and secondary anaplastic meningiomas: A study of clinical and histomolecular prognostic factors. *Neuro Oncol* 20:1113-1121, 2018
24. Peyre M, Salaud C, Clermont-Taranchon E, Niwa-Kawakita M, Goutagny S, Mawrin C, Giovannini M, Kalamirides M: PDGF activation in PGDS-positive arachnoid cells induces meningioma formation in mice promoting tumor progression in combination with Nf2 and Cdkn2ab loss. *Oncotarget* 6: 32713-32722, 2015
25. Prives C, Hall PA: The p53 pathway. *J Pathol* 187:112-126, 1999
26. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M: The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol* 57:1033-1037, 2004
27. Ruas M, Peters G: The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochim Biophys Acta* 1378: F115-177, 1998
28. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, Kratz A, Capper D, Schefzyk S, Hielscher T, Wang Q, Sulman EP, Adeberg S, Koch A, Okuducu AF, Brehmer S, Schittenhelm J, Becker A, Brokinkel B, Schmidt M, Ull T, Gousias K, Kessler AF, Lamszus K, Debus J, Mawrin C, Kim YJ, Simon M, Ketter R, Paulus W, Aldape KD, Herold-Mende C, von Deimling A: TERT promoter mutations and risk of recurrence in meningioma. *J Natl Cancer Inst* 108(5):dju377, 2016
29. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, Okonechnikov K, Koelsche C, Reuss DE, Capper D, Sturm D, Wirsching H-G, Berghoff AS, Baumgarten P, Kratz A, Huang K, Wefers AK, Hovestadt V, Sill M, Ellis HP, Kurian KM, Okuducu AF, Jungk C, Drueschler K, Schick M, Bewerunge-Hudler M, Mawrin C, Seiz-Rosenhagen M, Ketter R, Simon M, Westphal M, Lamszus K, Becker A, Koch A, Schittenhelm J, Rushing EJ, Collins VP, Brehmer S, Chavez L, Platten M, Hänggi D, Unterberg A, Paulus W, Wick W, Pfister SM, Mittelbronn M, Preusser M, Herold-Mende C, Weller M, von Deimling A: DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: A multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 18:682-694, 2017
30. Sievers P, Hielscher T, Schrimpf D, Stichel D, Reuss DE, Berghoff AS, Neidert MC, Wirsching H-G, Mawrin C, Ketter R, Paulus W, Reifenberger G, Lamszus K, Westphal M, Etminan N, Ratliff M, Herold-Mende C, Pfister SM, Jones DTW, Weller M, Harter PN, Wick W, Preusser M, von Deimling A, Sahm F: CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. *Acta Neuropathol* 140:409-413, 2020
31. 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* 94:14719-14724, 1997
32. World Health Organization: Central Nervous System Tumors, 5th ed. World Health Organization, 2021
33. Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Van Houten C, Miller G, Meyer FB: Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol* 19:493-505, 1995