



Meningiomların Moleküler Alt Tiplerinin Prognosa Etkisi

The Effect of Molecular Subtypes of Meningiomas on the Prognosis

İbrahim KULAÇ

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: İbrahim KULAÇ ✉ ikulac@ku.edu.tr

ÖZ

Meningiomlar erişkinlerde en sık izlenen primer intrakranial tümörlerdir. Klinik yaklaşımda en belirleyici özellik tümörün lokalizasyonu ve histolojik derecesidir. Ancak özellikle derece 2 meningiomların (atipik) davranışlarındaki belirsizlik, histomorfolojik derecelendirmenin ihtiyacı tam olarak karşılamadığı tartışmalarını doğurmuştur. Yapılan çok sayıda çalışma meningiomların moleküler özelliklerinin tümör davranışında belirleyici olabileceğini göstermiştir. Bu konudaki öncü çalışmalar 22. kromozom kaybı ve ona eşlik eden NF2 geni mutasyonlarını gösteren meningiomları bir grup, bu değişikliklere sahip olmayan meningiomları ise ayrı bir grup olarak ele almıştır. Her ne kadar böyle bir ayırım yeterli prognostik belirleyicilikte değilse de tümörögenезin anlaşılması açısından kolay bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Yapılan detaylı genomik, transkriptomik ve metilomik çalışmalarda meningiomların metilasyon profillerine göre sınıflandırılabilceği, dahası tüm bu özellikler kombine edilerek prognosa dair daha fazla bilgi verebilen, daha kompleks bir ayırma gidilebileceği belirtilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması'nın Aralık 2021'de erişime sunulan beşinci baskısında meningiomların moleküler özelliklerine detaylıca yer verilmekte ve CDKN2A/B delesyonu ve TERT promoter mutasyonu gibi bazı moleküler özelliklerin tümör davranışı üzerine olan etkilerinden detaylıca bahsedilmektedir; dahası bu alterasyonları değerlendirmeyi bazı özel durumlarda rutin pratikte de önermektedir. Önümüzdeki yıllarda daha fazla sayıda çalışma ile meningiomların histolojik alt tiplendirme ve derecelendirme kriterlerinin yanında moleküler özelliklerin de dahil edildiği entegre bir tanı/derece sisteminin kullanımı mümkün olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Meningiom, Moleküler özellikler, Metilasyon, NF2, Dünya Sağlık Örgütü

ABSTRACT

Meningiomas are the most common primary intracranial tumors in adults. The most defining feature in the clinical approach is the localization and histological grade. However, the uncertainty in the behavior of grade 2 meningiomas has led to debates that histomorphological grading does not fully meet the needs. Pioneering studies on the molecular features of meningiomas grouped tumors into two; meningiomas showing chromosome 22 loss and accompanying NF2 gene mutations, and meningiomas without these alterations. Detailed genomic, transcriptomic and methylomic studies stated that meningiomas could be classified according to their methylation profiles, and moreover, by combining all these features, a more complex distinction could be made, which could give more prognostic information. The final (fifth) edition of the World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors includes the molecular features of meningiomas, and the effects of some molecular features on tumor behavior, such as CDKN2A/B deletion and TERT promoter mutation are discussed in detail; moreover, it proposes to evaluate these alterations in some cases in routine practice. With more studies in the coming years, it may be possible to use an integrated diagnosis/grading system that incorporates molecular features with the histological criteria of meningiomas.

KEYWORDS: Meningioma, Molecular features, Methylation, NF2, World Health Organization

■ GİRİŞ

Meningiomlar erişkinlerde en sık izlenen primer beyin tümörüdür (23). Meningiomların büyük çoğunluğu yavaş büyür ve klinik olarak nispeten iyi seyirlidir. Klinik davranışlarını belirleyen en önemli özelliklerin başında tümörün lokalizasyonu, rezeksiyonun derecesi ve Dünya Sağlık Örgütü Merkezi Sinir Sistemi (DSÖ MSS) Tümörleri Sınıflaması kriterlerine göre belirlenen histomorfolojik derecesi gelir (2,19). Her ne kadar semptomatik hastalıkta cerrahi yaklaşım genellikle ilk ve en önemli tedavi seçeneği olsa da hangi hastanın ek tedavi alacağı ve hastaların tam olarak hangi kriterlere göre hangi sıklıkla takip edileceğine dair belirsizlik mevcuttur. Bu belirsizliğin en çarpıcı olduğu grup ise derece 2 (DSÖ 2021) olarak tanımlanan atipik meningiomlardır. Son yıllarda yapılan detaylı genomik, transkriptomik ve metilomik çalışmalar neticesinde tümörün moleküler özelliklerinin de davranış üzerine belirleyici olduğu gösterilmiştir ve bu çalışmalar ışığında konu hakkındaki bazı belirsizliklerin ortadan kaldırılması mümkün olabilir.

DSÖ MSS Tümörleri Sınıflaması önce 2016 ve daha sonra 2021 baskılarında genomik ve hatta metilomik verilerin tümörlerin isimlendirilmesi ve derecelendirilmesinde kullanımına dair önemli adımlar atmıştır ancak bu gelişme büyük oranda glial, glionöronal ve embryonal tümörler ile sınırlı kalmıştır. Meningiomlarda henüz moleküler özelliklerin tanıya ya da derecelendirmeye entegrasyonu üzerine net ifadeler yer almamaktadır. Histolojik derecelendirme kriterlerinin yanında metilasyon profillerine göre ya da kromozomal kopya sayısı değişikliği içerip içermemelerine göre moleküler değişikliklerin derecelendirilmeye entegre edildiği geniş çaplı çalışmalar olmakla birlikte önerilen bu yaklaşımlar henüz yaygın kabul görmemiş, DSÖ tarafından da benimsenmemiştir.

Bu yazıda meningiomların moleküler sınıflandırmasına dair farklı yaklaşımlar kısaca ele alınacaktır. Başlangıç olarak tümörogenezi de daha net bir biçimde anlayabilmek için, meningiomları genomik özelliklerine göre iki ana başlık altında değerlendirmek en uygundur. Ardından meningiomlarda prognosta önemli bazı diğer moleküler değişiklikler kısaca ele alınacak, entegre meningiom sınıflaması önerisinden bahsedildikten sonra son olarak da pediatrik meningiomlara yer verilecektir. Ayrıca belirtmek gerekir ki bu derleme yazısında yalnızca sporadik meningiomer ele alınacaktır; nörofibromatozis tip 2 ya da nevoid bazal hücreli karsinom gibi sendromlar zemininde gelişim gösteren meningiomer bu yazının kapsamı dışında tutulmuştur.

■ MENİNGİOMLARDAKİ TEMEL GENOMİK ÖZELLİKLER

Meningiomer üzerinde yapılan ilk çalışmalar öncelikli olarak tümör genomunda kromozomal düzeydeki makro değişikliklerin tanımlanmasıyla sonuçlanmıştır ve meningiomerın sıklıkla 22. kromozom anomalileri (kayıplar ve monozomi 22 gibi) gösterdikleri ortaya konmuştur (6,27,30). Ardından yapılan daha yüksek çözünürlüklü veri elde edilebilen sekanslama çalışmaları ile 22. kromozomun uzun kolunda yer alan *NF2* geni mutasyonları tanımlanmıştır (17,26). Biriken veriler neticesinde

anlaşılmıştır ki *NF2* geni mutasyonları ve/veya 22. kromozom anomalileri meningiomerın >%50'sinin patogeneziindeki belirleyici moleküler hadisedir (38). Bu majör yolağın tanımlanmasının ardından *NF2* ya da 22. kromozom değişikliği göstermeyen gruba odaklanılmış ve dizileme çalışmaları sonrasında bu gruptaki meningiomerın önemli bir kısmının *AKT1*, *TRAF7*, *KLF4*, *SMO* ve *PIK3CA* genlerinde tekrarlayan mutasyonlar içerdiği gösterilmiştir.

1- *NF2* Mutasyonu ve/veya 22. Kromozomda Kayıp Gösteren Meningiomerlar

Meningiomerlarda ilk tanımlanan genetik bulgu 22. kromozom kayıpları ve *NF2* mutasyonlarıdır. Olguların önemli bir kısmında *NF2* geni allellerinden birinde inaktive edici mutasyon diğer allelde ise kayıp görülür. Bir tümör süpresör olan *NF2* geninin inaktivasyonu sonucu hücre içi proliferasyon yollarının (özellikle PI3K/AKT ve hippo yolları) baskınlanmasının önündeki engel kalkmış olur ve tümörogenezin (meningiomagenez) önu açılır (16,24,25,33).

NF2 değişikliği gösteren meningiomerlar en sık konveksitede, posterior fossada ya da spinal kordda yerleşim gösterme eğilimindedirler (15). Bununla birlikte derece 2 (atipik) meningiomerlar da büyük oranda *NF2* değişikliği ile karakterizedir ancak *NF2/22.* kromozom alterasyonları yanında sıklıkla 1p kaybı da bu tümörlere eşlik etmektedir (8,18). Ayrıca 1p'nin yanında diğer DNA kopya sayısı değişikliklerinin (özellikle 6., 10., 14. kromozomlardaki kayıplar) atipik/anaplastik özelliklerle ve agresif klinik seyir ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (18). Bazı primer atipik meningiomerlar ise tarif edilen bu kromozomal kopya sayısı değişikliklerini içermeyen ve *SMARCB1* mutasyonları ile karakterize farklı bir yolak üzerinden gelişim gösterdiği düşünülmektedir (12).

2- *NF2* Değişikliği İçermeyen (Non-*NF2*) Meningiomerlar

Birçok uzman ve araştırmacı *NF2* mutasyonu içermeyen meningiomerları tek bir başlık altına toplayarak ele almıştır. Bu grupta yer alan meningiomerlarda 22. kromozom kayıpları ya da *NF2* geni mutasyonları görülmez. Başta *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, *SMO* ve *PIK3CA* olmak üzere çok sayıda gende mutasyon gösteren meningiomerlar non-*NF2* grubunu oluşturur.

TRAF7

Non-*NF2* meningiomerlarda mutasyonu en sık izlenen gen *TRAF7* (TNF-associated receptor factor 7)'dir. *TRAF7* mutasyonları tüm meningiomerların yaklaşık dörtte birinde, non-*NF2* meningiomerların ise yarısında izlenir (3). *TRAF7*, NF-κB yolağı ile direkt ilişkilidir ve hücre siklusu kontrolünde görev alan bir proteini kodlamaktadır (1). Neredeyse yalnızca meningiomerlarda mutasyonları tanımlanan *TRAF7* geninin meningiomer patogeneziindeki rolü hâlâ net olarak anlaşılamamıştır. *TRAF7* mutasyonlarının bir diğer önemli özelliği ise hemen her zaman *KLF4* ya da PI3K yolağı mutasyonları ile birliktelik göstermesidir (3,38).

***KLF4* & Fosfatidilinozitol-3-Kinaz (PI3K) Yolağı Genleri**

KLF4 geni ilk olarak diferansiyel bir hücrenin pluripotent hücre hâline gelmesini sağlayan dört ana faktörden (Yamanaka faktörleri) biri olarak tanınmış bir transkripsiyon faktörünü

kodlar (34). KLF4 proteini DNA'ya direkt olarak bağlanıp çeşitli genlerin ekspresyonlarını kontrol eder ve Wnt ve VEGF yollarının aktivasyonunu sağladığına dair veri bulunmaktadır (35). Bunun yanında sekreteruar meningiomlarda *TRAF7* ve *KLF4* mutasyonlarının sık izlendiği de belirtilmektedir (3).

TRAF mutasyonları ile PI3K yolağı mutasyonları birlikteliği de oldukça sıktır. PI3K yolağında *AKT1*, *AKT3*, *PIK3CA* ya da *PTEN* mutasyonları bildirilmiştir. Özellikle *PIK3CA* ve *AKT1* genleri, hedeflenebilir mutasyonlar içermesi sebebiyle ayrıca ilgi çekicidir.

Hedgehog Sinyal Yolağı

Non-NF2 grubundaki meningiomların bir kısmı ise *Hedgehog* sinyal yolağı aktivasyonu ile karakterizedir ve *SMO*, *SUFU* ya da *PRKAR1A* mutasyonları içerebilirler. Bu grup tüm meningiomların %10'dan azını oluştururlar. İlginç olarak bu grup meningiomların orta hatta görülme ihtimalleri diğer mutasyonel profillere göre daha yüksektir (7,37).

BAP1

BAP1 (breast cancer [BRCA]1-associated protein 1) mutasyonları az sayıda meningiomda görülebilir ve genellikle rabdoid morfoloji ile ilişkilidir. Ancak tüm rabdoid meningiomlarda *BAP1* alterasyonları görülmez. *BAP1* mutasyonu (germline ya da somatik) içeren rabdoid meningiomların, içermeyen gruba göre daha agresif bir klinik seyre sahip olduğu belirtilmektedir (31). Rutin patoloji pratiğinde rabdoid morfoloji izlenen bir meningiom üzerinde *BAP1*'e spesifik antikor kullanılarak hızlı bir immünohistokimya çalışması yapılabilir ve kayıp saptandığı takdirde bu tümörün agresif davranışlı olabileceğine dair yorum yapmak mümkündür.

Bir diğer non-NF2 grubu meningiom da *POLR2A* mutasyonu gösterenlerdir. Ancak bu mutasyonun hücre içi etkileri ve bu mutasyonu içeren meningiomların özellikleri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır (4).

■ MENİNGİOMLARDA PROGNOTİK ÖNEME SAHİP DİĞER MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Bu iki ana patogenetik kategorizasyondan bağımsız olarak meningiomlarda klinik öneme sahip ve burada bahsedilmeyi gerektiren bazı moleküler özellikler mevcuttur.

TERT Promoter Mutasyonları

TERT geni promoter bölgesi (pTERT) mutasyonları solid tümörlerde en sık izlenen mutasyonlar arasındadır (36). İki hotspot bölgesi vardır; C228T ve C250T. Meningiomlarda pTERT mutasyonları sıklığı tümörün derecesi ile birlikte artmaktadır ve ayrıca hem progresyon hem de rekürrens riski ile doğrudan ilişkilidir (9,28). Yanı sıra, yapılan bir metaanalizde pTERT mutasyonlarının derece 1 meningiomların yaklaşık %5'inde, derece 2 meningiomların %8'inde, derece 3 meningiomların ise %15'inde görülebildiği belirtilmektedir (20). Ayrıca histolojik derecesinden bağımsız olarak pTERT mutasyonu varlığının meningiomların genel sağ kalımında oldukça büyük bir farka neden olduğu gösterilmiştir (20).

DSÖ MSS 2021 Tümör Sınıflaması baskısında ise pTERT mutasyonlarının daha çok morfolojik olarak atipik-anaplastik kararı verilmesinde arada kalınan meningiomlarda kullanılabileceği belirtilmektedir (2). Derece 1 morfolojik özellikleri gösteren bir meningiomda pTERT mutasyonu değerlendirilmesine dair bir tavsiye ya da yorum bulunmamaktadır.

CDKN2A/B Delesyonları

CDKN2A ve *CDKN2B* genleri 9. kromozomda yerleşim gösteren ve birbirine komşu iki gendir. Bu iki genin kombine delesyonları birçok malign solid tümör tipinde izlenebilir. Astroitik tümörlerde *CDKN2A/B* delesyonlarının tümörün klinik davranışındaki önemi iyi bilinmektedir ve hemen her zaman agresif bir klinik seyir ile ilişkilidir (39). Meningiomlarda da *CDKN2A/B* delesyonlarının (nadiren de fonksiyon kaybına neden olan tek nükleotid değişimi ile karakterize mutasyonların) rekürrens riski ve agresif klinik seyir ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (10,11).

Kopya Sayısı Değişiklikleri

Her ne kadar yukarıda sıklıkla kromozomal kopya sayısı değişikliklerinden yer yer detaylıca bahsedilmiş olsa da ayrı bir başlık altında bu konuyu ele almanın gerekli olduğu düşünülmüştür.

22. kromozomda kayıp meningiomlarda tümörogenezdeki erken hadiselerden ve diğer alleldeki NF2 mutasyonları da iki vuruş hipotezini destekler biçimde tümörogenez için gerekli ve meningiomlarda hemen her zaman görülen moleküler alterasyonlardır. Ancak bu durum tek başına prognostik bir anlam ifade etmeyebilir. Daha önce de detaylıca değinildiği gibi 1. kromozomun kısa kolundaki kayıplar yüksek dereceli meningiomlarda sık izlenen kromozomal alterasyonlardandır (8). Bu ikisinin yanında 3. kromozomun kısa kolu, 4., 6., 10. kromozomlar, 14. kromozomun uzun kolu ve 18., 19. kromozomlardaki kayıplar da agresif klinik seyir ile ilişkilidir. Bu bulgu birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir (5,17,21,38).

TERT promoter mutasyonları, *CDKN2A/B* delesyonları ve kromozomal kopya sayısı değişiklikleri yanı sıra *DMD* mutasyonu, *SMARCE1* mutasyonu gibi birtakım moleküler değişiklik daha agresif seyirli meningiomlarla ilişkilendirilmiştir (13). Ancak bu yazı içerisinde ender görülen bu alterasyonlardan detaylıca bahsedilmeyecektir.

■ DNA METİLASYON PROFİLİ ve ENTEGRE SINIFLANDIRMA ÖNERİLERİ

Merkezi sinir sistemi tümörleri güncel sınıflandırması (DSÖ 2021, 5. baskı) tümörlerin metilomik özelliklerinin tiplendirmede kullanımına dair pek çok örnek barındırmaktadır (2). Özellikle bazı ependimomlar ve bazı astroitik tümörlerin sınıflandırmasında metilom analizi önerilmektedir. Henüz DSÖ tarafından meningiomlar için böyle bir sınıflandırma önerisi getirilmemiş olmakla birlikte bazı çalışmalar bu konuya ışık tutma çabasıdadır (22). Bu konudaki ilk çalışmaların birinde meningiomlar metilasyon profillerine göre altı alt sınıfa ayrılmıştır. Histolojik olarak derece 3 olan meningiomların derece 1'lerden metilasyon profillerine göre net bir şekilde ayrılabilirdiği gösterilmiş

olup çalışmada asıl vurgulanan histomorfolojik olarak derece 1 ya da derece 2 olan grubun metilasyon profiline göre agresif seyir gösterip göstermeyeceği öngörüsünün oldukça güvenilir bir biçimde yapılabileceğidir (29). Tümörlerde tüm genomu kapsayan metilomik analiz henüz yaygın olarak kullanılmıyor olsa da gelecekte tümörlerin (en azından klinik karar verilirken zorlanılan grubun) sınıflandırmasında ve derecelendirilmesinde klinik fayda sağlayabileceği düşüncesi yanlış ya da hayal değildir.

Yazının başında da değinildiği gibi cerrahi sonrası tedavi kararının verilmesinde yalnızca histolojik derecelendirmenin tüm hastalar için en uygun yaklaşım olmayabileceği hipotezinden yola çıkılarak yapılan bu çalışmaların bir diğerinde ise yalnızca metilasyon değil, içerisinde birçok parametre kullanılan entegre bir sınıflandırma/risk stratifikasyon sistemi önerilmiştir (21). Somatik genomik mutasyonlar, metilasyon profili, RNA ekspresyon profili ve kopya sayısı değişiklikleri kombine edilerek 1- İmmünojenik (MG1), 2- NF2 mutasyonu içermeyen (MG2), 3- Hipermetabolik (MG3) ve 4- Proliferatif (MG) olmak üzere meningiomları dört gruba ayırmıştır (21).

- 1- İmmünojenik (MG1): Bu grup meningiomlar daha çok konveksitede yerleşim gösterirler ve büyük oranda NF2 mutasyonu içerirler. Klinik olarak en iyi seyreden moleküler alt gruptur. Bu grupta 22. kromozomdaki kayıplar haricinde ek bir kromozomal kopya sayısı değişikliği izlenmemektedir.
- 2- NF2 mutasyonu içermeyen (MG2): Bu grup genomik özellikleri bakımından oldukça heterojendir ve *TRAF7*, *AKT1*, *KLF4*, *POLR2A*, *SMO* mutasyonları içerirler. Ayrıca özellikle 5., 12. ve 20. kromozomda kopya sayısı artışları ile karakterizedir. Konveksite yanı sıra falks yerleşiminin de relatif olarak sık olduğu gruptur.
- 3- Hipermetabolik (MG3): Bu gruptaki meningiomların bir kısmı *NF2* mutasyonu ve/veya 22. kromozom kayıpları gösterirken bunun yanında *PTEN* ya da *pTERT* mutasyonu gibi ek genomik değişiklikler ve çok sayıda kromozomal kopya sayısı değişiklikleri de barındırırlar.
- 4- Proliferatif (MG4): Klinik olarak en kötü seyreden bu meningiom grubu aynı zamanda en yüksek oranda atipik ve anaplastik (Derece 2&3, DSÖ 2021) morfolojik özellikleri gösterenlerdir. Genomik olarak oldukça heterojen bir yapıda da olsalar önemli bir kısmı *NF2* mutasyonları içermektedir. Bunun yanında kromozomal kopya sayısı değişiklikleri (kromozom 1p, 6, 10, 14q, 18 ve 22q kayıpları ile 1q kazanımı) yanı sıra anöploidi de belirleyici özelliklerdendir.

Önerilen bu kategorizasyonda tartışılması gereken en önemli nokta sofistike yöntemlerle elde edilen bu verilerin histomorfolojik değerlendirmeye katkısıdır. Histomorfolojik derecelendirme ile burada önerilen sınıflama klinik seyir açısından paralellik göstermektedir. Ancak öyle görünüyor ki histomorfolojik olarak derece 1 olan bir tümör moleküler özellikleri ile proliferatif, yani MG4 kategorisine girebilir ve bu sayede klinik olarak daha kötü seyredeceği bilinen bu hasta cerrahi sonrası ek tedavi alabilir ya da daha yakın takip tercih edilebilir. Her ne kadar klinik pratiğe önemli katkısı olacak gibi görünse de bu detayda bir moleküler değerlendirmenin

dünya çapında her meningiom vakasına uygulanabilirliği henüz pratikte mümkün görünmemektedir. Bahsi geçen bu öncül çalışmanın yazarları tarafından immünohistokimya yöntemi ile kolayca değerlendirilebilecek bir takım dolaylı belirteç önerileri getirilmiştir. Ancak bu belirteçlerin moleküler grupları belirlemede ve klinik seyri (bağımsız bir değişken olarak) ön görmedeki başarısı yüksek sayıda tümör örneğinde, farklı gruplar tarafından detaylıca değerlendirilip yayımlandığı takdirde rutin kullanıma alınması gündeme gelebilir.

■ PEDIATRİK MENİNGİOMLAR

Yukarıda detaylıca ele alınan moleküler grupların haricinde bir gruptan, pediatrik meningiomlardan, ayrıca bahsetmek uygun olacaktır. Pediatrik meningiomlar gelişim mekanizmaları ve sahip olduğu moleküler özellikler bakımından diğer sınıflamaların dışında tutulabilir. Çocuklarda meningiomlar oldukça nadirdir. Her ne kadar pediatrik meningiomlarda da *NF2* alterasyonları başı çekiyor olsa da daha önce bahsedilen *TRAF7*, *KLF4*, *SMO*, *AKT1* gibi genlerde mutasyon izlenmez. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada pediatrik meningiomların nispeten sık olarak *SMARCE1* mutasyonları içerebildiği ve erişkin meningiomlarına göre farklı bir metilasyon profilleri olduğu belirtilmektedir (14). Ayrıca YAP1 füzyonu gösteren pediatrik meningiomlar da tanımlanmıştır (32).

■ SONUÇ

Günümüzde tümörlerin üzerinde yapılan moleküler incelemeler, getirdiği diagnostik, prediktif ve prognostik kazanımlar düşüldüğünde vazgeçilmez rutin pratik uygulamalarındandır. Her ne kadar meningiomların histomorfolojik değerlendirmesi hastaların klinik yönetim kararını vermede büyük ölçüde yeterli de olsa tümörlerin moleküler özelliklerinin getirdiği/getireceği faydalar yadsınamaz. Sahip olunacak ek objektif parametreler tümörlerin risk stratifikasyonunda elimizi güçlendirecektir. Tüm genom, ekzum ya da transkriptom sekanslama veya metilom analizi bugün birçok hekim için karmaşık, birçok hasta ve laboratuvar için ulaşılmaz görünse de dünya bu yöntemlerin kullanımının klinik pratiğe entegre edileceği ve rutin patoloji değerlendirmesinin bir parçası olacağı bir geleceğe doğru büyük bir hızla ilerlemektedir.

■ KAYNAKLAR

1. Bouwmeester T, Bauch A, Ruffner H, Angrand PO, Bergamini G, Croughton K, Cruciat C, Eberhard D, Gagneur J, Ghidelli S, Hopf C, Huhse B, Mangano R, Michon AM, Schirle M, Schlegl J, Schwab M, Stein MA, Bauer A, Casari G, Drewes G, Gavin AC, Jackson DB, Joberty G, Neubauer G, Rick J, Kuster B, Superti-Furga G: A physical and functional map of the human TNF-alpha/NF-kappa B signal transduction pathway. *Nat Cell Biol* 6(2):97-105, 2004
2. Brat D, Ellison D, Figarella-Branger D, Hawkins C, Louis D, Ng H, Perry A, Pfister S, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Wesseling P: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2021

3. 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, Ceyhun 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, Piepmeier 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(6123):1077-1080, 2013
4. Clark VE, Harmanci AS, Bai H, Youngblood MW, Lee TI, Baranoski JF, Ercan-Sencicek AG, Abraham BJ, Weintraub AS, Hnisz D, Simon M, Krischek B, Erson-Omay EZ, Henegariu O, Carrion-Grant G, Mishra-Gorur K, Duran D, Goldmann JE, Schramm J, Goldbrunner R, Piepmeier JM, Vortmeyer AO, Gunel JM, Bilguvar K, Yasuno K, Young RA, Gunel M: Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas. *Nat Genet* 48(10):1253-1259, 2016
5. 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, Beroukhir R, Claus EB, Dunn IF, Santagata S, Bi WL: A molecularly integrated grade for meningioma. *Neuro Oncol* 2021 (Online ahead of print)
6. Dumanski JP, Carlbom E, Collins VP, Nordenskjold M: Deletion mapping of a locus on human chromosome 22 involved in the oncogenesis of meningioma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84(24):9275-9279, 1987
7. Fountain DM, Smith MJ, O'Leary C, Pathmanaban ON, Roncaroli F, Bobola N, King AT, Evans DG: The spatial phenotype of genotypically distinct meningiomas demonstrate potential implications of the embryology of the meninges. *Oncogene* 40(5):875-884, 2021
8. Gabeau-Lacet D, Engler D, Gupta S, Scangas GA, Betensky RA, Barker FG, 2nd, Loeffler JS, Louis DN, Mohapatra G: Genomic profiling of atypical meningiomas associates gain of 1q with poor clinical outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 68(10):1155-1165, 2009
9. 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(2):184-189, 2014
10. Goutagny S, Yang HW, Zucman-Rossi J, Chan J, Dreyfuss JM, Park PJ, Black PM, Giovannini M, Carroll RS, Kalamarides 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
11. Guyot A, Duchesne M, Robert S, Lia AS, 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(3):449-459, 2019
12. 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
13. 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, 2nd, 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(5):779-792, 2018
14. Kirches E, Sahm F, Korshunov A, Bluecher C, Waldt N, Kropf S, Schrimpf D, Sievers P, Stichel D, Schuller U, Schittenhelm J, Riemenschneider MJ, Karajannis MA, Perry A, Pietsch T, Boekhoff S, Capper D, Beck K, Paramasivam N, Schlesner M, Brastianos PK, Muller HL, Pfister SM, Mawrin C: Molecular profiling of pediatric meningiomas shows tumor characteristics distinct from adult meningiomas. *Acta Neuropathol* 142(5):873-886, 2021
15. 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(3):367-372, 2001
16. Lee S, Karas PJ, Hadley CC, Bayley VJ, Khan AB, Jalali A, Sweeney AD, Klisch TJ, Patel AJ: The role of Merlin/NF2 loss in meningioma biology. *Cancers (Basel)* 11(11):1633, 2019
17. Leone PE, Bello MJ, de Campos JM, Vaquero J, Sarasa JL, Pestana A, Rey JA: NF2 gene mutations and allelic status of 1p, 14q and 22q in sporadic meningiomas. *Oncogene* 18(13):2231-2239, 1999
18. Linsler S, Kraemer D, Driess C, Oertel J, Kammers K, Rahnenfuhrer J, Ketter R, Urbchat S: Molecular biological determinations of meningioma progression and recurrence. *PLoS One* 9(4):e94987, 2014
19. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, Ellison D, Figarella-Branger D, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2016
20. Mirian C, Duun-Henriksen AK, Juratli T, Sahm F, Spiegl-Kreinecker S, Peyre M, Biczok A, Tonn JC, Goutagny S, Bertero L, Maier AD, Moller Pedersen M, Law I, Broholm H, Cahill DP, Brastianos P, Poulsen L, Fugleholm K, Ziebell M, Munch T, Mathiesen T: Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: An individual patient data meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91(4):378-387, 2020

21. 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(7874):119-125, 2021
22. Nassiri F, Mamatjan Y, Suppiah S, Badhiwala JH, Mansouri S, Karimi S, Saarela O, Poisson L, Gepfner-Tuma I, Schittenhelm J, Ng HK, Noushmehr H, Harter P, Baumgarten P, Weller M, Preusser M, Herold-Mende C, Tatagiba M, Tabatabai G, Sahm F, von Deimling A, International Consortium on M, Zadeh G, Aldape KD: DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: Development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro Oncol* 21(7):901-910, 2019
23. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol* 20 suppl_4:iv1-iv86, 2018
24. Petrilli AM, Fernandez-Valle C: Role of Merlin/NF2 inactivation in tumor biology. *Oncogene* 35(5):537-548, 2016
25. 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
26. Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, Phelan CM, Twist E, Merel P, Delattre O, Thomas G, Nordenskjold M, Collins VP: Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet* 6(2):180-184, 1994
27. Rutledge MH, Xie YG, Han FY, Peyrard M, Collins VP, Nordenskjold M, Dumanski JP: Deletions on chromosome 22 in sporadic meningioma. *Genes Chromosomes Cancer* 10(2):122-130, 1994
28. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, Kratz A, Capper D, Scheffzyk 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):djv377, 2016
29. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Scheffzyk S, Okonechnikov K, Koelsche C, Reuss DE, Capper D, Sturm D, Wirsching HG, 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, Hanggi 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(5):682-694, 2017
30. Seizinger BR, de la Monte S, Atkins L, Gusella JF, Martuza RL: Molecular genetic approach to human meningioma: Loss of genes on chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84(15):5419-5423, 1987
31. Shankar GM, Abedalthagafi M, Vaubel RA, Merrill PH, Nayyar N, Gill CM, Brewster R, Bi WL, Agarwalla PK, Thorne AR, Reardon DA, Al-Mefty O, Wen PY, Alexander BM, van Hummelen P, Batchelor TT, Ligon KL, Ligon AH, Meyerson M, Dunn IF, Beroukhir R, Louis DN, Perry A, Carter SL, Giannini C, Curry WT Jr, Cahill DP, Barker FG 2nd, Brastianos PK, Santagata S: Germline and somatic BAP1 mutations in high-grade rhabdoid meningiomas. *Neuro Oncol* 19(4):535-545, 2017
32. Sievers P, Chiang J, Schrimpf D, Stichel D, Paramasivam N, Sill M, Gayden T, Casalini B, Reuss DE, Dalton J, Pajtlar KW, Hanggi D, Herold-Mende C, Rushing E, Korshunov A, Mawrin C, Weller M, Schlessner M, Wick W, Jabado N, Jones DTW, Pfister SM, von Deimling A, Ellison DW, Sahm F: YAP1-fusions in pediatric NF2-wildtype meningioma. *Acta Neuropathol* 139(1):215-218, 2020
33. Striedinger K, VandenBerg SR, Baia GS, McDermott MW, Gutmann DH, Lal A: The neurofibromatosis 2 tumor suppressor gene product, merlin, regulates human meningioma cell growth by signaling through YAP. *Neoplasia* 10(11):1204-1212, 2008
34. Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126(4):663-676, 2006
35. Wang Y, Yang C, Gu Q, Sims M, Gu W, Pfeffer LM, Yue J: KLF4 promotes angiogenesis by activating VEGF signaling in human retinal microvascular endothelial cells. *PLoS One* 10(6):e0130341, 2015
36. Vinagre J, Almeida A, Populo H, Batista R, Lyra J, Pinto V, Coelho R, Celestino R, Prazeres H, Lima L, Melo M, da Rocha AG, Preto A, Castro P, Castro L, Pardo F, Lopes JM, Santos LL, Reis RM, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simoes M, Lima J, Maximo V, Soares P: Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nat Commun* 4:2185, 2013
37. 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, Pamiir 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, Kalamirides 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* 2019 (Online ahead of print)
38. Youngblood MW, Gunel M: Molecular genetics of meningiomas. *Handb Clin Neurol* 169:101-119, 2020
39. Zhao R, Choi BY, Lee MH, Bode AM, Dong Z: Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16^{INK4a}) in Cancer. *E Bio Medicine* 8:30-39, 2016