

Meningiom Sınıflaması ve Histopatolojik Özellikleri

Pathological Classification of Meningiomas

Figen SÖYLEMEZOĞLU

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Figen SÖYLEMEZOĞLU / E-posta: fsoyleme@hacettepe.edu.tr

ÖZ

Meningiomas beyin ve spinal kordun meningeal örtülerinden köken alan, erişkinlerde en sık görülen intrakraniyal tümörlerdir. Genellikle yavaş büyüyen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) grade I tümörler olmalarına karşın, şeffaf hücreli, kordoid, papiller ve rabdoid nadir histolojik varyantları yanı sıra, beyin invazyonu gösteren (DSÖ grade II), atipik (DSÖ grade II) ve anaplastik (DSÖ grade III) alt tiplerinin daha agresif bir kliniğe sahip oldukları bilinmektedir. Bu derlemede meningiomların histopatolojik özellikleri ve derecelendirilme esasları, ayırıcı tanıları ve immünohistokimyasal özellikleri ile birlikte özetlenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Meningiom, Patoloji, Derecelendirme

ABSTRACT

Meningiomas are common adult brain tumors originating from meningeal coverings of the brain and spinal cord. Though most examples are slowly growing World Health organization (WHO) grade I tumors, rare variants such as, clear cell, chordoid, papillary, and rhabdoid, as well as brain invasive (WHO grade II), atypical (WHO grade II), and anaplastic (WHO grade III) meningiomas are considered more aggressive. This review summarizes the histopathological features and grading schemes of meningiomas, including differential diagnosis and immunohistochemical features.

KEYWORDS: Meningioma, Pathology, Grading

İntrakraniyal tümörler içinde en sık görülen tümörlerden biri meningiomlardır. Primer intrakraniyal tümörlerin %24-30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (26). Meningiomların yıllık insidensi yaklaşık 4.4/100.000 olup, postmortem incelemelerde prevalansı çok daha yüksek (%2,3) olarak bildirilmiştir (20).

Meningiomas en çok orta ve daha ileri yaş yetişkinlerde görülmekle birlikte, çocuklarda da rastlanabilir. Ancak pediatrik meningiomas tüm meningiomasın %2'sinden azını, çocukluk çağı beyin tümörlerinin ise, %3'ünden azını oluştururlar (25). Orta yaş hastalar arasında belirgin olarak kadın cinsiyet ağırlıklıdır; kadın/erkek (K/E) oranı yaklaşık olarak 3/2 veya 2/1'dir. Ancak Nörofibromatozis tip 2 ile birlikte olan, genç yaşlarda görülen örnekler ve grade II ve III meningiomaslarda K/E oranı eşitlenir ve hatta hafifçe erkek baskınlığı dikkat çeker (26). Klinik olarak yerleşim yerlerine ve bası yaptıkları yapılara göre nörolojik semptom ve bulgular verirler.

ETİYOLOJİ ve HEREDİTER TÜMÖR SENDROMLARI

Araknoid kep hücrelerinden köken aldığı düşünülen meningiomas, araknoidal hücrelerin bulunduğu bölgelerde izlenirler. Birçok endojen ve ekzojen faktör meningiomasla yakınlık yaratabilir. En bilinen ekzojen faktör skalpe uygulanmış iyonizan radyasyondur. Meningiomasların, kadınlarda daha sık görülmesi, gebelik ve menstrüel siklusun luteal fazı sırasında büyümesinin hızlanması, hormon reseptörleri içermesi ve meme kanserli hastalarda hafifçe

artmış görülme sıklığı nedeniyle, seks hormonlarının da etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir.

Özellikle vestibüler schwannom varlığı ile karakterize herediter tümör sendromu olan nörofibromatozis tip 2 (NF2) zemininde multipl meningiom gelişimi bilinmektedir. Bu hastalarda intrakraniyal ve intraspinal meninkslerde sayısız meningiom bulunabilir ve bunlara, başta bilateral vestibüler sinir olmak üzere, genellikle intrakraniyal ve intraspinal duyu sinirlerinin schwannomları eşlik eder (17). Bazen spinal ependimom, gliom veya glial hamartomlar da tabloya katılabilir. Ayrıca NF2 öyküsü olmaksızın multipl meningiom gelişimine yakınlık gösteren aileler bildirilmiştir (25). Diğer genetik yakınlık sendromları ile meningiom birlikteliği nadirdir. Gorlin sendromu, Cowden sendromu, Li-Fraumeni sendromu, ve multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) zemininde gelişen az sayıda meningiom olgusu bildirilmiştir (1, 5, 16, 19).

YERLEŞİM, MAKROSKOPİ ve ÇOK ODAKLILIK

Genellikle dura ilişkili, yavaş büyüyen iyi huylu tümörlerdir. Çoğunlukla ekstraaksiyel büyüyen, çevre nöral parankime, infiltrasyondan çok itici etki gösteren kitleler oluştururlar. Meningiomasların büyük çoğunluğu intrakraniyal, orbital ve intravertebral kavitelere yerleşmektedir. Ancak oldukça nadir de olsa, hemen tüm diğer organlarda meningiom gelişimi bildirilmiştir. İntrakraniyal kavitede en sık yerleşim yeri serebral konveksiteler, falks ve parasagittal alandır. Spinal meningiomas ise, en çok torakal bölgeyi tercih ederler (26).

Makroskopik olarak duraya geniş bir tabanla tutunmuş, iyi sınırlı, bazen lobüle görünümlü, lastik kıvamlı, kesit yüzü kremten rengi, solid, nadiren kistik komponent içeren kitlelerdir. Genellikle nodüler kitleler oluşturmalarına karşın, özellikle sfenoid kanatta, bazen plak tarzında büyüme gösterebilirler. Duraya genellikle makroskopik olarak görülür şekilde invazidirler. Bazen kemik, hatta yumuşak dokuya da invazyon gösterirler. Üzerindeki dura ve uzantılarında kalınlaşmaya, kemik dokuda hiperostozise, çevre parankimde ödeme neden olabilirler. Atipik ve anaplastik meningiomlarda, tümör çapı daha büyüktür ve beyin parankimine invaze olma eğilimleri vardır.

Genellikle soliter tümörler olmalarına karşın, meningiomlar çok odaklı da olabilirler. Özellikle NF2'li hastalarda daha sık olmak üzere, NF2'li olmaksızın meningioma ailesel yatkınlık gösteren hastalarda sıklıkla çok odaklı olarak izlenirler. Sporadik meningiomların ise, sadece %10'undan azında çok odaklılık görülür (26). NF2 mutasyonları ve X kromozomu inaktivasyonu markerları kullanılarak yapılan klonalite çalışmalarında multipl meningiomların monoklonal orjinli olduğu gösterilmiştir. Bu durum çoğul tümörlerin, tek bir primer tümörün subaraknoidal yayılımı sonucunda geliştiği görüşünü destekleyebileceği gibi meningiom gelişimi için genel bir predispozisyonu da yansıtır olabilir şeklinde açıklanmaktadır (15, 29). Henüz çoklu meningiom gelişimine neden olan özgün genetik bir imza mevcut değildir (7).

Makroskopik incelemeyi takiben bir meningiomin histopatolojik örnekleme eğer bütün olarak gönderilmiş ise dural yüzey ve beyin ile komşu yüzeyi ve mevcut olduğu durumlarda kemik dokuyu içermelidir (Şekil 1).

MENİNGİOM HİSTOLOJİK ALT TİPLERİ ve DERECELENDİRME

Histopatolojik görünümleri geniş bir yelpaze oluşturan meningiomların, 2007 DSÖ sınıflamasında; yavaş büyüyen ve düşük rekürrens riskine sahip 9 adet Grade I (GI), daha yüksek riskli 4 adet Grade II (GII) ve 3 adet Grade III (GIII) alt tipi tanımlanmıştır (Tablo I).

Histopatolojik derecelendirme, meningiomlarda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle son DSÖ sınıflamasında, derecelendirme kriterleri çalışmacılar tarafından özel bir dikkatle ele alınmış ve histopatolojik parametreler, klinik prognostik parametreler ve genetik bulgular ile birlikte değerlendirilerek belirlenmiştir. 2007 sınıflaması kriterleri 2000 sınıflamasına benzer nitelikte olup, kantitatif değerler içermemekle birlikte, 1993 sınıflamasındakilere göre, daha net ve objektif kriterlerdir (4, 14, 18, 26).

Grade I meningiomlar

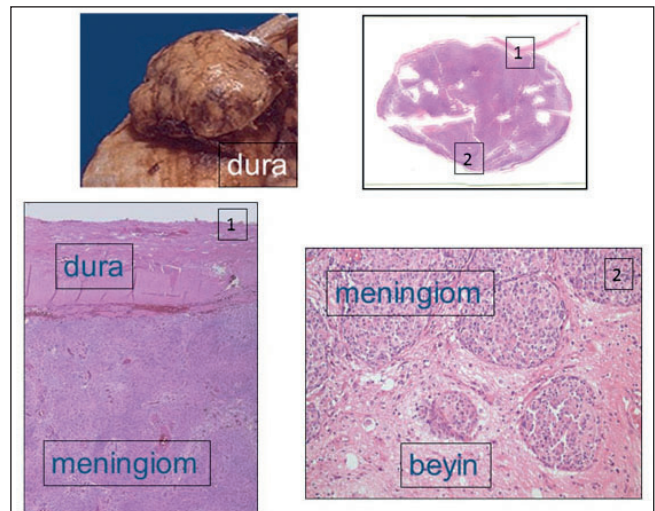
Tablo I'de sıralanan 9 benign varyant klasik meningiomları oluşturmaktadır. Bunlardan meningotelyal, fibröz ve transizyonel varyantlar en yaygın olanlardır. Meningotelyal alt tip lobüler gelişim paterni ve narin kromatinli oval nükleuslara sahip poligonal meningotelyal hücreler ve

sıklıkla intranükleer invajinasyonlar ile karakterizedir. Fibröz varyantta ise ince-uzun nükleuslu, iğsi hücreler paralel demetler veya storiform bir pattern oluştururlar. Kollajenden zengin bir stroma dikkati çeker. Transizyonel meningiom ise meningotelyal ve fibröz meningiom özelliklerinin bir arada bulunduğu girdap yapıları ve psammom cisimcikleri içerebilen bir alt tiptir. Psammomatöz varyant sıklıkla torakal spinal bölgede yerleşim gösteren ve psammom cisimciklerinden zengin bir meningiom tipidir. Angiomatöz meningiomlar tümörün %50'sinden fazlasını değişik çap ve kalınlıkta damarların oluşturduğu bir neoplazmdir. Mikroistik meningiomlar müsinoz bir matriks içinde yer yer belirgin pleomorfizm gösteren çekirdeklere sahip iğsi hücrelerden oluşur. Sekretuar meningiomlar ise sıklıkla sfenoid kanat bölgesinde yerleşen, peritümöral ödeme neden olabilen PAS pozitif intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar ile karakterize bir meningiom alt tipidir. Psödopsammom cisimcikleri olarak isimlendirilen bu inklüzyonlar karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immünreaksiyon gösterirler. Lenfoplazmositten zengin meningiomlar zemindeki meningotelyal bileşenin bazen tamamen ortadan kalktığı inflamatuvar infiltrattan zengin bir neoplazm olarak karşımıza çıkar. Metaplastik meningiomlar ise fokal veya yaygın olarak kemik, kıkırdak, yağ veya ksantomatöz doku elemanları içeren meningiomlardır.

GI olarak derecelendirilen bu tümörlerde seyrek mitoz (<4 mitoz/10 büyük büyütme alanı) ve nükleer pleomorfizm kabul edilebilir özelliklerdir. Mitotik indeks meningiomların derecelendirilmesinde kullanılan tek kantitatif kriterdir. Ancak, bu yöntemin güvenilirliği, doku tespit ve kesit kalınlığı sorunları, gözlemci deneyim farklılıkları, mitoz sayısının alandan alana değişkenlik göstermesi ve bir büyük büyütme alanının (x40 objektif, BBA) mikroskoplar arası belirgin farklılık göstermesi nedenleriyle tartışmalıdır (4).

Grade II meningiomlar

Atipik meningiomlar için tanısal kriterler; 10 BBA (0,16mm²)'da 4 veya 4'den fazla mitoz sayılması ya da şu 5 kriterden



Şekil 1: Meningiomlarda makroskopik inceleme.

Tablo I: DSÖ 2007 Meningiom Sınıflandırması ve Derecelendirme Kriterleri

DSÖ grade	Histolojik Alt Tip	Histolojik Kriterler
I	Meningotelyal Fibröz (fibroblastik) Tranzisyonel (mikst) Psammomatöz Angiomatöz Mikrokistik Sekretuar Lenfoplazmositten zengin Metaplastik	Grade II ve Grade III kriterlerini taşımayan meningiolar
II	Atipik Beyin invazyonu gösteren Kordoid Şeffaf hücreli	4-20 mitoz/10 BBA ve/veya Aşağıdakilerden en az 3'ünün varlığı: • hiperselülarite • küçük hücreler • nekroz • belirgin nükleol • lobuler patern kaybı Beyin invazyonu gösteren Grade I meningiom >%50 Kordoid morfoloji >%50 Şeffaf hücreli morfoloji
III	Anaplastik Papiller Rabdoid	≥ 20 mitoz/ 10 BBA ve/veya karsinom, sarkom veya melanoma benzer malign sitomorfoloji >%50 Papiller morfoloji >%50 Rabdoid morfoloji

3'ünün bulunmasıdır: Artmış selülarite, lobuler patern kaybı, belirgin nükleol, spontan veya coğrafik nekroz ve küçük hücre komponenti (yüksek nükleo-sitoplazmik oran) (Şekil 2). Bu kriterleri tamamlayan atipik meningiolar ek olarak, kordoid ve şeffaf hücreli histolojik alt tipler de GII olarak derecelendirilmiştir (26, 27).

Kordoid meningiom (Şekil 3) kordoma benzeri bir morfolojiye sahip olup, müsünöz bir zemin içinde kordonlar ve trabeküller oluşturan eozinofilik hücreler ile karakterizedir. Tipik olarak lenfoplazmositer bir infiltrasyon neoplazma eşlik eder. Çocuk ve gençlerde görülmesi, EMA pozitifliğine karşın CK negatifliği ve fizaliferöz hücrelerin yokluğu ile kordomadan ayırt edilebilen bir meningiom alt tipidir. Şeffaf hücreli meningioma (Şekil 3) ise sıklıkla gençlerde ve çocuklarda spinal bölge ve pontoserebellar açıda yerleşim gösterdiği bilinmektedir. Hiyalinize kollajenize bir stroma ve glikojenden zengin şeffaf hücreler ile karakterizedir. Arada helezonik yapılar dikkati çeker. Kalsifikasyon nadirdir.

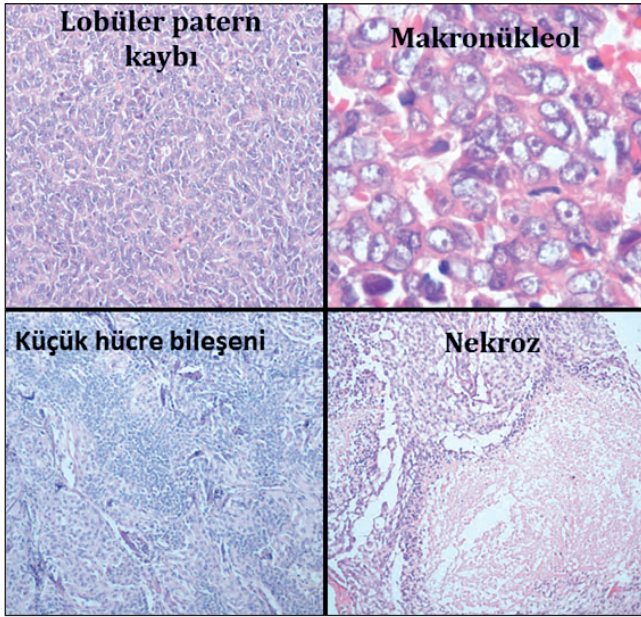
2007 DSÖ sınıflamasında (26), 2000 sınıflamasından (18) farklı olarak, tümüyle GI özellikler göstermesine karşın belirgin beyin invazyonu gösteren meningioların, rekürrens potansiyelleri nedeniyle GII olarak derecelendirilmesi ve beyin invazyonu gösteren meningiom (Şekil 1) olarak isimlendirilmesi önerilmiştir (22, 23).

Grade III meningiolar

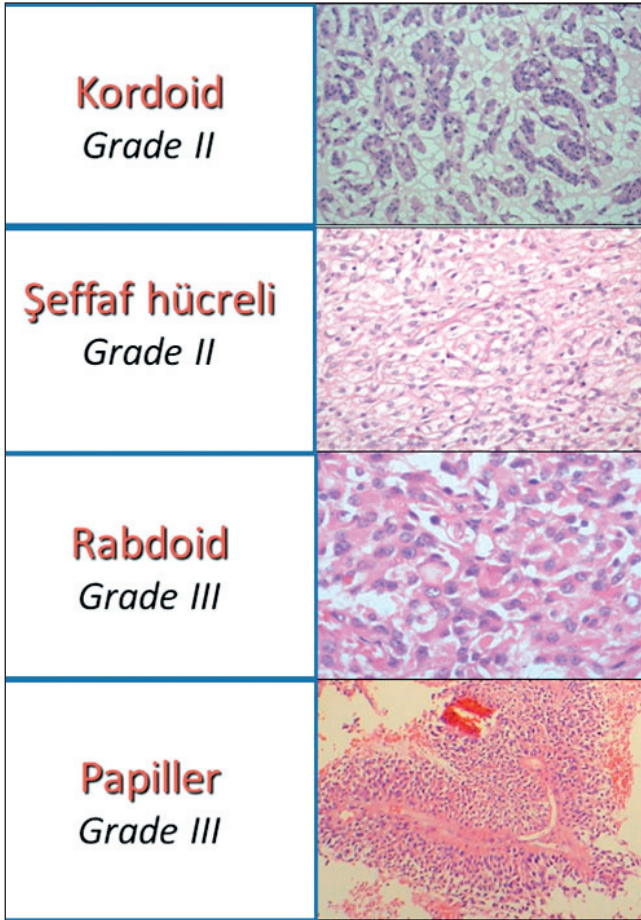
Anaplastik (malign) meningiolar için tanısal kriterler ise; 10 BBA'da 20 veya daha fazla mitoz sayılması ya da belirgin malign sitoloji (sarkom, karsinom veya malign melanom benzeri görünüm) bulunmasıdır. Bu kriterleri tamamlayan anaplastik meningiolar ek olarak nadir histolojik alt tipler olan, rabdoid ve papiller meningiolar da GIII olarak derecelendirilmiştir.

Rabdoid meningiolar (Şekil 3) belirgin nükleollü eksantrik yerleşimli nükleusa sahip, paranükleer globüler inklüzyon içeren eozinofilik sitoplazmalı rabdoid hücrelerden oluşan bir neoplazmdır. Mitoz ve nekroz sıklıkla izlenir. Papiller meningiolar (Şekil 3) ise perivasküler papiller veya psödopapiller büyüme paterni gösteren bir neoplazm olup, genellikle gençlerde saptanırlar. Beyin invazyonu ve artmış mitoz sıklıkla mevcuttur. Papiller ve rabdoid morfoloji bazen aynı tümörde birlikte izlenebilir.

Her ne kadar 2007 DSÖ sınıflamasında belirtilmemiş ise de şeffaf hücreli, kordoid, rabdoid ve papiller histolojik alt tiplerin, tümörün %50'sinden fazlasında hakim olduğu durumlarda grade II ve III olarak derecelendirilmesi nöropatologlar arasında yaygın kabul gören bir uygulamadır.



Şekil 2: Derecelendirmede kullanılan kriterler.



Şekil 3: Grade II ve III meningiom özel histolojik alt tipleri.

Rekürrens oranı, GI meningiomlarda %7-20 iken, GII meningiomlarda %30-40, GIII meningiomlarda ise %50-80 olarak bildirilmiştir. Malign meningiomlar, genellikle 2 yıldan kısa sürede fatal seyretmektedir (26).

Cerrahi öncesi embolize edilen meningiomlarda izlenen yaygın nekroz, rejeneratif atipi, nükleol irileşmesi ve artmış mitotik aktivite nedeniyle aslında benign nitelikte olan bir meningioma sıklıkla grade II veya nadiren grade III olarak derecelendirilmesi olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle nekroz dışındaki canlı tümör alanlarının dikkatle incelenmesi, embolizasyon materyalinin varlığı ve detaylı bir klinik öykü yanlış derecelendirmelerin önüne geçecektir (24). Benzer bir durum radyoterapi uygulanan meningiomlar için de geçerlidir. Geniş nekroz alanları ve vasküler değişiklikler iradiye edilmiş meningiomlarda sıklıkla derecelendirme sorunu yaratmaktadır.

İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Tablo II'de listelenen ve meningiomların ayırıcı tanısında yer alan bir grup neoplazmin histolojik olarak ayırt edilebilmesi için immünhistokimyasal inceleme rutin olarak kullanılmaktadır. Vimentin ile tüm meningiomlar pozitiftir. Meningiomların büyük çoğunluğu epitelyal membran antijen (EMA) ile boyanır. Ancak atipik ve malign formlarında bu boyanma daha tutarsızdır. Meningiomlarda S-100 proteini ile genellikle değişken bir pozitiflik gözlenmekte olup, özellikle fibröz meningiomlar daha sıklıkla S-100 pozitiftir. Sekretuar meningiomlarda, yalancı psammom cisimcikleri karakteristik olarak CEA ile, bu sekretleri çevreleyen meningiom hücreleri ise sitokeratin (CK) ile pozitiftir. CK18 dışında diğer CK'lerin pozitifliği meningiomlarda beklenen bir özellik değildir. Meningiom tanısında en güvenilir immünhistokimyasal belirleyiciler olan EMA ve vimentinin anaplastik meningiomlardaki değişken ekspresyonu ve çeşitli metaplastik ekspresyonlar ayırıcı tanıda ciddi zorluklar yaratabilmektedir. Son zamanlarda özellikle soliter fibröz tümör, dural hemangioperistom ve vestibüler schwannom ayırıcı tanısında Claudin-1'in güvenle kullanılabileceğini öne süren yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınlardan birinde adı geçen tümörlerde Claudin-1 pozitifliği saptanmadığı oysa fibröz meningiomların %40'ında, meningotelyal meningiomların %70'inde ve atipik meningiomların %60'ında pozitif sonuç alındığı iletilmektedir (6). Meningiomlara uygulanacak immünhistokimyasal çalışmanın ayırıcı tanıda yer alan tümörleri de kapsamaya gerektiği göz önüne alındığında panelinin duruma göre CD34, bcl2, aquaporin-1, inhibin antikorlarını da içermesi gerekebilir.

Meningiomların ilgi çeken diğer bir biyolojik özelliği hormon reseptörleri içermesi olmuştur. Meningiomlarda çok sayıda immünhistokimyasal hormon reseptör çalışması yapılmıştır. Östrojen reseptörleri (ER), meningiomların sadece %10'unda ve oldukça düşük seviyelerde ekspresyon gösterirken, progesteron reseptörleri (PR) ve androjen reseptörleri meningiomların yaklaşık 2/3'sinde ve kadınlarda daha sık bulunmuştur (15). Bunlardan sadece PR ekspresyonu prognoz

ile ilişkilendirilmiş ve PR ekspresyon yokluğu kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (8, 11). Meningiomların ayrıca, büyüme hormonu, somatostatin ve dopamin reseptörleri gibi steroid olmayan hormon reseptörleri de içerdiği gösterilmiştir (28).

PROGNOZLA İLİŞKİLİ BELİRTEÇLER

Meningiomlarda immünohistokimyasal yöntemlerle belirlenen proliferasyon indeksleri, prognostik önemi çok sayıda çalışma ile vurgulanmış olmasına karşın son DSÖ sınıflamasında meningiomların derecelendirme kriterleri arasına girememiştir. Gözlemciler ve enstitüler arası yüksek değişkenlik göstermesi ve farklı histolojik dereceler için güvenilir sınır değerlerin belirlenememiş olması gerekçe gösterilmiştir. En sık kullanılan

immünohistokimyasal belirteçler Ki-67/MIB-1, PCNA, DNA Topozomeras II'dir. Bu belirleyicilerin hiçbirisi için henüz evrensel kabul gören eşik değerler mevcut değildir. Ancak özellikle Ki-67/MIB-1 işaretlenme indeksinin meningiomlarda, benign, atipik ve malign formlara doğru oldukça anlamlı bir artış gösterdiği bilinmektedir (21, 26, 30). Ki-67 hücre döngüsünün tümünde bulunan bir nükleer proteindir. Bu protein nükleer matriksin bir bileşeni olup, hücre döngüsünün G0 hariç tüm fazlarında ekspresyon olur. Bu nedenle rutin protokollerde Ki-67 immün boyaması en popüler ve güvenilir proliferasyon belirleyici yöntem olarak kabul edilmektedir (11, 12, 21, 30). Son yayınlarda mitoz spesifik bir belirteç olan PHH3 mitoz sayımındaki gözlemciler arası farkı azaltmak için önerilmektedir (10).

Tablo II: Meningiom Alt Tipleri ve Ayırıcı Tanıları

Meningiom Alt Tipi	Morfolojik Özellik	Ayırıcı Tanı
Meningotelyal	Kohezif, lobüler patern, nükleer invajinasyon	Metastatik karsinom Meningothelyal hiperplazi
Fibröz (fibroblastik)	Kollajenize stroma, işsi hücreler	Schwannoma Soliter fibröz tümör Hemangioperisitom Fibrosarkom
Tranzisyonel (mikst)	Helezonik yapılar, psammom cisimleri	Meningotelyal Meningiom Fibröz (fibroblastik) Meningiom
Psammomatöz	Yoğun psammom cisimleri	Prolaktinoma
Angiomatöz	Damardan zengin	Hemangiom Hemangioperisitom Hemangioblastom
Mikrokistik	Pleomorfizm, müsinoz matriks	Hemangioblastom Astrositom
Sekretuar Meningiom	PAS pozitif sekret	Metastatik karsinom Hipofiz adenomu
Lenfoplazmositten zengin	Yoğun lenfoplazmositter infiltrasyon	Enflamasyon Plazmositom Lenfoma
Şeffaf hücreli	Şeffaf hücreler, hiyalinize stroma	Şeffaf hücreli karsinom metastazı Dural Melanositom Hemangioblastom
Kordoid	Kordonlar ve trabeküller oluşturan eozinofilik hücreler, miksoid matriks	Kordoma Kondrosarkom Epitelioid hemangioendotelioma
Papiller	Papiller konfigürasyon	Papiller ependimom Papiller karsinom metastazı
Rabdoid	Rabdoid hücreler	Metastatik rabdoid tümörler Malign melanom Karsinom
Anaplastik	Sarkom, melanom veya karsinom benzeri morfoloji	Karsinom Malign melanom Dural sarkom Glioblastom

Bugüne kadar meningiomlarda, prognozla ve histolojik derecelendirme ile ilişkilendirilmiş çok sayıda immünohistokimyasal belirleyici çalışılmıştır. Bunların bir kısmı hücre döngüsü proteinleri olup, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalarla meningiomlarda belirlenen genomik değişikliklerle de ilişkilendirilmeye çalışılmışlardır. Bu gruptan p53, en ilgi çeken belirleyici olmuştur. Çünkü çok çeşitli insan kanserlerinde p53 gen aberasyonları, en sık saptanmış genomik değişikliktir. Meningiomlarda ise, p53 gen aberasyonları çok nadir bulunmasına karşın, değişken p53 immünreaktivitesi bildirilmiştir. Meningiomlarda, p16, p21, p27 ve p18 gibi diğer bazı siklus proteinleri ile yapılmış daha sınırlı sayıda immünohistokimyasal çalışma mevcut olup, bu çalışmaların bazısında meningioma histolojik dereceleri ile doğru veya ters orantılı olarak ilişkilendirilmişlerdir (2, 9, 13, 30).

Progesteron reseptör durumu, meningiomlarda prognostik önemi olduğu düşünülen faktörlerdendir. Birçok çalışmada, progesteron reseptörü içermeyen meningioma, yüksek proliferasyon indeksi, daha büyük tümör çapı ve daha kısa rekürrensiz yaşam şansı ile birlikteliği gösterilmiştir (3, 11).

AYIRICI TANI

Meningioma histolojik alt tiplerine göre değişen ayırıcı tanıları Tablo-2'de özetlenmiştir (4, 20). Ayırıcı tanı sorunu yaşanan durumlarda meningioma immünohistokimyasal olarak EMA, vimentin ve Claudin-1 ekspresyonu göstermesi yardımcı olmaktadır. Fibröz meningioma ayırıcı tanısında yer alan Schwannomaların S-100 pozitif, Claudin-1 negatif oldukları bilinmektedir. Soliter fibröz tümör ve Hemangioperisitom ayırıcı tanısında, CD34, CD99 ve bcl2 pozitifliği güvenle kullanılabilir. CK18 dışında diğer CK'lerin pozitifliği meningioma beklenen bir özellik olmadığından karsinom ayırımında kullanılabilir. Ancak sekretuar meningioma CEA ve CK pozitif olduğu akıld tutulmalıdır. Malign melanom ayırımında ise S-100, HMB45 ve Melan-A uygulanmalıdır.

SONUÇ

Halen kullanmakta olduğumuz 2007 DSÖ Sınıflaması, 1993'de önerilen derecelendirme kriterlerinden daha somut olmakla birlikte meningiom derecelendirmesindeki gözlemciler arası tekrarlanabilirlik sorunu sürmektedir. Kullanıma girecek yeni biyomarkerların ve moleküler çalışmaların bu soruna çözüm üretmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- Albrecht S, Goodman JC, Rajagopalan S, Levy M, Cech DA, Cooley LD: Malignant meningioma in Gorlin's syndrome: Cytogenetic and p53 gene analysis. Case report. J Neurosurg 81:466-471, 1994
- Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K ve ark: Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21, and p27 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas. Human Pathology 32:970-975, 2001
- Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M ve ark: Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: Correlation with clinical histological features. Neurosurgery 33:212-217, 1993
- Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME: Review of meningioma histopathology. Neurosurg Focus 23(4):E3-9, 2007
- De Moura J, Kavalec FL, Doghman M, Rosati R, Custodio G, Lalli E, Cavallari GM, Santa Maria J, Figueiredo BC: Heterozygous TP53stop146/R72P fibroblasts from a Li-Fraumeni syndrome patient with impaired response to DNA damage. Int J Oncol 36:983-990, 2010
- Hahn HP, Bundock EA, Hornick JL: Immunohistochemical staining for claudin-1 can help distinguish meningiomas from histologic mimics. Am J Clin Pathol 125(2):203-208, 2006
- Heinrich B, Hartmann C, Stemmer-Rachamimov AO, Louis DN, MacCollin M: Multiple meningiomas: Investigating the molecular basis of sporadic and familial forms. Int J Cancer 10:483-488, 2003
- Hsu DW, Efid JT, Hedley Whyte ET: Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: Prognostic considerations. J Neurosurg 86:113-120, 1997
- Kamei Y, Watanabe M, Nakayama T ve ark: Prognostic significance of p53 and p21 immunoreactivity and tumor micronecrosis for recurrence of meningiomas. J Neurooncol 46:205-213, 2000
- Kim YJ, Ketter R, Steudel WI, Feide W: Prognostic significance of the mitotic index using the mitosis marker anti-phosphohistone H3 in meningiomas. Am J Clin Pathol 128:118-125, 2007
- Konstantinidou AE, Korkolopoulou P, Mahera H ve ark: Hormone receptors in non-malignant meningiomas correlate with apoptosis, cell proliferation and recurrence-free survival. Histopathology 43:280-290, 2003
- Korshunov A, Shishkina L, Golanov A: DNA topoisomerase II- α and cyclin A immunoexpression in meningiomas and its prognostic significance: An analysis of 263 cases. Arch Pathol Lab Med 126:1079-1086, 2002
- Korshunov A, Shishkina L, Golanov A: Immunohistochemical analysis of p16INK4A, p18INK4C, p21CIP1, p27KIP1 and p73 expression in 271 meningiomas correlation with tumor grade and clinical outcome. Int J Cancer 104:728-734, 2003
- Lamszus K: Meningioma pathology, genetics, and biology. J Neuropathol Exp Neurol 63:275-286, 2004
- Larson JJ, Tew JM Jr, Simon M, Menon AG: Evidence for clonal spread in the development of multiple meningiomas. J Neurosurg 83:705-709, 1995
- Lindboe CF, Helseth E, Myhr G: Lhermitte-Duclos disease and giant meningioma as manifestations of Cowden's disease. Clin Neuropathol 14:327-330, 1995
- Louis DN, Ramesh V, Gusella JF: Neuropathology and molecular genetics of neurofibromatosis 2 and related tumors. Brain Pathol 5:163-172, 1995
- Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A, Kepes JJ: Meningiomas. Kleihues P, Cavenee WK (eds), Pathology and genetics of tumours of the nervous system, Lyon: IARC press, 2000: 176-184

19. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Gozzini A, Luzi E, Brandi ML: Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 1:38, 2006
20. Mawrin C, Perry A: Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol* 99: 379–391, 2010
21. Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M: Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas: Comparison of two counting methods. *Am J Surg Pathol* 25(4):472-478, 2001
22. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW ve ark: Meningioma grading: An analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 21:1455-1465, 1997
23. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL ve ark: "Malignancy" in meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 85:2046-2056, 1999
24. 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
25. Perry A, Giannini C, Raghavan R ve ark: Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: A clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 60:994-1003, 2001
26. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A: Meningiomas. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds), WHO classification of tumours of the central nervous system, Lyon: IARC Press, 2007: 164–172
27. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA: Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *J Neurooncol* 99: 393–405, 2010
28. Sanson M, Cornu P: Biology of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 142:493-505, 2000
29. Stangl AP, Wellenreuther R, Lenartz D, Kraus JA, Menon AG, Schramm J, Wiestler OD, von Deimling A: Clonality of multiple meningiomas. *J Neurosurg* 86:853–858, 1997
30. Terzi A, Saglam EA, Barak A, Soylemezoglu F: The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. *Pathol Res Pract* 204(5): 305-314, 2008