



Yüksek Riskli Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi

The History and Description of High-Risk Meningiomas

Maftun ZARBİZADA, Koray ÖZDUMAN, M. Necmettin PAMİR

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Koray ÖZDUMAN ✉ koray.ozduman@gmail.com

ÖZ

En sık görülen primer beyin tümörü olan meningiomların tek bir tümör tipi olmadıkları fakat bir grup tümörler oldukları konusunda büyük bir bilgi birikimi vardır. Bu grubun içine bazı tümörler malign davranış gösterir, bazıları da tedavi sonrasında erken dönemde tekrarlama göstererek tedavide büyük zorluklar yaratırlar. Yüksek riskli meningiomlar olarak tanımlanan bu grubun tahmin edilmesi konusunda en yaygın kabul gören yöntem histopatolojik sınıflama olsa da tek yöntem bu değildir. Günümüzde rekürens tahmin etmek için: 1-demografik, 2-klinik, 3-histopatolojik, 4-genetik, 5-epigenetik olmak üzere risk faktörleri tanımlanmıştır. Yazıda, yüksek riskli meningiom kavramı, meningiom isimlendirmesi ve sınıflanmasının tarihçesi içinde değerlendirilecek ve risk faktörleri teker teker ele alınacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Meningiom, Rekürens, Atipik meningiom, Anaplastik meningiom

ABSTRACT

There is a great deal of knowledge that meningioma, the most common primary brain tumor, is not a single tumor type, but a group of tumors. Some tumors in this group show malignant behavior, while others recur in the early period after treatment, creating great difficulties in treatment. Although histopathological classification is the most widely accepted method for estimating this group, which is defined as high-risk meningiomas, it is not the only method. Currently, the following risk factors have been defined to predict recurrence: 1-demographic, 2-clinical, 3-histopathological, 4-genetic, and 5-epigenetic. In this article, the concept of high-risk meningioma will be evaluated within the history of meningioma nomenclature and classification, and risk factors will be discussed one by one.

KEYWORDS: Meningioma, Recurrence, Atypical meningioma, Anaplastic meningioma

■ RİSKLİ MENİNGİOMLARIN TANIMI

Meningiomlar en sık görülen primer beyin tümürüdür. Güncel analizlere göre tüm beyin tümörlerinin %40'a varan bir kısmını oluşturur (31). Hemen her yaş grubunda, çok farklı histolojilerde, çok farklı anatomik lokalizasyonlarda ve çok farklı klinik bulgularla kliniğe yansiyabilen bu tümör tipi, her ne kadar tek bir tümör antitesi olarak algılsa da aslında heterojen bir grubunun ortak ismidir (29). Meningiomlar 150 seneyi aşkın bilgi birikimi ve tedavi tecrübesine rağmen hâlâ klinikte önemli sorunlar oluşturabilen tümörlerdir. Meningiomlar konusundaki genel algı, bu tümörlerin duraya geniş tabanla oturan, selim tümörler

oldukları; cerrahilerinin kolay ve sorunsuz olduğu ve uzun dönem klinik sonuçlarının çok iyi olduğu yönündedir. Ama yukarıda da belirtildiği şekilde meningiomlar çok heterojen bir tümör grubudur. 1957 yılında Donald Simpson'un makalesinde de altı çizildiği şekilde meningiomlarda rekürens bir kuraldır (45). Bunun nedeni çevredeki duraya, kemik ve diğer dokulara olan lokal invazyondur. Ameliyat sonrasında hemen her meningiom nüks eder ama meningiomların büyük bir kısmında, çevre dokulara olan bu invazyon, ancak "on yıllar" içinde gelişen, rekürense kliniğe yansır. Meningiomların azımsanmayacak bir kısmında ise bu rekürens erken zamanda ve önü alınamayacak şekilde hızlı seyredir. Bu şekilde erken

zamanda, rekürens yapan meningiomların saptanması konusundaki uğraşların tarihçesi meningiomların tarihçesi kadar eskidir. Meningiomların daha meningiom ismini almadığı, hastalığın ilk tarif edilmeye başladığı yıllardan beri malign makroskopik/mikroskopik görünümlü ve malign davranışlı meningiomların varlığı bilinmekteydi (9,25). Bu malign davranışlı tip, günümüzde WHO grade III olarak tanımlanan ve anaplastik, papiller ya da rabdoid morfolojide olan meningiom grubudur. WHO grade III meningiomlar bir karsinom gibi davranır, bir karsinom gibi tedavi edilir ve sonuçlar karsinomlarda olduğu gibi hastanın hayatta kalacağı süre üzerinden değerlendirilir. Geride kalan grup geç ve erken dönemde rekürenslerle giden meningiomlardır ve bu grupta klinik tedavinin başarısı sağkalım cinsinden değil de rekürense kadar geçen zaman (progresyonsuz sağkalım) cinsinden değerlendirilir. Bu grubun içinde erken dönemde rekürense seyredecek olan meningiomların belirlenmesi için de çok uzun yıllardır uğraşlar vardır. Günümüzde erken rekürensi göstermek konusunda genel kabul gören histolojik yöntemdir ve bu grup “atipik meningiom” olarak isimlendirilir ve WHO grade II olarak kabul edilir. Fakat atipik meningiom olarak histolojik kriterleri sağlamasa da erken rekürens gösteren meningiomlara sık olarak rastlanır. Dolayısıyla erken rekürensin tek göstergesi “atipik meningiom WHO grade II” olmak değildir. Bu yazının kalanında da erken ya da repetitif rekürens gösteren meningiomlar, klinikte yarattıkları sorunlar nedeniyle “riskli meningiomlar” olarak isimlendirilir (37). Rekürens meningiomlarda, meningiom tedavisinin bel kemiğini oluşturan cerrahi tedavi her zaman ilk cerrahiden daha kompleks, daha zor ve daha riskli bir hâl alır. Rekürens durumunda sık kullanılan radyasyona direnç, multifokal rekürensler gibi durumlar da hastaların azımsanmayacak bir kısmında büyük sorunlar oluşturur.

■ MENİNGİOM SINIFLANDIRMASININ TARİHÇESİ

Meningiom tanımının ve riskli meningiom kavranımının daha iyi anlaşılması için meningiomların isimlendirilmesinin ve gradelendirilmesinin tarihçesine hâkim olmak gereklidir. Bugün meningiom olarak isimlendirdiğimiz tümörün fark edilmesi, tanımlanması ve isimlendirilmesi konusundaki uğraş 19. yüzyılda başlar. Bu tümör grubu konusundaki ilk çalışma 1831 yılında Edinburg üniversitesinden Dr. Richard Bright “dura mater”den büyüyen bir tümör” hakkındaki yayınıdır (5). Bright bu tümörü spesifik bir şekilde isimlendirmemiş ve sadece dura materden büyüdüğünü tanımlamakla yetinmiştir. 1835 yılında Fransız anatomist Jean Cruveilhier de meninks kökenli bir grup tümörü tanımlamış ve özelliklerini analiz etmiştir (9). Cruveilhier bu tümörleri 2 gruba ayırmıştır. Kemik iliği benzeri yapıda olan tümörleri “Tumeurs sanguesues de meninges” olarak, daha malign görünümde olanları ise “Tumeurs cancreuses de meninges” olarak isimlendirmiştir. 1851 yılında Alman patolog Herrman Lebert kendi 21 hastası ve literatürden topladığı 80 vakayı ortak analiz ederek benzer sonuçlar elde etmiş ve meninkslerde çıkan bu tümörleri kanseröz ve non-kanseröz olarak iki gruba ayırmış, non-kanseröz olanları “tumeurs fibro-plastiques intra-craniennes” olarak isimlendirmiştir (26). 1854 yılında Sir James Paget bu tümörlerin “kanserden daha az malign” özellikte olduklarını

rapor etmiş ve kemik iliğine benzerliklerini vurgulamıştır (25). Sir James Paget ilk kez bu tümörlere spesifik bir isim vermiş ve bu tümör antitesini “Epithelioma” olarak isimlendirmiştir. Beyin tümörleri sınıflandırmasında en önemli isimlerden biri olan, Rudolf Virchow’un da meningiom sınıflandırmasında yeri belirgindir. Virchow meninkslerden kaynaklanan bu tümörlerde doku içi kalsifikasyonlar gözlemiş ve bu tümörleri “psammoma” olarak isimlendirmiştir (47). Nobel ödüllü Camillo Golgi de bu tümörler üzerinde çalışmış ve 1869 yılındaki yayınında bu tümörleri “dural endothelioma” olarak isimlendirmiştir. Endotelioma ismini kullanmasının nedeni, 1865 yılında Wilhelm His’in seröz kavite ve meninksleri de endotelial yapılar olarak kabul etmesidir (18).

Bu tümör grubunun isimlendirmesinde en önemli köşe başlarından biri meningiomların Pacchioni granülasyonlarına histolojik benzerliklerinin ortaya konulmasıdır. 1864’te John Cleland biri frontal konveksitede ve diğeri de olfaktor olukta olmak üzere iki tümörü incelemiş ve bu tümörlerin araknoid villuslara benzer histolojik özellikler gösterdiğini rapor etmiştir (8). 1902 yılında Martin S. Schmidt bu konuda detaylı bir inceleme yayınlamış ve bu histolojik benzerliğin detaylarını ortaya koymuştur (42).

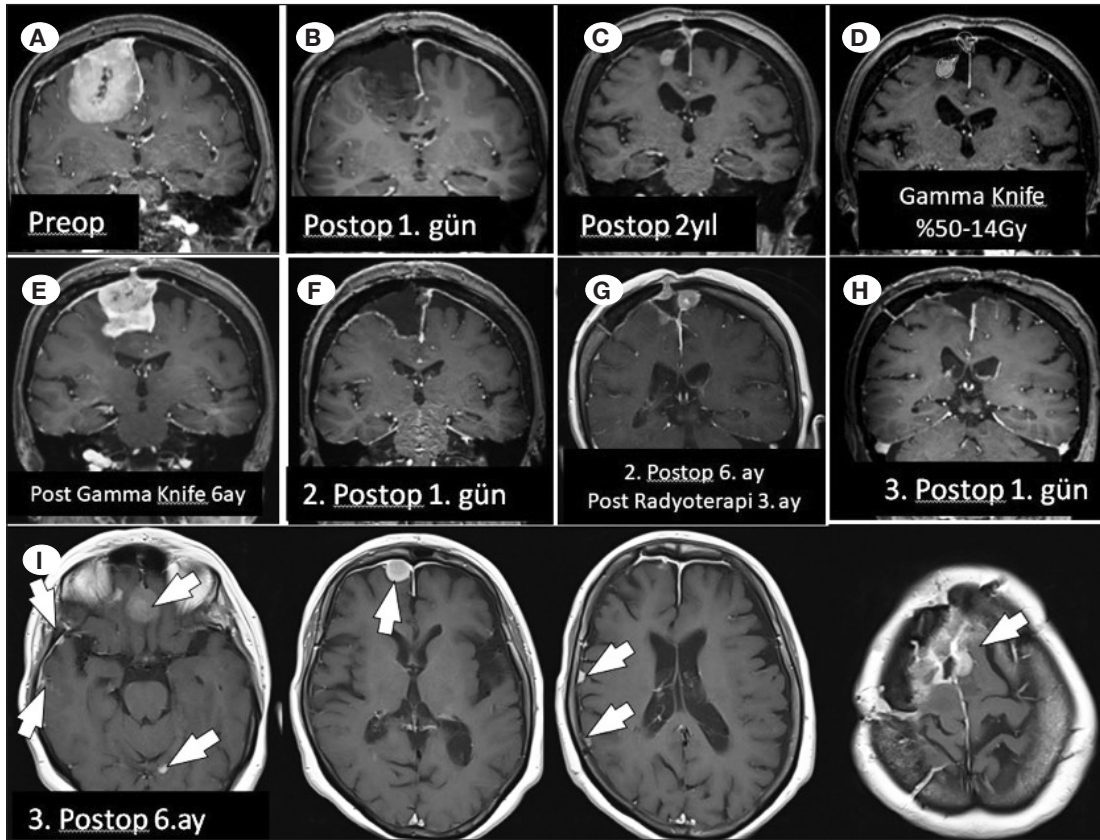
Bu konu, beyin cerrahisinin kurucusu olarak bilinen, Harvey Cushing tarafından da ele alınmıştır. 1922 yılında Cambridge Üniversitesinde yaptığı Cavendish konuşmasında Cushing daha önce incelediği bir hastası üzerinden benzer bir hipotez sunmuştur (12). Cushing, John Hopkins hastanesi acil servisine gelen ve kurtarılmayarak ölen bir kadın hastasının otopsi analizinde bir paramedian yerleşimli dev konveksite meningiomu göstermiş ve aynı hastasının falks’ı üzerinde yerleşimli, meningiom histolojisine benzer, histolojik olarak girdap yapıları oluşturan adacıklar farketmiş ve bunların bu tümörün öncülü olduklarını iddia etmiştir. Cushing’in bu konuşmasında meninkslerde yerleşen bu tümörler ilk defa “meningiom” olarak isimlendirilmiştir (11). Bu, aşağıda da tartışılacağı şekilde, “temkinli” bir isimlendirmedir. 1931 yılında Percival Bailey ve Paul Bucy meninks yerleşimi bu tümörleri çok detaylı şekilde incelemiş, histolojik özellikleri açısından alt gruplara ayırmış ve bu alt gruplarla embriyolojik gelişim arasında bağlantılar öne sürmüştür (1). Bailey ve Bucy’nin bu yazısı, bugünkü meningiom histopatolojik alt tip sınıflandırmasının da temelini oluşturur. Aynı yazı, Cushing’in ortaya attığı meningiom isminin klinik kullanımı için pratik bir isim olduğunu kabul ederken bu tümörlerin aslında çok farklı histopatolojik özellikler gösteren geniş ve heterojen bir grup olduğunu da altını çizmiştir. Meningiomlar konusunda en çok değer verilen çalışma olan Harvey Cushing ve Louise Eisenhardt’ın 1938 yılındaki “Meningiomlar” isimli kitabında da Cushing meningiom kelimesinin politik bir tanım olduğunu vurgulamıştır (10). Cushing kitabında, hücre kökeni net olarak ortaya konulmadığı için histojenik bir ismin uygun olmadığını; bu tümörler çok farklı anatomik bölgelerde ortaya çıkabildikleri için anatomik bir ismin uygun olmadığını, fakat hepsinin meninkslerde yerleşiyor oldukları için meningiom tanımlamasını uygun bulduğunu yazmıştır (10). Cushing, kitabında da bu tümörlerin dura içinde adacıklar şeklinde yerleşen araknoid villuslarından köken aldıkları düşüncesini savunmuş ve bu tümör grubunun “araknoid cap cell” olarak isimlendirilen hücre tipinden köken aldığını söylemiştir. 1938’den beri

literatürde bu kökeni net ve kesin olarak ortaya koyabilen hiçbir çalışma olmamış, tüm tıbbi kaynaklar Cushing'in hipotezine referans göstermeye devam etmişlerdir. 1982 yılında Amerikan patolog John Kepes 1300 vakalık histopatolojik ve elektron mikroskopisi ile ultrastrüktürel özellikleri analiz ettiği çalışması sonrasında histopatolojik tipler de daha net olarak ortaya konulmuştur (22). Günümüzde histopatolojik sınıflandırmanın temelini oluşturan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmalarında malign davranışlı ya da riskli meningiomların değerlendirilmesi uzun bir evrim geçirmiştir. 1979'daki ilk sınıflandırmada (meningotelyal, fibröz, transisyonel, psammomatöz, anjiomatöz, hemanjioblastik, hemanjioperisitik, papiller ve anaplastik) meningiom histolojik tipleri tanımlanmıştır (41). Atipik meningiom tanımlaması ancak 1993 sınıflandırmasında eklenmiş fakat kriterleri net olarak tanımlanmamıştır (41). 2000 yılındaki ikinci revizyonda bu kriterler daha net olarak belirlenmiştir. 2021 revizyonunda anaplastik tipi tanımlamak için kullanılan moleküler biyolojik belirteçler (CDKN2A homozigot delesyonu ve TERTp mutasyonları) eklenmiştir (29). Günümüzde bile tüm histolojik kriterlerin gradelendirilmedeki tanı-

sal değerleri konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle ve moleküler genetik yöntemlerde 2000'li yıllar sonrasında olan üstel gelişme sayesinde yüksek riskli meningiomların moleküler biyolojik özelliklerini tanımlamak üzere tüm dünyada büyük bir uğraşı devam etmektedir.

■ GÜNÜMÜZDE YÜKSEK RİSKLİ MENİNGİOM ALGISI

Günümüzde meningiomların tedavisinde altın standart agresif cerrahi rezeksiyondur (17). Progresif büyüme gösteren, klinik bulgu veren, nöral baskı oluşturan meningiomlar, (kısıtlı bir riskle yapılabilecekse) cerrahi olarak rezekte edilir. Cerrahi tedavi sonrasında en büyük problemlerden biri rekürensistir. Bundan daha büyük problem ise mükerrer cerrahiler, radyocerrahi ve radyoterapi gibi adjuvan tedaviler sonrası repetitif rekürens durumlarıdır (Şekil 1). Dolayısıyla, meningiom tedavisinde günümüzdeki en önemli ihtiyaçlardan biri rekürensi tahmin etmektir. Rekürens durumunu tahmin etmek için: 1-demografik, 2-klinik, 3-histopatolojik, 4-genetik, 5-epigenetik risk faktörleri



Şekil 1: Riskli meningiom davranışına uyan bir tümörün klinik seyri bu örnekte gösterilmiştir. Kliniğe epileptik nöbet ile başvuran 70 yaşında kadın hastada sağ paramedian konveksite meningiomu saptanmış (A) ve rezekte edilmiştir (B). İlk patoloji "atipik meningiom, transisyonel tip, WHO grade II" olarak rapor edilmiştir. Simpson grade 1 rezeksiyon sağlanmış olduğu için adjuvan tedavi verilmemiştir. Postop 2. yılda hastada 2 adet lokal nodüler rekürens tümör saptanmış (C) ve Gamma Knife Radyocerrahisi ile tedavi edilmiştir (%50-14Gy) (D). Gamma Knife tedavisinden 6 ay sonra lokal tümörlerde progresif büyüme izlenmiş (E) ve hasta ikinci kez opere edilerek gross total tümör eksizyonu sağlanmıştır (F). Patolojinin "anaplastik meningioma, WHO grade III" olarak bildirilmesi üzerine hastaya fraksiyone radyoterapi (60Gy/30fraksiyon) verilmiştir. İkinci ameliyattan 6 ay ve radyoterapiden 3 ay sonra yeniden lokal rekürens saptanmış (G) ve hasta üçüncü kez opere edilerek yine gross total rezeksiyon sağlanmıştır (H). Üçüncü ameliyattan 6 ay sonra hasta, (I- şeklinde, farklı seviyelerden geçen aksiyel kesitlerde oklarla gösterildiği şekilde) multipl, multifokal, tedavi alanı dışında rekürenslerle prezante olmuştur

tanımlanmıştır (Şekil 2). Yazının kalanında bu risk faktörleri teker teker ele alınacaktır.

Demografik Risk Faktörleri

Meningiomer konusunda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar yaş, erkek cinsiyet ve daha önce ionizan radyasyona maruz kalmanın daha agresif klinik seyir ile korele olduğunu göstermiştir.

Erkek cinsiyet

Epidemiyolojik çalışmaların büyük kısmı meningiomerların kadınlarda iki kat kadar daha fazla görüldüğünü göstermektedir (31). Buna karşılık atipik ve anaplastik meningiomer erkek cinsiyette daha sık izlenir (31). Yüksek gradeli meningiomerların erkeklerde sık görülmesi haricinde, rekürren meningiomerlarda da kadın:erkek oranının 0.7'ye kadar düştüğü gösterilmiştir (20).

Yaş:

Yaş da meningiomerlarda agresif davranışla koreledir. Holleczer ve ark. meningiomerlarda ortalama 10 yıllık rekürrens gençlerde daha yüksek olduğunu göstermiştir (20) (<55 yaşta %13, 55-74 yaşta %8 ve >75 yaşta %5; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.072). Pediatrik meningiomerlar da birçok yönden erişkinlerdekinden daha agresif davranır. Pediatrik meningiomerların radyasyon sonrası ya da NF2 ile birlikte görülme ihtimali daha yüksektir; büyüme hızları daha yüksektir, daha sık olarak intraventriküler yerleşirler, erişkinlerdekinden daha sık yüksek gradelerde görülür ve daha sık rekürrens gösterirler (27).

Radyasyona Sekonder Meningiomerlar

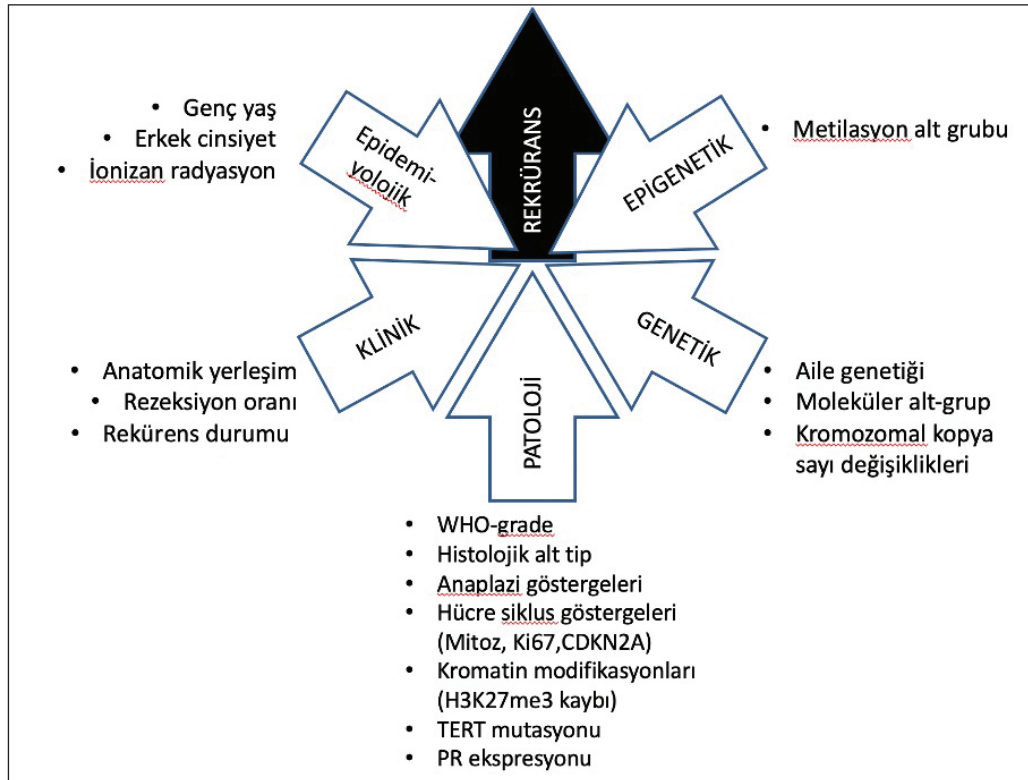
Radyasyona sekonder gelişen meningiomerlar çoğu zaman terapötik amaçla radyoterapi almış olan hastalarda izlenir. Meningiomerlar radyasyon sonrası en sık izlenen tümör tipidir (2). Yüksek doz radyoterapi ve düşük doz radyasyon sonrasında ortaya çıkan meningiomerların davranışlarının farklı olabileceği konusunda bulgular vardır (2). İlk tedavi ile meningiomer gelişimi arasında bir latent period izlenir. Bu latent periodun ortalaması 23 yıldır (50). Sporadik meningiomerlardan daha erken yaşta izlenir (2). Tedavi seçenekleri mümkün olan vakalarda cerrahi rezeksiyon, mümkün olmayanlarında radyocerrahi tedavidir (2,6). Radyasyona sekonder gelişen meningiomerlar her grade'de izlenebilir fakat yüksek grade'de görülme ihtimallerinin sporadik meningiomerlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (44). Gillespie ve ark. radyasyona sekonder meningiomerların %43,6'sının tanı anında grade II olduğunu ve %41'nin ameliyat sonrasında rekürrens gösterdiğini rapor etmiştir (16). Yüksek gradeli tümörlerde latent periodun daha kısa olduğu gösterilmiştir. Hastaların %50'sinde multipl meningiomerlar izlenir (16). Yamanaka ve ark. 1953'ten beri yayınlanmış vakaların analizinde 5 ve 10 yıllık ortalama sağkalımı %77,7 ve %66,1 olarak bildirmiştir (50).

Klinik Risk Faktörleri

Klinik risk faktörleri arasında 1- tümörün anatomik yerleşimi, 2-tümörün radyolojik özellikleri, 3- cerrahi rezeksiyonun düzeyi ve 4-daha önceki tümör rekürrensini varlığıdır.

Anatomik yerleşim

Meningiomerların klinik davranışlarının anatomik yerleşimleri ile



Şekil 2: Rekürrens durumunu tahmin etmek için tanımlanan risk faktörleri.

korelasyonunu ilk olarak Cushing 1938 yılında göstermiştir (10). Cushing ve Eisenhardt meningiomlar konusundaki kitapta bu anatomik yerleşime, histolojik tipten çok daha büyük bir önem yüklemiştir. Anatomik yerleşimin klinik davranışla korelasyonunu açıklayacak çok sayıda neden vardır. Biyolojik olarak düşünüldüğünde meningiomların kökeni konusunda bir farklılık söz konusudur. Orta hat kafa tabanı meninksleri ve sfenoid kanat üzerindeki meninksler mezenkimal kökenli olmasına rağmen diğer meninksler nöral krest kökenlidir. Buna karşılık meninkslerin üzerini örten ve gelişim sırasında hem mekanik hem de parakrin sinyalizasyon yaptığı kraniyal kemiklerin koronal suture önü ve orta kafa tabanındakilerinin nöral krest kökenli oldukları fakat buna karşılık koronal suture posteriorundaki kemiklerin mezenkimal kökenli oldukları bilinmektedir. İlginç bir şekilde, meningiomların moleküler özelliklerinin anatomik korelasyonu kemik yapıların orijini ile daha sıkı korelasyon göstermektedir (3). Clark ve ark.'nın 2013 çalışmasında meningiomların moleküler genetik alt tiplerinin anatomik yerleşim ile sıkı korelasyonu gösterilmiştir (7). Bu biyolojik korelasyonların haricinde mekanik korelasyon da son derece önemlidir. Birbirine anatomik olarak son derece yakın olan olfaktör oluk meningiomları ve tuberkulum sella meningiomları çevredeki nörovasküler yapılar üzerinde uyguladıkları bası dolayısıyla çok farklı zamanlamalarda klinik bulgu verirler: Olfaktör oluk meningiomlar kliniğe çok geç, buna karşılık tuberkulum sella meningiomlar kliniğe erken yansılar. Ayrıca bu anatomik yerleşim cerrahinin zorluğunu ve başarısını direkt olarak etkiler. Konveksitedeki bir meningiomun bağlandığı dura ile rezeke edilmesi olası ve kolay iken kafa tabanı meningiomlarında çevre dura ve kemik yapıların rezeke edilmesi çoğu zaman zor ve bazı durumlarda imkânsızdır (Örn: Kavernöz sinüs meningiomları). Sadece nörovasküler yapıların invazyonu değil, çevre kemik dokunun bile invazyonu, özellikle atipik meningiomlarda kötü sağkalım ile koreledir (15). Anatomik yerleşimin önemli etkilerinden biri de hastaya verilecek bir adjuvan radyoterapi durumunda çevrede verilecek dozun kısıtlanmasına yol açacak riskli anatomik yapıların olmasıdır (38). Örneğin optik sistem çevresindeki meningiomlarda uygulanabilecek radyasyon dozları belirgin şekilde azalmakta ve adjuvan tedavinin başarısını kısıtlamaktadır.

Radyolojik özellikler

Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesi meningiomların tanı ve izleminde günümüzde altın standarttır. Preoperatif MR görüntülemelerinden ameliyat sonrasındaki riskin belirlenmesi konusunda da çok sayıda bilimsel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar ya histopatolojik grade'in tahmin edilmesine ya da rekürens tahmin edilmesine odaklanmıştır. Rekürenle ilişkilendirebilen en önemli değişkenler tümör ve ödem hacimleridir (46). Buna karşılık büyük tümör ya da ödem hacmi, kist varlığı, heterojen kontrastlanma, düzensiz tümör şekli ve tümör-beyin sınırının kaybı WHO grade II ya da WHO grade III histoloji ile korele edilmiştir (46).

Cerrahi rezeksiyon miktarı

Santral sinir sistemi tümörlerinde çoğu zaman çevre dokunun vazgeçilmez olması nedeniyle onkolojik rezeksiyon mümkün olmaz. Her ne kadar onkolojik rezeksiyon glial tümörlerde çok zor olsa da meningiomlar konusunda hastaların bir kısmında

bu mümkündür. Meningiomlarda onkolojik rezeksiyon, gros-total rezeksiyona ek olarak tümörün yayılma ihtimalinin yüksek olduğu dura ve kemik dokularının da çıkarılması anlamına gelir. Mikroskopik tümör yayılımının olduğu bu dokuların çıkarılması rekürens ihtimalini belirgin şekilde azaltır. Bu onkolojik rezeksiyonun etkisini gösteren ilk kişi de Donald Simpson olmuştur (45).

Rekürens durumu

Geride kalan tümör dokusunun büyümesi "progresif büyüme" olarak isimlendirilirken, gros-total rezeksiyon sonrasında tümörün yeniden büyümesi "rekürens" olarak isimlendirilir. Rekürens klinikteki en kuvvetli kötü prognostik göstergelerden biridir. Krayenbühl ve ark. rekürran meningiomların, rekürens göstermemiş fakat aynı patolojik grade'deki karşılıklarına göre çok daha kötü sağkalım değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (23). Ayrıca Amerika kökenli RTOG grubunun analizlerinde de rekürran meningiomların, ilk tanı anındaki histolojik grade'den bağımsız olarak, her grade'dekinden daha kötü sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (37,38). Bu bulgular rekürens durumunun histopatolojik olarak atipik ya da anaplastik meningiom tanısından daha kuvvetli bir prognostik faktör olduğuna işaret etmektedir. Meningiomların rekürens sonrasında çok daha kötü klinik gidiş göstermelerinin altında yatan önemli faktörlerden biri meningiomların bazı moleküler alt gruplarının genetik instabilite göstermeleridir. Her cerrahi sonrası rekürens, her ek radyasyon tedavisi bu tümörlerin karmaşık genetik yapısını daha da kötüye götürür (19). Meningiomların moleküler genetik olarak daha malign formlara dönüşmeleri sırasında biriktirdikleri kromozomal kopya sayı değişiklikleri farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgular malign transformasyon sırasında kromozomal instabilitenin de geliştiğine işaret etmektedir. Aynı şekilde rekürran meningiomlar da TERTp-mutasyonlarının daha sık görüldüğü gösterilmiştir (40). Ayrıca malign transformasyonun bu tümörlerde FOXM1 transkripsiyon faktörünün aşırı aktivasyonu ile korele olduğu da gösterilmiştir (19).

Histopatolojik Risk Değerlendirmesi

Günümüzde her ne kadar meningiomların tek bir antite oldukları konusundaki algı devam ediyor olsa da (en azından) histopatolojik bazı tiplerde erken tekrarlama riskinin yüksek olduğu da genel kabul görmektedir. Meningiomların davranışı ile korelasyon konusunda en az tartışılan ve en geniş kabul gören histopatolojik sınıflandırmadır. Anaplastik, rabdoid, papiller, atipik, berrak hücreli ve kordoid histolojik varyantlar tekrarlama ve tedaviye yanıtızlık konusunda belirgin şekilde yüksek risk taşırlar ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında Grade II ve Grade III olarak sınıflanırlar (28). Histopatolojik alt tipler haricinde, klinik davranışla korele olabildikleri bilinen çok sayıda histomorfolojik özellik vardır. 2021 WHO sınıflaması ile bu kriterlerin yanına malign davranışla korele olan CDKN2A homozigot kaybı ve TERTp mutasyonları da eklenmiştir (28).

Genetik Özellikler

Tümör biyolojisinin klinik korelasyonların ötesinde, daha iyi anlaşılabilmesinde moleküler biyolojik yöntemler bir çıkarıcıdır. Moleküler genetik bilginin birikimi de yeni bilgi ve

teknolojilerin gelişmesi ile giderek hızlanmıştır. 1960'lı yıllarda kromozomal karyotiplerle başlayan analizleri sonradan genetik kodun dizilendiği sanger sekanslaması ve restriksiyon enzimleri ile yapılan analizler izlemiştir. Bu çalışmalar kromozomal kopya sayı değişikliklerini, translokasyonları ve tekil genlerdeki mutasyonları ortaya koymuş ve tümör biyolojisini anlamak konusunda ilk adımları atabilmemizi sağlamıştır. 2000'li yıllardan sonra "yeni nesil dizileme" yöntemleri çok büyük miktarda bilginin paralel olarak analizini mümkün kılmış ve kanser moleküler biyolojisi konusundaki bilginin üstel şekilde artmasını sağlamıştır. Meningiomlar konusundaki genetik analizler de bu gelişmelere paralel seyretmiştir. Meningiomlar konusundaki ilk çalışmalar sitogenetik yöntemleri kullanarak 1972 yılında başlamıştır. Doğal olarak, ilk araştırmalar meningiomların ailesel olarak sık görüldükleri hastalıklara yönelmiş ve NF2 hastalığı ilk araştırma odağı olmuştur. Multipl meningiomlar ve bilateral vestibüler schwannomlar ile giden NF2 hastalığında ilk saptanan bulgu kromozom 22 (Chr22) deki allelik kaybı olmuştur (53). Allelik kayıp anne ve babadan gelen iki gen kopyasından birinin kaybı anlamına gelir. İlk sitogenetik araştırmalar Chr 22 allelik kayıplarını meningiomların meningiomların ortalama olarak yarısında saptamıştır. İleri analizler bu kaybın rekürren, atipik ve anaplastik meningiomlarda daha sık olduğunu göstermiştir (43). Benign seyirli ve WHO grade I meningiomlarda chr22 monozomisi görülse de karyotipin kalanının büyük ölçüde normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Buna karşılık yüksek grade'li meningiomlarda Chr22 allelik kaybının sık olarak görünmesi haricinde kompleks karyotipler, Chr1, 3 ve 3 anomalileri ve telomerik problemlerin de sıklıkla gösterilmiştir (35). Bu sitogenetik analizler sonucunda, glial tümörlerdeki benzer şekilde, meningiom grade'ine paralel şekilde eklenen kromozomal değişikliklerden oluşan bir düzen ortaya konulmuştur. Buna göre meningiomların oluşumunda Chr22 kaybı oluyor; tipik meningiomdan atipik meningioma geçişte 1p, 6q, 10q, 14q, 18q allel kayıpları ve 1q, 9q, 12q 15q, 17q, 20q amplifikasyonları; atipik meningiomdan anaplastik meningioma geçişte 6q, 9p, 10, 14q allel kayıpları ve 17q amplifikasyonu, nadiren TP53/PTEN mutasyonlar ve CDKN2a delesyonu gözlenir (28). Chr22 kaybı üzerinde yapılan ileri analizlerde bu değişikliğin meningiomların histolojik alt tiplerinde farklı oranlarda görüldüğünü göstermiştir: Bu kayıp fibroblastik ve transizyonel meningiomların %80'inde, atipik meningiomların %70'inde, meningiotelial tiptekilerin %23'ünde ve sekretuar meningiomların %1'den azında gösterilmiştir (14,24,39,49). Diğer bir yandan Chr22 allelik kaybının mekanizması konusunda yapılan çalışmalar bu kaybın aslında NF2 geni kaybına yol açtığını göstermiş ve çalışmalar NF2 gen fonksiyonuna odaklanmıştır. Meningiomlarda NF2 geninde mutasyonlar da sık olarak görülmekte idi ve bu aynı genin iki kopyasının da kaybı ile giden ve bu genin bir tümör supresör geni olduğuna işaret etmiştir. İlerleyen çalışmalar NF2 (*Merlin*, *Schwannomin*, *Nörofibromin2*) geninin bir tümör supresör geni olduğunu ortaya koymuştur. Merlin bir hücre iskelet proteindir ve HIPPO sinyal yolağında rol alan bu proteinin, hücrelerde kanserleşmeyi engelleyen önemli mekanizmalardan biri olan, (kontakt inhibisyon) sorumlu olduğu gösterilmiştir (32).

NF2 fonksiyonunun ortaya konulması sonrasında araştırmalar Chr22 kaybı olmayan meningiomlardaki genetik değişikliklere

odaklanmıştır. 2013 bu konuda oldukça önemli bir yıldır. Günel ve ark., Dunn ve ark., von Deimling ve ark. bu konuda dört köşe başı çalışmayı yayınladılar ve NF2 değişikliği olmayan meningiomlarda da başka rekürren genetik bozuklukların varlığını göstermişlerdir (4,7,36,40). NF2 değişikliği haricinde *KLF4*, *TRAF7*, *SMO1* genlerinde de repetitif değişiklikler ortaya konulmuş ve bunlar meningiomların anatomik yerleşimleri ile de korele edilmiştir. NF2 harici değişiklikler içeren meningiomların özellikle orta hat kafa tabanında yerleştikleri ve buna karşılık NF2 değişikliği içeren meningiomların ise koronal süturun arkasında dorsal yapılarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, anatomik yerleşim, genetik değişiklikler ve klinik davranış arasındaki ilişkileri daha iyi anlayabilmemizi sağlamıştır. Örnek olarak sfenoid kanat yerleşimli meningiomlarda kemik invazyonu gösteren meningiomlarda NF2 ile ilişkili genetik bozuklukların görülme oranının 30 kat daha sık olduğu, buna karşılık sfenoorbital meningiomlarda TRAF7 yolağı üzerinden bozukluk olma ihtimalinin 10 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (21).

Meningiomlar konusunda yapılan genetik analizler aynı zamanda agresif davranış ve riskli meningiomların belirlenmesi ve anlaşılması konusunda da bilgiler sağlamıştır. Analizler sonucunda NF2 genetik bozukluğu nedeniyle gelişen meningiomlarda atipik ya da anaplastik histolojinin çok daha sık görüldüğü göstermiştir ki bu daha önceki sitogenetik çalışmaların bulgularıyla aynıdır (51,52). Buna karşılık, özellikle orta hat kafa tabanında yerleşme eğiliminde olan ve NF2 dışı genetik bozukluklar sonucunda oluşan meningiomlarda malign davranış çok daha nadir olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu da klinikte gözlenen, kafa tabanı meningiomlarının daha selim seyirli oldukları konusundaki gözlemi destekler. Bir yandan atipik ve anaplastik meningiomların ve meningiomlardaki malign transformasyon üzerine yapılan çalışmalar bu meningiomların FOXM1 transkripsiyon faktörü aktivasyonu üzerinden malign davranışa yol açtıkları kanıtlanmıştır (19). Aynı çalışma primer olarak atipik ya da anaplastik olan meningiomlarla, sonradan malign transformasyonla WHO grade II ya da WHO grade III hâline gelen meningiomların birbirinden farklı genetik mekanizmalar üzerinden geliştiklerini göstermiştir (19). Benzer şekilde NF2 dışı genetik bozukluk içeren meningiomlarda da klinik sorun çıkarak özelliklerin klinik korelasyonları kurulmuştur. Örnek olarak, *KLF4* mutasyonu içeren anterior fossa meningiomlarında peritümöral ödem görülme ihtimalinin yüksek olduğu gösterildi ve bu etkinin, hemanjioblastomlardakine benzer şekilde, hipoksi-sinyalizasyon bozukluğu nedeniyle olduğu kanıtlanmıştır (48,51).

Epigenetik Özellikler

Epigenetik, vücudumuzda hepsi aynı genetik kodu taşıyan hücrelerin bu genetik kodun farklı alanlarını kullanarak farklı özellikler ve fonksiyonlar kazanmalarını sağlayan bir biyolojik mekanizmadır. Epigenetik düzenlenme aynı zamanda tüm bu farklı dokuları oluşturan progenitörlerin de özelliklerini belirler. Kanserin progenitör hücrelerin bir hastalığı olduğu kabul edilir ve dolayısıyla epigenetik regülasyon da kanserde çok önemli bir rol oynar. Aynı şekilde epigenetik mekanizmaların meningiomların oluşumunda da rol oynadığı gösterilmiştir. Temel epigenetik mekanizmalar "genomik DNA-metilasyonu"

ve “kromatin modifikasyon”larıdır. Kromatin modifikasyonları üzerine yapılan araştırmalar H3K27me3 (Histon-3’ün histon kuyruğunun 27. pozisyonundaki lizin aminoasitinin üçlü metilasyonu) kaybının meningiomlarda malign davranışla korele olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar epigenetik bir değişiklik olsa da H3K27me3 immünohistokimyasal tekniklerle gösterilebilir.

Çalışmalarda H3K27me3 kaybının Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre Grade II meningiomlarda daha çok görüldüğü ve daha yüksek rekürens oranları ile korele olduğu kanıtlanmıştır (34). Bu çok spesifik bir epigenetik değişikliktir. Buna karşılık, modern moleküler genetik yöntemleri ile tüm genomdaki DNA-metilasyon durumunu analiz eden çalışmalar meningioma metilasyon paternlerindeki farklılıklar açısından 6 alt gruba ayırmıştır (40). Metilasyon gruplarının meningioma anatomik lokasyonu, klinik özellikleri ve histopatolojik alt tipleri ile de korele olduğu gösterilmiştir.

Tüm Özellikleri Entegre Eden Risk Şemaları

Moleküler genetik yöntemlerin ilk gelişmeye başladığı yıllardaki karyotipleme çalışmalarından, büyük genomik dizileme çalışmalarına ve genomik metilasyon çalışmalarına kadar çok geniş spektrumdaki moleküler genetik çalışmalardan hiçbir rekürensle giden spesifik bir meningiom tipine işaret etmemiştir. Bu nedenden dolayı araştırmacılar demografik, klinik, genetik ve epigenetik risk faktörlerinin hepsini bir arada inceleyen risk şemaları geliştirmeye yönelmişlerdir. Dünyanın önde gelen merkezlerince farklı klasifikasyon şemaları rapor edilmiştir (13,30,33).

■ SONUÇ

Bazı meningioma malign davranış gösterir, bazıları da tedavi sonrasında erken dönemde tekrarlayarak tedavide büyük zorluklar yaratırlar. Bu meningioma yüksek riskli meningioma olarak tanımlanırlar. Günümüzde rekürens tahmin etmek için: 1-demografik, 2-klinik, 3-histopatolojik, 4-genetik, 5-epigenetik risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin dikkate alınması meningioma tedavisinin daha efektif ve emniyetli bir şekilde yapılabilmesini sağlar.

■ KAYNAKLAR

1. Bailey P: The origin and nature of meningeal tumors. *Am J Cancer* 15:15-54, 1931
2. Benjamin C, Shah JK, Kondziolka D: Radiation-induced meningiomas. *Handb Clin Neurol* 169:273-284, 2020
3. Boetto J, Peyre M, Kalamirides M: Meningiomas from a developmental perspective: Exploring the crossroads between meningeal embryology and tumorigenesis. *Acta Neurochir (Wien)* 163:57-66, 2021
4. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, Ligon KL, Palesscandolo E, Van Hummelen P, Ducar MD, Raza A, Sunkavalli A, Macconnaill LE, Stemmer-Rachamimov AO, Louis DN, Hahn WC, Dunn IF, Beroukhim R: Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet* 45:285-289, 2013
5. Bright R: Reports of Medical Cases, Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of the Disease by a reference to morbid anatomy. Vol 2. London: Longman, 1831: 342-347
6. Bunevicius A, Suleiman M, Patel S, Martinez Alvarez R, Martinez Moreno NE, Liscak R, Hanuska J, Langlois AM, Mathieu D, Mau C, Caldwell C, Tuanquin LC, Zacharia BE, McInerney J, Lee CC, Yang HC, Peterson JL, Trifiletti DM, Ogino A, Kano H, Warnick RE, Saylany A, Buch LY, Lee JYK, Strickland BA, Zada G, Chang EL, Lunsford LD, Sheehan J: Stereotactic radiosurgery for treatment of radiation-induced meningiomas: A multiinstitutional study. *J Neurosurg*:1-9, 2021
7. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, Avsar T, Li J, Murray PB, Henegariu O, Yilmaz S, Gunel JM, Carrion-Grant G, Yilmaz B, Grady C, Tanrikulu B, Bakircioglu M, Kaymakcalan 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, Bilguvar K, Baehring JM, Gutin PH, Piepmeyer JM, Vortmeyer A, Brennan CW, Pamir MN, Kilic T, Lifton RP, Noonan JP, Yasuno K, Gunel M: Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 339:1077-1080, 2013
8. Cleland J: Description of two tumours adherent to the deep surface of the dura-mater. *Glasg Med J*:158-159, 1864
9. Cruveilhier J: Anatomie pathologique du corps humain, on descriptions avec figures, lithographies et coloriees, des diverses alterations morbides dont le corps humain est susceptible. Vol 1. Paris: Bailliere, 1929:8
10. Cushing H: Meningiomas, their classification, regional behaviour, life story and surgical end results. Thomas Springfield, 1938
11. Cushing H: The “Meningiomas”. *Br Med J* 1:1001-1002, 1922
12. Cushing H: The meningiomas (Dural Endotheliomas): Their source and favoured seats of origin. *Brain* 45:282-316, 1922
13. Driver J, Hoffman SE, Tavakol S, Woodward E, Maury EA, Bhav V, Greenwald NF, Nassiri F, Aldape K, Zadeh G, Choudhury A, Vasudevan HN, Magill ST, Raleigh DR, Abedalthagafi M, Aizer AA, Alexander BM, Ligon KL, Reardon DA, Wen PY, Al-Mefty O, Ligon AH, Dubuc AM, Beroukhim R, Claus EB, Dunn IF, Santagata S, Bi WL: A Molecularly integrated grade for meningioma. *Neuro Oncol* 2021 (Online ahead of print)
14. Evans JJ, Jeun SS, Lee JH, Harwalkar JA, Shoshan Y, Cowell JK, Golubic M: Molecular alterations in the neurofibromatosis type 2 gene and its protein rarely occurring in meningotheelial meningiomas. *J Neurosurg* 94:111-117, 2001
15. 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
16. Gillespie CS, Islim AI, Taweel BA, Millward CP, Kumar S, Rathi N, Mehta S, Haylock BJ, Thorp N, Gilkes CE, Lawson DDA, Mills SJ, Chavredakis E, Farah JO, Brodbelt AR, Jenkinson MD: The growth rate and clinical outcomes of radiation induced meningioma undergoing treatment or active monitoring. *J Neurooncol* 153:239-249, 2021

17. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, von Deimling A, Stavrinou P, Lefranc F, Lund-Johansen M, Moyal EC, Brandsma D, Henriksson R, Soffietti R, Weller M: EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 17:e383-391, 2016
18. Golgi C: Sulla Struttura E Sulvo Sviluppo Degli Psammomi. Vol: 11. Il Morgagni Napoli, 1869:874-886
19. Harmanci AS, Youngblood MW, Clark VE, Coskun S, Henegariu O, Duran D, Erson-Omay EZ, Kaulen LD, Lee TI, Abraham BJ, Simon M, Krischek B, Timmer M, Goldbrunner R, Omay SB, Baranoski J, Baran B, Carrion-Grant G, Bai H, Mishra-Gorur K, Schramm J, Moliterno J, Vortmeyer AO, Bilguvar K, Yasuno K, Young RA, Gunel M: Integrated genomic analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas. *Nat Commun* 8:14433, 2017
20. Holleczeck 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
21. Jin L, Youngblood MW, Gupte TP, Vetsa S, Nadar A, Barak T, Yalcin K, Aguilera SM, Mishra-Gorur K, Blondin NA, Gorelick E, Omay SB, Pointdujour-Lim R, Judson BL, Alperovich M, Aboian MS, McGuone D, Gunel M, Erson-Omay Z, Fulbright RK, Moliterno J: Type of bony involvement predicts genomic subgroup in sphenoid wing meningiomas. *J Neurooncol* 154:237-246, 2021
22. Kepes JJ, Burger PC: Surgical pathology and neuropathology: Two viewpoints. *J Neuropathol Exp Neurol* 41:1-5, 1982
23. Krayenbuhl N, Pravdenkova S, Al-Mefty O: De novo versus transformed atypical and anaplastic meningiomas: Comparisons of clinical course, cytogenetics, cytokinetics, and outcome. *Neurosurgery* 61:495-503; discussion 503-494, 2007
24. Kros J, de Greve K, van Tilborg A, Hop W, Pieterman H, Avezaat C, Lekanne Dit Deprez R, Zwarthoff E: NF2 status of meningiomas is associated with tumour localization and histology. *J Pathol* 194:367-372, 2001
25. Lebert H: *Traité pratique des maladies cancéreuses et des affections curables confondues avec le cancer*. Paris, 1851
26. Lebert H: *Ueber Krebs und die mit Krebs verwechselten Geschwülste im Gehirn und seinen Hüllen*. *Virchows Arch* 461-569, 1851
27. Li H, Zhao M, Wang S, Cao Y, Zhao J: Prediction of pediatric meningioma recurrence by preoperative MRI assessment. *Neurosurg Rev* 39:663-669, 2016
28. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97-109, 2007
29. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW: The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol* 23:1231-1251, 2021
30. Maas SLN, Stichel D, Hielscher T, Sievers P, Berghoff AS, Schrimpf D, Sill M, Euskirchen P, Blume C, Patel A, Dogan H, Reuss D, Dohmen H, Stein M, Reinhardt A, Suwala AK, Wefers AK, Baumgarten P, Ricklefs F, Rushing EJ, Bewerunge-Hudler M, Ketter R, Schittenhelm J, Jaunmuktane Z, Leu S, Greenway FEA, Bridges LR, Jones T, Grady C, Serrano J, Golfinos J, Sen C, Mawrin C, Jungk C, Hanggi D, Westphal M, Lamszus K, Ertinan N, Jungwirth G, Herold-Mende C, Unterberg A, Harter PN, Wirsching HG, Neidert MC, Ratliff M, Platten M, Snuderl M, Aldape KD, Brandner S, Hench J, Frank S, Pfister SM, Jones DTW, Reifenberger G, Acker T, Wick W, Weller M, Preusser M, von Deimling A, Sahm F, German Consortium on Aggressive M: Integrated molecular-morphologic meningioma classification: A multicenter retrospective analysis, retrospectively and prospectively validated. *J Clin Oncol* 39:3839-3852, 2021
31. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, Fuchs HE, Waite KA, Jemal A, Siegel RL, Barnholtz-Sloan JS: Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71:381-406, 2021
32. Morrison H, Sherman LS, Legg J, Banine F, Isacke C, Haipek CA, Gutmann DH, Ponta H, Herrlich P: The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44. *Genes Dev* 15:968-980, 2001
33. Nassiri F, Liu J, Patil V, Mamatjan Y, Wang JZ, Hugh-White R, Macklin AM, Khan S, Singh O, Karimi S, Corona RI, Liu LY, Chen CY, Chakravarthy A, Wei Q, Mehani B, Suppiah S, Gao A, Workewych AM, Tabatabai G, Boutros PC, Bader GD, de Carvalho DD, Kislinger T, Aldape K, Zadeh G: A clinically applicable integrative molecular classification of meningiomas. *Nature* 597:119-125, 2021
34. Nassiri F, Wang JZ, Singh O, Karimi S, Dalcourt T, Ijad N, Pirouzmand N, Ng HK, Saladino A, Pollo B, Dimeco F, Yip S, Gao A, Aldape KD, Zadeh G, International Consortium on M: Loss of H3K27me3 in meningiomas. *Neuro Oncol* 23:1282-1291, 2021
35. Perry A, Jenkins RB, Dahl RJ, Moertel CA, Scheithauer BW: Cytogenetic analysis of aggressive meningiomas: Possible diagnostic and prognostic implications. *Cancer* 77:2567-2573, 1996
36. 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, Jager 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* 125:351-358, 2013
37. Rogers CL, Won M, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, Alleman AM, Galvin J, Fogh SE, Youssef E, Deb N, Kwok Y, Robinson CG, Shu HK, Fisher BJ, Panet-Raymond V, McMillan WG, de Groot JF, Zhang P, Mehta MP: High-risk meningioma: Initial outcomes from NRG oncology/RTOG 0539. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 106:790-799, 2020

38. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, Alleman AM, Galvin J, Brachman D, Jenrette JM, De Groot J, Bovi JA, Werner-Wasik M, Knisely JPS, Mehta MP: Intermediate-risk meningioma: Initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg* 129:35-47, 2018
39. Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, Phelan CM, Twist E, Merel P, Delattre O, Thomas G, Nordenskjöld M, Collins VP: Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet* 6:180-184, 1994
40. Sahm F, Bissel J, Koelsche C, Schweizer L, Capper D, Reuss D, Bohmer K, Lass U, Gock 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, Kickingereder P, Collins VP, Pfister SM, von Deimling A: AKT1E17K mutations cluster with meningothelial and transitional meningiomas and can be detected by SFRP1 immunohistochemistry. *Acta Neuropathol* 126:757-762, 2013
41. Scheithauer BW: Development of the WHO classification of tumors of the central nervous system: A historical perspective. *Brain Pathol* 19:551-564, 2009
42. Schmidt M: Ueber die Pacchioni' schen Granulationen und ihr Verhältniss zu den Sarcomen und Psammomen der Dura mater. *Virchows Arch* 170(3):429-464, 1902
43. Schneider BF, Shashi V, von Kap-herr C, Golden WL: Loss of chromosomes 22 and 14 in the malignant progression of meningiomas. A comparative study of fluorescence in situ hybridization (FISH) and standard cytogenetic analysis. *Cancer Genet Cytogenet* 85:101-104, 1995
44. Shah AH, Jusue-Torres I, Kuchakulla M, Ivan ME, Benveniste RJ, Morcos JJ, Komotar RJ: Radiation-induced meningiomas: A case-control study at single center institution. *J Neurol Sci* 387:205-209, 2018
45. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:22-39, 1957
46. Spille DC, Sporns PB, Hess K, Stummer W, Brokinkel B: Prediction of High-grade histology and recurrence in meningiomas using routine preoperative magnetic resonance imaging: A systematic review. *World Neurosurg* 128:174-181, 2019
47. Virchow R: Die krankhaften Geschwülste. vol 2. Berlin: Hirschwald, 1864:343
48. von Spreckelsen N, Waldt N, Poetschke R, Kessler C, Dohmen H, Jiao HK, Nemeth A, Schob S, Scherlach C, Sandalcioğlu IE, Deckert M, Angenstein F, Krischek B, Stavrinou P, Timmer M, Remke M, Kirches E, Goldbrunner R, Chiocca EA, Huettelmaier S, Acker T, Mawrin C: KLF4(K409Q)-mutated meningiomas show enhanced hypoxia signaling and respond to mTORC1 inhibitor treatment. *Acta Neuropathol Commun* 8:41, 2020
49. Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, Menon AG, Schramm J, Louis DN, Ramesh V, Gusella JF, Wiestler OD, von Deimling A: Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol* 146:827-832, 1995
50. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T: Radiation-induced meningiomas: An exhaustive review of the literature. *World Neurosurg* 97:635-644 e638, 2017
51. Youngblood MW, Duran D, Montejo JD, Li C, Omay SB, Ozduman K, Sheth AH, Zhao AY, Tyrtova E, Miyagishima DF, Fomchenko EI, Hong CS, Clark VE, Riche M, Peyre M, Boetto J, Sohrabi S, Koljaka S, Baranoski JF, Knight J, Zhu H, Pamir MN, Avsar T, Kilic T, Schramm J, Timmer M, Goldbrunner R, Gong Y, Bayri Y, Amankulor N, Hamilton RL, Bilguvar K, Tikhonova I, Tomak PR, Huttner A, Simon M, Krischek B, Kalamarides M, Erson-Omay EZ, Moliterno J, Gunel M: Correlations between genomic subgroup and clinical features in a cohort of more than 3000 meningiomas. *J Neurosurg* 1-10, 2019 (Online ahead of print)
52. Youngblood MW, Miyagishima DF, Jin L, Gupte T, Li C, Duran D, Montejo JD, Zhao A, Sheth A, Tyrtova E, Ozduman K, Iacoangeli F, Peyre M, Boetto J, Pease M, Avsar T, Huttner A, Bilguvar K, Kilic T, Pamir MN, Amankulor N, Kalamarides M, Erson-Omay EZ, Gunel M, Moliterno J: Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence. *Neuro Oncol* 23:783-794, 2021
53. 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* 14:167-169, 1972