

311 Primer Meningiom Olgusunda Klinikopatolojik Değerlendirme ve CD147 ile İmmünohistokimyasal Çalışma

Clinicopathological Assessment in 311 Primary Meningioma Cases and Immunohistochemical Analysis with CD147

İlkay ÇINAR,^a
Bilge CAN,^b
Sevgi CANBAZ,^c
Sancar BARIŞ,^b
Deniz MEYDAN,^d
Filiz KARAGÖZ^b

^aPatoloji AD,
Giresun Üniversitesi
Prof.Dr. İlhan Özdemir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Giresun
^bPatoloji AD,
^cHalk Sağlığı AD
^dRadyasyon Onkolojisi AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 09.03.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 02.05.2017

Yazışma Adresil/Correspondence:
İlkay ÇINAR
Giresun Üniversitesi
Prof.Dr. İlhan Özdemir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Patoloji AD, Giresun,
TÜRKİYE/TURKEY
ilkay-ay@hotmail.com

Bu çalışma 24. Ulusal Patoloji Kongresi
(19-23 Kasım 2014, Trabzon)'nde poster
olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Meningiolar, histolojik derece ve subtiplerine göre değişen oranlarda nöks riskine sahip, erişkin yaş grubunun en sık görülen primer santral sinir sistemi tümörleridir. Çalışmamızda Karadeniz Bölgesinin en büyük üçüncü basamak hastanesinde tanı almış meningiom olgularının klinikopatolojik özelliklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çeşitli tümörlerde invazyon ve metastaz yeteneği ile ilgili olduğu bildirilen CD147 molekülünün meningiomlardaki ekspresyonunun, histolojik subtip, klinik nöks ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre belirlenen tümör derecesi ile ilişkisi incelenmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** 2003-2012 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde meningiom tanısı almış 311 olgu klinik ve histopatolojik özellikleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. WHO derecelerine ve klinik takiplerine göre belirlenen 101 olguda CD147 ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı. **Bulgular:** Olgularımızın 223'ü (%71,6) kadın, 88'i (%28,4) erkektir. Yaş dağılımı 8-92 arasında olup ortanca yaş 55 yıldır. 267 olgu (%85,9) derece I, 39 olgu (%12,5) derece II, 5 olgu (%1,6) derece III olarak yorumlanmıştır. Klinik takibine ulaşılabilen olgularda (n=254) nöks oranı %11,4'dür (n=29). İmmünohistokimyasal yöntemle, %73,5 meningiom olgusu CD147 ile pozitif boyanmıştır. CD147 ekspresyonu, WHO derecesinde artış ve nöks açısından anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla p=0,261, p=0,220). **Sonuç:** Meningiom olgu serimiz, demografik veriler, WHO derece dağılımı ve histopatolojik özellikler açısından literatür verileri ile uyumludur. Bazı meningiolar belirgin CD147 ekspresyonu göstermektedir, ancak bu ekspresyonun agresif histolojik özellikler ve klinik nöks ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Meningiom; immünohistokimya; antijenler, CD147

ABSTRACT Objective: Meningiomas are the most common tumors of the central nervous system in adults, and have varying degrees of recurrence risk according to WHO (World Health Organization) grade. In this study, our aim is to review the clinical and pathological characteristics of meningiomas, which had been diagnosed in the largest tertiary referral hospital north of Turkey. In addition, investigated CD147 expression in meningiomas, and its association with tumor grade and recurrence. **Material and Methods:** The 311 primary meningiomas, diagnosed at the Ondokuz Mayıs University Hospital, Department of Pathology between 2003-2012, were studied retrospectively and performed immunohistochemistry with CD147. **Results:** Of 311 meningioma cases, 223 (71.6%) were women and 88 (28.4%) were men. The age ranged from 8 to 92 years (median 55). By histomorphological reevaluation, it was determined that 267 cases (85.9%) were grade I, 39 cases were grade II (12.5%) and 5 cases (1.6%) were grade III. Tumor relapse had occurred in 29 cases (11.4%) of 254 cases which had follow-up. Positive staining for CD147 was observed in 73.5% of meningiomas. There was no significant differences in the CD147 staining between the histological grades (p=0.261). In addition, there was no significant differences with regard to CD147 staining between tumors that had recurrence or not (p=0.220). **Conclusion:** Our meningioma series is consistent with previous literature in terms of demographical data, WHO grade distribution and histopathological characteristics. Although some cases of meningiomas showed distinct expression of CD147, there were no significant correlations between CD147 expression and aggressive histological type and recurrence.

Keywords: Meningioma; immunohistochemistry; antigens, CD147

Meningiomlar meninkslerde venöz sinüslere doğru uzanan araknoidal hücrelerden kaynaklanan ve genellikle intrakranial/ekstraaksiyel yerleşen erişkinlerdeki en sık santral sinir sistemi tümörleridir.¹ Erişkinlerde santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluştururken, bu oran çocuk ve adölesanlarda %0.4-4.6 aralığındadır. İnsidans yaşla birlikte artış göstermektedir. Kadın:erkek oranı 2:1'dir.² Toplumda ileri yaş popülasyonundaki artış, çevresel risk faktörlerine giderek daha fazla maruziyet ve ayrıca görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemelerin gelecek pratikte meningiom insidansındaki artışı da beraber getireceğini öngörmek mümkündür.³ Meningiomların büyük bir çoğunluğu yavaş büyüyen benign tümörler olmalarına karşın, bir kısmı da lokal nüks, kısalmış yaşam süresi, serebrospinal sıvı boyunca yayılma ve nadiren de uzak metastaz gibi malign davranış gösterebilmektedir. Nüks oranı derece I tümörlerde %7-25, derece II tümörlerde %29-52, derece III tümörlerde %50-94 olarak bildirilmiştir.⁴ Sık görülmelerine rağmen meningiomlar hakkında epidemiyolojik, genetik ve hasta yönetimi ile ilgili karşılaştırmalı araştırma sayısı sınırlıdır.⁵

Meningiomlarda en önemli prognostik faktör olarak kabul edilen histomorfolojik derecelendirme, tüm dünyada kabul gören Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yapılmakta olup, değerlendirme patolojik deneyimine dayanan kısmen subjektif bir süreçtir. Derece I; yavaş büyüyen benign, derece II (atipik); lokal nüks riski yüksek olan tümör ve derece III (anaplastik); ölümcül seyri olabilen malign tümör olarak kabul edilir.⁶ Hastaların sağaltımında kritik önem taşıyan ve tedavi seçimini belirleyen sınırlı sayıda prognostik faktör bulunmaktadır. Bu belirteçlerin içinde hücre çoğalmasının belirleyicisi olarak görülen Ki-67 indeksi ve araknoid hücre başkalaşımının ve hormonal etkinliğin bir belirteci olan progesteron reseptörü sayılabilir. Ancak bu belirteçler WHO 2007 sınıflamasında olduğu gibi WHO 2016 revizyonunda da rutin tanısal yaklaşıma eklenmemiş, histomorfolojik tanı, subtip ve derecelendirmeye yönelik belirgin yorum farkı getirilmemiştir.⁷

Kanser invazyonu ve metastazında ekstraselüler matriksin, matriks metalloproteinaz (MMP)

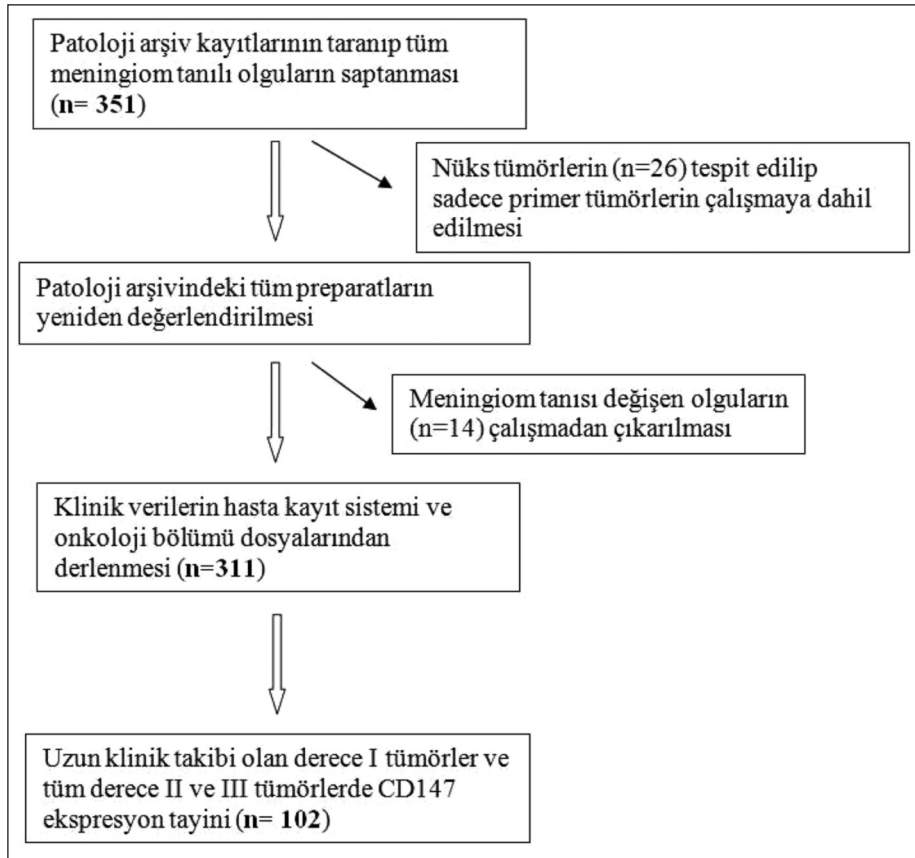
denen bir grup enzim tarafından yıkımı en önemli adımdır. Özellikle epitelyal tümörlerde MMP'lerin sentez ve aktivasyonlarının arttığı gösterilmiş, tümör hücrelerinin dokuya invazyonunu artırarak tümör progresyonu ve kötü prognozla ilişkili oldukları bildirilmiştir.⁸ Meningiomlarda da MMP'ler, bazı histolojik subtiplerde veya dura mater/kemik ya da beyin invazyonlu tümörlerde daha yüksek düzeylerde saptanmıştır.⁹⁻¹² MMP üretimini arttırdığı gösterilmiş olan CD147, pek çok epitel hücresinde belli düzeylerde bulunan immünglobulin grubu bir transmembran proteindir.¹³ Anjiyogenez, embriyonel implantasyon, yara iyileşmesi, ekstraselüler matriks gelişimi gibi birçok fizyolojik olay yanısıra tümörögenizde de rol oynadığı ve tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz kabiliyetini arttırdığı düşünülmektedir.¹⁴ CD147 ekspresyon artışının tümör progresyonunu etkilediği ve kötü prognozla ilişkili olduğu pek çok tümörde gösterilmiştir.¹⁵⁻¹⁸

Derece II ve III meningiomların prognostik özelliklerini ve tedaviye yanıtlarının tahmininde ve nüks edebilecek olan derece I meningiomların önceden belirlenebilmesinde etkin moleküler belirteçler henüz mevcut değildir. Yüksek nüks oranı, cerrahi müdahaleye bağlı morbidite ve mortalite riski ve maliyet göz önüne alındığında, hasta yönetiminde etkili moleküler belirteçlere klinik kullanımında ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmamızın ikinci aşamasında meningiomların değişik histolojik derece ve subtiplerinde, CD147 ekspresyonunun tanısal ve prognostik değerini ve invaziv/agresif klinik davranış ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2003-2012 yılları arasındaki on yıllık periyotta, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMU) Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında meningiom tanısı almış olgular üzerinden retrospektif bir çalışma planlandı (Şekil 1). OMU Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2012/133 kararı ile çalışma onayı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Bu tarihler arasında belirlenen 351 olgunun arşivimizde bulunan Hematoksilen-Eozin (H&E)



ŞEKİL 1: Çalışma akış planı.

ve varsa immünohistokimya boyamalarına ait preparatların tümü yeniden değerlendirilerek, tanı teyidi, histomorfolojik subtiplendirme ve derecelendirme yapıldı. Değerlendirmede WHO 2007 kriterleri esas alınıp şu histomorfolojik bulgular araştırıldı; hücre yoğunluğu, nekroz varlığı, patern kaybı, küçük hücre değişikliği, makronükleol varlığı, en yoğun odaklarda 10 büyük büyütme alanında (BBA) mitoz sayısı ve beyin invazyonu (İÇ, BC).⁶ Beyin invazyonu olan tümörler derece II kabul edildi, bu yaklaşım WHO 2016 revizyonuyla da uyum sağlamış oldu. Yeniden yapılan histomorfolojik incelemede 14 olguda meningiom tanısından vazgeçildi. Yirmidokuz olguda da ise histolojik derece değiştirildi. Değerlendirme kapsamına aldığımız klinik veriler ise; yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, eksizyon derecesi, cerrahi girişim sayısı, nüks durumu, hastanın akıbeti, hastalık nedeniyle aldığı tedaviler, başka tümör varlığı, NF2 gibi genetik sendromların varlığı ve takip süresi idi. 26 hastaya

ait biyopsi ikinci operasyon spesmeni olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. 311 primer meningiom olgusu çalışmaya alındı. Ayrıca klinik ve patolojik olarak meningiom ayırıcı tanısına giren toplam 35 farklı tümör olgusu ile kontrol grubu oluşturuldu.

Olgulardan takip süresi en uzun 102 tanesi immünohistokimyasal çalışma grubu olarak belirlendi. Belirlenen olgulardan tümörü en iyi yansıtan tek bir parafin blok seçildi. 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak, laboratuvarımızda bulunan otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana, Roche, Benchmark, XT, USA), CD147 (EMMPRIN, klon: C-19, :sc9754; 1:50, Santa Cruz Biotechnology, inc. CA, USA) primer antikorunu kullanılarak yapıldı. CD147 için kolon mukozası (glandüler hücreler) kontrol dokusu olarak kullanıldı. Tümörün tanı ve derece bilgisi olmadan tek gözlemci tarafından semikantitatif olarak boyanma şiddeti ve yaygınlığı değerlendirildi (İÇ). Şiddet değerlendirilirken, kontrol dokusu ile karşılaştırıldı-

ğında benzer ve kuvvetli boyanma “3”, orta derece boyanma “2”, zayıf boyanma “1”, boyanma olmadığında ise ‘0’ skoru ile belirlendi. Yaygınlık değerlendirilirken, tümör dokusunda %0-10 arası boyanma “1”, %10-50 arası boyanma ‘2’, %50’den fazla boyanma ‘3’ skoru ile belirlendi. Yaygınlık ve şiddet toplanarak toplam skor hesaplandı (skala: 0-6). Buna göre, toplam skor 0, 1 ve 2 olan boyanma “negatif”, 3 ve üzeri olan boyanma ise “pozitif” kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar ortamında SPSS 21 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak hesaplandı. Değişkenler arasındaki farklar eğimde ki-kare, ki-kare, student t, tek yönlü varyans analizi ve Spearman korelasyon testleri ile araştırıldı. Tüm testlerde 0,05’den küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Meningiom tanısı almış 311 olgunun 223’ü (% 71,6) kadın, 88’i (%28,4) erkek idi. Yaş dağılımı 8.0-92.0 yıl arasında olup ortanca yaş 55.0 yıldır (Tablo 1). Serimizde 6 adet, 18 yaş altı olgu mevcuttu. Çocuk olguların tüm olgular içindeki oranı %2,12 olarak saptandı (Tablo 2). Yeniden yapılan histomorfolojik değerlendirmede, WHO derece I tümörler için en sık görülen histolojik subtipler; transizyonel, meningotelyal ve fibröz meningiomlardı. Tümörlerin 267’si (%85,9) derece I, 39’u (%12,5) derece II ve 5 tanesi (% 1,6) derece III idi (Tablo 1). 29 olgunun orijinal patoloji raporunda verilen WHO derecesi değiştirildi. Bunların çoğunluğunu beyin invazyonu nedeniyle derece I’den derece II’ye yük-

seltelen tümörler oluşturdu. Üç adet derece II tümör, ayrıntılı mitoz sayımı ve subtip değişimi ile derece III’e yükseldi. Beş adet tümörde ise histolojik subtip yorum farkı nedeniyle derece düşürüldü (iki adet derece II tümör derece I’e ve üç adet derece III tümör de derece I ve II’ye). Meningiom tanısı değişen 14 olgudan 6 tanesi gliosarkom, 6 tanesi hemanjioperisitom/soliter fibröz tümör, 1 tanesi malign melanom ve 1 tanesi ksantogranülom tanısı aldı.

Serimizde serebral konveksite (%53,4), kafa tabanı (18,6) ve spinal bölge (%13,3) en sık yerleşim alanları iken, az sayıda da ekstrakranial yerleşimli tümör mevcuttu (Tablo 3). Multiple senkron tümör olgusu yoktu. Cerrahi eksizyon düzeyine etkisi olan tümör yerleşiminin nüks katkısı araştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,489).

Yeterli klinik bilgisi olan 254 olgunun 29’ünde (%11,4) nüks izlendi, bunların 19 tanesi derece I, 8 tanesi derece II, ve 2 tanesi derece III tümörlerdi. Klinik takip süresi 3 ay ile 10 yıl arasında değişmekte idi. Ortanca takip süresi ise 5 ay olup, bu tümörler için oldukça yetersizdi.

Serimizde nörofibromatozis tip 2 tanısı almış hasta tespit edilmedi. Aile öyküsünde meningiom

TABLO 1: Tümörlerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

	WHO Derece		
	I	II	III
Yaş (yıl)	55.0	55.0	64.0
(ortanca, min-max)	(8.0-92.0)	(11.0-82.0)	(51.0-85.0)
Cinsiyet			
Kadın	197	24	2
Erkek	70	15	3

TABLO 2: Çocuk olguların klinikopatolojik özelliklerinin dağılımı.

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Lokalizasyon	WHO	Histolojik tip	Nüks	Takip süresi	Rezeksiyon
8	Erkek	Frontal	I	Psammomatöz	Var	72 ay	Total
8	Kız	Sellar	I	Transizyonel	Yok	58 ay	Total
11	Kız	İntraventriküler	II	Atipik	Yok	35 ay	Subtotal
12	Erkek	Frontal	I	Transizyonel	Yok	3 ay	Subtotal
16	Erkek	Spinal (torakal)	I	Mikrokistik	Var	36 ay	Bilinmiyor
18	Kız	Temporal	I	Transizyonel	Yok	90 ay	Total

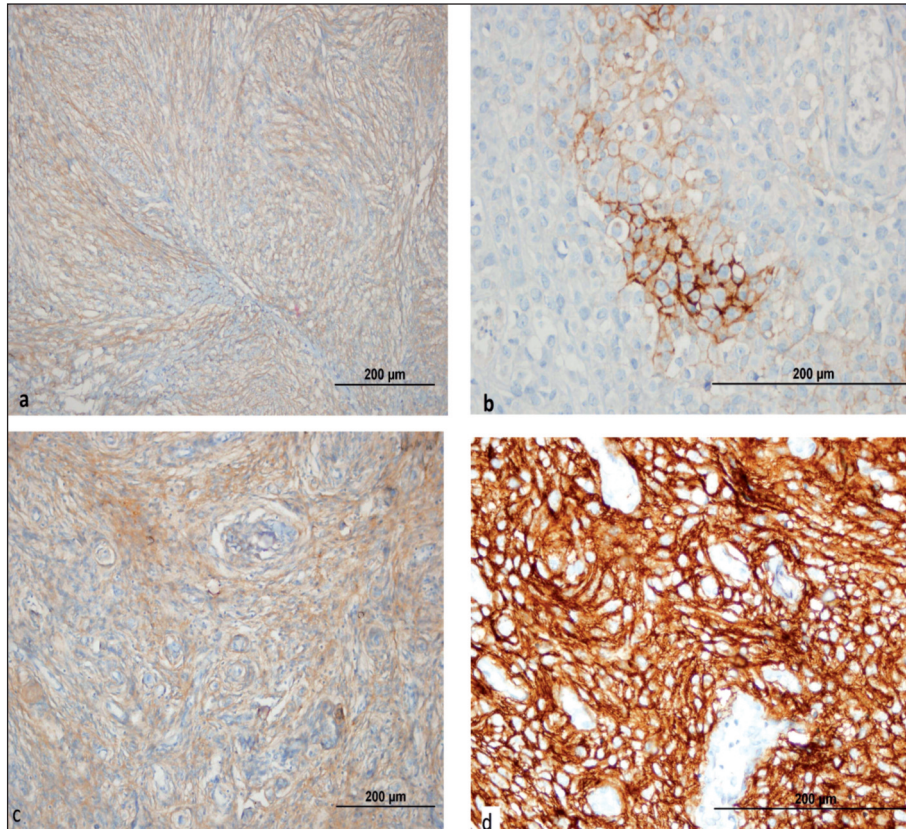
TABLO 3: Tümör lokalizasyonlarının dağılımı.

Lokalizasyon	Sayı	Yüzde (%)
Serebral konveksite /Parasagittal	166	53,4
Kafa tabanı	58	18,6
Spinal	41	13,3
Falks	11	3,5
Intraventriküler	5	1,6
Orbital	2	0,6
Akustik kanal	1	0,3
Pineal	1	0,3
Nazal	1	0,3
Bilinmeyen	25	8,1
Toplam	311	100

tanısı olan olgu saptanmadı. Klinik bilgisine ulaşılabilen hastalarda, etyolojide yer alabilecek kranial radyoterapi öyküsü yoktu. Radyoloji raporlarına ulaşılabilmiş 191 olguda radyolojik olarak belirlenmiş en küçük çap 1 cm, en büyük çap 9 cm olup,

ortanca çap 3 cm idi. Sadece dokuz olgu eşzamanlı ikinci bir tümör tanısı almıştı: 3 adet derece I olguda mesane kanseri, 2 adet derece I olguda meme kanseri, 2 adet derece I olguda kolon kanseri, 2 adet derece III olgudan birinde akciğer diğerinde endometriyum kanseri. Cerrahi notlarına ulaşılabilmiş 230 olguya gros total, 11 olguya subtotal rezeksiyon yapılmıştı. Derece III olgulardan sadece biri hastanemizde radyoterapi almıştı.

İmmünohistokimyasal çalışma yapılan 102 meningiom olgusunun 58 tanesi derece I, 39 tanesi derece II ve 5 tanesi derece III'dür. CD147 ile, 75 tümörde (%73,5) değişen oranlarda "pozitif" boyanma saptanırken, 27 tümörde (%26,5) boyanma olmadı veya "negatif" kabul edilecek kadar eser miktardaydı (Şekil 2). Meningiomlarda WHO dereceleri arasında CD147 ile boyanma açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,261$). CD147 boyanmasında beyin invazyonu yapan ve yapmayan tümörler arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0,262$). Nüks

**ŞEKİL 2:** CD147 "pozitif" meningiomlarda değişen immün boyanma paterni (DAB, x200)

a; Yaygınlık; 2, şiddet; 1 b; Yaygınlık; 1, şiddet; 3 c; Yaygınlık; 3, şiddet; 2 d; Yaygınlık; 3, şiddet; 3.

eden ve etmeyen olgular arasında CD147 boyanmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,220$) (Tablo 4). Nüks eden olgularda tümörün eksizyonu ile radyolojik olarak nüks saptanması arasında geçen süre 3 ay ile 74 ay arasında değişmekte olup, nükse kadar geçen süre ile CD147 boyanması arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,158$). Kontrol grubunda, infiltratif gelişim paterni gösterebilen tümörlerin çoğunda CD147 ile boyanma izlendi (Tablo 5).

TARTIŞMA

Meningiomlar genel olarak benign tümörler kabul edilse de, histolojik subtip ve derecelerine bağlı olarak farklı klinik davranış sergileyebilen heterojen bir grup hastalığı temsil etmektedir. Bu tümörleri anlamak, geniş serilerin klinikopatolojik özelliklerini irdelemeyi gerektirir.

Demografik veriler değerlendirildiğinde, serimizde literatüre oranla biraz daha genç bir ortanca yaş izlenmektedir. Bu durum, gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde genellikle yavaş büyüyen bu tümörlerin daha erken dönemde tespit edilmeye başlanması ile açıklanabilir ve eski çalışmalara dayanmakta olan şu anki mevcut literatür verilerinin de zamanla değişebileceğini düşündürmektedir. Ancak Altınörs ve ark.'nın 1998 tarihinde yaptıkları çalışmada, 344 olguluk seride ortanca yaşın 46,4 yıl olması, ülkemizde daha genç bir hasta grubu ile karşı karşıya olabileceğimizi de akla getirmektedir.¹⁹ Literatürde 40 yaş altı klinik nüks açısından risk faktörü olarak bildirilmektedir ve tedavi edilme eğilimi mevcuttur.²⁰ Ancak literatürde ve olgu serimizde de görüldüğü gibi malign

(derece III) meningiomların yaş ortalamasının yüksek oluşu dikkat çekicidir. Altmış yaş üzeri hastalarda malign seyirle karşılaşma riski daha yüksek olduğundan kısa süreli takipler ve saptanacak progresyon ile tedavi kararının geciktirilmemesi önerilebilir. Serimizdeki pediatrik olguların oranı ise literatür verileri ile uyumludur.

WHO derece I meningiomlar daha çok kadınlarda sık olup kadın/erkek oranı 1,7-3,5/1 olarak verilmektedir, atipik ve anaplastik meningiomlarda ise bu oran bire yaklaşımaktadır.²¹ Tüm tümörler göz önüne alındığında çalışmamızda kadın/erkek oranı 2,5/1 iken, derece II ve III tümörlerde bu oran 1,4/1'e inmektedir.

Çalışmamızdaki sınırlamalardan biri tüm olguların yeterli klinik verilerine ulaşamamaktır. Ulaşılabilen verilerle serimizde kranial radyoterapi öyküsü olan olgu saptanmamıştır. Sporadik veya ailesel multipl meningiom olgusu ve NF2 olgusu yoktur. Ülkemizden yayınlanan meningiom serilerinde de multipl meningiom ve/veya NF2'li olgu sayılarının literatür verilerinin altında kalması, klinik

TABLO 5: Tümör lokalizasyonlarının dağılımı.

Olgular	CD147 boyanması (sayı)	
	Pozitif	Negatif
Shwannom	0	9
Hemanjioperisitom/ Soliter fibröz tümör	9	0
Glial tümör *	5	1
Karsinom metastazı	5	0
Kordoma	2	3
Malign melanom	1	0

*Çoğu gliosarkom (WHO derece IV).

TABLO 4: Meningiomlarda WHO derece ve nükse göre CD147 boyanması.

WHO DERECE (n:102) (p1)		CD147		Toplam skor ortalaması** (± standart sapma)
		Pozitif	Negatif *	
WHO DERECE (n:102) (p1)	I	40 (%69)	18 (%31)	3,6 ± 2,0
	II	31 (%79,5)	8 (%20,5)	4,2 ± 1,5
	III	4 (%75)	1 (%25)	4,4 ± 1,8
NÜKS (n:20) (p2)	Var	17 (%85)	3 (%15)	4,3 ± 1,3
	Yok	50 (%71,4)	20 (%28,6)	3,9 ± 2,0

p1 *=0,261 (Eğimde ki kare testi) p1**=0,310 (Student t testi)

p2*=0,220 (Ki kare testi) p2**=0,330 (Student t testi)

verilerin toplanması ve arşivlenmesi konusundaki bir yetersizliği düşündürmektedir. Meningiomlu hastalarda meme kanseri birlikteliği bildirilse de bizim serimizde sadece iki adet meme kanserli olgu mevcuttur. Meningiomas ile ilişkilendirilebilecek sayıda eş zamanlı tümör olgusu izlenmemiştir.

Meningiomas en çok araknoid hücrelerin yoğun olduğu dural ven sinüsleri boyunca uzanan araknoid villüslardan gelişirler, dolayısıyla en sık yerleşim yeri serebral konveksite olup olgularımızın yarısı bu yerleşimdedir.²² Ayrıca olgularımız arasında nazal, olfaktör oluk veya akustik kanal içi gibi ekstrakranial lokalizasyonlar da izlenmiştir. Tümör yerleşimi, cerrahi zorluk, subtotal eksizyon ve dolayısıyla artmış nüks riski ile ilişkilidir ancak olgu grubumuzda artmış klinik nüks ile lokalizasyon arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanamamıştır.

Meningiomasların WHO derece oranları eski literatür verilerinde, derece I: %90, II: %4-7 ve III: %1-3 şeklindedir.^{6,23} WHO 2007 ve 2016 kriterleri ile beyin invazyonu derece II (atipik) meningiom tanı kriteri kabul edilmiş olup derece II meningiomasların oranının %20'ye çıkabileceği belirtilmektedir.⁶ Bu durumda klinisyenlerin artık daha sık atipik meningiom olgularıyla karşılaşacakları söylenebilir. Olgu grubumuzdaki oranlar ise; derece I: %85,9, II: %12,5 ve III: %1,6 olarak bulunmuştur. Bu noktada artan malign davranış riski ile ilişkilendirilebilecek ek prognostik parametrelere ihtiyaç vardır. Günümüzde Ki67 proliferasyon indeksi kabul gören prognostik faktörlerden biri olmasına rağmen WHO 2016 revizyonunda da, derecelendirilmede de yer verilmemiştir.⁷

Daha önceki çalışmalarda değişken veriler bulunmakla birlikte meningiomaslarda lokal nüks sıklığıdır. Nüks için bilinen risk faktörleri, histomorfolojik subtip ve derece, subtotal cerrahi, genç yaş, yüksek Ki67 proliferasyon indeksidir. WHO derece I'de olsalar, meningiomaslar %7-25 gibi yüksek lokal nüks oranına sahiptirler. Bu oran derece II tümörlerde %29-52, derece III tümörlerde %50-94'dür.^{4,6,24} Derece I meningiomaslar çok iyi prognoza sahip oldukları halde morbidite oranları yüksektir. İlk cerrahi rezeksiyondan sonra 5 yıllık nüksüz

yaşam süresi %65, toplam sağkalım süresi ise %93'dür.²⁴ Anaplastik meningiomaslar kötü prognoza sahiptirler ve ortalama yaşam süresi 2 yıl olarak verilmektedir.⁶ Türkiye'de yapılmış beş çalışmada nüks oranları %4,5, %4,6, %4,7, %11,7 ve %12,8 olarak verilmiştir.^{19,26-29} Çalışmamızda nüks oranı tüm olgular için %11,4 iken, derece II tümörler için %20,5, derece III tümörler için %40'dır. Çalışmamızdaki tüm olgular dikkate alındığında ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda, nüks oranlarının literatüre göre düşük olduğu görülmektedir. Bu durum hastaların nüksleri olsa bile, semptom vermeden doktora başvurmamaları ve bunun sonucu olarak yeterli klinik takip verileri elde edilememesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca tümörlerin WHO derecelerine göre ayrı ayrı irdelenmelerinin daha uygun olacağını göstermektedir. Serimizdeki çocuk hastalar ayrıca değerlendirilirse, 6 olgudan 2'sinde (%33) nüks mevcuttur. Ülkemize ait, daha önce yapılan çocuk meningiom olgu serisinde de bu oran %50'ye yaklaşmakta olup çocuk yaş grubunda nüks oranı yüksektir.³⁰

Meningiomaslarda tümörün tam rezeksiyonu benign ya da atipik meningiomaslarda azalmış nüks oranları getirirse de, nüks tamamen önlenememektedir.³¹ Bu durum tümör hücrelerinin ana tümör kitlesinden uzağa invazyonuna veya normal beyin parankimine invaze olmasına ve bu yolla nükse aracılık eden MMP ve MMP aktivasyonundan sorumlu CD147 gibi moleküler faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir.¹⁷ Son yıllarda tümör hücrelerinin invazyon yeteğinde ve erken metastazında CD147'nin merkezi bir rol oynadığı ve bu moleküle yönelik antikorların kanser tedavisinde kullanım potansiyelinden bahsedilmektedir.^{32,33} Oral kavite tümörleri, akciğer, özofagus ve larinksin skuamöz hücreli tümörlerinde artmış CD147 ekspresyonu gösterilmiştir.¹⁵ Malignleşme sürecinin CD147'nin indüklemesi sonucunda MMP-2 sentezlenmesi ile yakından ilişkili olduğu ve bu MMP-2 ile MMP-9 seviyelerinin kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır.^{8,9} Beyin tümörlerinde CD147'ye yönelik az sayıda araştırma mevcut olup çoğu gliomas üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda, astrositik tü-

mörlerde CD147 sentezinin normal beyin dokusuna göre arttığı ve CD147 immünohistokimyasal boyanmasının ve mRNA seviyelerinin malign astrositik tümörlerde, düşük dereceli astrositomlardan belirgin düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Böylece CD147 sentezinin astrositomlarda progresyon ve WHO derecesi ile ilişkili olduğu, ayrıca CD147'nin gliomlu hastalarda genel sağkalım için bağımsız bir kötü prognostik faktör olabileceği belirtilmiştir.^{17,34,35} Meningiomlarda MMP'lar araştırılmıştır, ancak CD147'nin rolü bilinmemektedir. Bu konuda İngilizce literatürde rastladığımız iki çalışmadan biri, Tsai ve ark.'nın astrositomlar yanı sıra meningiomları da kapsayan 2013 yılında yayınlandıkları çalışmadır.¹⁷ CD147 ekspresyonunun mRNA ve immünohistokimyasal düzeyde gösterildiği bu çalışmadaki 59 meningiomda non-tümöral beyin dokuya göre daha yüksek CD147 immün boyanması görülmüştür. Ayrıca atipik ve anaplastik meningiomlarda CD147 immün boyanma yoğunluğu meningotelyal meningiomlardakinden daha yüksek bulunmuş olup boyanma skorları ile tümörün WHO derecesi arasında pozitif korelasyon olduğu ve beyin tümörlerinde terapötik bir hedef olabileceği yorumu yapılmıştır. Reithdorf ve ark.'na ait ikinci çalışma ise, oral kavite, larinks, özofagus, serviks skuamöz hücreli karsinomaları, mide, kolon adenokarsinomları, meme karsinomları, yumuşak doku tümörleri, schwannom, glial tümörler ve meningiomların da dahil olduğu 129 tümörü içermektedir.¹⁵ Bu çalışmadaki 36 meningiom olgusunda %44,4 oranında CD147 ekspresyonu tespit edilmiş, ancak tümör derecesi ile ilişkisi araştırılmamıştır. Bizim olgu serimizdeki meningiomlarda belirgin bir CD147 ekspresyonu saptanmış olup, anlamlı kabul ettiğimiz "pozitif" CD147 boyanma oranı %73,5'dir. Yapılan istatistiksel analizde ise Tsai ve ark.'nın aksine, CD147 immün boyanması ile meningiom WHO dereceleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yine beyin invazyonu ve nüks saptanan olgularda da CD147 immün boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışma grubumuzdaki 311 olgudan seçtiğimiz 102 adet örneğin, prognostik parametreler (histolojik derece, nüks, beyin invazyonu) göz önüne alınarak

yapılan güç analizi sonucunda, istatistiksel çalışmamızın gücü %95 güven sınırında %98 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla, literatürde bu konuda mevcut olan tek çalışma ile çalışmakla birlikte, sonuçlarımızın anlamlı olduğunu düşündürmüştür. Sonuç olarak CD147'nin prognostik bir molekül olarak tartışılması şu aşamada mümkün görülmemektedir. Ancak bizim çalışmamızla birlikte, bu konuda bugüne kadar yapılan, farklı sonuca sahip sadece iki çalışma olması göz önünde bulundurulursa, bulgularımızı destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dikkat çekici bir bulgu da kontrol grubunda bulunan schwannomların CD147 ile boyanmamasıdır. Rietdorf ve ark.'nın çalışmasında da 35 schwannom olgusunda boyanma izlenmemiştir.¹⁵ İnfiltratif patern yerine psödokapsüller bir yapılanmayla sınırlanarak gelişme eğilimindeki schwannomlarda CD147 negatifliği, meningiomla olan klinik farkının moleküler bir yansıması olabilir. Ayrıca en önemli histomorfolojik ve klinik ayırıcı tanı grubu olması nedeniyle CD147 boyanma farkı bu amaçla kullanımını da akla getirmiştir.

Çalışmamızda ortaya çıkan önemli bir nokta da, hasta takip ve tedavisini yönlendiren histopatolojik tanı ve derece tayininde, serimizdeki yanılma payının sırasıyla; %4,3 ve %9,3 oranlarında olmasıdır. Rutin klinik yaklaşımda halen histomorfolojik değerlendirme esastır ve şu aşamada herhangi bir moleküler patolojik tanı yöntemi kullanıma geçmemiştir.⁷ Doğru ayırıcı tanı ve WHO kriterlerinin değerlendirilmesinde dikkatli davranılması esastır.

Sonuç olarak çalışmamız Karadeniz bölgesine ait en kapsamlı olgu serisini temsil etmekte olup, olgularımızın genel klinikopatolojik özelliklerinin literatür verileri ile uyumlu olduğunu ve coğrafik bölgemizin dikkati çeken bir fark yaratmadığını söyleyebiliriz.

Teşekkür

Nöropatoloji alanındaki deneyimlerini bizimle paylaştığı ve tanı problemi olan olguları değerlendirerek çalışmamıza katkı sağladığı için Prof. Dr. TARIK TİHAN'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir kavram ve tasarım, verilerin toplanması, kaynak taraması, analiz, yorum, makalenin yazılması; İlkay Çınar: Fikir kavram

ve tasarım, verilerin toplanması, denetleme, makalenin yazılması, kaynak ve fon sağlama; Bilge Can: İstatistiksel analiz, yorum, eleştirel inceleme; Sevgi Canbaz: Eleştirel inceleme, yorum; Sancar Barış: Veri toplama, eleştirel inceleme; Deniz Meydan: Danışmanlık, kaynak sağlama, makalenin revizyonu; Filiz Karagöz.

KAYNAKLAR

- Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol* 2010;99(3):379-91.
- Kotecha RS, Pascoe EM, Rushing EJ, Rorke-Adams LB, Zwerdling T, Gao X, et al. Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011;12(13):1229-39.
- Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 2011;114(5):1250-6.
- Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):E3.
- Campbell BA, Jhamb A, Maquire JA, Toyota B, Ma R. Meningiomas in 2009: controversies and future challenges. *Am J Clin Oncol* 2009;32(1):73-85.
- Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A. Meningiomas. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *WHO Classification of Tumours of Central Nervous System*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2007. p.164-72.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20.
- Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010;141(1):52-67.
- Okada M, Miyake K, Matsumoto Y, Kawai N, Kunishio K, Nagao S. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with the recurrence of intracranial meningiomas. *J Neurooncol* 2004;66(1-2):29-37.
- Barresi V, Alafaci C, Caffo M, Barresi G, Tuccari G. Clinicopathological characteristics, hormone receptor status and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) immunohistochemical expression in spinal meningiomas. *Pathol Res Pract* 2012;208(6):350-5.
- Kwon MJ, Sung CO, Kang SY, Do IG, Suh YL. Differential expression of extracellular matrix-related genes in rare variants of meningioma. *Hum Pathol* 2013;44(2):260-8.
- Nordqvist AC, Smurawa H, Mathiesen T. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in meningiomas associated with different degrees of brain invasiveness and edema. *J Neurosurg* 2001;95(5):839-44.
- Iacono KT, Brown AL, Greene MI, Saouaf SJ. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology. *Exp Mol Pathol* 2007;83(3):283-95.
- Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Roncaroli F, Silva AI, Kovacs K, Brat DJ, et al. Galectin-3 expression is ubiquitous in tumors of the sellar region, nervous system, and mimics: an immunohistochemical and RT-PCR study. *Am J Surg Pathol* 2008;32(9):1344-52.
- Chen Y, Gou X, Ke X, Cui H, Chen Z. Human tumor cells induce angiogenesis through positive feedback between CD147 and insulin-like growth factor-I. *PLoS One* 2012;7(7):e40965.
- Riethdorf S, Reimers N, Assmann V, Kornfeld JW, Terracciano L, Sauter G, et al. High incidence of EMMPRIN expression in human tumors. *Int J Cancer* 2006;119(8):1800-10.
- Madigan MC, Kingsley EA, Cozzi PJ, Delperado WJ, Russell PJ, Li Y. The role of extracellular matrix metalloproteinase inducer protein in prostate cancer progression. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57(9):1367-79.
- Tsai WC, Chen Y, Huanq LC, Lee HS, Ma HI, Huanq SM, et al. EMMPRIN expression positively correlates with WHO grades of astrocytomas and meningiomas. *J Neurooncol* 2013;114(3):281-90.
- Altinörs N, Gürses L, Arda N, Türker A, Serveli E, Dönmez T, et al. Intracranial meningiomas. Analysis of 344 surgically treated cases. *Neurosurg Rev* 1998;21(2-3):106-10.
- Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Mejer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998;73(10):936-42.
- Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010;99(3):307-14.
- Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics* 1991;11(6):1087-106.
- Fathi AR, Roelcke U. Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(4):337.
- Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997;21(12):1455-65.
- Soyuer S, Chanq EL, Seleik U, Shi W, Maor MH, DeMonte F, et al. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother Oncol* 2004;71(1):85-90.
- Ildan F, Erman T, Göçer AI, Tuna M, Bağdatoğlu H, Cetinalp E, et al. Predicting the probability of meningioma recurrence in the preoperative and early postoperative period: a multivariate analysis in the midterm follow-up. *Skull Base* 2007;7(3):157-71.
- Uzüm N, Ataoğlu GA. Histopathological parameters with Ki-67 and bcl-2 in the prognosis of meningiomas according to WHO 2000 classification. *Tumori* 2008;94(3):389-97.
- Karabaglı P, Güclüer B, Erdinçler G. [The histopathologic features of 172 meningioma cases]. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2004;10(1-2):13-9.
- Pala EE, Küçük U, Bayol U, Keskin E, Cakır E, Binatlı O. [Histopathological review of meningiomas 125 cases]. *Journal of Neurological Sciences* 2014;31(4):699-708.

30. Demirtaş E, Erşahin Y, Yılmaz F, Mutluer S, Veral A. Intracranial meningeal tumours in childhood: a clinicopathologic study including MIB-1 immunohistochemistry. *Pathol Res Pract* 2000; 196(3):151-8.
31. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. *Cancer* 2002;94(5):1538-47.
32. Bordador LC, Li X, Toole B, Chen B, Reqezi J, Zardi L, et al. Expression of emmprin by oral squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2000;85(3):347-52.
33. Kanekura T, Chen X, Kanzakia T. Basigin (CD147) is expressed on melanoma cells and induces tumor cell invasion by stimulating production of matrix metalloproteinases by fibroblasts. *Int J Cancer* 2002;99(4):520-8.
34. Sameshima T, Nabeshima K, Toole BP, Yokogami K, Okado Y, Goya T, et al. Expression of emmprin (CD147), a cell surface inducer of matrix metalloproteinases, in normal human brain and gliomas. *Int J Cancer* 2000;88(1):21-7.
35. Tian L, Zhang Y, Chen Y, Cai M, Dong H, Xionq L. EMMPRIN is an independent negative prognostic factor for patients with astrocytic glioma. *PLoS One* 2013;8(3):e58069.