T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

PATOLOJİ KLİNİĞİ

MENİNGİOMLARDA CD133 VE NESTİN EKSPRESYONLARININ İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, HİSTOLOJİK GRADE VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Neslihan Durmaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

PATOLOJİ KLİNİĞİ

MENİNGİOMLARDA CD133 VE NESTİN EKSPRESYONLARININ İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, HİSTOLOJİK GRADE VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Neslihan Durmaz

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Pınar Celepli

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, saygıdeğer hocam, klinik eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Sema Hücümenoğlu'na,

Bilgisi ve deneyimleriyle eğitimim boyunca her daim bana yol gösteren, tezimin her aşamasında her türlü desteği, anlayışı ve kolaylığı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Pınar Celepli'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım idari sorumlumuz ve eğitim görevlimiz saygıdeğer Uzm. Dr. Muzaffer Çaydere'ye

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım eğitim görevlimiz Doç. Dr. Mehmet Zengin'e ve uzmanlarımız Uzm. Dr. Mehmet A. Gönültaş, Uzm. Dr. Eylem Pınar Eser, Uzm. Dr. Ülker Karagece Yalçın, Uzm. Dr. Özlem Tanas Işıkcı, Uzm. Dr. Fatma Altıntaş Güzel, Uzm. Dr. Fatma Aslan Yay'a,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Zümrüt Merve Yaşaran Benk, Uzm. Dr. Kübra Başarır, Dr. İ. Emre Bulut, Dr. Yağmur Çiman, Dr. Ece Yüksel Bahadır, Dr. Tuğçe Aycan Akbal Ersöz ve diğer tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Güler yüzlü ve cana yakın tavırları ile işlerimizi kolaylaştıran başta Numan Karaaslan olmak üzere tüm laboratuvar ekibimiz ve güler yüzlü sekreterlerimize,

Tez sürecimde her daim yanımda olan, kıymetli destekleri ile işimi kolaylaştıran dostum Dr. Alper Kahvecioğlu'na,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip, hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen, neşeleriyle her düştüğümde yüzümü güldüren, her zaman ve her koşulda yanımda olan kıymetli annem Nurcan ve babam Zihni Durmaz'a, ayrıca dünya tatlısı anneannem, dedem ve teyzeme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Neslihan Durmaz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i

İÇİNDEKİLER.....ii

KISALTMALAR DİZİNİ.....v

TABLO LİSTESİ.....vi

RESİM LİSTESİ.....vii

GRAFİK LİSTESİ.....ix

ÖZET.....x

ABSTRACT.....xii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER.....3

2.1. Meninkslerin Anatomi ve Embriyolojisi.....3

2.2. Meninkslerin Histolojisi.....3

2.3. Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi.....4

2.4. Meningiomların Epidemiyelojisi ve Etiyolojisi.....4

2.5. Meningiomlarda İzlenen Genetik Mutasyonlar.....5

2.6. Meningiomların Klinik ve Radyolojik Bulguları.....6

2.7. Meningiomların Makroskopisi.....7

2.8. Meningiomların Histopatolojisi ve DSÖ-2021'e Göre Derecelendirmesi.....8

2.8.1.Meningiomların Histomorfolojik Alt Tipleri.....10

2.8.1.i. Meningotelyal Meningiomlar.....10

2.8.1.ii. Fibröz Meningiomlar.....10

2.8.1.iii. Transizyonel Meningiomlar.....11

2.8.1.iv. Psammomatöz Meningiomlar.....11

2.8.1.v. Sekretuar Meningiomlar.....11

2.8.1.vi. Anjiomatöz Meningiomlar.....11

2.8.1.vii. Mikrokistik Meningiomlar.....12

2.8.1.viii. Lenfoplazmositten Zengin Meningiomlar.....12

2.8.1.ix. Metaplastik Meningiomlar.....12

2.8.1.x.Rabdoid Meningiomlar.....12

2.8.1.xi.PapillerMeningiomlar.....13

2.8.2. Derece 2 Meningiomlar.....13

2.8.2.i.Kordoid Meningiomlar.....14

2.8.2.ii. Şeffaf Hücreli Meningiomlar.....14

2.8.3. Derece 3 Meningiomlar.....15

2.9. Meningiom Tanısına Yardımcı İmmünhistokimyasal Yöntemler ve Ayırıcı Tanı…….16

2.10. Meningiomlarda Prognoz ve Tedavi Yöntemleri.....17

2.11. Nestin ve CD133'ün Meningiomlardaki Önemi.....18

3.GEREÇ VE YÖNTEM 19

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması.....19

3.2. Olguların Histopatolojik Değerlendirilmesi.....20

3.3. Olguların İmmünhistokimyasal Değerlendirmesi.....21

3.4.İstatistiksel Analizler.....22

4.BULGULAR.....24

4.1. Genel Bulgular…….....24

4.2 Histopatolojik Bulgular.....24

4.3. İmmünhistokimyasal Bulgular.....26

4.3.1. Nestin Boyanma Skorunun Diğer Klinikopatolojik Özellikler ile İlişkisi…….26

4.3.2. CD133 Boyanma Skorunun Diğer Klinikopatolojik Özellikler ile İlişkisi……..30

4.4. Genel Mortalite Sonuçları.....36

4.5. Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Prognostik Faktörler.....36

5.TARTIŞMA 57

6.SONUÇLAR 64

KAYNAKÇA.....66

ÖZGEÇMİŞ.....71

EKLER.....72

KISALTMALAR DİZİNİ

BBA: Büyük büyütme alanı

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CEA: Karsiyoembriyogenik antijen

CK: Sitokeratin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMA: Epitelyal membran antijeni

GFAP: Glial fibriler asit protein

GS: Genel Sağkalım

GTR: Gross total rezeksiyon

H&E: Hematoksilen Eozin

MEN-1: Multipl Endokrin Neoplazi tip 1

MRG: Manyetik Rezonans Grafi

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NF-2: Nörofibromatozis Tip-2

PAS: Periyodik Asit Schiff

PHH-3: Fosfohiston H3

PI3K: Fosfatidilinositol-3-kinaz sinyal yolu

PR: Progesteron reseptörü

PSS: Periferik Sinir Sistemi

SHH: Sonic hedgehog yolu

SSTR2a: Somatostatin reseptör 2a

STR: Subtotal rezeksiyon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Meningiomların histopatolojik alt tipleri……..8

Tablo 2:DSÖ-2021 sınıflamasında derecelendirme için kullanılan histolojik ve moleküler parametreler ……..…….…….…….9

Tablo 3: Nestin immünhistokimyasal boyanma skorlaması……...22

Tablo 4: CD133 immünhistokimyasal boyanma skorlaması…….....22

Tablo 5. Hastaların klinikopatolojik özellikleri…….....25

Tablo 6. Olguların immünhistokimyasal özellikleri**……**……26

Tablo 7. Nestin ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı…….….27

Tablo 8. CD133 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı……..31

Tablo 9. Genel Sağkalım Oranı Üzerinde Etkili Olabilecek Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları…….……38

Tablo 10. Genel sağkalım oranı için çok değişkenli analiz sonuçları…….40

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Makroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin blok ve H&E preperat…….20

Resim 2: Beyin invazyonu (H&E, x100)……...……42

Resim 3: Makronükleol (H&E, x400)…….……42

Resim 4: Tümör hücreleri arasında coğrafik nekroz alanları (H&E, x100)…….43

Resim 5: Mitoz (H&E, x400)……43

Resim 6: Kemik invazyonu gösteren meningiom olgusu (H&E, x40)……..44

Resim 7: Kas invazyonu gösteren meningiom olgusu (H&E, x100)….……44

Resim 8: Transizyonel meningiom (H&E, x100)……..45

Resim 9: Meningotelyal meningiom (H&E, x40)……...……45

Resim 10: Fibröz meningiom (H&E, x100)……..……..46

Resim 11: Anjiomatöz meningiom (H&E, x100)……46

Resim 12: Sekretuar meningiom (H&E, x40)…….……..47

Resim 13: Sekretuar meningiom PAS boyanması (H&E, x40)…….……47

Resim 14: Psammomatöz kalsifikasyon odakları (H&E, x40)……...…48

Resim 15: Mikrokistik meningiom (H&E, x40)……..……48

Resim 16: Şeffaf hücreli meningiom, derece 2, DSÖ 2021 (H&E, x40)……..49

Resim 17: DSÖ 2021 derece 3 meningiom (H&E, x200)……..49

Resim 18: İmmünhistokimyasal olarak nükleer PR boyanması (x100)…….50

Resim 19: İmmünhistokimyasal olarak derece 3 meningiomda Ki67 boyanması….50

Resim 20: İmmünhistokimyasal olarak kontrol böbrek dokusunda Nestin boyanması(x40)……...…51

Resim 21: İmmünhistokimyasal olarak kontrol glioblastom olgusunda Nestin ile skor:4 boyanma(x100)…….……...……51

Resim 22: İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:0 (negatif) boyanma(x200)...52

Resim 23:İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:1 boyanma……..52

Resim 24: İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:2 boyanma (x200).....53

Resim 25: İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:3 boyanma (x400)..…..53

Resim 26: İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:4 boyanma (x100)……...54

Resim 27: İmmünhistokimyasal olarak kontrol tonsil dokusunda CD133 boyanması(x200)…….54

Resim 28: İmmünhistokimyasal olarak kontrol glioblastom olgusunda CD133 boyanması(x100)...……..55

Resim 29: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:0 boyanma(x200)……...55

Resim 30: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:1 boyanma(x200)……56

Resim 31: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:2 boyanma(x200)……..56

Resim 32: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:3 boyanma(x100)……...57

Resim 33: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:4 boyanma(x200)……...57

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Nestin boyanma skorunun tümör derecesi ile ilişkisi……....28

Grafik 2. Nestin boyanma skorunun beyin invazyonu varlığı ile ilişkisi……28

Grafik 3. Nestin boyanma skorunun Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkisi……29

Grafik 4. Nestin boyanma skorunun mitoz sayısı ile ilişkisi……...29

Grafik 5. CD133 boyanma skoru ile hastaların cinsiyetlerinin ilişkisi……...32

Grafik 6. CD133 boyanma skorunun tümör derecesi ile ilişkisi……32

Grafik 7. CD133 boyanma skorunun tümör dokusundaki nekroz varlığı ile ilişkisi...33

Grafik 8. CD133 boyanma skorunun beyin invazyonu varlığı ile ilişkisi……..33

Grafik 9. CD133 boyanma skorunun Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkisi……34

Grafik 10. CD133 boyanma skorunun tümör hücrelerindeki mitoz sayısı ile ilişkisi..34

Grafik 11. CD133 boyanma skorunun cerrahi rezeksiyon tipi ile ilişkisi…….35

Grafik 12. CD133 ve Nestin boyanma skorlarının birbirleri ile ilişkisi……..35

Grafik 13. Genel sağkalım için Kaplan-Meier Grafiği……36

Grafik 14. Hastaların yaş (A) ve cerrahi rezeksiyon tipine (B) göre genel sağkalım oranlarını ifade eden Kaplan-Meier grafiği…….39

Grafik 15. Hastaların Nestin (A) ve CD133 (B) boyanma skorlarına göre genel sağkalım oranlarını ifade eden Kaplan-Meier grafikleri……39

MENİNGİOMLARDA CD133 VE NESTİN EKSPRESYONLARININ İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, HİSTOLOJİK GRADE VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Nestin ve CD133, çeşitli tümörler için literatürde tanımlanmış kanser kök hücre belirteçleridir. Meningiom olgularında ise Nestin ve CD133 ekspresyonunun, prognostik ve prediktif faktörlerle ilişkisini gösteren veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, meningiom olgularında Nestin ve CD133 ekspresyonunun değerlendirilmesi ve ekspresyonlarının tümör proliferasyon indeksi ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2010-2022 yılları arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde tanı almış 183 intrakraniyal meningiom olgusu çalışmaya dahil edildi. Morfolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2021 Santral Sinir Sistemi Tümörleri sınıflamasına göre olgular yeniden değerlendirildi. Parafin bloklara immünhistokimyasal olarak Nestin ve CD133 antikorları uygulanarak ekspresyon düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Olgularda Nestin ve CD133 pozitiflik oranları sırasıyla %52 ve %48'dir. Nestin ekspresyonunun, yüksek tümör derecesi ($p<0,001$), beyin invazyonu varlığı ($p=0,002$), yüksek proliferasyon indeksi ($p<0,001$) ve yüksek mitoz sayısı ($p<0,001$) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. CD133 ekspresyonunun ise erkek cinsiyet ($p<0,001$), yüksek tümör derecesi ($p<0,001$), beyin invazyonu varlığı ($p=0,002$), nekroz varlığı ($p<0,001$), yüksek proliferasyon indeksi ($p<0,001$) ve yüksek mitoz sayısı ($p<0,001$) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Ek olarak, Nestin ve CD133 pozitifliğinin her ikisinin de birbirleriyle anlamlı şekilde korelasyon gösterdiği saptanmıştır *($p<0,001$).* Hastaların ortanca takip süresi 86 aydır

(aralık, 3-185 ay). Hastaların 10 yıllık genel sağkalım oranı %78'dir ve çok değişkenli analiz sonuçlarında CD133 pozitifliği (HR:1.4, %95 GA: 0.1-0.9, *p=0.04*) genel sağkalım için anlamlı bağımsız negatif prognostik bir faktör olarak saptanmıştır.

Sonuç: Hem Nestin hem de CD133 pozitifliği, intrakraniyal meningiomlar için olumsuz prognostik faktörlerle ilişkilidir. Ek olarak CD133 pozitifliği genel sağkalım için negatif prognostik faktördür.

Anahtar Kelimeler: CD133, meningiom, nestin, prognoz

IMMUNHISTOCHEMICAL EVALUTION OF CD133 AND NESTIN EXPRESSION IN MENINGIOMAS AND THEIR CORRELATION WITH HISTOLOGICAL GRADE AND PROGNOSTIC FACTORS

ABSTRACT

Purpose: Nestin and CD133 are defined as cancer stem cell markers in the literature for various tumors. However, data showing the relationship between Nestin and CD133 expression with prognostic and predictive factors in meningioma cases are limited. This study aims to assess the expression of Nestin and CD133 in meningioma cases and investigate their relationship with tumor proliferation index and other prognostic factors.

Material and Methods: A total of 183 intracranial meningioma cases diagnosed in the Pathology Department of Ankara Training and Research Hospital between 2010-2022 were included. Cases were reevaluated according to the 2021 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Central Nervous System. Immunohistochemical staining with Nestin and CD133 antibodies was applied to paraffin blocks, and expression levels were assessed.

Results: The positivity rates for Nestin and CD133 in cases were 52% and 48%, respectively. It was determined that Nestin expression is significantly associated with high tumor grade *($p<0.001$),* presence of brain invasion *($p=0.002$),* high proliferation index *($p<0.001$),* and high mitotic count ($p<0.001$). CD133 expression, on the other hand, was found to be significantly associated with male gender *($p<0.001$),* high tumor grade *($p<0.001$),* presence of brain invasion *($p=0.002$),* presence of necrosis *($p<0.001$),* high proliferation index ($p<0.001$), and high mitotic count *($p<0.001$).* Additionally, a significant correlation was found between Nestin and CD133 positivity (*$p<0.001$).* The median follow-up is 86 months (range, 3-185 months). The 10-year overall survival rate is 78%, and in multivariate analysis, CD133 positivity (HR: 1.4, 95% CI:

0.1-0.9, *p=0.04*) was identified as a significant independent negative prognostic factor for overall survival.

Conclusion: Both Nestin and CD133 positivity are associated with adverse prognostic factors for intracranial meningiomas. Additionally, CD133 positivity is a negative prognostic factor for overall survival.

Key words: CD133, meningioma, nestin, prognosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meningiomlar, erişkinlerde en sık görülen primer merkezi sinir sistemi tümörleridir ve tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık % 40'ını oluşturmaktadırlar [1]. Bu tümörler dura iç yüzeyinin altındaki araknoid hücrelerden köken almaktadır. Büyük çoğunluğu benign karakterdedir. Meningiomların yıllık insidansı yaklaşık olarak 8.58/100.000 şeklinde belirtilmiş olup, postmortem incelemelerde prevelansı çok daha yüksek olarak bildirilmiştir [2].

Meningiomlar daha sık olarak orta ve ileri yaş yetişkinlerde görülmekle birlikte nadiren çocuklarda da görülebilir, fakat çocukluk çağı meningiomları tüm meningiomların %2'sinden azını oluşturmaktadır [3]. Orta yaş hastalarda aşikar olarak kadın cinsiyet ağırlıklıdır; kadın/erkek oranı yaklaşık olarak 2/1'dir. Ancak Nörofibromatozis tip 2 (NF-2) zemininde gelişen ve göreceli olarak daha genç yaşlarda tanı alan derece 2 ve 3 meningiom olgularında kadın/erkek oranı eşitlenir, hatta erkek baskınlığı dikkat çeker [4].

Klinik olarak asemptomatik olabilecekleri gibi, tümörün yerleşim yerine ve bası yaptığı yapılara göre nörolojik semptom ve bulgular verebilirler. Baş ağrısı ve nöbet en sık görülen semptomlardır [1]. Meningiomların tedavisinde cerrahi tam rezeksiyon sağkalımı arttıran ve rekürrensi önleyen en önemli parametrelerden biridir [5]. Cerrahi olarak tam rezeke edilemeyen derece 1 meningiomlarda takip veya adjuvan radyoterapinin her ikisi de uygun yaklaşımlar olabilecekken, daha agresif seyirli ve rekürrens ihtimali yüksek olan derece 2 ve 3 tüm meningiomlarda adjuvan radyoterapi standart tedavi içerisinde yer almaktadır [6].

Meningiom tedavisinde rutin kullanılan bir sistemik tedavi ajanı yoktur. Meningiomlardaki tümör kök hücrelerinin, tümörün etyopatogenezine ve prognozlarına dair rolleri olduğu düşünülmektedir. Bu kök hücrelerin hedeflendiği çeşitli potansiyel sistemik tedavi ajanları, seçilmiş olgularda umut vaad edebilir. Glioblastom ve oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarında kanıtlanmış kök hücre belirteçleri arasında OCT4, SOX2, SALL4, pSTAT3, NANOG, CD133 ve Nestin bulunur [7]. Meningiomlarda ise Nestin, CD133 ve Sox2 ekspresyon seviyelerinin tümör derecesi ile ilişkili olabileceği yönünde çalışmalar vardır ve spesifik olarak,

daha agresif gidişata sahip olan meningiomlarda ekspresyon seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [8]. Özellikle biyolojik davranışı belirlenemeyen, agresif seyir gösteren, rekürrens ihtimali yüksek meningiomlarda Nestin ve CD133'ün kanser kök hücrelerini temel alan hedefe yönelik tedavi seçenekleri arasında yer alma potansiyeli bulunmaktadır.

Bu çalışmada, bölümümüzde tanı alan tüm intrakranial meningiom vakalarının Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-2021 kriterlerine göre retroprospektif olarak yeniden derecelendirilmesi ve olgulara ait parafin bloklarda Nestin ve CD133 belirteçleri kullanılarak meningiom kök hücrelerinin varlığının ve yoğunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır [9]. Ayrıca meningiom tanılı olgularda güncel derecelendirmede kullanılan ve/veya prognostik değeri olduğu bilinen diğer faktörler ile ilişkilerinin araştırılması, klinik bilgisine ulaşılabilen meningiomlu olgularda ise prognoz ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meninkslerin Anatomi ve Embriyolojisi

Sinir sistemi; merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Merkezi sinir sistemi dış taraftan kafatası kemikleri ve omurgalar ile, iç taraftan ise meninks adı verilen zar sistemi ile korunmaktadır [10]. MSS, kafa boşluğu içinde yer alan meninksler ve kafatası kemikleri ile yakın etkileşim içindedir. Meninksler; dıştan içe doğru dura mater, araknoid mater ve pia mater tabakalarından oluşmaktadır [11]. İşlevleri arasında beyne koruyucu bir tabaka sağlamak ve kan-beyin bariyerinin oluşumunda görev almak yer alır [11]. Subaraknoid boşluk ise araknoid mater ve pia mater arasındaki boşluğu ifade etmekle birlikte, beyin omurilik sıvısının (BOS) esas yer aldığı bölgedir [12].

Meninksler, embriyolojik olarak primitif meninks olarak bilinen bir öncü katmandan gelişir. Bu katman mezenkimal ve nöral krestten türetilmiş elemanlardan oluşur, iç endomeninks ve dış ektomeninks olmak üzere iki farklı katmana ayrılır. Endomeninks, araknoid ve pia mater olarak farklılaşır ve hem mezodermden hem de ektodermden türetilir. Ektomeninks ise nörokranyumun durasını ve kemiklerini oluşturmakla birlikte yalnızca mezodermden türetilir [12]. Beyin meninkslerinin oluşumu postovulatuar 24-33. günler arasında gerçekleşmektedir [13].

2.2 Meninkslerin Histolojisi

MSS, beyin ve omurilik olmak üzere iki ana yapıdan oluşur iken PSS ise MSS dışında kalan sinir hücrelerini içerir [14]. MSS yumuşak, kolay zarar görebilecek bir doku olduğundan beyin ve omuriliği korumak için kemikler, bağ doku tabakası ve BOS görev alır. Kafatası kemiklerinin ve omurganın iç yüzeyini döşeyen meninksler dıştan içe dura mater, araknoid mater ve pia mater olarak adlandırılan fibröz bağ dokudan oluşan zarlar ile sarılır. En yüzeyde bulunan meningeal yapı olan dura mater sert ve yoğun bağ doku liflerinden oluşan güçlü bir yapıdır. Ortada araknoid mater tabakası bulunur. En içte bulunan pia mater tabakası ise ince bir bağ dokudur ve kan damarlarından zengindir. Pia mater beyin ve omuriliğin üzerini doğrudan örten tabakadır. Araknoid ve pia mater arasındaki alan subaraknoid boşluk olarak

isimlendirilmekte ve araknoid ile pia mater'in ikisine birlikte leptomeninks adı verilmektedir. Subaraknoid aralıkta dolaşan BOS, beyin ve omuriliği korur. Ayrıca BOS, kan damarları ve sinir hücreleri arasında madde alışverişini, metabolik atıkların uzaklaştırılmasını da sağlar [10].

2.3 Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi

Meningiomlar erişkin popülasyonun en sık görülen primer intrakranial tümörleridir ve tüm primer MSS tümörlerinin %40'ını oluştururlar [15]. Primer intrakranial tümörlerin %24-30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir [4]. Genellikle meningotelyal (araknoid) hücrelerden kaynaklandığı düşünülen, dura ile ilişkili, bir çoğu benign karakterde olan ve yavaş büyüyen neoplazmlardır [15].

Meningiom ilk olarak 1614 yılında Felix Plater tarafından yapılan bir otopsi raporunda, yuvarlak, etli, içi delik dolu, orta boy bir elma büyüklüğünde, kendi zarı ile kaplı, damarlarla dolanmış sert bir tümör olarak tanımlanmıştır [16]. 1922 yılında ise Harvey Cushing, kafa karışıklığını ortadan kaldırmak ve meninkslerden kaynaklanan birçok farklı patolojik tümör tipini bir araya getirmek amacıyla "meningiom" terimini literatüre kazandırmıştır [17].

2.4. Meningiomların Epidemiyelojisi ve Etiyolojisi

Meningiomlar en sık orta ve ileri yaş erişkinlerde görülmekle beraber nadiren çocuklarda da görülebilir [3]. Orta yaş hastalarda kadın cinsiyet ağırlıklıdır [4]. Meningiom insidansı yaşla birlikte artar ve tanı anındaki ortalama yaş 66'dır [9]. Meningiom insidansı ABD'de yıllık ortalama 8.58/100.000'dir ve bu da MSS tümörlerinin %37.6'sını oluşturur [9]. 2021 yılında yayınlanan bir literatür derlemesinde, 40 yaş üstü hastalarda insidans oranı 18.69/100.000 olarak belirtilmiş iken, 0-19 yaş arası hastalarda ise 0.16/100.000 olarak belirtilmiştir [15].

Postmortem otopsi serilerinde, insidental meningiom saptanma oranının %2-3 olduğu belirtilmiştir. Benign ve malign meningiomlar cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında sırasıyla 1.12 ve 2.33 insidans oranları ile erkeklere kıyasla

kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Çoçukluk döneminde tespit edilen meningiomların genellikle daha yüksek dereceli olma eğilimde olduğu belirtilmiştir.

Meningiomların çoğunda etiyoloji net olarak bilinmemekle birlikte bir çok endojen ve ekzojen faktör meningiomlara yatkınlık yaratabilir. En iyi bilinen ekzojen risk faktörü iyonizan radyasyon maruziyetidir. Geçmişte tinea capitis tedavisi için skalpe yönelik iyonize radyasyon uygulanan hastalarda meningiom gelişme insidansının genel popülasyona kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [15].

Kadınlarda, hormonal faktörler ile meningiom gelişme insidansı açısından literatürde tartışmalı veriler mevcuttur. Erkeklere kıyasla, ergenlik sonrası ve gebelikte artan östrojen ve progesteren hormonlarının aracılığıyla meningiom gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir [18]. Ek olarak, oral kontraseptif ve eksojen hormon kullanımının meningiom insidansı ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut olup bu hastalarda tedavinin kesilmesiyle tümör boyutunda küçülme gözlenebileceği gösterilmiştir [19].

Obezitenin, hem kadınlarda hem de erkeklerde meningiom va bazı glial tümör tipleri için bir etiyolojik risk faktörü olabileceği de literatürdeki bazı çalışmalarda gösterilmiştir [20]. Meningiomların çoğu sporadik olarak ortaya çıkarken, bu tümörlerin gelişme riskini artıran pek çok nadir ailesel sendrom vardır. NF-2, Gorlin sendromu, Cowden sendromu, Werner sendromu, BAP1 tümör yatkınlık sendromu, SMARCB1 ve SMARCE1 ile ilişkili ailesel sendromlar bu sendromlara örnek olarak verilebilir [15].

2.5. Meningiomlarda İzlenen Genetik Mutasyonlar

Benign sporadik meningiomların genetik profilleri incelendiğinde kabaca iki gruba ayrılabilir. Bu gruplar, NF-2 mutant ve NF-2 mutant olmayan meningiomlar olarak ayrılabilir. NF-2 mutant olmayan grup klinik olarak heterojen bir tümör grubudur ve Sonic Hedgehog yolu (SHH), Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) sinyal yolu, TRAF7, KLF4 veya POLR2A genleri ile ilişkilidir [21].

1990'lı yıllarda, NF-2 geninin meningioma gelişiminde kritik rol oynayan bir faktör olduğu keşfedilmiştir [15, 22]. NF-2, schwannomin olarak da bilinen Merlin proteinini kodlayan 22q12 kromozomunda bulunan bir tümör baskılayıcı gendir. 22q12'deki NF-2 geninde olan genetik değişiklikler, sporadik meningiomların %60 kadarında bulunur. Diğer ailesel sendromlar ile meningiom birlikteliği nadir olarak görülmektedir. Gorlin sendromu, Cowden sendromu, Li-Fraumeni sendromu, ve multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) zemininde gelişen az sayıda meningiom olgusu literatürde bildirilmiştir [23-25]. Heterozigot 22q kaybı meningiomların derecesi ile korele olarak derece 1 tümörlerde %50 iken, derece 3 tümörlerde %75-85 oranında gösterilmiştir. Konveksite ve spinal yerleşimli meningiomlarda sık olarak saptanır [9]. SMARCE1 (berrak hücre alt tipi), BAP1 (rabdoid ve papiller alt tipler) ve KLF4/TRAF7 (sekretuar alt tip) mutasyonları, TERT promotör mutasyonu ve CDKN2A/B'nın homozigot delesyonu dahil olmak üzere çeşitli moleküler biyobelirteçler meningiomların sınıflandırılması ve derecelendirilmesi ile ilişkilidir [9]. TERT promoter mutasyonu ve CDKN2A/B homozigot delesyonu DSÖ-2021 sınıflandırmasına göre derece 3 meningiom olma kriterleri arasına eklenmiştir. Ek olarak, H3K27me3 trimetilasyon kaybının meningiom olgularında kötü prognoza neden olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır [25].

2.6. Meningiomların Klinik ve Radyolojik Bulguları

Diğer MSS tümörleri gibi meningiomlar da lokalizasyonlarına spesifik tanısal bulgular gösterirler. Meningiomlar tipik olarak intrakraniyal, intraspinal veya orbital lokalizasyonda da görülmektedir [29]. En sık görülen bölgeler arasında serebral konveksite, olfaktor oluk, sfenoid kanatlar, optik sinir kılıfı, tentoryum ve posterior fossa bulunmaktadır. İntraventriküler ve epidural lokalizasyon nadirdir. Spinal meningiomların çoğu torasik bölgede lokalizedir [26]. Yüksek dereceli meningiomlar en yaygın olarak konveksiteden ve diğer kafatası tabanı olmayan bölgelerden kaynaklanır. Çok nadiren akciğer, tükrük bezleri ve mediastende de meningiom vakaları rapor edilmiştir [9].

Meningiomlar tipik olarak hızlı büyüyen, akut bası semptomlarına yol açan veya agresif lokal infiltratif davranış paternine sahip lezyonlar değildir ve genellikle

semptomların ortaya çıkmasından önce uzun ve sinsi bir başlangıca sahiptirler. Otopsi çalışmalarında genel popülasyonun tahminen %2-3'ünde insidental olarak asemptomatik meningiom bulunduğu gösterilmiştir [27]. Ek olarak günümüzde, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinin oldukça yaygın kullanımı nedeniyle, pek çok meningiom olgusu insidental olarak tanı almaktadır. Meningiomların patognomonik bir klinik bulgusu olmasa da, kafa içi basıncın artmasına bağlı baş ağrısı, fokal nörolojik defisit veya fokal kitle etkisinin neden olduğu jeneralize ve parsiyel nöbetler görülebilir [28].

Meningiomlar genellikle sapsız veya lentiform, iyi sınırlı, geniş tabanlı duraya yapışık ekstra aksiyal kitle lezyonları oluştururlar. Karakteristik olarak kontrastsız BT'de hiperdensite, T1 ağırlıklı görüntülerde izo-hipo dens ve T2 ağırlıklı görüntülerde izo-hiper dens gösterirler [29]. Dural tail, lezyon altındaki kemiklerde hiperostoz, lineer iç akış boşlukları ve kalsifikasyon da meningiomlarda sıklıkla görülen radyolojik bulgulardır.

Meningotelyal meningiomlar MRG'de hiperintens iken fibroblastik meningiomlar hipointens olarak izlenirler [30]. Derece 2 ve 3 meningiomlarda genel görüntüleme özellikleri arasında belirsiz tümör-beyin arayüzleri, düzensiz tümör sınırları, homojen olmayan tümör görünümleri ve tümör sınırlarında kapsül benzeri gelişim olmaması yer alır [29]. Atipik ve anaplastik meningiomların diğer ortak özellikleri arasında nekroz, kalsifikasyon, belirgin peritümöral beyin ödemi ve kemik destrüksiyonu yer alır. Sekretuar, anjiomatöz, mikrokistik, lenfoplazmositten zengin gibi bazı histolojik alt tiplerde ve yüksek dereceli meningiomlarda peritümöral beyin ödemi görülebilir [9].

2.7. Meningiomların Makroskopisi

Makroskopik olarak duraya geniş bir tabanla tutunan, iyi sınırlı, bazen lobüle görünümlü, lastik kıvamlı, kesit yüzü krem-ten renkli, solid, nadiren kistik komponent içeren kitleler şeklinde izlenirler [31]. Genellikle dura invazyonu gösterirler ve bazen kemik ve yumuşak doku invazyonu da makroskopik bulgular arasında yer alır. Derece 2 ve 3 meningiomların tümör çapı genellikle daha büyüktür ve beyin parankimine invazyon yapma eğilimleri daha yüksektir.

2.8. Meningiomların Histopatolojisi ve DSÖ-2021'e Göre Derecelendirmesi

Günümüzde meningiomların derecelendirilmesi ve sınıflandırılmasında güncel DSÖ-2021 kriterleri kullanılmaktadır [9]. Geçmişte, meningiom alt tipleri ve DSÖ dereceleri temel olarak histolojik kriterlere dayalı kalsa da, DSÖ-2021 sınıflandırmasında moleküler biyobelirteçler de sınıflamaya dahil edilmiştir [9]. Son yıllarda yapılan genomik ve epigenomik çalışmalar, tekrarlayan promotör mutasyonların varlığını farklı klinikopatolojik fenotipler, tümör lokalizasyonu ve prognoz ile ilişkilendirmiştir. Bu yeni tanımlanan moleküler özelliklerin DSÖ-2021 sınıflandırılmasına dahil edilmesi, risk değerlendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde faydalı olabilmekte ve tedavi için yeni yollar sunabilme potansiyeli taşımaktadır.

Meningiomlar, morfolojik olarak 15 alt tip içermektedir (Tablo-1) [9].

Tablo 1: Meningiomların histopatolojik alt tipleri

Histolojik Alt Tip
-Meningotelyal meningioma
-Fibröz (fibroblastik) meningioma
-Tranzisyonel (mikst) meningioma
-Psammomatöz meningioma
-Anjiomatöz meningioma
-Mikrokistik meningioma
-Sekretuar meningioma
-Lenfoplazmositten zengin meningioma
-Metaplastik meningioma
-Şeffaf hücreli meningioma
-Kordoid meningioma
-Rabdoid meningioma
-Papiller meningioma
-Atipik meningioma
-Anaplastik (malign) meningioma

Papiller ve rabdoid özellikler sıklıkla diğer agresif özelliklerle birlikte görülürken, yeni çalışmalar bu tümörlerin derecelendirilmesinin yalnızca rabdoid histoloji veya papiller mimari temelinde yapılmaması gerektiğini göstermektedir [9]. Güncel sınıflamada, SMARCE1 (berrak hücre alt tipi), BAP1 (rabdoid ve papiller alt tipler) ve KLF4/TRAF7 (sekretuar alt tip) mutasyonları, TERT promotör mutasyonu ve CDKN2A/B'nın homozigot delesyonu dahil olmak üzere çeşitli moleküler biyobelirteçlerin meningiomların sınıflandırılması ve derecelendirilmesi için kullanılması önerilmektedir.

Tablo 2: DSÖ-2021 sınıflamasında derecelendirme için kullanılan histolojik ve moleküler parametreler

Tümör Derecesi	Gerekli Kriterler
Derece 1	• Derece 2 ve 3 kriterlerini taşımayan meningiomlar
Derece 2	• 2.5 mitoz/mm^2 (≥ 4 mitoz/10 BBA) *veya* • Aşağıdakilerden en az 3'ünün varlığı: ✓ hiperselülarite ✓ küçük hücre değişimi ✓ nekroz ✓ belirgin nükleol ✓ patern kaybı *veya* • Beyin invazyonu *veya* • Spesifik morfolojik subtip (kordoid veya şeffaf hücreli)
Derece 3	• 12.5 mitoz/mm^2 (≥ 20 mitoz/10 BBA) *veya* • Karsinom, sarkom veya melanoma benzer malign histomorfoloji *veya* • TERT promoter mutasyonu *veya* • CDKN2A/B homozigot delesyonu

BBA: büyük büyütme alanı

2.8.1. Meningiomların Histomorfolojik Alt Tipleri

Meningiomlar çeşitli histomorfolojik görünümlerde olabilirler. Orta büyüklükte, eozinofilik sitoplazmalı, ince kromatinli oval nükleuslar içeren hücrelerden oluşurlar. Psödoinklüzyonlar ve nükleer vakuoller içerirler. Selüler girdap yapıları oluştururlar. Bu girdap yapılarında kollajen birikimi sonucu hyalinizasyon; kalsifikasyonu sonucu ise psammom cisimleri oluşur. Girdap paterni, intranükleer psödoinklüzyon ve psammom cisimleri meningioma spesifik olmamakla birlikte tanıda yardımcı histomorfolojik bulgulardır [9].

Meningiomların morfolojik olarak; meningotelyal, fibröz, transizyonel, psammomatöz, anjiyomatöz, mikrokistik, sekretuar, lenfoplazmasitten zengin ve metaplastik alt tipleri derece 1 olarak sınıflandırılır [9, 32]. En sık görülen histomorfolojik alt tipler ise meningotelyal, fibröz ve transizyonel meningiomlardır [33]. En sık görülen alt tipler benign klinik seyir göstermektedir ve derece 1 olarak izlenmektedir [9].

2.8.1.i. Meningotelyal meningiomlar

Meningiomların en sık alt tipi olup histolojik olarak meningotelyal meningiomlar; girdaplar, psammomatöz kalsifikasyonlar, nükleer şeffaflaşma ve psödoinklüzyonlar ile karakterli sinsityal küçük tabakalardan oluşur [1].

Tümörü oluşturan hücreler geniş sitoplazmalı, uniform normal meningotel hücrelerine benzer. Sıklıkla intranükleer invajinasyonlar (psödoinklüzyon) ile karakterlidir.

2.8.1.ii. Fibröz meningiomlar

İnce-uzun nükleuslu, eozinofilik, fibroblast benzeri iğsi hücreler ile paralel demetler veya storiform bir patern oluştururlar [1, 34]. Kollajenden zengin bir stroma izlenir. Girdaplar ve psammom cisimcikleri sık görülmez.

Histomorfolojik olarak soliter fibröz tümör veya schwannom ile karışabilir. Genetik olarak fibröz meningiomlarda NF-2 mutasyonu ve 22q delesyonu sıklıkla izlenmektedir [35].

2.8.1.iii. Transizyonel meningiomlar

Meningotelyal ve fibröz tipin bir arada görüldüğü meningotelyal ve fibröz meningiomlar arasındaki geçiş paternidir. Girdaplar, kollajen birikimi ve sıklıkla psammom cisimleri izlenir [1]. Genellikle konveksitede yerleşirler. 22q delesyonu ve NF-2 mutasyonu görülebilir [9].

2.8.1.iv. Psammomatöz meningiomlar

Çok sayıda mineralize ve lamellar kalsiyum küreleri içeren girdaplar ve psammom cisimcikleri ile karakterize bir paterndir [1]. Yaygın kalsifikasyonlar içerdiği için bu lezyonlar atipik değildir ve yavaş büyürler. NF-2 mutasyonu sıklıkla izlenir [9].

2.8.1.v. Sekretuar meningiomlar

Bu alt tipin karakteristik özelliği intrasellüler, eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak sitoplazmik inklüzyonlar içeren psödopsammom cisimciklerinden oluşmasıdır. Bu yapılar periyodik asit schiff (PAS) pozitiftir [1, 36]. Bu yalancı psammom cisimcikleri karsiyoembriyonik antijen (CEA) ile, bu sekretleri çevreleyen meningiom hücreleri ise sitokeratin (CK) ile pozitiftir [37]. Genetik olarak kombine KLF4 ve TRAF7 mutasyonları ile karakterizedirler [38]. Radyolojik görüntülemede peritümöral ödeme neden olmaları ve sfenoid kanatta lokalize olmaları tipiktir [39].

2.8.1.vi. Anjiomatöz meningiomlar

Tümörün %50 veya daha fazlasını hyalinize küçük kan damarlarının oluşturduğu meningiom örnekleri için kullanılır. Mikrovasküler ve makrovasküler varyantı vardır [1, 40]. Mikrovasküler anjiomatöz meningiom hemanjioblastom ile karışabilir. Bu durumda EMA ve progesteron immünreaksiyonunun bulunması, meningiom tanısını destekler. Anjiomatöz, mikrokistik ve metaplastik meningiomlarda kromozon 5 kazanımı sıklıkla görülmektedir [9].

2.8.1.vii. Mikrokistik meningiomlar

Müsinöz bir matriks içinde örümcek ağı benzeri iplikçikler ile ayrılmış hiperkromatik çekirdekli büyük vaküoller içeren şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşur [1]. Girdaplar ve psammom cisimcikleri nadir görülür. Hyalinize kan damarları, kalın kollajen bantlar ve psödoinklüzyonlar meningiom tanısına yönlendirebilir. Anjiomatöz ve metaplastik meningiomlarda olduğu gibi kromozom 5 kazanımı sıklıkla görülmektedir [9].

2.8.1.viii. Lenfoplazmositten zengin meningiomlar

Nadir görülen bu alt tipte %50'nin üzerinde lenfosit ve plazma hücrelerinde oluşan inflamatuar komponent mevcuttur ve immünhistokimyasal epitelyal membran antijen (EMA) ve vimentin boyaması ile bu meningotelyal bileşen gösterilebilir. Düşük dereceli lenfoma, Rosai-dorfman hastalığı, Castleman hastalığı, Langerhans hücreli histiyositoz, IgG4 ile ilişkili pakimenenjit, kollajen vasküler bozukluklar bu alt tip ile karışabilecek antitelerdir [1, 41].

2.8.1.ix. Metaplastik meningiomlar

Fokal veya yaygın olarak kemik, kıkırdak, yağ veya ksantomatöz doku elemanları içeren meningiom alt tipidir [1, 42]. Metaplastik meningiomların içerisinde yer alan kemik ve yağ gibi dokular nedeniyle, agresif histolojiye sahip meningiomlarda daha sık görülen kemik ve yağ doku invazyonu gibi faktörlerle karıştırılmaması önem arz etmektedir. Anjiomatöz ve mikrokistik meningiomlarda olduğu gibi kromozom 5 kazanımı sıklıkla görülmektedir [9].

2.8.1.x. Rabdoid Meningiomlar

Belirgin nükleollü eksantrik yerleşimli nükleusa sahip, paranükleer globüler inklüzyon içeren eozinofilik sitoplazmalı rabdomyoblastlara benzer hücrelerden oluşan bir neoplazmdır [1]. Mitoz ve nekroz sıklıkla izlenir. INI-1 ile immünhistokimyasal reaktivite gösterir [43, 44]. Ailesel ve sporadik BAP1 mutasyonlu rabdoid meningiomların klinik olarak agresif seyrettiği çalışmalarla ortaya

konmuştur [45]. DSÖ-2021 sınıflamasında eski sınıflamadan farklı olarak rabdoid subtip derece 3 meningiom sınıfından çıkarılmıştır [9].

2.8.1.xi. Papiller Meningiomlar

Papiller meningiomlar perivasküler papiller veya psödopapiller büyüme paterni gösteren bir neoplazm olup, sıklıkla gençlerde görülmektedir. Fokal papiller yapı tanı için yeterli değildir. Papiller yapıların tümörün %50'sinden fazlasında görülmesi gerekir. Beyin invazyonu ve artmış mitoz genellikle eşlik eder [1, 46]. DSÖ-2021 sınıflamasında eski sınıflamadan farklı olarak papiller subtip derece 3 meningiom sınıfından çıkarılmıştır [9].

2.8.2. Derece 2 Meningiomlar

Meningiomların %15'ini oluşturan bu grup, derece 1 meningiomlara göre rekürrens ve tümöre bağlı mortalite oranında artışla karakterlidir. Atipik meningiomlar için tanısal kriterler; 10 büyük büyütme alanında (BBA) 4 veya 4'ten fazla mitoz sayılması, beyin invazyonu varlığı ya da selülarite artışı, patern kaybı, nükleol belirginliği, fokal/coğrafik nekroz varlığı ve küçük hücre komponenti kriterlerinden üç tanesinin bulunmasıdır. (Tablo 2).

Beyin invazyonu mevcut olan meningiomlar, DSÖ-2016 sınıflandırılmasından itibaren derece 2 olarak kabul edilen tümörlerdir. Beyin invazyonu, tümör hücrelerinin beyin parankimini düzensiz, dil benzeri uzantılar ile infiltre etmesi veya glial fibriler asit protein (GFAP) ile boyanan çevre beyin dokusunda meningotelyal hücre adalarının varlığı şeklinde tanımlanmaktadır [47]. Perivasküler Virchow-Robin boşlukları pia ihlal edilmediğinden beyin invazyonu olarak değerlendirilmez. DSÖ-2021 sınıflandırma sisteminde aşağıdaki kriterlerden ≥3 kriterin varlığı durumunda tümör, derece 2 meningiom olarak kabul edilir.

- Patern kaybı: Tümör hücrelerinin diffüz tabakalar şeklinde yapısal gelişim gösterdiği veya spesifik bir morfolojik alt tiple sınıflandırılamayan paternsiz gelişim izlenmesidir.

- Nekroz: Tümör hücre adalarının ortasında görülen fokal nekroz veya büyük (coğrafik, dejeneratif, infarkt benzeri) nekroz alanlarının izlenmesi durumudur. Nekroz değerlendirilirken operasyon öncesi embolizasyon ve radyoterapi öyküsü klinik olarak araştırılmalı.
- Makronükleol: Küçük büyütmede zorlanmadan seçilebilen nükleolusların varlığı
- Küçük hücre değişikliği: Tümör hücrelerinde meningiomlarda görmeyi beklediğimiz geniş eozinofilik sitoplazmanın görülmediği, artmış nükleus/sitoplazma oranına sahip kümelenme gösteren hücreler ile karakterizedir.
- Selülarite artışı: Hücresel yoğunluğun artmasıdır.

Bu kriterleri karşılayan atipik meningiomlara ek olarak, kordoid ve şeffaf hücreli histolojik alt tipler de DSÖ-2021 sınıflandırma sisteminde derece 2 olarak sınıflandırılmıştır [1, 9, 48, 49]

2.8.2.i. Kordoid Meningiomlar

Kordoid meningiom, kordoma benzeri bir morfolojiye sahip olup müsinöz bir zemin içinde kordonlar ve trabeküller oluşturan eozinofilik hücreler ile karakterize nadir bir varyanttır [50].

Tipik olarak lenfoplazmasiter bir infiltrasyon neoplazma eşlik eder [51]. Tipik olarak klivusta lokalizedir ve kemik invazyonu sık görülür. Çocuk ve gençlerde görülmesi, EMA pozitifliği, sitokeratin negatifliği ve fizaliferöz hücrelerin yokluğu ile kordomadan ayırt edilebilen bir meningiom alt tipidir.

2.8.2.ii. Şeffaf Hücreli Meningiomlar

Tüm meningiomların yaklaşık %0.2 - 0.8 sini oluşturan nadir bir alt tiptir. Yoğun stromal ve perivasküler hyalinizasyon zemininde dağılmış küçük yuvarlak

nükleuslu, geniş şeffaf sitoplazmalı poligonal hücreler ile karakterizedir [52]. Tümör hücrelerinin şeffaf sitoplazmaları PAS pozitifliği ve d-PAS negatifliği gösteren glikojen birikimi sonucudur [52, 53].

İmmünhistokimyasal olarak şeffaf hücreler EMA ve vimentin ile reaktivite göstermektedir. Şeffaf hücreli meningiomlar, klinik olarak daha agresif bir gidiş gösterirler ve bu nedenle derece 2 olarak sınıflandırılırlar [54, 55]. SMARCE1 geniş şeffaf hücreli meningiomlarda sıklıkla mutant olarak saptanır [56]. Şeffaf hücreli meningiomlarda nüks oranı yüksektir ve BOS ile yayılım sıktır.

2.8.3. Derece 3 Meningiomlar

Tüm meningiomların yaklaşık olarak %1–3'ünü oluştururlar [57]. Rekürrens oranı %50 – 94, 10 yıllık genel sağkalım oranı ise %59,6 civarındadır [58]. Derece 3 meningiomlarda TERT promotör mutasyonu, CDKN2A/B homozigot delesyonu, H3K27me3 immünohistokimyasal kaybı kötü prognostik faktörlerdendir [59].

Anaplastik meningiom tanısı verebilmek için DSÖ-2021 derecelendirme kriterlerine göre ≥12.5 mitoz/mm2 (≥20 mitoz/10 BBA) ve/veya malign histomorfolojinin (karsinom, sarkom veya melanom benzeri görünüm) görülmesi gereklidir (Tablo 2). Ayrıca TERT promotör mutasyonu ve/veya CDKN2A/2B homozigot delesyonu da son güncellemeyle birlikte derece 3 meningiomlara dahil edilmiştir [9, 60, 61].

Anaplastik meningiomların çoğu yaygın nekroz varlığı ve beyin invazyonu ile karakterizedir. Fokal meningotelyal girdap yapıları ve nükleer psödoinklüzyonlar meningotelyal kökeni belirlemek için faydalı olsa da bazı anaplastik meningiom olgularında hücresel atipinin artışı, pleomorfizm ve meningotelyal paternin seçilemeyişi nedeniyle meningotelyal köken immünhistokimyasal çalışmalarla ve genetik testlerle desteklenmelidir [9]. TERT promotör mutasyonu varlığı ve CDKN2A/B homozigot delesyonu anaplastik meningiomlarda artmış rekürrens oranı ve daha hızlı ilerleyen hastalık ile karakterlidir. Ayrıca H3p.K28M(K27 M) kaybı anaplastik meningiomların %10-20'sinde görülmekte ve daha düşük genel sağkalım oranı ile ilişkilidir.

2.9. Meningiom Tanısında Yardımcı İmmünhistokimyasal Yöntemler ve Ayırıcı Tanı

Meningiomlar tipik olarak EMA ve Vimentin eksprese ederler.. Ancak atipik ve anaplastik meningiomlarda bu boyanma daha az olabilir [1, 62]. EMA, meningiom teşhisini doğrulamak için en yaygın olarak uygulanan immünohistokimyasal belirteç olmasına rağmen, son çalışmalarda somatostatin reseptörü 2a'nın (SSTR2a) daha duyarlı bir tanı belirteci olduğu rapor edilmiştir ve rutin kullanıma girmiştir [62, 63].

Beyin invazyonu düşünülen olgularda GFAP antikoru ile beyin dokusunun belirginleşmesi ve tümörün bu glial dokuya dil şeklinde veya tümör adaları halinde invazyonlar yapması ile tanı netleştirilir.

Progesteron reseptörü (PR), eksprese edilen ana gonadal steroid reseptörüdür, ancak androjen ve östrojen reseptörleri de daha az oranda da olsa eksprese edilir. Bunlardan sadece PR'nin prognozla ilişkisi bulunmuş olup ekspresyon kaybının kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır [64, 65].

Meningiomların derecelendirilmesinde mitoz tek başına değerli bir parametre olduğundan MIB-1/Ki67 antikoru prognozun belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir [66]. Güncel yayınlarda mitoza spesifik bir belirteç olan fosfo-histon H3 (PHH3)'ün kullanımı mitoz sayımındaki patologlar arası varyasyonları azaltmak için önerilmiştir [67].

Meningiomlarda ayırıcı tanı sorunu yaşanan olgularda immünhistokimyasal olarak EMA, vimentin ve Claudin-1 ekspresyonu göstermesi meningiom lehinedir. Fibröz meningiomların ayırıcı tanısında yer alan schwannomaların S-100 pozitif, Claudin-1 negatif oldukları bilinmektedir. Soliter fibröz tümör (hemanjioperisitom) ile ayırıcı tanıda CD34, CD99 ve bcl2 pozitifliği meningiomdan uzaklaştıran belirteçlerdir. CK18 dışında diğer CK'lerin pozitifliği meningiomlarda beklenen bir özellik olmadığından karsinom ayrımında kullanılabilir. Ancak sekretuar meningiomlar CEA ve CK pozitifliği göstermektedir. Malign melanom ayrımında ise S-100, HMB45 ve Melan-A uygulanması faydalıdır [9].

2.10. Meningiomlarda Prognoz ve Tedavi Yöntemleri

Meningiomlarda prognozu belirleyen en önemli klinik parametreler yaş, cinsiyet ve cerrahi rezeksiyonun derecesi iken morfolojik olarak ise DSÖ derecelendirmesidir [1, 32]. Genç yaş, erkek hasta ve subtotal cerrahi eksizyonda rekürrens oranı yüksektir. Malign olmayan meningiomlar için tahmini 10 yıllık %81,4, malign olanlar için ise %57,1'dir [32]. Derece 2 ve 3 tümörler için 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %53 ve %0'dır. Rekürrens oranı derece 2 meningiomlar için yaklaşık %50, derece 3 için ise %90'dır [32].

Prognoz üzerinde önemli etkisi olduğu belirtilen proliferasyon belirleyiciler Ki-67/MİB1, PCNA ve DNA Topoizomeraz-II'dir [9]. Birçok merkezde Ki-67 proliferasyon indeksi rutin pratikte kullanılmakla birlikte, kabul edilmiş bir eşik değer yoktur. Meningiom derecesi arttıkça Ki-67 proliferasyon indeksinin de anlamlı bir artış gösterdiği belirtilmektedir. DSÖ-2016 sınıflamasına göre Ki67 indeksinin %4'ün üzerinde olması derece 2, %20'nin üzerinde olması derece 3 lehine yorumlanmıştır. DSÖ-2021 sınıflamasında ise %4'ün üzerinde Ki67 indeksinin agresif biyolojik davranış ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [9].

PHH3 tümör hücrelerinde mitotik aktiviteyi tanımlayan mitotik figürleri saymak için kullanılan bir belirteçtir Bir çalışma, mitoz işaretleyicisi PHH3 için boyanmanın meningiomları, 1000 tümör hücresi başına 0-2, 3-4, ⩾5 sayıda mitoz ile tanımlanan üç risk grubuna ayırabildiğini, ancak boyanmayı ve yorumlamayı etkileyen laboratuvarlar arası farklılıkların bu bulguların eşik değer olarak kullanılmasını sınırladığını bildirmektedir [68].

Semptomatik veya asemptomatik, yeni tanı tüm meningiomların klasik olarak birinci basamak tedavisi nörolojik korumayla birlikte gerçekleştirilen maksimal tümör rezeksiyonunu içeren cerrahidir. Meningiomlar için ilk sıra cerrahiyi diğer tedavilerle karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır [56]. Tümörün konumuna ve çevre yapılar ile ilişkisine ek olarak beyin parankim invazyonuna da bağlı olarak gross total tümör rezeksiyonu (GTR) her zaman mümkün olmayabilir [69]. Subtotal rezeksiyon (STR), rekürrens için en önemli risk faktörlerindendir. STR yapılan derece 1 vakalarda, gözlem bir seçenek olarak tercih edilebilir. Rezidüde progresyon varlığında ise, ikinci seri cerrahi veya radyoterapi seçenekleri gündeme

gelebilir. STR uygulanmış olan derece 2 tümörlerde adjuvan radyoterapi rutin olarak rekürrens ihtimalini azaltmak amacıyla uygulanırken, total rezeke edilmiş derece 2 tümörlerde adjuvan radyoterapi ve gözlem seçeneklerini inceleyen randomize çalışmanın 2027 yılında tamamlanması öngörülmektedir [NCT03180268]. Derece 3 tümöre sahip olan hastalarda ise, rezeksiyon derecesinden bağımsız olarak rekürrens ve mortalite riskini azaltmak için adjuvan radyoterapi uygulanmaktadır [6, 70].

Meningiomların tedavisinde rutinde kullanılan bir sistemik tedavi olmamasına karşın meningiomların taşıdığı genetik değişikliklere ilişkin artan bilgi, yeni tedavi stratejilerinin denenmesini mümkün kılmaktadır. Meningiomların multidisipliner tedavi yönetimini iyileştirmek için radyoterapi ve/veya sistemik tedavilerle ilgili çeşitli klinik araştırmalar devam etmektedir [32].

2.11. Nestin ve CD133'ün Meningiomlardaki Önemi

Nestin MSS gelişiminde rol oynamasının yanı sıra, MSS tümörlerinde de eksprese edilen, altıncı sınıf bir ara filament proteinidir. Nestin, subventriküler bölgenin kök hücrelerinde ve normal beynin koroid pleksusunda daha düşük derecede eksprese edilir. Malign MSS tümörlerinde Nestin için bol miktarda immünopozitiflik rapor edilmiştir [71]. Literatürde meningiomlar için Nestin ekspresyonu düzeyinin, tümör derecesi ve klinik prognoza yönelik etkisinin incelendiği çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Her ne kadar veriler oldukça sınırlı ve çalışma gruplarının sayıları az olsa da, atipik ve anaplastik meningiomların, derece 1 meningiomlara kıyasla daha yüksek Nestin ekspresyonuna sahip olduğunu gösteren çalışmalar literatürde bildirilmektedir [72].

CD133, tümör kök hücreleri için son yıllarda tanımlanan bir belirteçtir ve aynı zamanda birden fazla tümör kök hücresinde de eksprese edilebilir [73]. Bir yüzey molekül belirteci olarak, meningiomlarda tümör kök hücresinin varlığını ayırmak ve tanımlamak için günümüzde kullanılmaktadır. Hücre yüzeyi proteini CD133'ün, birincil insan gliomalarındaki tümör kök hücrelerin yanı sıra lösemi, akciğer kanseri ve laringeal karsinom gibi çeşitli histogenezdeki diğer malignitelerdeki tümör kök hücreleri için de spesifik bir tanımlama belirteci olduğu çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür [74].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı'nca; makam oluru ile 13 Kasım 2015 tarihinde yürürlüğe konulan İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Kılavuzu'na ve Uluslararası Helsinki Bildirgesine uygun olacak şekilde gerçekleştirilmiş ve ek olarak Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nca 1390 başvuru dosya numarası ile 11.10.2023 tarihinde onaylanmıştır.

Çalışmamıza; 01.01.2010 ile 31.12.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğinde patolojik preparatları incelenerek intrakranial meningiom tanısı konulmuş olan tüm hastalar dahil edilmiştir.

Ekstrakranial meningiom tanısı konulan, lam ve bloklarına ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların patoloji preparatları bölümümüzdeki patoloji arşivinden; yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, cerrahi rezeksiyon derecesi gibi klinik veriler ise hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

Meningiom tanısı alan tüm hastaların patoloji raporları geriye dönük olarak taranmıştır. Olgulara ait hematoksilen & eozin (H&E) boyalı lamlar, tanı sırasında kullanılan immünohistokimyasal boyalı lamlar ve tümörlere ait yeterli doku içeren parafin bloklar patoloji laboratuarı arşivinden çıkarılmıştır.

Olgulara ait lamlar Olympus BX51 ışık mikroskopu ile tekrar değerlendirilmiş ve tümörü en iyi yansıtan ve immnünhistokimyasal çalışma için en uygun parafin bloklar seçilmiştir. Seçilen bloklarda işaretlenen alanlara makroarray yöntemi uygulanmıştır (Resim 1).

Resim 1. Makroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin blok ve H&E preperat



Çalışmamızda 183 meningiom tanılı hastaya ait lezyondan ibaret dokuyu içerecek şekilde makroarray yapılarak bu dokulardan toplam 43 adet parafin blok hazırlandı. Makroarray için olgular arşiv bloklarından çıkarılarak kullanılacak alan işaretlendi ve bu işaretli alan dermatoloji polikliniğinde deri biyopsi almak için kullanılan 6 mm çapta "Paramount sterile dermal biopsy punch" aleti ile örneklendi. Çıkarılan dokuların parafini eritildikten sonra yeni bloklara 4 veya 5 adet makroarray dokusu konularak yeniden parafine gömüldü. Bu sayede 183 olgu 43 parafin bloğa sığdırılarak antikor, sarf malzemesi, iş gücü ve zamandan tasarruf edildi.

3.2. Olguların Histopatolojik Değerlendirilmesi

Çalışmamızda bakılan parametreler içerisinde yer alan ve meningiomların histopatolojik derecelendirilmesinde kullanılan parametrelerin çoğu bu hastalık grubu için rutin olarak bakılmaktadır. Ancak DSÖ-2021 sınıflama sisteminde meningiomların histolojik derecelendirilmesinde bir takım güncellemeler yapıldığından, çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm olguların patolojik preparatlarına ait H&E kesitler ve mevcut patoloji raporuna göre meningiom tanısı alan tüm olgular

DSÖ-2021 sınıflamasına göre yeniden değerlendirilmiştir [9]. Olguların tümör tipi, tümör derecesi, beyin invazyonu, mitoz sayısı, nekroz, makronükleol, küçük hücre değişimi, sellülerite artışı, kemik invazyonu gibi histopatolojik özellikleri incelenmiştir (Resim 2-17 H&E kesitler).

3.3. Olguların İmmünhistokimyasal Değerlendirmesi

Mikroskopik değerlendirme için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 oküler içeren Olympus BX51 ışık mikroskopu kullanılmıştır.

Olguların tamamına makroarray yöntemi ile hazırlanan parafin bloklardan pozitif yüklü lamlara 3 μm kalınlığında kesitler alınmıştır. Bu kesitlere PR (Resim 18), Ki-67 (Resim 19), Nestin ve CD133 immünhistokimyasal boyaları uygulanmıştır.

Ventana Benchmark Ultra kapalı sistem cihazında; Sigma-Aldrich Company Cell Marque Nestin (10C2) fare monoklonal antikoru 1:50 dilüsyonda ve Affinity Biosciences CD133 Ab-AF5120 tavşan poliklonal antikoru 1:100 dilüsyonda boyandı.

Nestin ve CD133 immünhistokimyasal boyanma oranlarının değerlendirilmesinde literatürde farklı skorlama sistemleri mevcuttur. Çalışmamızdaki olguların boyanma oranlarının değerlendirilebilmesi için literatürdeki verilere ve çalışmaya dahil edilen olguların boyanma paternlerine bakılarak yeni bir skorlama sistemi geliştirildi [75-77]. Nestin immünhistokimyasal boyası için böbrek ve glioblastom dokuları (Resim 20-21); CD133 için de tonsil ve glioblastom dokuları (Resim 27-28) kontrol dokusu olarak kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan Nestin ve CD 133 skorlama sistemleri sırasıyla Tablo 3 ve Tablo 4'te özetlenmiştir. Çalışma grubunda Nestin ve CD133 immünhistokimyasal skorları gruplandığında skor 0-1 grup negatif, skor 2-4 grup pozitif olarak kabul edildi (Resim 22-26 ve Resim 29-33).

Tablo 3. Nestin immünhistokimyasal boyanma skorlaması

Skor	Boyanma paterni
0	Boyanma izlenmedi
1	İzole endotel boyanması ± tümör hücrelerinin ≤%1'inde sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma
2	Tümör hücrelerinin %1-5'inde sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma
3	Tümör hücrelerinin %5-30'unda sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma
4	Tümör hücrelerinin >%30'unda sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma

Tablo 4. CD133 immünhistokimyasal boyanma skorlaması

Skor	Boyanma paterni
0	Boyanma izlenmedi
1	Tümör hücrelerinin <%1'inde boyanma ± zemin boyanması
2	Tümör hücrelerinin %1-10'unda sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma ± nükleer boyanma
3	Tümör hücrelerinin %10-30'unda sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma ± nükleer boyanma
4	Tümör hücrelerinin >%30'unda sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma ± nükleer boyanma

3.4.İstatistiksel Analizler

Verilerin tüm istatistiksel analizleri için Statistical Package for the Social Sciences version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, numerik ölçümler ise ortanca ve aralık olarak belirtilmiştir. Sayısal değişkenlerin, farklı gruplar arasındaki dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının incelenmesi için, verilerin normal dağılım özelliklerine uyup uymamasına göre Kruskal-Wallis veya Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin farklı gruplar arasındaki dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının incelenmesi için, verilerin nominal, dikotomize veya ordinal

olmalarına göre Ki-kare, veya Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Ortanca takip süresi ve genel sağkalım oranı, tanı tarihinden itibaren son kontrol veya ölüm tarihine kadar geçen süre baz alınarak hesaplanmıştır. Hastaların takip ve genel sağkalım süreleri, tanı tarihinden itibaren hayatta olanların son kontrol tarihine, ölenlerin ise ölüm tarihlerine kadar geçen süreler baz alınarak hesaplanmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi, tek değişkenli analizlerde olası prognostik faktörlerin değerlendirilmesi için ise log-rank testi kullanılmıştır. Tek değişkenli analizleri takiben sağkalım sonuçlarına önemli katkı sağlayan ($p < 0,10$) potansiyel olarak anlamlı ortak değişkenler, son çok değişkenli analiz modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli analiz için Cox-proportional hazard modeli kullanılmıştır. %95 güven aralığına (GA) sahip hazard oranları rapor edilmiştir. Tüm sonuçlarda $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

İntrakraniyal meningiom tanısı konulan 183 eksizyon materyali değerlendirildi. Meningiom tanılı en küçük hasta yaşı 19 iken en büyük hasta yaşı ise 85 olmakla birlikte tüm grubun yaş ortalaması 54 yıl olarak saptandı. Hastaların %31'i erkek, %69'u ise kadın olduğu izlendi. Radyolojik inceleme sonuçlarına göre tümör boyutu ortalama 43 mm'dir (aralık 15-120 mm). Hastaların %83'ünde tümör konveksite yerleşimliyken, %17'sinde parasagittal yerleşim göstermektedir. Tüm hastalarda ilk tedavi yöntemi olarak %75'inde GTR, %25'inde ise STR olmak üzere cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır.

4.2 Histopatolojik Bulgular

Patoloji preparatları güncel sınıflama sistemine göre yeniden değerlendirilen hastalarda DSÖ-2021 derece 1, 2 ve 3 tümör oranları sırasıyla %68 (n=125), %30 (n=55) ve %2 (n=3)'dir. En sık gözlenen histolojik tümör tipleri sırasıyla transizyonel (%46), meningotelyal (%25) ve fibröz (%13) tiptir. Hastaların klinikopatolojik bulguları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Olgularda ortalama 10 BBA'daki mitoz sayısı 4 mitoz (aralık, 1-40 mitoz) olarak izlendi. Vakaların %19'unda (n=35) coğrafik veya fokal nekroz alanları izlenmiştir. Olguların %14 (n=26)'ünde beyin invazyonu, %4 (n=7)'ünde ise kemik invazyonu izlendi.

Tablo 5. Hastaların klinikopatolojik özellikleri

KARAKTERİSTİK	DEĞER (sayı/yüzde)
Yaş (ortanca)	54 yıl (aralık, 19-85 yıl)
Cinsiyet	
Erkek	57 (%31)
Kadın	126 (%69)
Preoperatif tümör boyutu (ortanca)	43 mm (aralık, 15-120 mm)
Rezeksiyon tipi	
GTR	138 (%75)
STR	45 (%25)
Yerleşim yeri	
Konveksite	152 (%83)
Parasagittal	31 (%17)
DSÖ-2021 tümör derecesi	
Derece 1	125 (%68)
Derece 2	55 (%30)
Derece 3	3 (%2)
Histolojik Tümör Tipi	
Transizyonel	86 (%46)
Meningotelyal	46 (%25)
Fibröz	24 (%13)
Anjiomatöz	7 (%4)
Şeffaf Hücreli	7 (%4)
Psammomatöz	5 (%3)
Anaplastik	3 (%2)
Mikrokistik	3 (%2)
Sekretuar	2 (%1)
Mitoz (ortalama)/10 BBA	4 (aralık, 1-40)
Nekroz	
Var	34 (%19)
Yok	149 (%81)
Beyin invazyonu	
Var	25 (%14)
Yok	158 (%86)

BBA: büyük büyütme alanı, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, GTR: gross total rezeksiyon, STR: subtotal rezeksiyon

4.3 İmmünhistokimyasal Bulgular

Hastaların patoloji preparatlarındaki Nestin ve CD133 immünhistokimyasal boyanma oranlarına göre belirlenen boyanma skorları değerlendirildiğinde, %51 (n=94) hastada Nestin pozitifliği, %49 (n=89) hastada ise CD133 pozitifliği saptanmıştır.

Hastaların tümörlerindeki ortanca Ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesi ve PR ekspresyon yüzdesi sırasıyla %4 (aralık, %1-35) ve %30'dur (aralık, %0-100). Tüm immünhistokimyasal özellikler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Olguların immünhistokimyasal özellikleri

KARAKTERİSTİK	DEĞER (sayı/yüzde)
Ki-67 (ortalama)	%4 (aralık, %1-35)
PR (ortanca)	%30 (aralık, %0-100)
Nestin skoru	
0	14 (%7)
1	75 (%41)
2	54 (%30)
3	37 (%20)
4	3 (%2)
CD133 skoru	
0	35 (%19)
1	59 (%32)
2	45 (%25)
3	29 (%16)
4	15 (%8)

PR: Progesteron reseptörü

4.3.1. Nestin Boyanma Skorunun Diğer Klinikopatolojik Özellikler ile İlişkisi

Nestin ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı Tablo 7'de özetlenmiştir. Nestin ekspresyonu ile tümör derecesi, mitoz, beyin invazyonu varlığı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Tümör derecesi 2-3 olanlarda Nestin ekspresyonu skoru anlamlı oranda izlendi **(p<0.001).** Nestin ekspresyonu ile yüksek mitotik aktivite (≥4/10 BBA) ve yüksek Ki67 proliferasyon indeksi(>%4) arasında

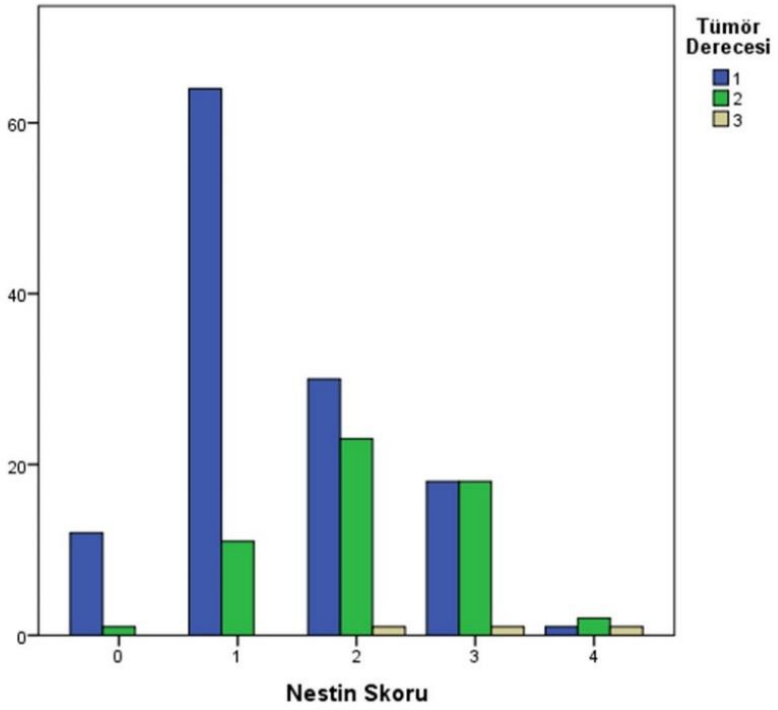
istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı **(p<0.001).** Ayrıca Nestin ekspresyonu ile CD133 ekspresyonu arasında anlamlı fark izlendi **(p<0.001).** (Grafik 1-4)

Tablo 7. Nestin ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı

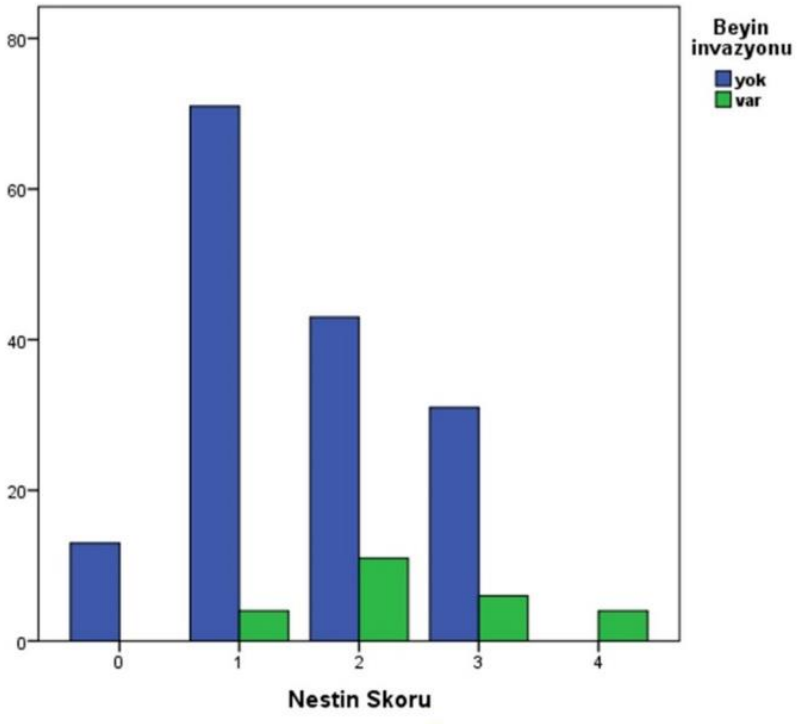
KARAKTERİSTİK	NESTİN NEGATİF (n=89)	NESTİN POZİTİF (n=94)	p
Cinsiyet			0.12
Erkek (n=57)	23	34	
Kadın (n=126)	66	60	
Yaş			0.314
≤54 yıl (n=92)	47	45	
>54 yıl (n=91)	42	49	
Tümör Derecesi			**<0.001**
1 (n=125)	76	49	
2-3 (n=58)	13	45	
Nekroz			0.08
Var (n=34)	12	22	
Yok (n=149)	77	72	
Beyin invazyonu			**0.002**
Var (n=25)	5	20	
Yok (n=158)	84	74	
Kemik invazyonu			0.646
Var (n=7)	4	3	
Yok (n=176)	85	91	
Cerrahi tipi			0.09
STR (n=45)	17	28	
GTR (n=138)	72	66	
PR (%)			0.1
≤30 (n=95)	52	43	
>30 (n=88)	37	51	
Ki-67 (%)			**<0.001**
≤4 (n=124)	74	50	
>4 (n=59)	15	44	
Mitoz/10 BBA			**<0.001**
<4 (n=144)	81	63	
≥4 (n=39)	8	31	
CD133 skoru			**<0.001**
Negatif(skor 0-1) (n=94)	68	26	
Pozitif(skor 2-4) (n=89)	21	68	

BBA: büyük büyütme alanı, GTR: gross total rezeksiyon, STR: subtotal rezeksiyon, PR: Progesteron reseptörü

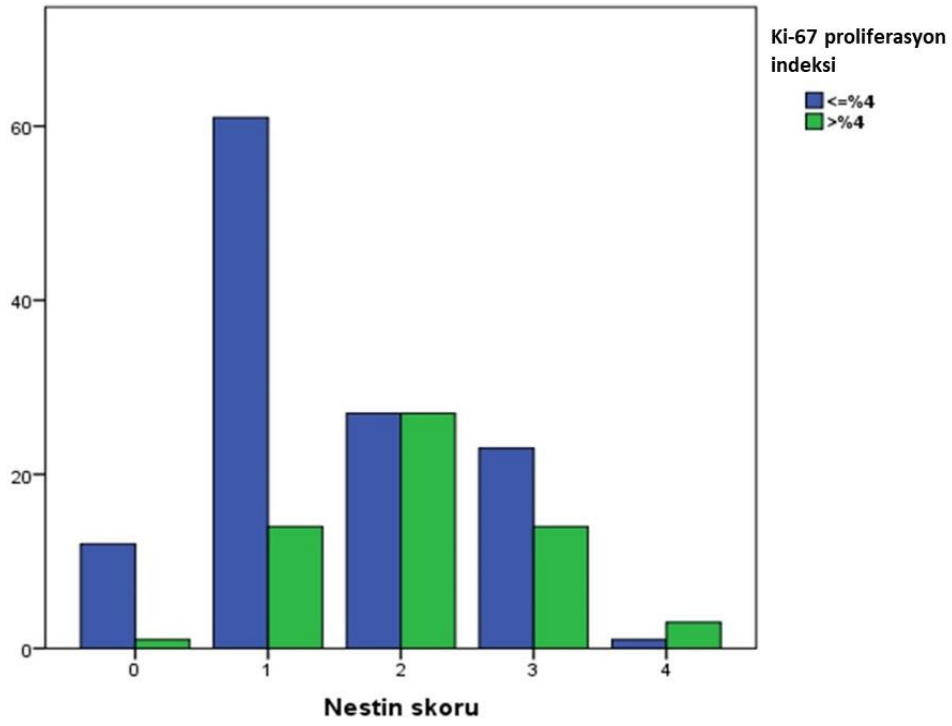
Grafik 1. Nestin boyanma skorunun tümör derecesi ile ilişkisi



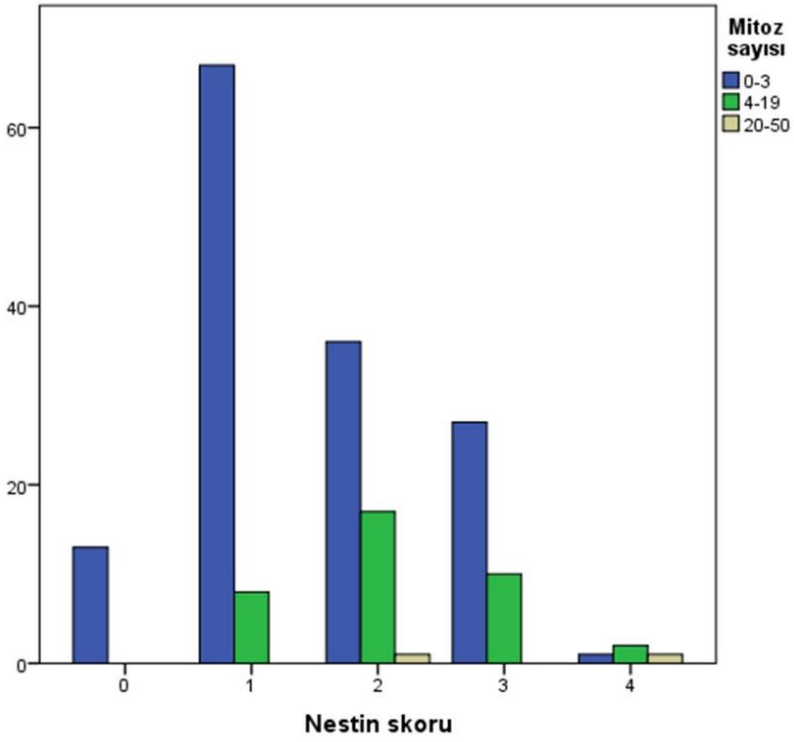
Grafik 2. Nestin boyanma skorunun beyin invazyonu varlığı ile ilişkisi



Grafik 3. Nestin boyanma skorunun Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkisi



Grafik 4. Nestin boyanma skorunun mitoz sayısı ile ilişkisi



4.3.2. CD133 Boyanma Skorunun Diğer Klinikopatolojik Özellikler ile İlişkisi

Olguların CD133 skorlarına göre karakteristik özelliklerinin dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

CD133 skorlaması sonrasında pozitif boyanma elde edilen olguların cinsiyet dağılımları, erkek hastalar lehine olmak üzere istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazla saptandı (Grafik 5).

CD133 ekspresyonu ile tümörlerin yüksek dereceli olma eğilimi **(p<0.001)** (Grafik 6), nekroz içerme oranı **(p<0.001)** (Grafik 7), beyin invazyonu varlığı **(p<0.001)** (Grafik 8), Ki-67 proliferasyon indeksinin >%4 olma eğilimi **(p<0.001)** (Grafik 9), mitoz ≥4/10 BBA olma eğilimi **(p<0.001)** (Grafik 10), istatistiksel anlamlı olacak şekilde CD133 negatif boyanma elde edilen olgulara kıyasla daha yüksek olarak saptandı.

Ek olarak, CD133 pozitif olguların cerrahi rezeksiyon tipi, istatistiksel anlamlı olacak şekilde, CD133 negatif olgulara kıyasla daha fazla STR olma eğilimde olduğu izlendi **(p<0.001)** (Grafik 11).

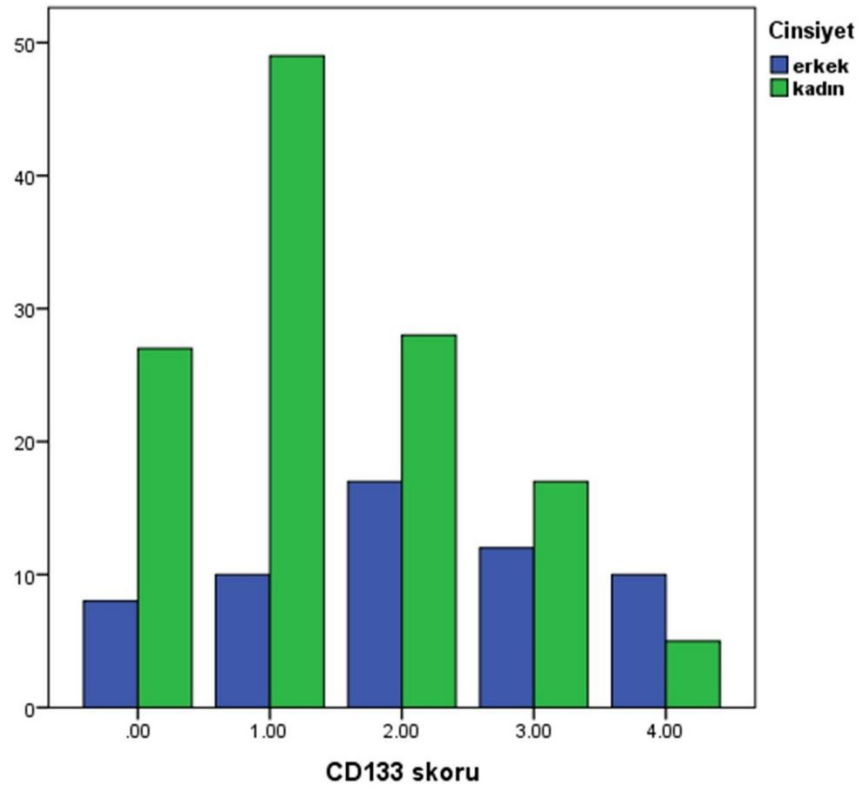
Çalışma protokolümüzde incelemeye tabi tuttuğumuz bir diğer parametre olan Nestin pozitifliğinin, CD133 pozitifliği ile istatistiksel anlamlı olacak şekilde korelasyon gösterdiği saptandı **(p<0.001).** Nestin ve CD133 skorlarının birbirleri ile ilişkisi Grafik 12'de sunulmuştur.

Tablo 8. CD133 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı

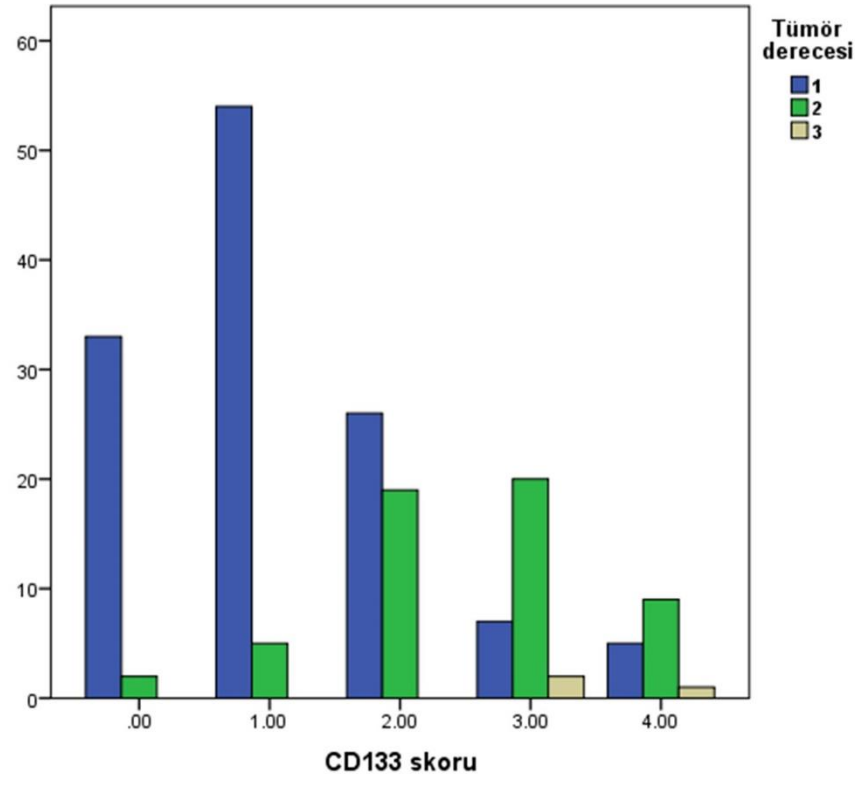
KARAKTERİSTİK	CD133 NEGATİF (n=94)	CD133 POZİTİF (n=89)	p
Cinsiyet			**<0.001**
Erkek (n=57)	18	39	
Kadın (n=126)	76	50	
Yaş			0.414
≤54 yıl (n=92)	50	42	
>54 yıl (n=91)	44	47	
Tümör Derecesi			**<0.001**
1 (n=125)	87	38	
2-3 (n=58)	7	51	
Nekroz			**<0.001**
Var (n=34)	8	26	
Yok (n=149)	86	63	
Beyin invazyonu			**<0.001**
Var (n=25)	4	21	
Yok (n=158)	90	68	
Kemik invazyonu			0.279
Var (n=7)	5	2	
Yok (n=176)	89	87	
Cerrahi tipi			**<0.001**
STR (n=45)	10	35	
GTR (n=138)	84	54	
PR (%)			0.126
≤30 (n=95)	55	40	
>30 (n=88)	39	49	
Ki-67 (%)			**<0.001**
≤4 (n=124)	80	44	
>4 (n=59)	14	55	
Mitoz /10 BBA			**<0.001**
<4 (n=144)	90	54	
≥4 (n=39)	4	35	
Nestin skoru			**<0.001**
Negatif(skor 0-1) (n=89)	68	21	
Pozitif(skor 2-4) (n=94)	26	68	

BBA: büyük büyütme alanı, GTR: gross total rezeksiyon, STR: subtotal rezeksiyon, PR: Progesteron reseptörü

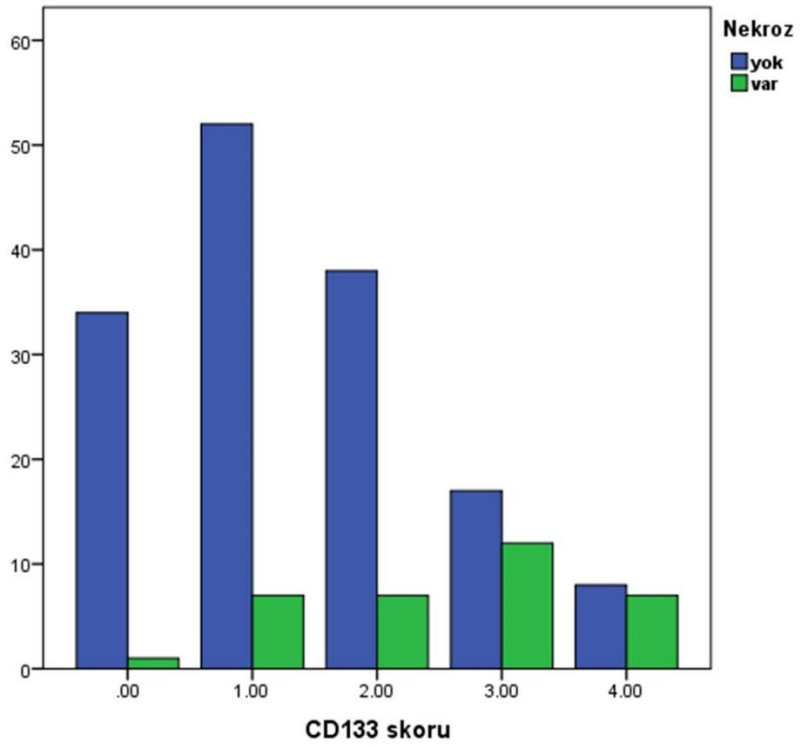
Grafik 5. CD133 boyanma skoru ile hastaların cinsiyetlerinin ilişkisi



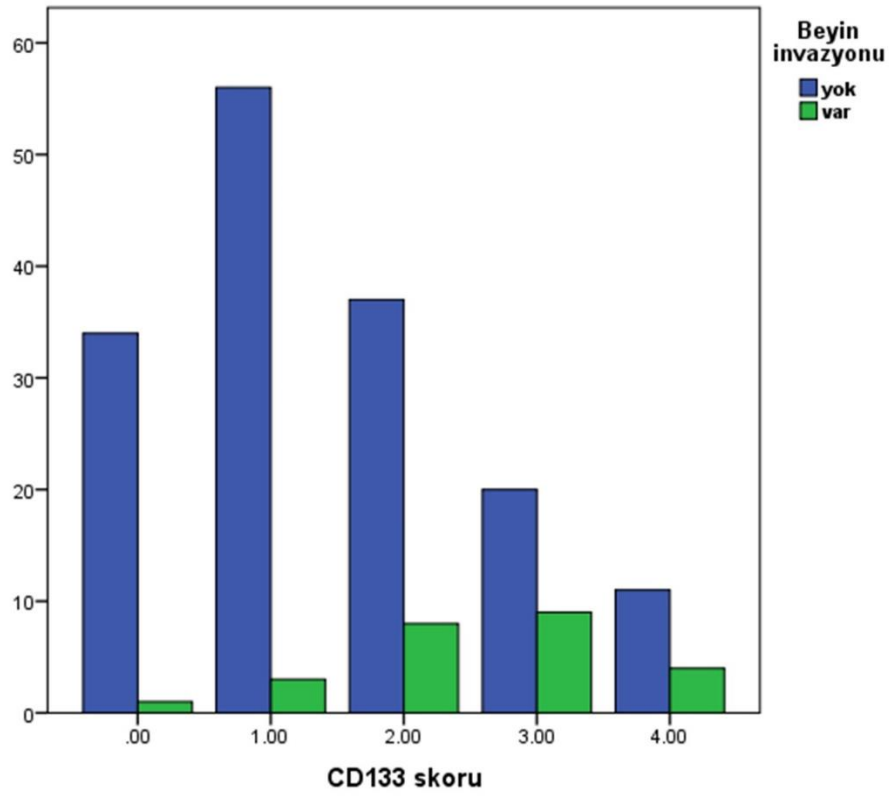
Grafik 6. CD133 boyanma skorunun tümör derecesi ile ilişkisi



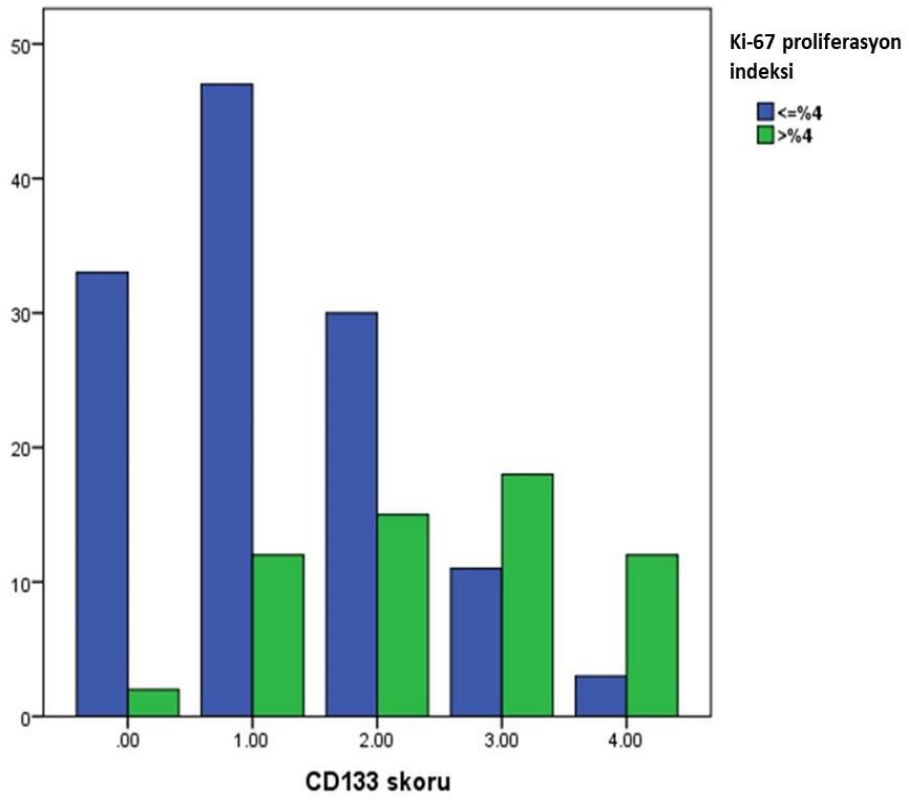
Grafik 7. CD133 boyanma skorunun tümör dokusundaki nekroz varlığı ile ilişkisi



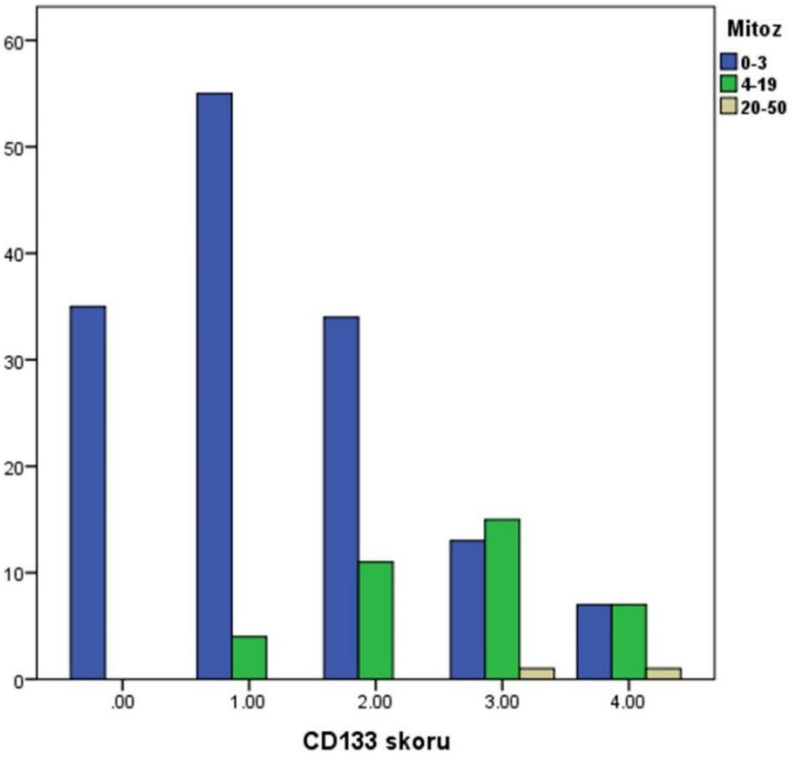
Grafik 8. CD133 boyanma skorunun beyin invazyonu varlığı ile ilişkisi



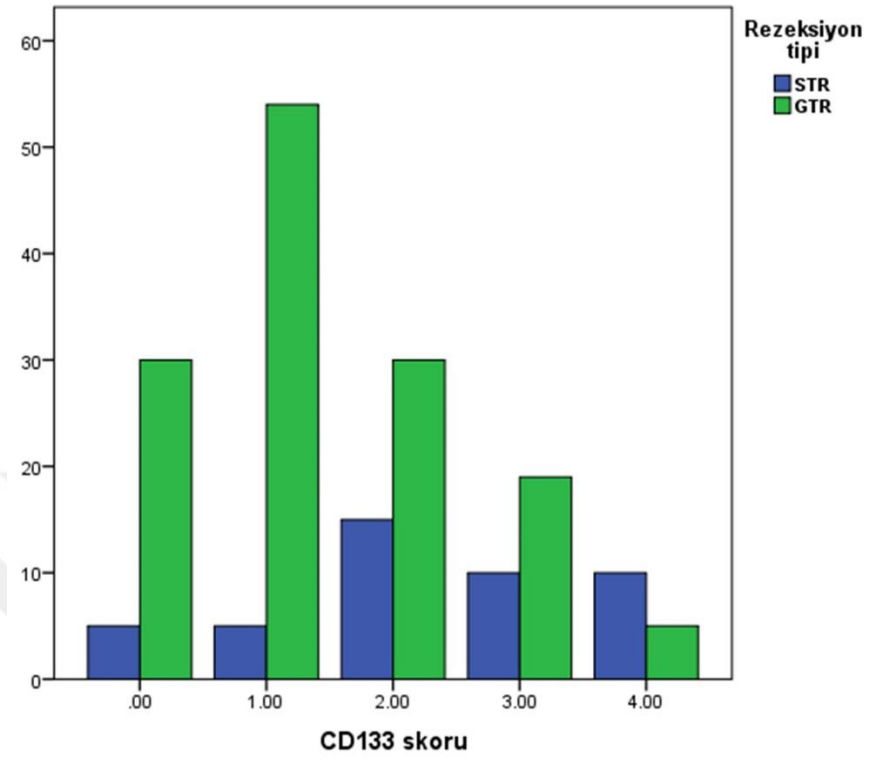
Grafik 9. CD133 boyanma skorunun Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkisi



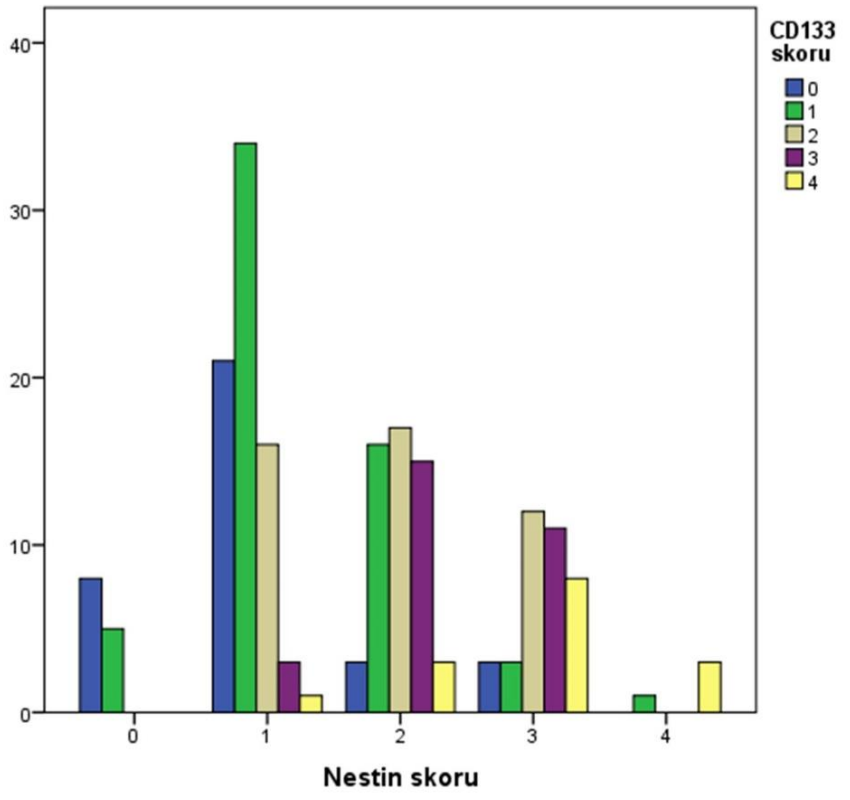
Grafik 10. CD133 boyanma skorunun tümör hücrelerindeki mitoz sayısı ile ilişkisi



Grafik 11. CD133 boyanma skorunun cerrahi rezeksiyon tipi ile ilişkisi



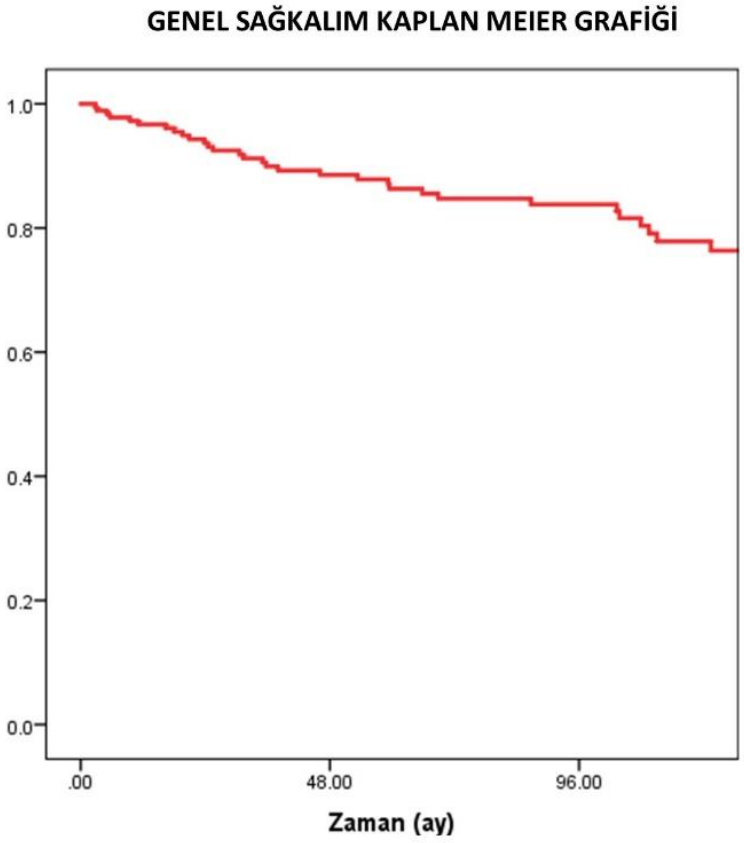
Grafik 12. CD133 ve Nestin boyanma skorlarının birbirleri ile ilişkisi



4.4. Genel Mortalite Sonuçları

Hastaların ortalama takip süresi 86 ay (aralık, 3-185 ay)'dır. Ortalama takip süresi sonuçlarına göre hastaların %82'si (n=150) hayatta iken, %18'i (n=33) yaşamını yitirmiştir. Hastaların 3, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %90, %86 ve %78 olarak hesaplanmıştır. Tüm gruptaki genel sağkalım oranlarını gösteren Kaplan-Meier grafiği Grafik 13'te gösterilmiştir.

Grafik 13. Genel sağkalım için Kaplan-Meier Grafiği



4.5. Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Prognostik Faktörler

Genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek değişkenlerin incelendiği tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre yaşı ≤54 yıl olan olguların 5 yıllık genel sağkalım oranı, >54 yıl olan olgulara kıyasla istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek (%91 vs. %81, **p=0.04**) olarak saptanmıştır (Grafik 14A).

Cerrahi rezeksiyon tipi olarak GTR uygulanan olguların 5 yıllık genel sağkalım oranı, STR uygulanan olgulara kıyasla istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek (%85 vs. %75, **p=0.02**) olarak saptanmıştır (Grafik 14B).

Patolojik değerlendirme ölçütlerinin prognostik önemi incelendiğinde ise derece 1 tümörü olan olgularda derece 2-3 tümörü olan olgulara kıyasla (%92 vs. %73, **p<0.001**), mitoz <4/10 BBA olan olgularda mitoz ≥4/10 BBA olan olgulara kıyasla (%91 vs. %68, **p<0.001**), tümörde nekrotik komponent bulunmayan olgularda coğrafik veya fokal nekrozu bulunan olgulara kıyasla (%92 vs. %58, **p<0.001**) ve beyin invazyonu bulunmayan olgularda, beyin invazyonu mevcut olan olgulara kıyasla (%90 vs. %63, **p<0.001**) 5 yıllık genel sağkalım oranları istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır.

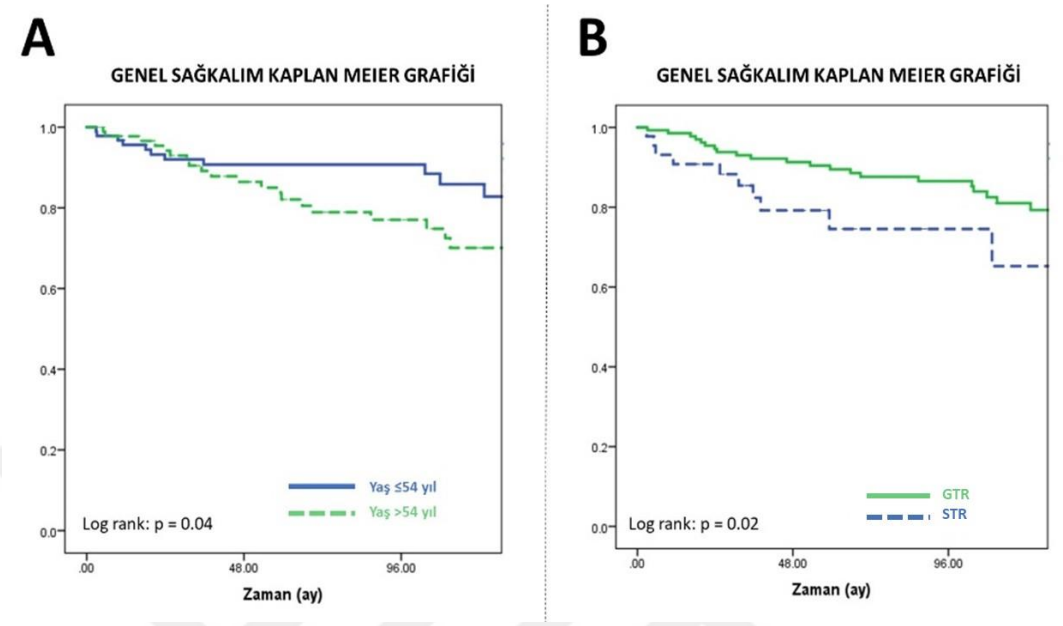
Nestin ve CD133 skorlarına göre hastalar değerlendirildiğinde, 5 yıllık genel sağkalım oranı Nestin negatif ve pozitif olgular arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermezken (%90 vs. %83, p=0.285), CD133 negatif olgularda, pozitif boyanan olgulara kıyasla (%95 vs. %78, **p=0.03**) istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır (Grafik 15).

Tablo 9. Genel Sağkalım Oranı Üzerinde Etkili Olabilecek Parametrelerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

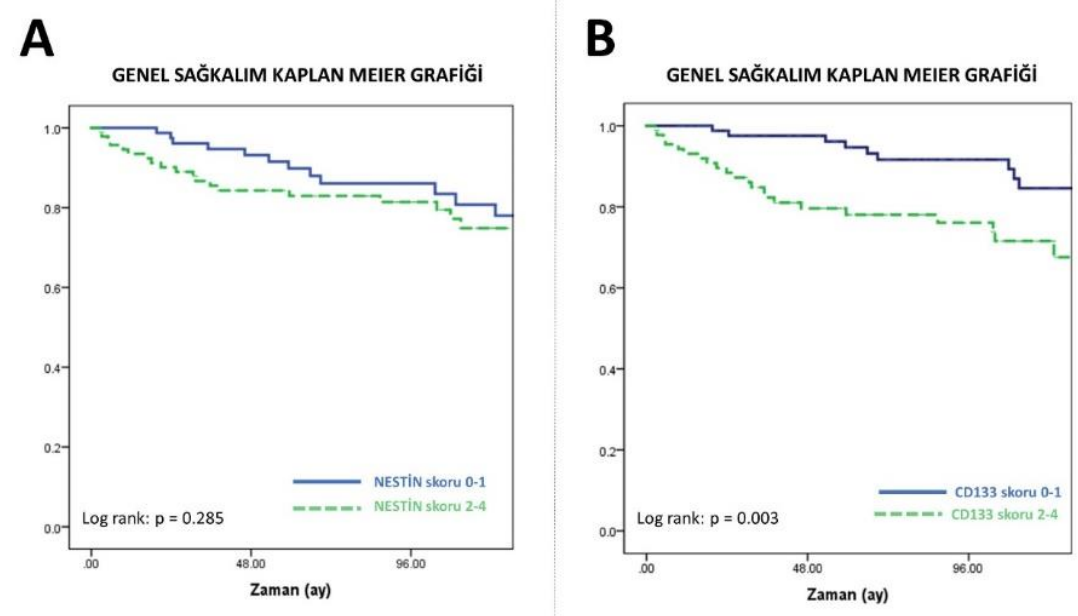
DEĞİŞKEN	5y- GS (%)	p
Yaş		**0.04**
≤54 yıl (n=92)	%91	
>54 yıl (n=91)	%82	
Cinsiyet		0.268
Kadın (n=126)	%90	
Erkek (n=57)	%78	
Preoperatif Tümör Boyutu		0.346
<41 mm (n=85)	%88	
≥41 mm (n=98)	%87	
Rezeksiyon derecesi		**0.02**
GTR (n=138)	%85	
STR (n=45)	%75	
Yerleşim yeri		0.134
Konveksite (n=152)	%86	
Parasagittal (n=31)	%89	
DSÖ Tümör Derecesi		**<0.001**
1 (n=125)	%92	
2-3 (n=58)	%73	
Mitoz /10 BBA		**<0.001**
<4 (n=144)	%91	
≥4 (n=39)	%68	
Nekroz		**<0.001**
Yok (n=149)	%92	
Var (n=34)	%58	
Nestin skoru		0.285
Negatif (skor 0-1) (n=89)	%90	
Pozitif (skor 2-4) (n=94)	%83	
CD133 skoru		**0.003**
Negatif (skor 0-1) (n=94)	%95	
Pozitif (skor 2-4) (n=89)	%78	
PR yüzdesi		0.182
>%30 (n=88)	%90	
≤%30 (n=95)	%83	
Ki-67 proliferasyon indeksi		0.07
<%4 (n=124)	%90	
≥%4 (n=59)	%77	
Beyin invazyonu		**<0.001**
Yok (n=158)	%90	
Var (n=25)	%63	
Kemik invazyonu		0.219
Var (n=7)	%96	
Yok (n=176)	%86	

BBA: büyük büyütme alanı, GS: genel sağkalım, GTR: gross total rezeksiyon, STR: subtotal rezeksiyon, PR: Progesteron reseptörü

Grafik 14. Hastaların yaş (A) ve cerrahi rezeksiyon tipine (B) göre genel sağkalım oranlarını ifade eden Kaplan-Meier grafiği



Grafik 15. Hastaların Nestin (A) ve CD133 (B) boyanma skorlarına göre genel sağkalım oranlarını ifade eden Kaplan-Meier grafikleri



Çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 10'da özetlenmiştir. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre, DSÖ-2021 derece 1 tümör olması (HR: 1.4, %95 GA: 0.2-4, **p=0.042**), tümörün coğrafik veya fokal nekroz içermemesi (HR: 1.2, %95 GA: 0.1-0.7, **p=0.007**) ve tümörün immünhistokimyasal olarak CD133 boyanma skorunun negatif olması (HR: 1.4, %95 GA: 0.1-0.9, **p=0.043**) genel sağkalım için bağımsız pozitif prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

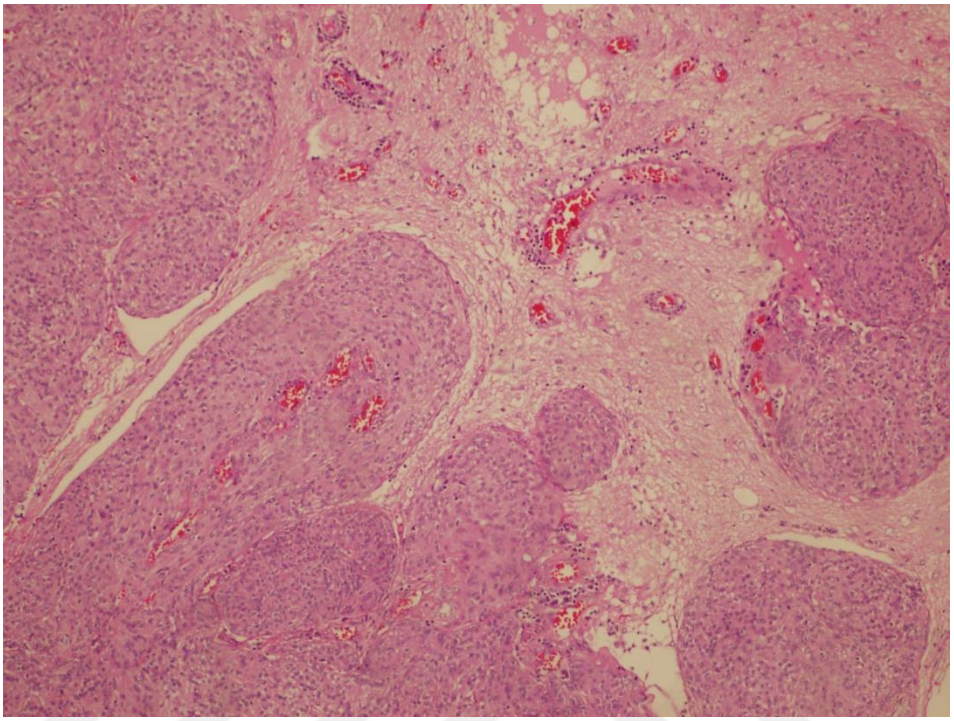
Tablo 10. Genel sağkalım oranı için çok değişkenli analiz sonuçları

Sağkalım	Değişkenler	HR	95% GA	p
GS	Yaş ≤54 yıl	1	[0.2-1.1]	0.095
	Yaş >54 yıl	1.3		
	Derece 1	1	[0.2-4]	**0.042**
	Derece 2-3	1.4		
	GTR	1	[0.3 – 2.1]	0.723
	STR	1.8		
	Mitoz <4	1	[0.04 - 3.6]	0.095
	Mitoz ≥4/BBA	1.4		
	Nekroz yok	1	[0.1-0.7]	**0.007**
	Nekroz var	1.2		
	Ki-67 <%4	1	[0.2-10.5]	0.123
	Ki-67 ≥%4	2.3		
	Beyin invazyonu yok	1	[0.1-1.3]	0.153
	Beyin invazyonu var	1.4		
	CD133 skor 0-1	1	[0.1-0.9]	**0.043**
	CD133 skor 2-4	1.4		

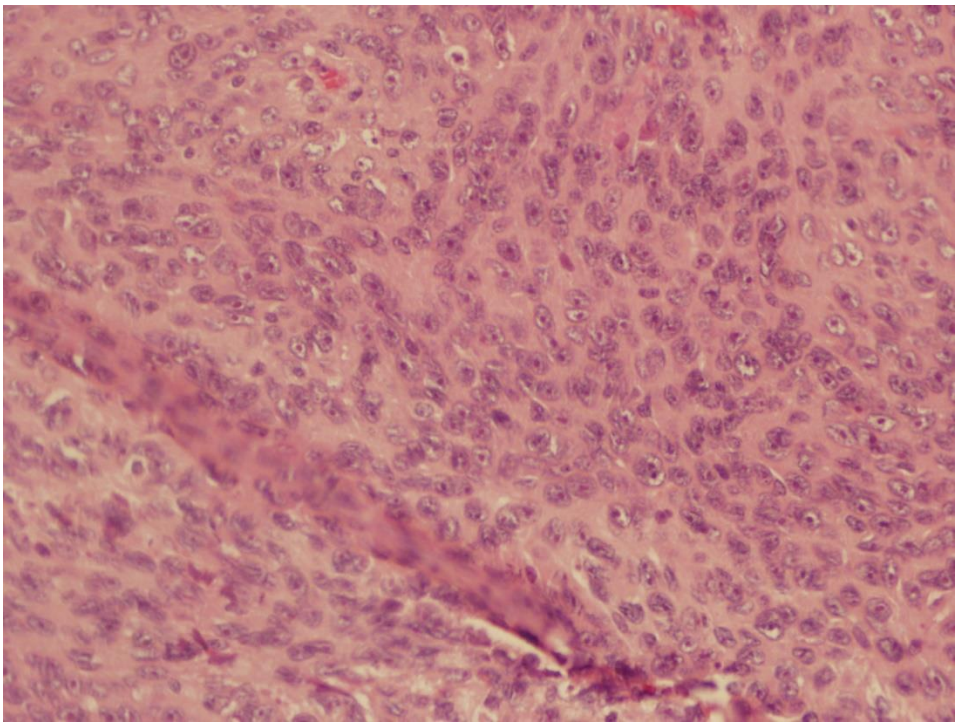
HR: Hazard oranı, GA: Güven aralığı, GS: genel sağkalım, GTR: Gross total rezeksiyon, STR: subtotal rezeksiyon, BBA: büyük büyütme alanı

RESİMLER

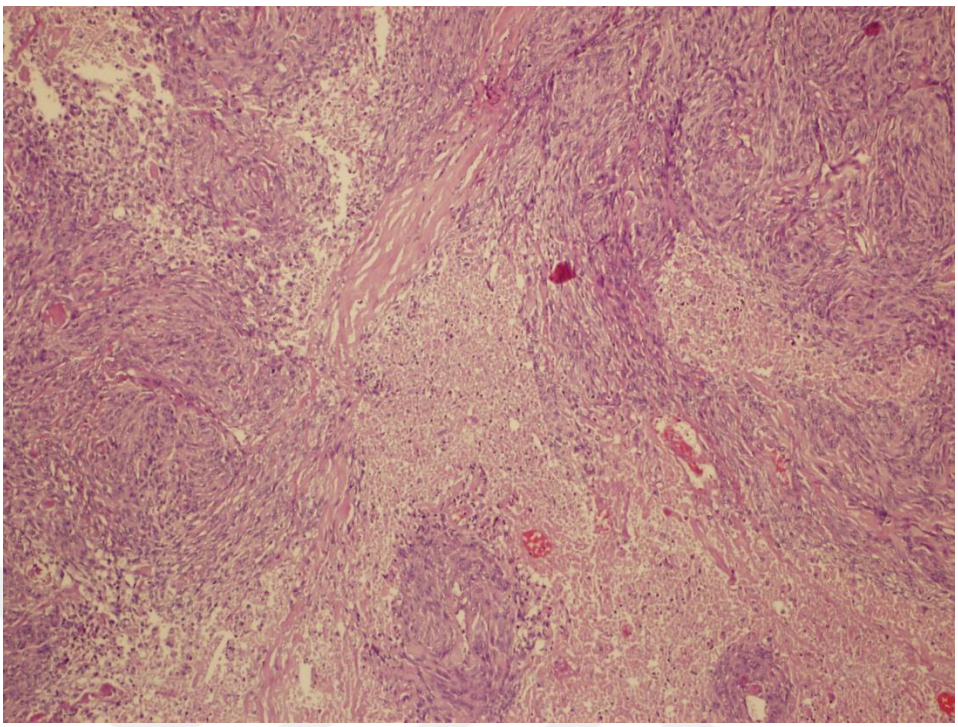
Resim 2. Beyin invazyonu, tümör hücreleri glial dokuya dil şeklinde uzanımlar göstermekte (H&E, x100)



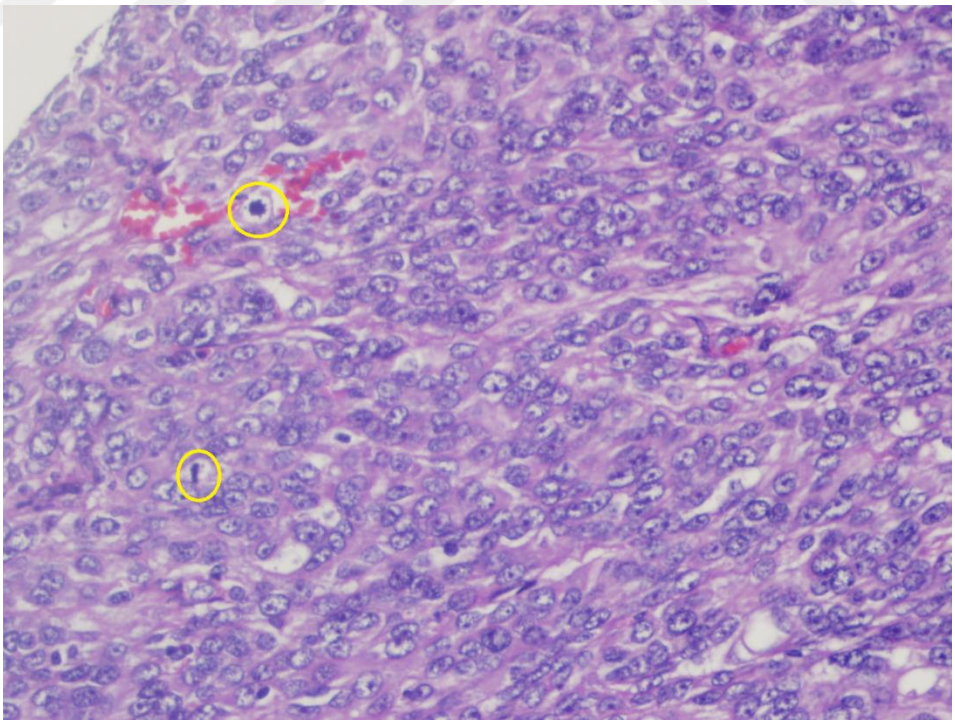
Resim 3. Makronükleol (H&E, x400)



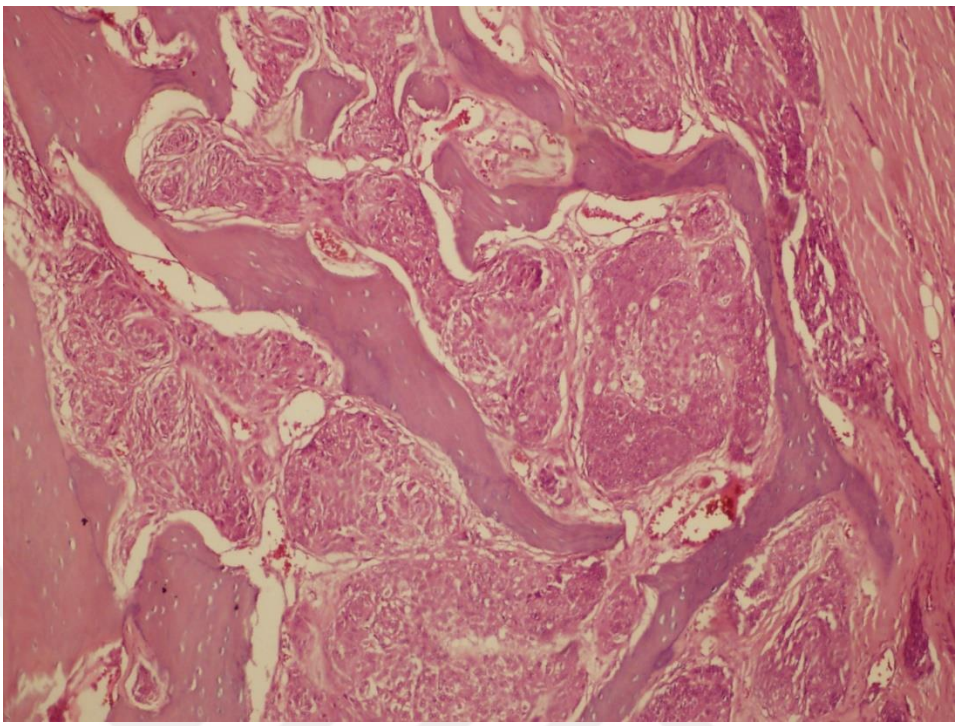
Resim 4. Tümör hücreleri arasında coğrafik nekroz alanları (H&E, x100)



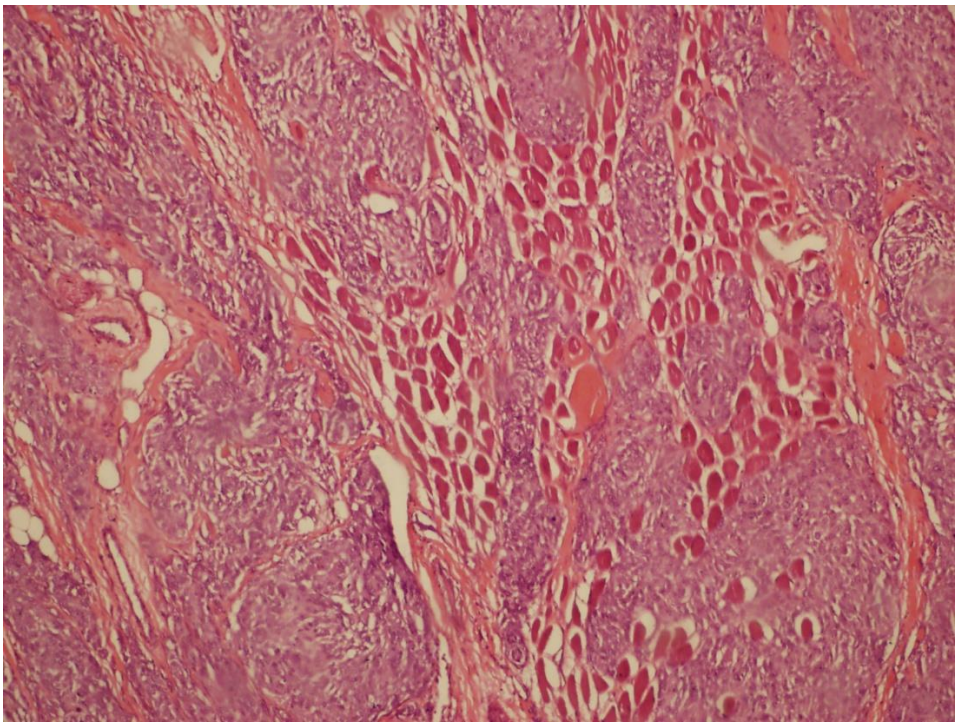
Resim 5. Mitoz (H&E, x400)



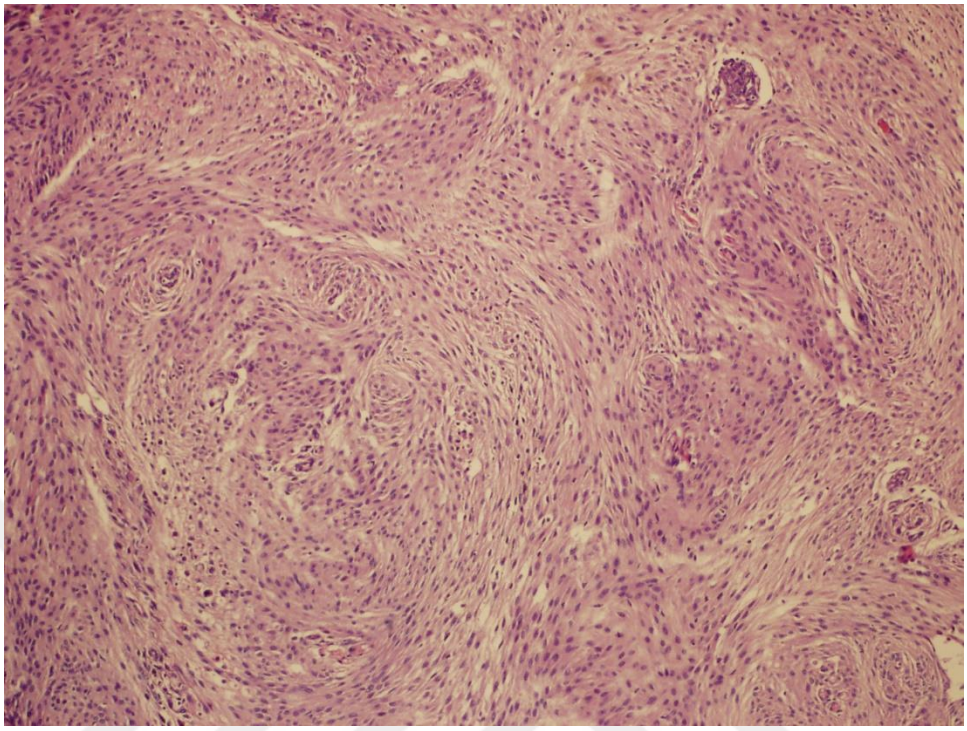
Resim 6: Kemik invazyonu gösteren meningiom olgusu (H&E, x40)



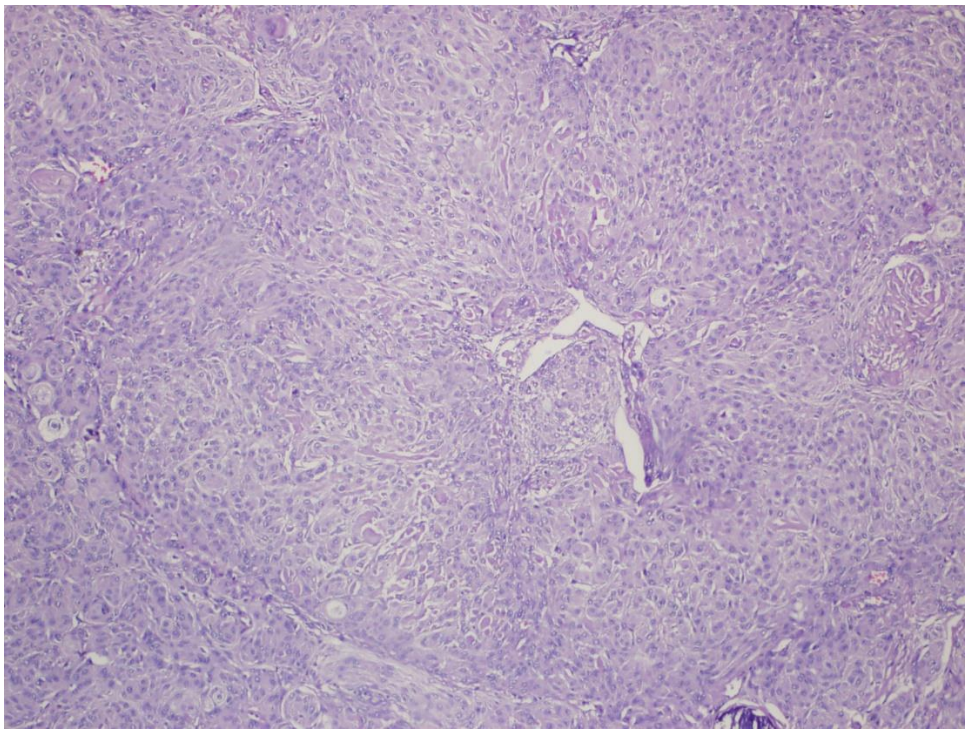
Resim 7: Kas invazyonu gösteren meningiom olgusu (H&E, x100)



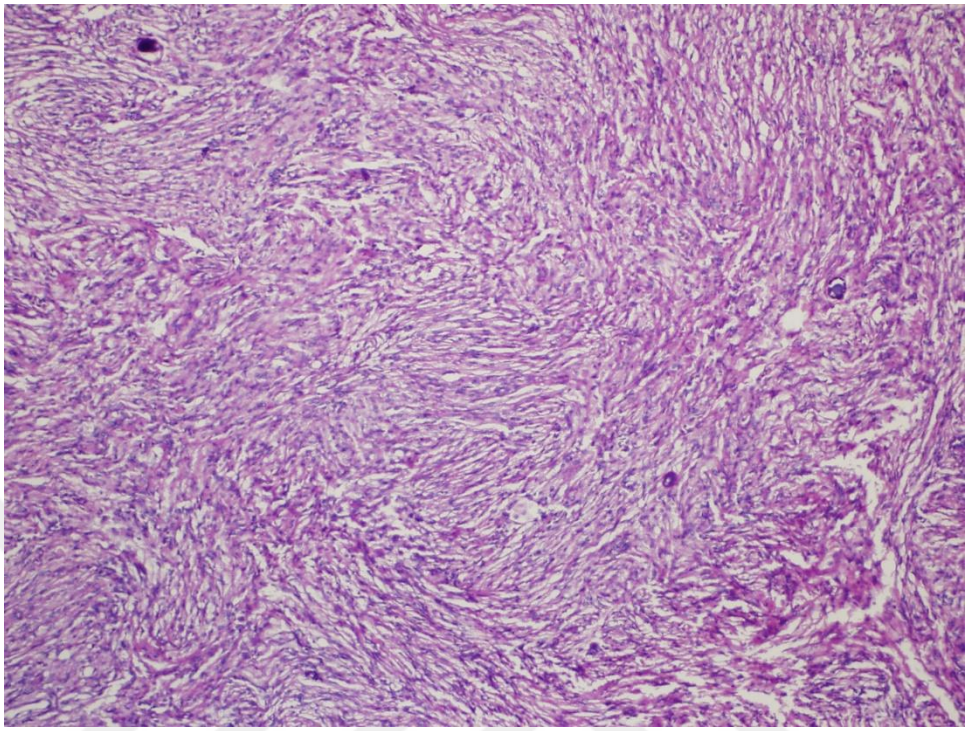
Resim 8: Transizyonel meningiom (H&E, x100)



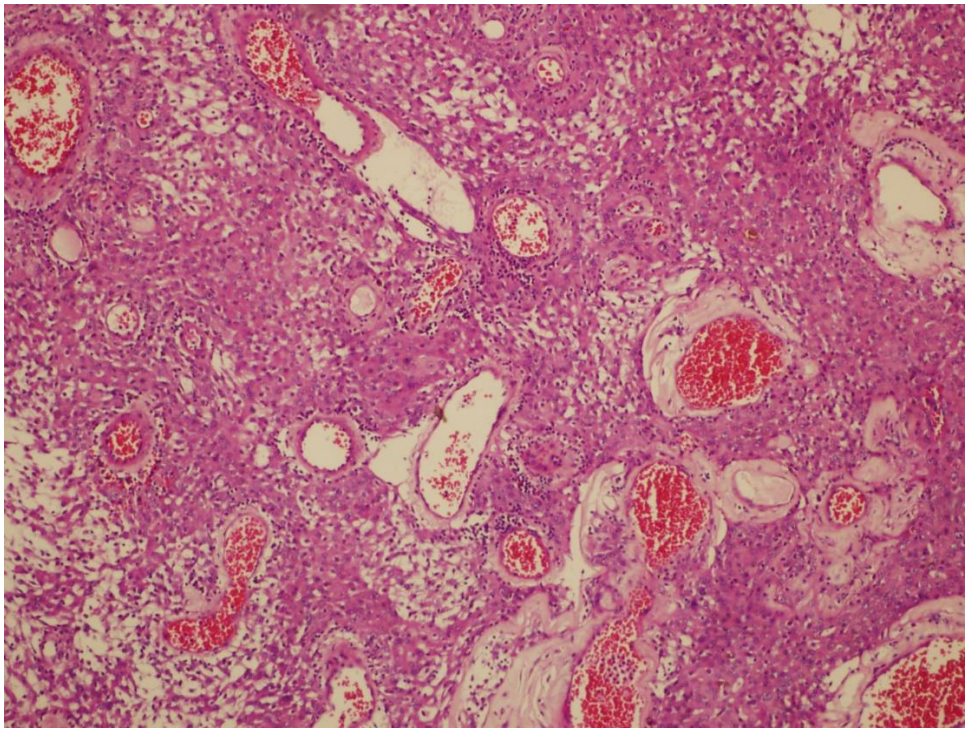
Resim 9: Meningotelyal meningiom (H&E, x40)



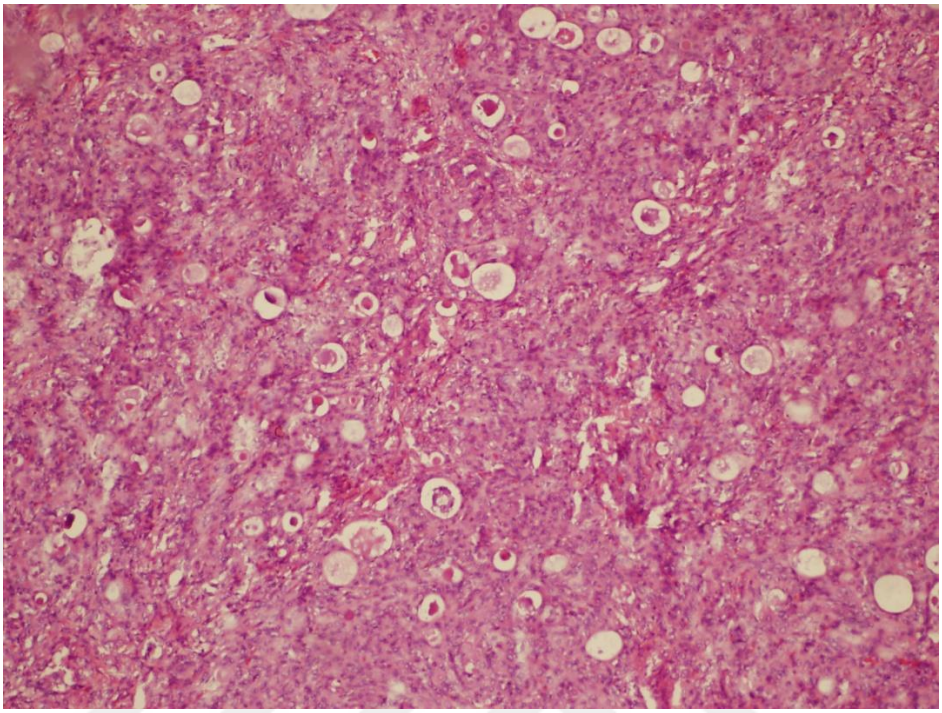
Resim 10: Fibröz meningiom (H&E, x100)



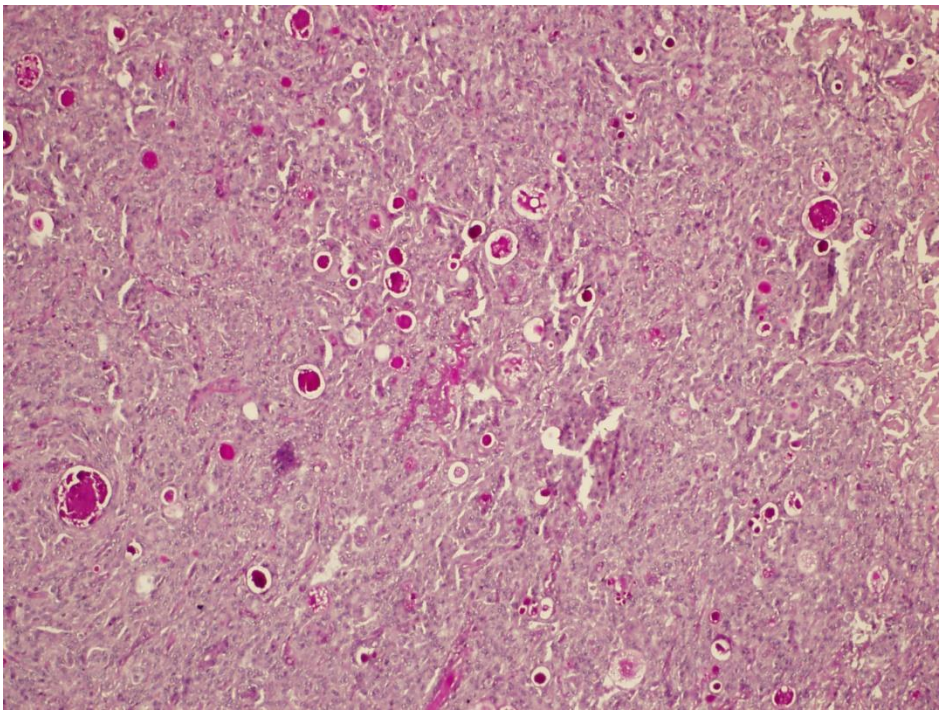
Resim 11: Anjiomatöz meningiom (H&E, x100)



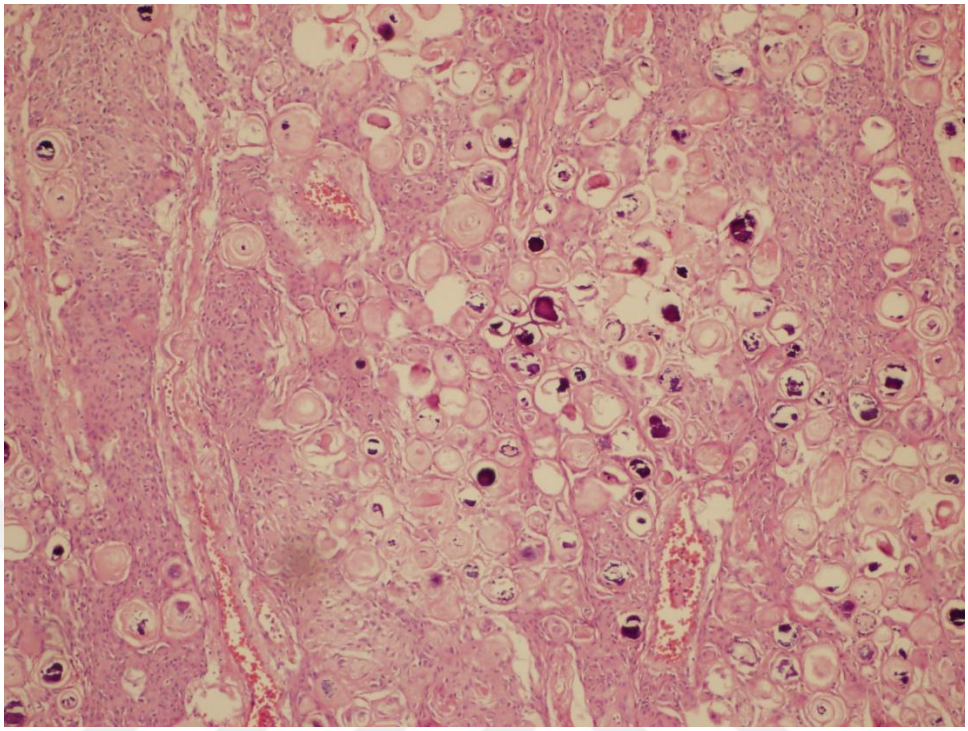
Resim 12: Sekretuar meningiom (H&E, x40)



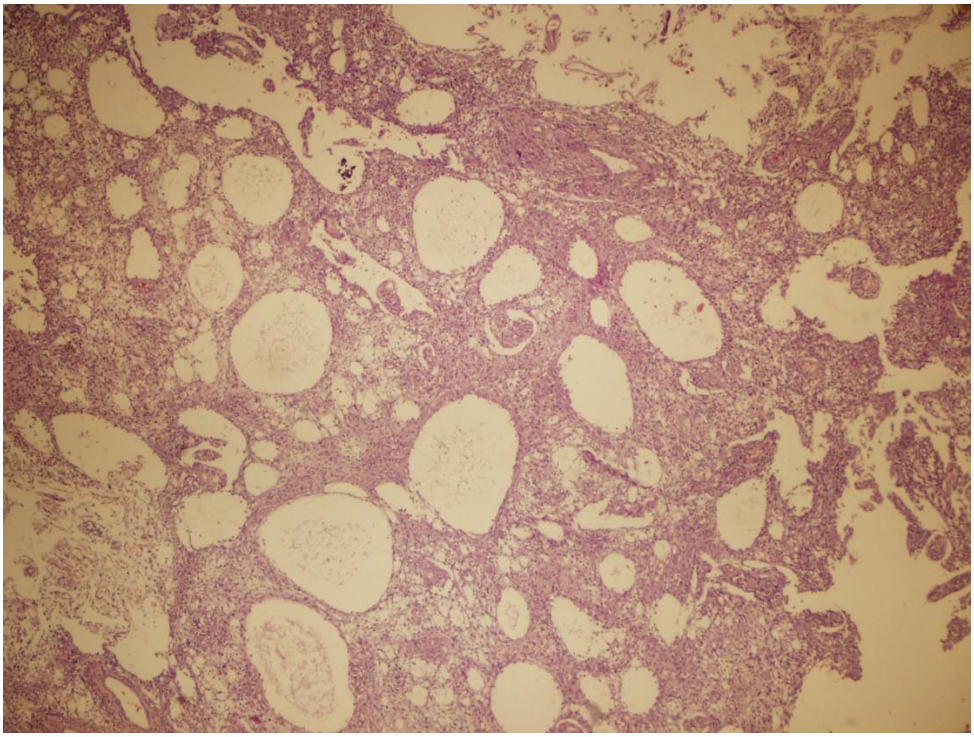
Resim 13: Sekretuar meningiom PAS boyanması (H&E, x40)



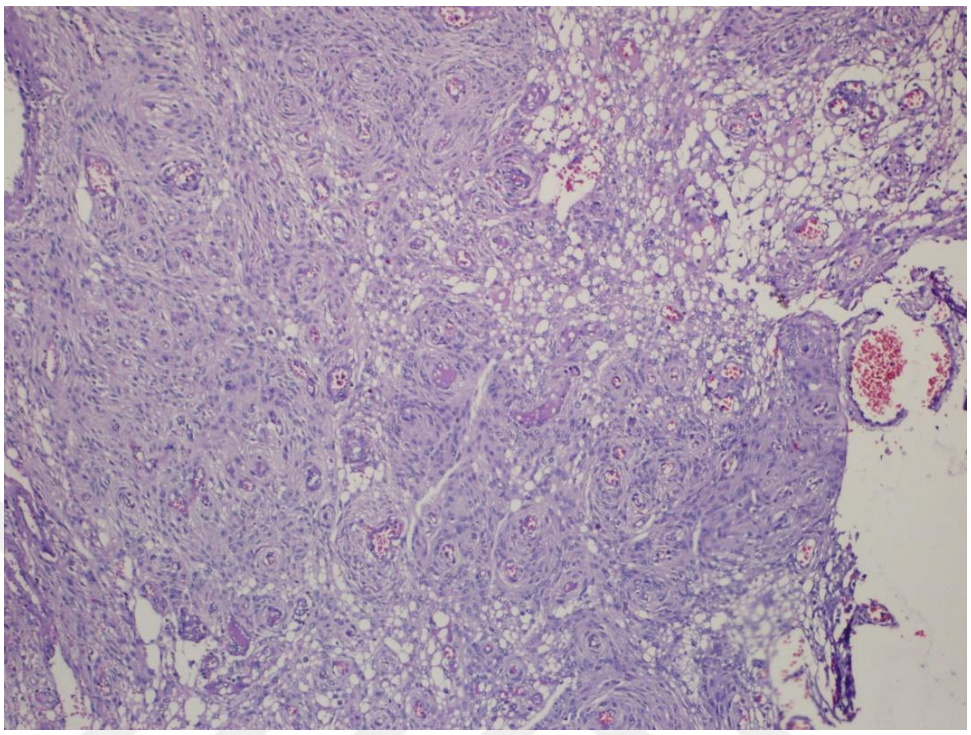
Resim 14: Psammomatöz kalsifikasyon odakları (H&E, x40)



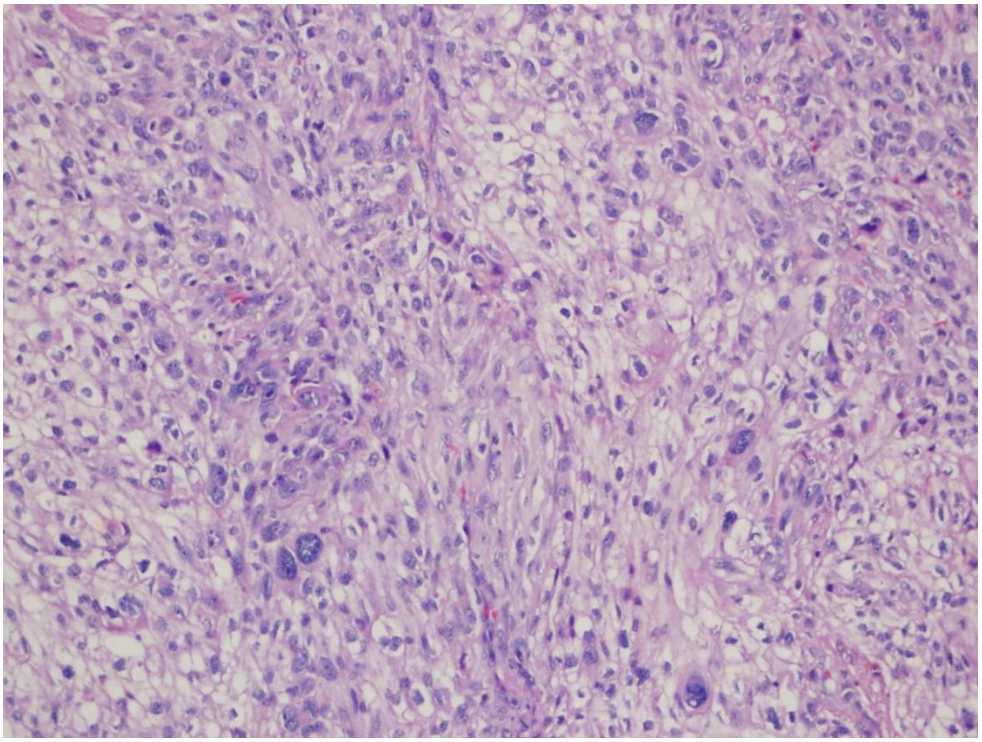
Resim 15: Mikrokistik meningiom (H&E, x40)



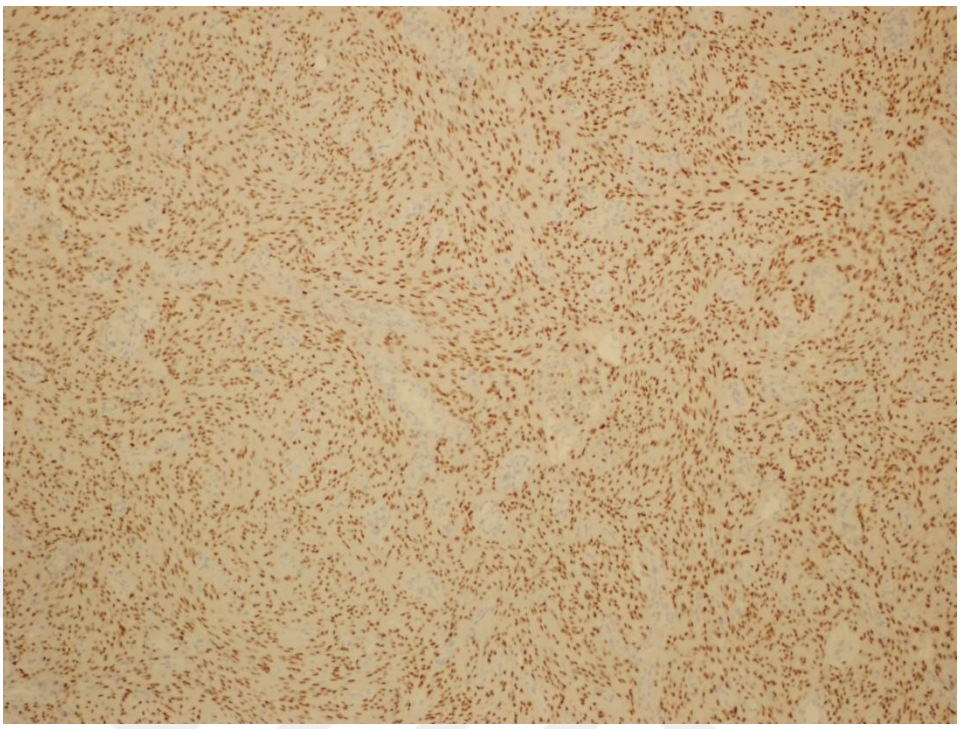
Resim 16: Şeffaf hücreli meningiom, derece 2, DSÖ 2021 (H&E, x40)



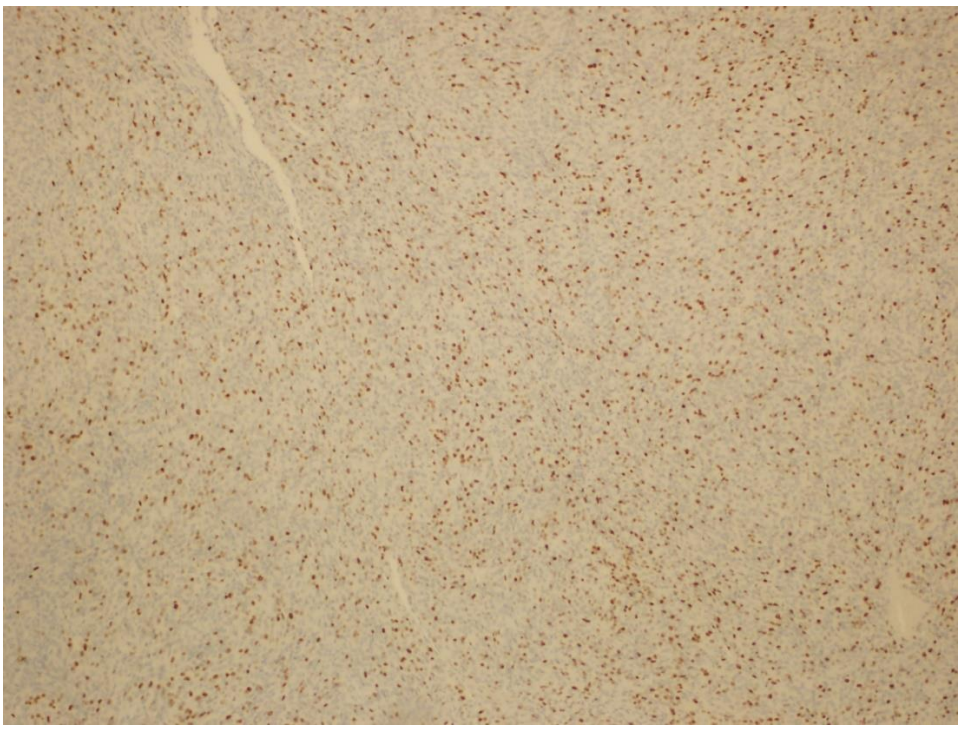
Resim 17: DSÖ 2021 derece 3 meningiom (H&E, x200)



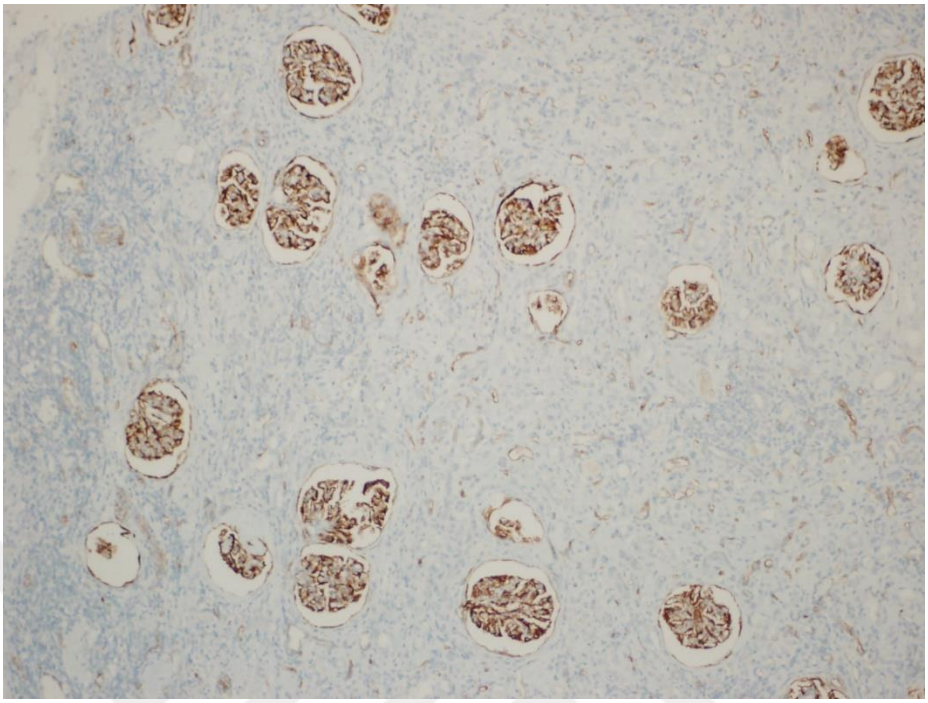
Resim 18: İmmünhistokimyasal olarak nükleer PR boyanması (x100)



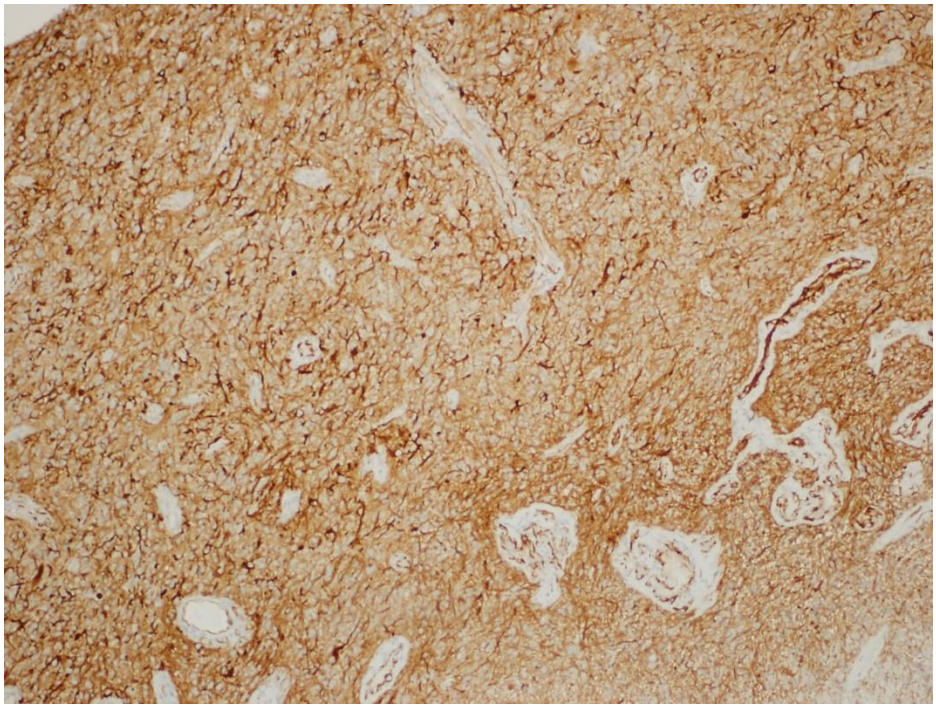
Resim 19: İmmünhistokimyasal olarak derece 3 meningiomda Ki67 boyanması (x100)



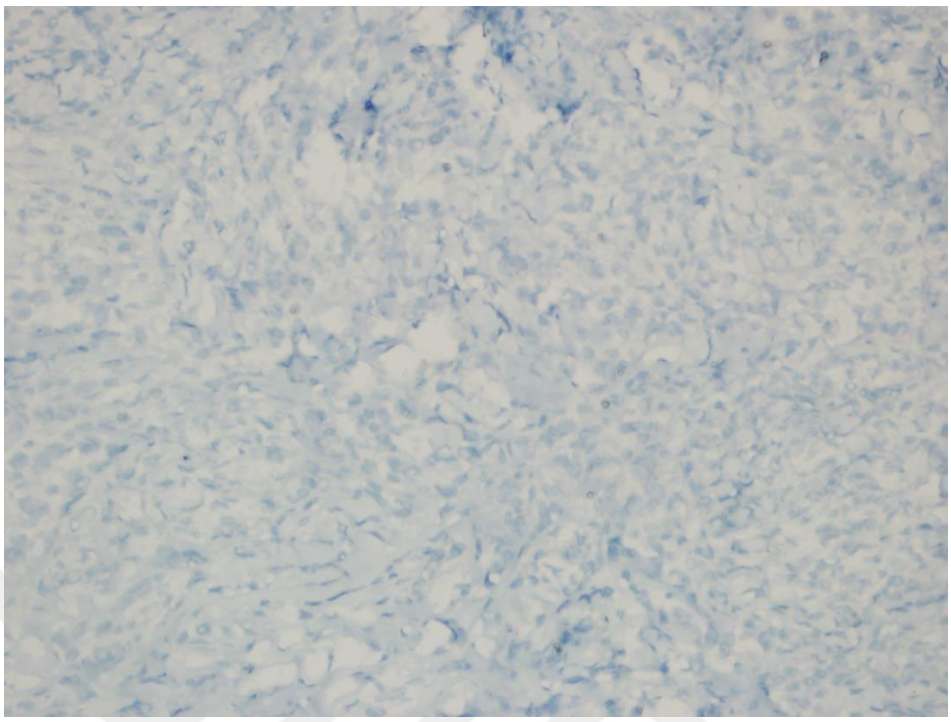
Resim 20: İmmünhistokimyasal olarak kontrol böbrek dokusunda Nestin boyanması(x40)



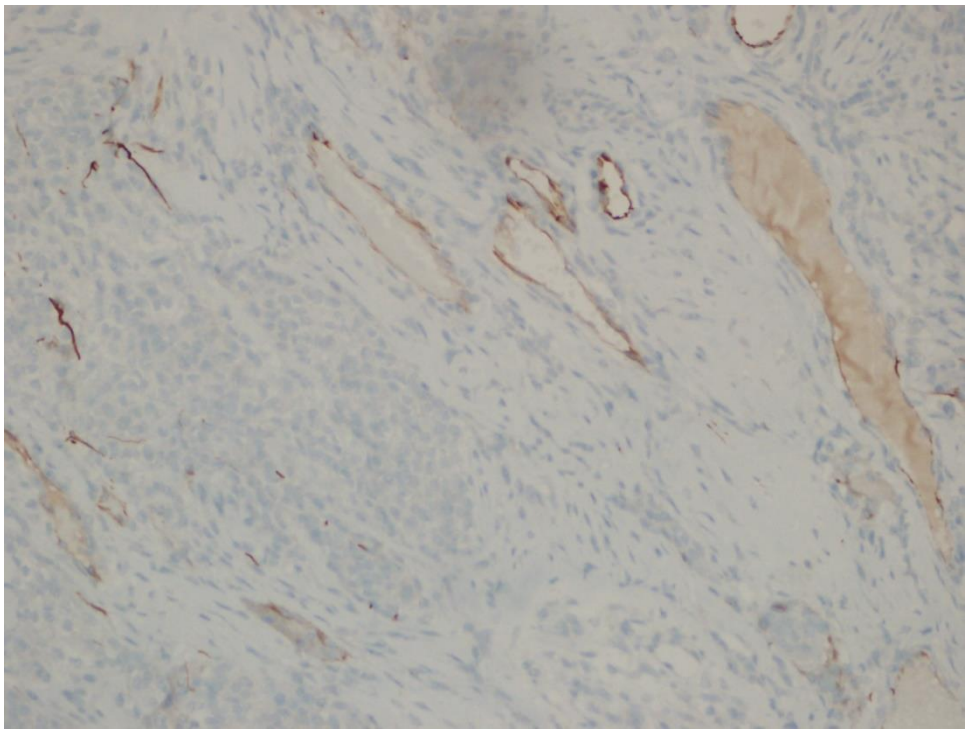
Resim 21: İmmünhistokimyasal olarak kontrol glioblastom olgusunda Nestin ile skor:4 boyanma(x100)



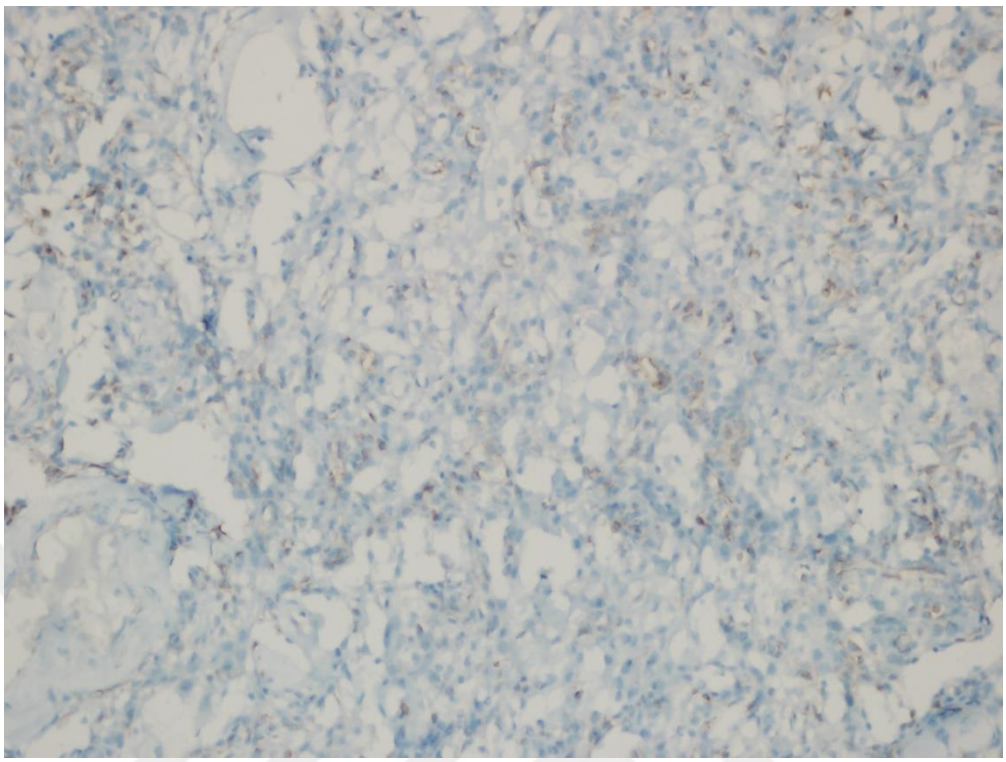
Resim 22: İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:0 (negatif) boyanma(x200)



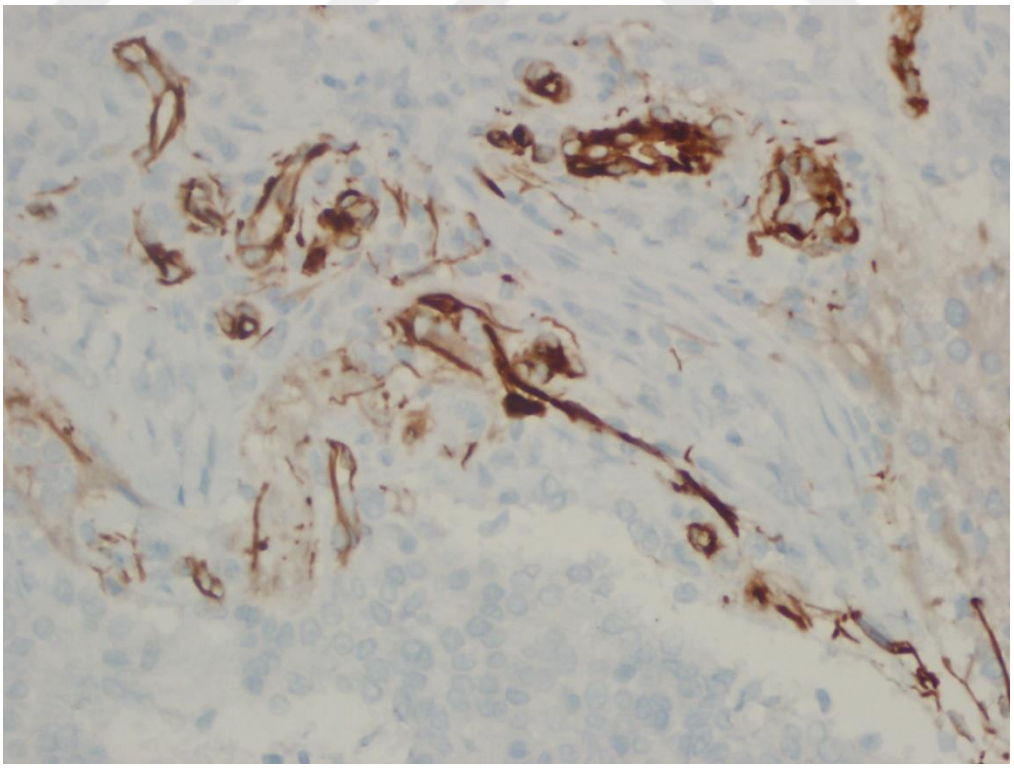
Resim 23: İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:1(negatif) endotel boyanması (x100)



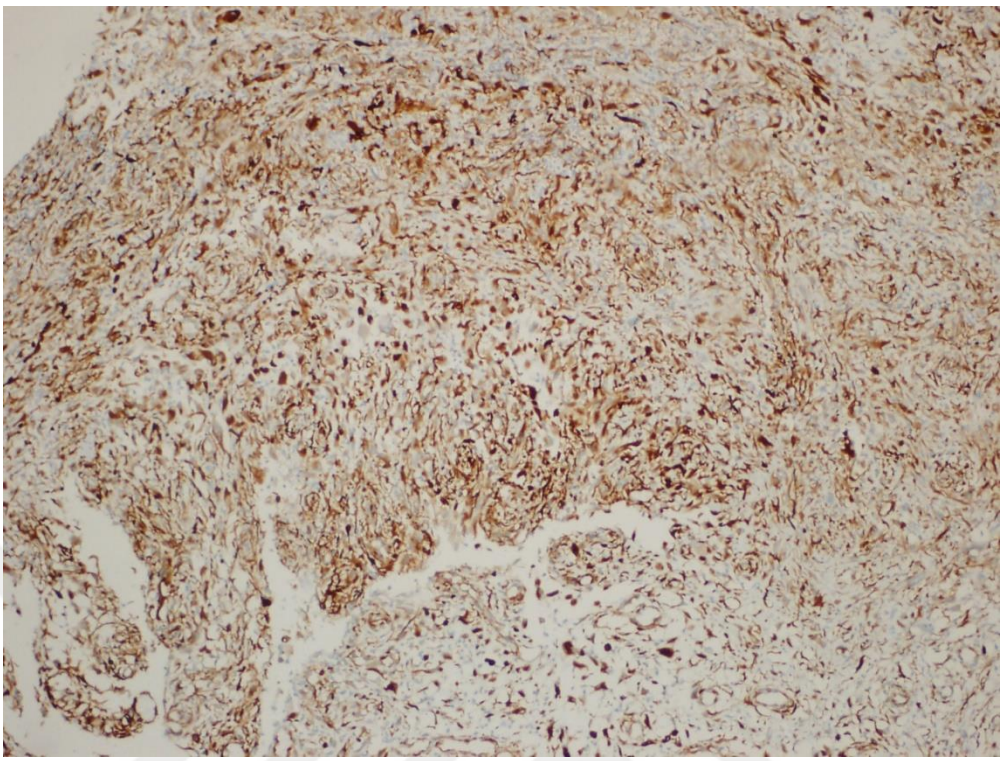
Resim 24: İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:2 (pozitif) boyanma (x200)



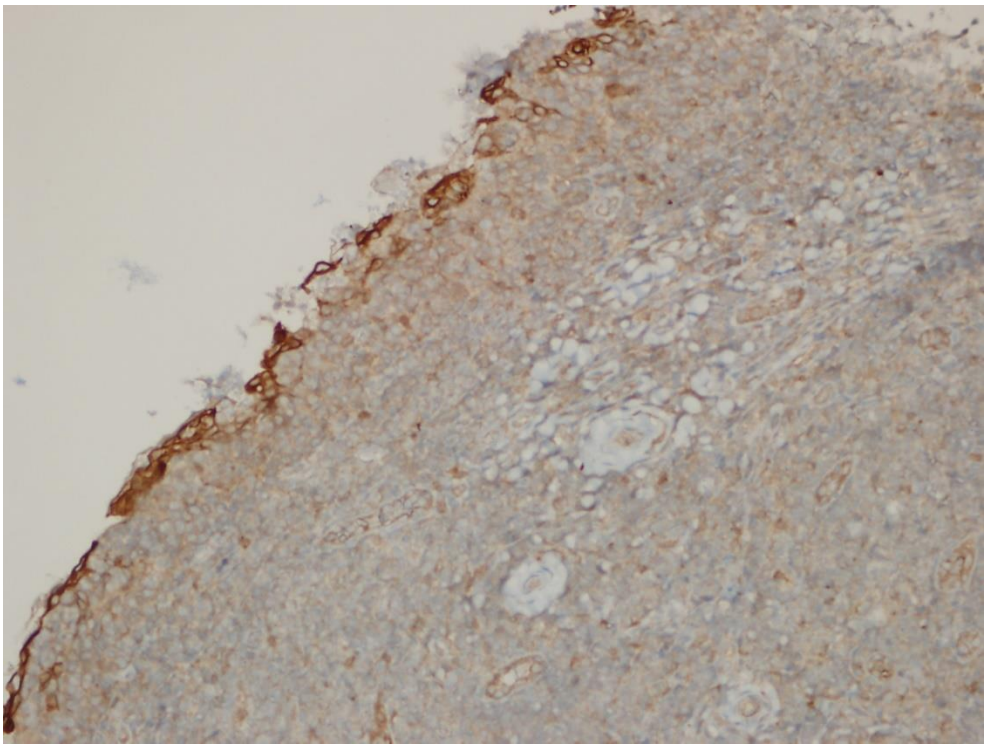
Resim 25: İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:3 (pozitif) boyanma (x400)



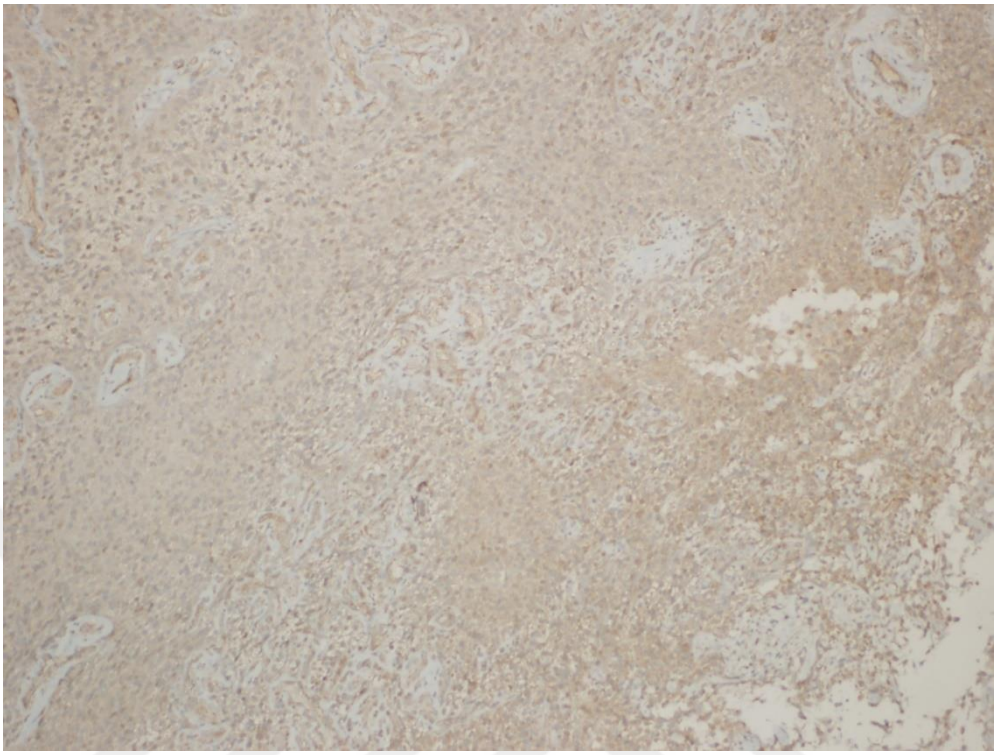
Resim 26: İmmünhistokimyasal olarak Nestin ile skor:4 (pozitif) boyanma (x100)



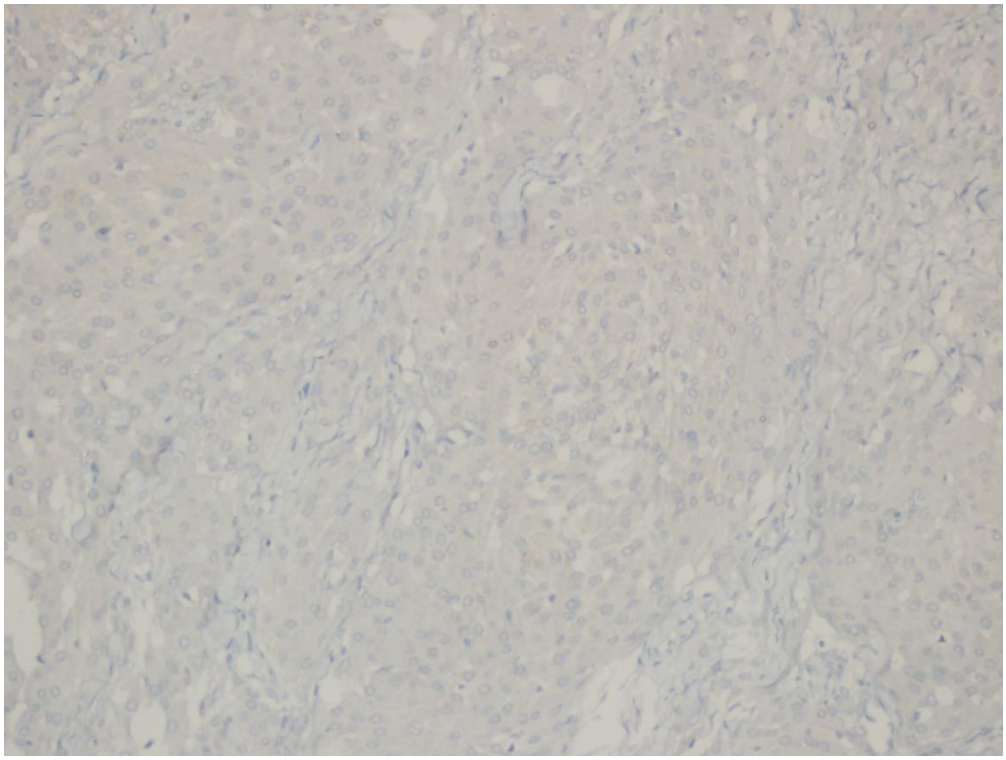
Resim 27: İmmünhistokimyasal olarak kontrol tonsil dokusunda CD133 boyanması(x200)



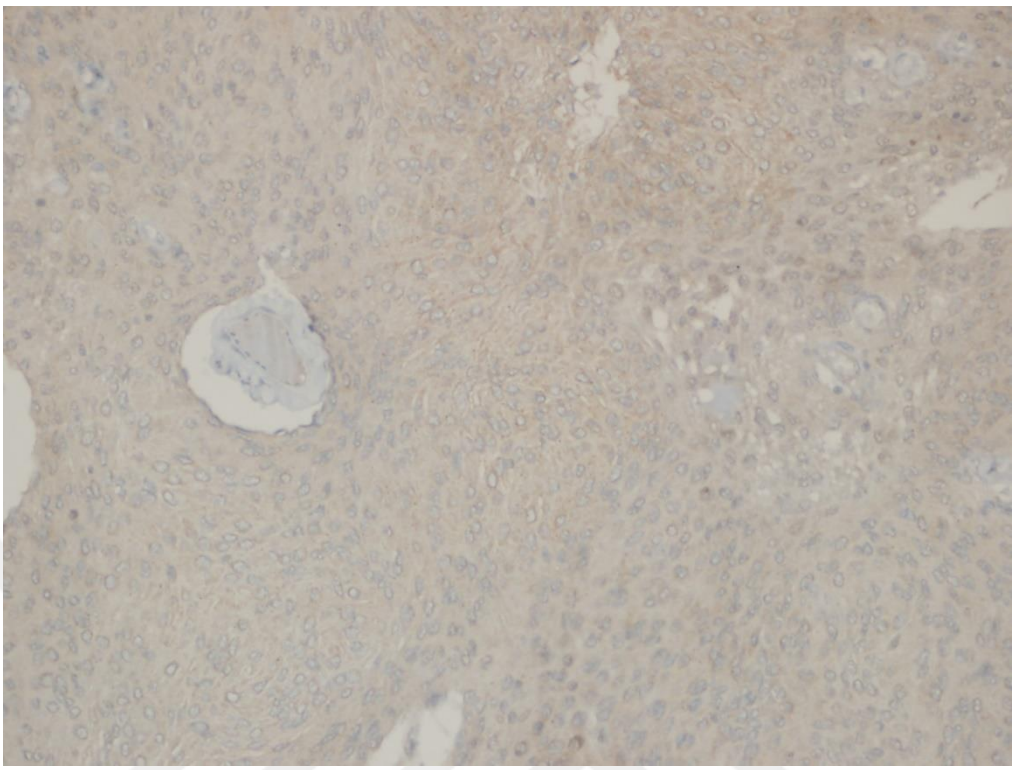
Resim 28: İmmünhistokimyasal olarak kontrol glioblastom olgusunda CD133 boyanması(x100)



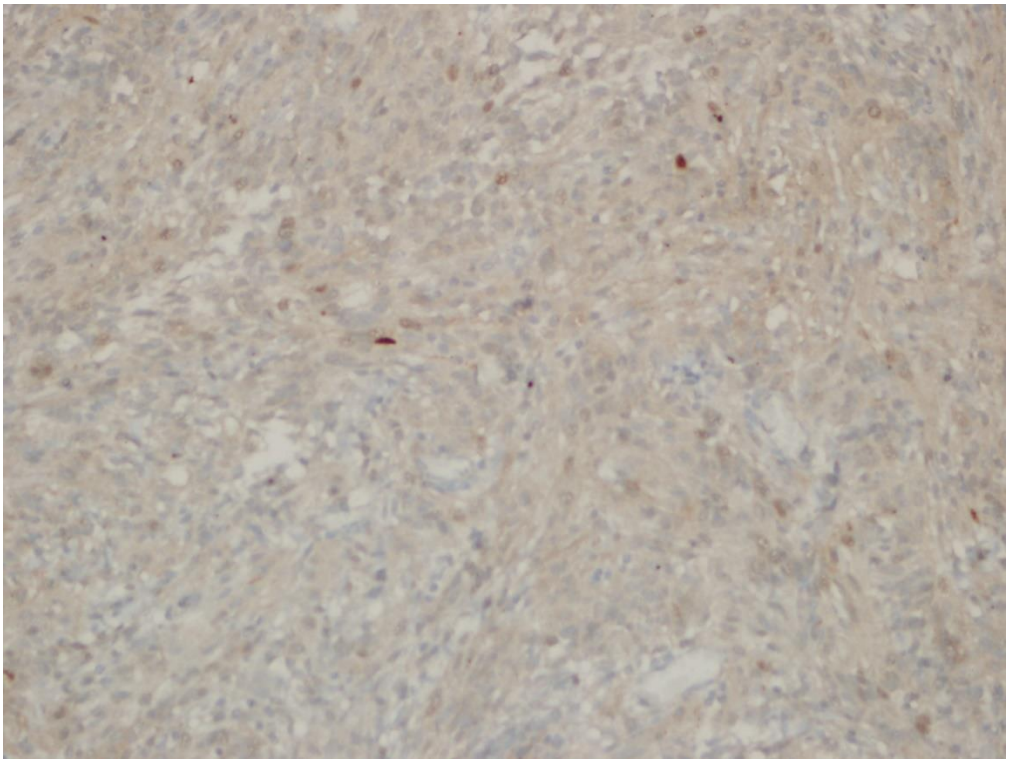
Resim 29: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:0 (negatif) boyanma(x200)



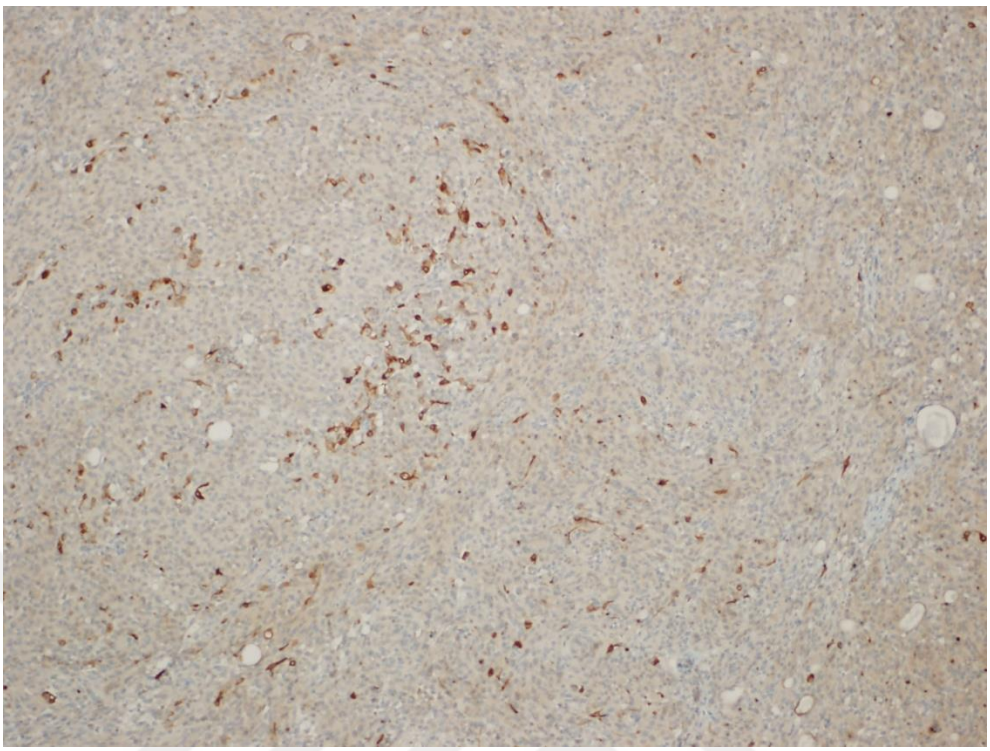
Resim 30: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:1 (negatif) boyanma(x200)



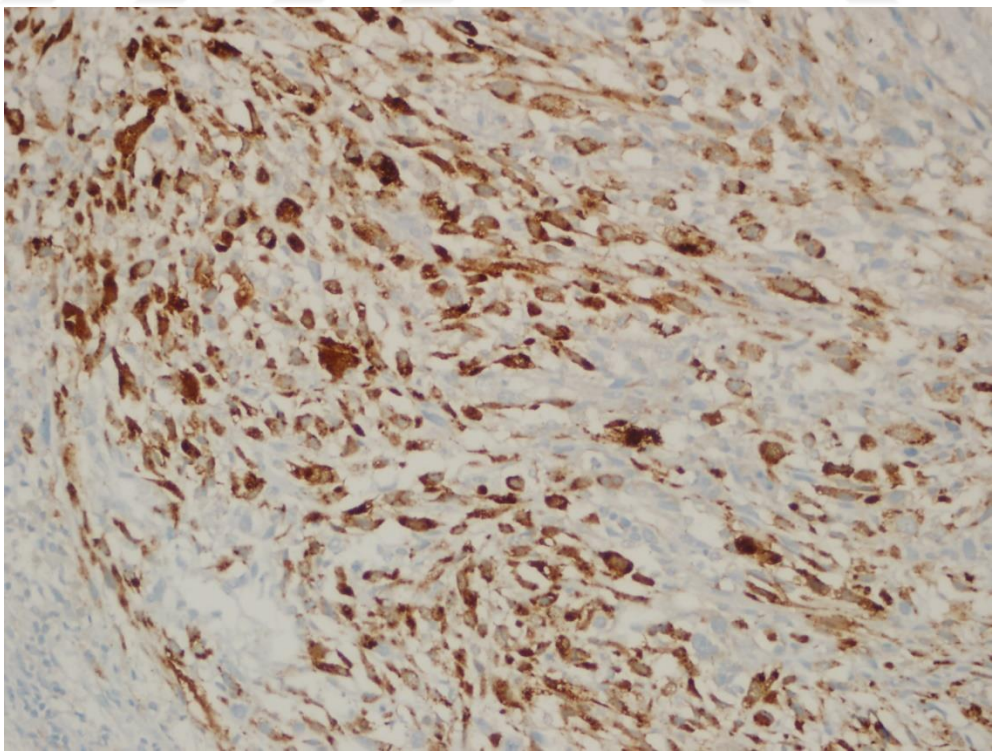
Resim 31: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:2 (pozitif) boyanma(x200)



Resim 32: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:3 (pozitif) boyanma(x100)



Resim 33: İmmünhistokimyasal olarak CD133 ile skor:4 (pozitif) boyanma(x200)



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde meningiom tanısı almış toplam 183 hastanın patoloji preparatları retroprospektif olarak yeniden değerlendirilerek güncel sınıflama sistemi olan DSÖ-2021'e göre yeniden derecelendirme yapılmış, literatürde tanımlanmış olan ve prognostik önemi olduğu bilinen parametrelere ek olarak immünhistokimyasal inceleme ile Nestin ve CD133 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Nestin skorlaması pozitif bulunan olguların daha yüksek dereceli tümöre sahip olduğu, beyin invazyonu yaptığı, Ki-67 proliferasyon indekslerinin ve 10 BBA'daki mitoz sayılarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. CD133 skorlaması pozitif bulunan olguların ise daha çok erkek cinsiyette görüldüğü, tümör derecelerinin daha yüksek olduğu, nekroz ve beyin invazyonu varlığının, Ki-67 proliferasyon indekslerinin ve 10 BBA'daki mitoz sayılarının daha yüksek olduğu ve cerrahi olarak subtotal rezeksiyon yapılan olgularda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ek olarak Nestin ve CD133 boyanma oranları kendi aralarında değerlendirildiğinde, her iki belirtecin de pozitif boyanma oranlarının birbirleriyle anlamlı şekilde korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Nestin, protein yapıda, hücresel düzeyde bir ara filaman ailesi üyesi olmakla birlikte esas olarak nöroepitelyal kök hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilir. Ancak, kök hücre gibi immatür hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilen bu proteinin, matürasyonunu tamamlamış olan hücrelerdeki ekspresyon düzeyi oldukça azdır. Dolayısıyla immünhistokimyasal Nestin incelemesinin, çeşitli tümörlerin derecelendirilmesinde kullanılmasının faydalı olabileceğine dair yayınlar mevcuttur [75]. Toplam 70 glial tümör olgusunu içeren bir çalışmada, Nestin ekspresyonunun tümör derecesi ile korelasyon gösterdiği, yüksek dereceli glial tümörlerde düşük dereceli glial tümörlere kıyasla daha yüksek düzeyde Nestin ekspresyonunun mevcut olduğu gösterilmiştir [78]. MSS malignitelerine ek olarak, gastrointestinal sistem, meme, over, küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi farklı birçok tümörde Nestin ekspresyon düzeyinin yüksek olmasının, prognostik açıdan negatif etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir [79-81].

CD133, tümör kök hücreleri için son yıllarda tanımlanmış bir belirteçtir ve aynı zamanda birden fazla tümör kök hücresinde de eksprese edilebilir [73]. Bir yüzey molekül belirteci olarak, çeşitli tümör tiplerinde tümör kök hücrelerinin varlığını tanımlamak için günümüzde kullanılmaktadır. Hücre yüzey proteini CD133'ün, glial

tümör kök hücrelerinin yanı sıra lösemi, akciğer kanseri ve laringeal karsinom gibi çeşitli malignitelerdeki tümör kök hücreleri için de spesifik bir tanımlama belirteci olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur [74]. Kolorektal kanserler, küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi tümörlerde yüksek CD133 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır [82, 83]. Glial tümör tanısı olan 95 hastanın incelendiği bir çalışmada, CD133 ekspresyon düzeyinin prognostik önemi incelenmiş ve hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım oranlarının CD133 pozitif boyanan olgularda anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır [77].

Nestin ve CD133'ün tümör hücrelerindeki ekspresyonlarının değerlendirildiği ve prognostik önemlerine dair verilere literatürde ulaşmak mümkün olsa da, bu belirteçlerin ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesinde objektif ve standardize edilmiş bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Literatürdeki skorlamaların oldukça heterojen olması ve bu durumun yapılmış çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasında zorluk teşkil etmesi nedeniyle çalışmamız dizayn edilirken, literatürdeki farklı skorlamalar baz alınarak, güncel bir skorlama sistemi oluşturulmuştur [75-77].

Sugawara ve ark. [75] Nestin'in sadece nöroepitelyal kök hücreler ve glioma hücreleri için değil, tümör proliferasyonunda rol oynayan endotel hücreleri için de bir belirteç olabileceğini öne sürmüştür. Tümörlerde endotel boyanması ile lenf nodu ve uzak organ metastazı arasında anlamlı sonuçlar bildirilmiştir. Tümör derecesi arttıkça endotel boyanmasının yanında tümör hücrelerinde de ekspresyon izlenen bu çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda sadece tümöral ekspresyonun değerlendirilebilmesi amacıyla, endotel boyanması olan olguların skoru 1 olarak kabul edilmiş ve bu skor negatif boyanma olarak ifade edilmiştir. Meningiomlarda uzak organ ve lenfatik metastaza dair çok nadir vaka raporları literatürde bildirilmiştir [84, 85]. Bu sebeple Nestin antikoru ile endotel pozitifliği meningiomlarda kabul edilmemiştir ve skorlamamız buna göre dizayn edilmiştir.

Yeni tanı meningiom olgularında ortalama tanı yaşı 66 yıldır [9]. Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama tanı yaşı 54 yıl olarak bulunmuş olup, çalışma grubumuz literatüre göre daha genç hastaları temsil etmektedir. Literatürdeki verilere bakıldığında, Nestin veya CD133 ekspresyon düzeyinin hasta yaşı ile ilişkisini gösteren bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızın sonuçlarında hasta yaşı ile Nestin ve CD133 ekspresyonu arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Hastaların

genel sağkalım oranı üzerinde artan yaşın negatif etkisi, tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı iken, çok değişkenli analiz sonuçlarında anlamını kaybetmiştir.

Yaşa ek olarak, Nestin ve/veya CD133 ekspresyon düzeyinin, hasta cinsiyeti ile bağlantısını inceleyen bir çalışma da literatürde mevcut değildir. Çalışmamızda Nestin ekspresyon düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamış olmakla birlikte, CD133 ekspresyon düzeyinin erkek cinsiyete sahip olgularda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, meningiomlarda erkek cinsiyetin kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilmesi nedeniyle, CD133 ekspresyonunun da bu durumda rolü olabileceğini düşündürmektedir [9, 86]. Ancak, çalışmamızda erkek cinsiyetin genel sağkalım oranı üzerinde negatif bir etkisi saptanamamıştır. Bu durum, erkek hastaların sayılarının azlığı veya diğer önemli prognostik faktörlerin cinsiyet grupları arasında heterojen dağılmış olabileceğinden kaynaklanmış olabilir.

Literatürde Nestin ve CD133'ün meningiom tümör derecesi ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda, yüksek dereceli tümörlerde daha fazla eksprese edildikleri ve bu nedenle hem tümör derecelendirilmesinde hem de prognozu öngörmede kullanılabilecekleri rapor edilmiştir [87-89]. Diğer yandan Galani ve ark. [90] tarafından yapılan ve 17 meningiom tanılı olguyu inceleyen bir çalışmada, yüksek dereceli tümörlerin Nestin pozitif olma oranlarının, derece 1 tümörlere kıyasla daha fazla olmakla birlikte, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde tümör derecesi ile Nestin ve CD133 pozitif boyanma oranı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımıza göre hem Nestin, hem de CD133 ekspresyon düzeyi, tümör derecesi arttıkça istatistiksel anlamlı olacak şekilde artış göstermektedir. Tümör derecesinin, hastaların genel sağkalımı üzerindeki etkisi incelendiğinde hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analiz sonuçlarında yüksek dereceli tümöre sahip olan olguların daha düşük genel sağkalım oranlarına sahip oldukları saptanmıştır. Çok değişkenli analiz sonuçları değerlendirildiğinde tümör derecesi, diğer tüm parametreler ile olan ilişkisinden bağımsız olarak genel sağkalım üzerinde önemli rol oynayan prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir.

Beyin invazyonu, meningiomlarda hem semptomatik seyir göstermesi hem de cerrahi sonrası morbidite ve mortaliteyi arttıran bir faktör olması nedeniyle kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilmektedir [91, 92]. Güncel DSÖ-2021

sınıflama sisteminde, diğer tüm parametrelerden bağımsız olarak tek başına beyin invazyonun varlığı tümöre yüksek dereceli bir meningiom tanısını koydurmaktadır [9]. Bizim çalışmamızda hem Nestin, hem de CD133 ekspresyon düzeyinin beyin invazyonu ile anlamlı şekilde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Her iki moleküler belirtecin de, tümör derecesi ile pozitif korelasyon göstermeleri nedeniyle, pozitif boyanan olgularda beyin invazyonu insidansının artması beklenen bir bulgu olarak yorumlanabilir. Beyin invazyonu varlığının genel sağkalım üzerindeki negatif etkisi tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı olarak saptanmışken, çok değişkenli analiz sonuçlarında anlamlılığını kaybetmiştir. Hastaların adjuvan tedavi ve rekürrens bilgilerinin eksik olmasına ek olarak progresyonsuz sağkalım oranlarının bilinmemesi, bu verinin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Beyin invazyonu mevcut olan olguların daha fazla adjuvan radyoterapi almış olma ihtimalleri, beyin invazyonunun genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin saptanamamasının bir nedeni olabilir.

Tümör nekrozu genellikle tümör proliferasyonu ile vasküler destek arasındaki dengenin, proliferasyon lehine bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla, coğrafik veya fokal nekroz içeren tümörler genellikle yüksek bölünme hızına sahip, kötü prognozla ilişkili tümörlerdir [93, 94]. Güncel DSÖ-2021 sınıflamasında nekroz varlığı tek başına yüksek dereceli meningiom tanısı koymak için yeterli olmamakla birlikte, yüksek dereceli tümör tanısını destekleyici bir minör kriterdir [9]. Bizim çalışmamızda Nestin ekspresyon düzeyi ile nekroz arasında bir korelasyon saptanmamış olmakla beraber, CD133 ekspresyonu gösteren olgularda tümörün nekroz içerme oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tümör nekrozunun hastaların genel sağkalım oranlarına etkisi incelendiğinde, hem tek hem de çok değişkenli analiz sonuçlarında nekroz içeren tümöre sahip olan olguların istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük genel sağkalım oranlarına sahip olduğu saptanmıştır. Her ne kadar nekroz varlığı, güncel DSÖ-2021'de majör bir kriter olarak değerlendirilmese de, bizim çalışmamızın sonuçlarında nekroz varlığı, genel sağkalım üzerinde etkisi olan bağımsız bir negatif prognostik faktör olarak saptanmıştır. Bu bulgular eşliğinde nekrozun meningiom olgularının prognozuna ve tedavi yönetimlerine dair etkisinin incelendiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Cerrahi rezeksiyon derecesi, meningiom tanılı hastaların prognozuna etki eden en önemli faktörlerden biridir. Prognostik önemine ek olarak, adjuvan tedavi kararını şekillendirirken de cerrahi rezeksiyon derecesi dikkate alınmaktadır [69]. Bizim sonuçlarımızda Nestin ekspresyon düzeyi ile cerrahi rezeksiyon derecesi arasında bir korelasyon saptanmamışken, CD133 pozitif ekspresyon gösteren olgularda yapılmış olan cerrahinin subtotal rezeksiyon olma oranının istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki belirtecin pozitifliğinin de tümörün infiltratif karakterini ifade eden beyin invazyonu ile anlamlı korelasyon göstermesine rağmen, cerrahi rezeksiyon derecesinin farklılığının neden sadece CD133 pozitif olgularda anlamlı olarak saptandığı net değildir. Bu durumun, gross total rezeksiyon ve subtotal rezeksiyon uygulanan olguların tümörlerinin boyutu, yerleşimi ve operasyon süresinin uzamasının endişe doğuracağı bazal komorbiditeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Genel sağkalım üzerinde cerrahi rezeksiyonun etkisi tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı saptanmışken, çok değişkenli analiz sonuçlarında anlamlılığını kaybetmiştir. Bu durum, subtotal rezeksiyon uygulanan olguların daha fazla adjuvan tedavi adayı olmuş olmaları ihtimali ile açıklanabilir. Hastaların rekürrens bilgilerinin ve progresyonsuz sağkalım oranlarının eksik olması nedeniyle, çalışmamızdaki cerrahi rezeksiyon derecesinin prognoza yönelik etkisine dair sonuçlar değerlendirilirken bahsedilen bu faktörlerin dikkate alınması gereklidir.

Tümör dokusundaki mitoz sayısı, DSÖ-2021'de de bulunan, tümör derecelendirilmesinde rutin olarak kullanılan önemli bir prognostik faktördür [9]. Bizim çalışmamızda hem Nestin, hem de CD133 pozitif boyanan olgularda, 10 BBA'daki mitoz sayısı istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazla saptanmıştır. Bu durum, Nestin ve CD133 belirteçlerinin yüksek tümör derecesi ile pozitif korelasyon göstermeleri ile açıklanabilir. Mitozun genel sağkalım oranı üzerindeki etkisine bakıldığında ise, tek değişkenli analiz sonuçlarında yüksek mitoz sayısı anlamlı şekilde negatif prognostik bir faktör olarak saptanmışken, çok değişkenli analiz sonuçlarında anlamlılığını kaybetmiştir. Bu durum, diğer parametrelerin sağkalım oranları üzerindeki etkisinin incelenmesinde de kısıtlılık olarak kabul edilen adjuvan tedavi ve rekürrens bilgilerinin olmaması nedeniyle gözlenmiş olabilir. Ek olarak, literatürde de belirtildiği üzere tümörlerin mitotik indekslerinin hesaplanmasında kişiler arası subjektif yanılsamalar olabileceği de akılda tutulmalıdır [95].

Ki-67 proliferasyon indeksinin artışı mitoz sayısında artış ile ilişkilidir [9]. Bu nedenle, yüksek dereceli tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi yüksekliği beklenen bir bulgudur. Bizim çalışmamızda hem Nestin hem de CD133 pozitifliğinin, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ile anlamlı şekilde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Genel sağkalım üzerindeki etkisine bakıldığında ise, tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı bir prognostik faktör olarak saptanmışken, çok değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı bulunmamıştır.

Günümüzde onkoloji alanında giderek artan sıklıkta kullanılan çeşitli biyobelirteçler ve moleküler testler aracılığıyla geçmişe kıyasla kanser tanılı olguların hem tanısal değerlendirmeleri hem de tedavi yaklaşımları sürekli ve ilerleyici bir gelişim halindedir. Meningiomlar özelinde bakıldığında TERT promotör mutasyonu, BAP1 mutasyonu, CDKN2A/B delesyonu veya hipermetilasyonu, DMD mutasyonu, ARID1A mutasyonu, kromozom 1p kaybı, kromozom 1q kazanımı, FOXM1 ekspresyonu, H3K27me3 trimetilasyon kaybı gibi çok sayıda genomik faktörün hastalık rekürrensi açısından yüksek risk teşkil ettiği belirtilmiştir [96]. Ancak hem sadece moleküler testler ile değerlendirilebilen, hem de immünhistokimyasal olarak değerlendirilse bile, ileri moleküler incelemeyi gerektiren bir çok belirtecin, rutin klinik pratikteki kullanımları çeşitli zorluklar doğurmaktadır. Moleküler testlerin maliyeti, zaman alıcı olmaları, iş gücü yükü, deneyimli ekip ve ekipman gerektirmeleri nedeniyle immünhistokimyasal incelemeler hala birçok tümör tipi için gerekli faktörlerin değerlendirilmesinde ilk başvurulan yöntemlerdir. Nestin ve CD133, immünhistokimyasal olarak kolayca değerlendirilebilen iki parametre olmakla birlikte, çalışmamızın sonuçlarından yola çıkılarak, meningiomların derecelendirilmesinde ve prognoz tayininde rutin kullanıma aday olabilecek bağımsız faktörler olarak saptanmıştır. Ek olarak çalışma dizaynımızda oluşturduğumuz skorlama sistemi de, kolay uygulanabilirliği, boyanma oranlarının objektif değerlendirilmesine olanak sağlaması ve klinikopatolojik prognostik faktörler ile korelasyon göstermekte olduğunun çalışmamızda valide edilmiş olması faktörleri sayesinde gelecekteki çalışmalarda da kullanılabilecek ve değerlendirme aşamasında faydalı olma potansiyeli taşıyan bir skorlama sistemi olarak yorumlanmıştır.

Onkoloji alanında hedefe yönelik tedaviler günümüzde immünhistokimyasal, moleküler ve genetik çalışmaların artmasıyla önemli bir yer kazanmıştır ve gelecek

vaad etmektedir. Yüksek dereceli meningiomlar için ise bilinen etkin bir sistemik tedavi ajanı yoktur. Araştırmamızın sonuçları, yüksek dereceli meningiomlarda Nestin ve CD133 kök hücre belirteçlerinin hedefe yönelik tedavide kullanılabilmesi için bir bakış açısı sunabilir.

6.SONUÇLAR

SBÜ Ankara SUAM Tıbbi Patoloji Kliniğinde 183 intrakranial meningiom tanılı hastanın tümör dokularında Nestin ve CD133 ekspresyonlarının immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi ve antikorun ekspresyon durumu ile klinik ve prognostik histopatolojik bulguların karşılaştırılması amacıyla yaptığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Olguların 94'ünde (%52) Nestin ekspresyonu pozitif iken 89'unda (%48) negatif olarak saptanmıştır
- Nestin ekspresyonu ile yüksek tümör derecesi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.
- Nestin ekspresyonu ile beyin invazyonu varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.
- Nestin ekspresyonu ile 10 BBA'da 4 ve üzerinde mitoz bulunması ile anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.
- Nestin ekspresyonu ile Ki67 proliferasyon indeksinin %4'ün üzerinde olması arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.
- Nestin ekspresyonunun genel sağkalım üzerinde etkisi saptanmamıştır.
- Olguların 89'unda (%48) CD133 ekspresyonu pozitif iken 94'ünde (%52) negatif bulunmuştur.
- CD133 ekspresyonu ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

- CD133 ekspresyonu ile cerrahi olarak subtotal rezeksiyon yapılmış olması arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

- CD133 ekspresyonu ile yüksek tümör derecesi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

- CD133 ekspresyonu ile nekroz varlığı ve beyin invazyonu varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

- CD133 ekspresyonu ile 10 BBA'da 4 ve üzerinde mitoz bulunması ile anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

- CD133 ekspresyonu ile Ki67 proliferasyon indeksinin %4'ün üzerinde olması arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

- CD133 ekspresyonunun bağımsız bir negatif prognostik faktör olarak genel sağkalım üzerinde etkili olduğu saptanmıştır.

- Son olarak Nestin ve CD133 ekspresyonlarının diğer negatif prognostik faktörlere ek olarak birbirleri ile de pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

KAYNAKÇA

1. Rosai, J., *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
2. Mawrin, C. and A. Perry, *Pathological classification and molecular genetics of meningiomas.* Journal of neuro-oncology, 2010. **99**: p. 379-391.
3. Perry, A., et al., *Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases.* Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2001. **60**(10): p. 994-1003.
4. Louis, D.N., et al., *WHO classification of tumours of the central nervous system. World Health Organization classification of tumours*. 2007: World Health Organization.
5. Gallagher, M.J., et al., *WHO grade 1 meningioma recurrence: are location and Simpson grade still relevant?* Clinical neurology and neurosurgery, 2016. **141**: p. 117-121.
6. Zhu, H., et al., *Efficacy of adjuvant radiotherapy for atypical and anaplastic meningioma.* Cancer medicine, 2019. **8**(1): p. 13-20.
7. Shivapathasundram, G., et al., *Tumour stem cells in meningioma: a review.* Journal of Clinical Neuroscience, 2018. **47**: p. 66-71.
8. Xiao, Z.-Y., et al., *Expression of nestin, CD133 and SOX2 in meningiomas.* Turk Neurosurg, 2018. **28**(6): p. 910-4.
9. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.* Neuro Oncol, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.
10. Dasgupta, K. and J. Jeong, *Developmental biology of the meninges.* Genesis, 2019. **57**(5): p. e23288.
11. Patel, N. and O. Kirmi. *Anatomy and imaging of the normal meninges*. in *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2009. Elsevier.
12. Mack, J., W. Squier, and J.T. Eastman, *Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation.* Pediatric radiology, 2009. **39**: p. 200-210.
13. Catala, M., *Embryonic and fetal development of structures associated with the cerebro-spinal fluid in man and other species. Part I: The ventricular system, meninges and choroid plexuses.* Archives d'anatomie et de cytologie pathologiques, 1998. **46**(3): p. 153-169.
14. Weller, R.O., *Microscopic morphology and histology of the human meninges.* Morphologie, 2005. **89**(284): p. 22-34.
15. Ogasawara, C., B.D. Philbrick, and D.C. Adamson, *Meningioma: a review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions.* Biomedicines, 2021. **9**(3): p. 319.
16. Bir, S.C., et al., *Felix Platter and a historical perspective of the meningioma.* Clin Neurol Neurosurg, 2015. **134**: p. 75-8.
17. Bondy, M. and B. Lee Ligon, *Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review.* Journal of neuro-oncology, 1996. **29**: p. 197-205.
18. Maiuri, F., et al., *Meningiomas in Premenopausal Women: Role of the Hormone Related Conditions.* Front Oncol, 2020. **10**: p. 556701.
19. Wiemels, J., M. Wrensch, and E.B. Claus, *Epidemiology and etiology of meningioma.* Journal of neuro-oncology, 2010. **99**: p. 307-314.
20. Sergentanis, T.N., et al., *Obesity and risk for brain/CNS tumors, gliomas and meningiomas: a meta-analysis.* PloS one, 2015. **10**(9): p. e0136974.
21. Euskirchen, P. and M. Peyre, *Management of meningioma.* La Presse Médicale, 2018. **47**(11-12): p. e245-e252.

22. Lee, Y.S. and Y.S. Lee, *Molecular characteristics of meningiomas.* Journal of Pathology and Translational Medicine, 2020. **54**(1): p. 45-63.
23. De Moura, J., et al., *Heterozygous TP53stop146/R72P fibroblasts from a Li-Fraumeni syndrome patient with impaired response to DNA damage.* International journal of oncology, 2010. **36**(4): p. 983-990.
24. Lindboe, C., E. Helseth, and G. Myhr, *Lhermitte-Duclos disease and giant meningioma as manifestations of Cowden's disease.* Clinical neuropathology, 1995. **14**(6): p. 327-330.
25. Larson, J.J., et al., *Evidence for clonal spread in the development of multiple meningiomas.* Journal of neurosurgery, 1995. **83**(4): p. 705-709.
26. Hohenberger, C., et al., *Spinal meningiomas.* Neurooncol Adv, 2023. **5**(Suppl 1): p. i112-i121.
27. Kasuya, H., et al., *Clinical and radiological features related to the growth potential of meningioma.* Neurosurgical review, 2006. **29**: p. 293-297.
28. Buerki, R.A., et al., *An overview of meningiomas.* Future Oncology, 2018. **14**(21): p. 2161-2177.
29. Kunimatsu, A., et al., *Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features.* Japanese journal of radiology, 2016. **34**: p. 459-469.
30. Engelhard, H.H., *Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas: Part I: Diagnostic imaging, preoperative embolization.* Surgical neurology, 2001. **55**(2): p. 89-101.
31. Söylemezoğlu, F., *Meningiom sınıflaması ve histopatolojik özellikleri.* Türk Nöroşirürji Dergisi, 2011. **21**: p. 84-90.
32. Maggio, I., et al., *Meningioma: not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas.* CNS oncology, 2021. **10**(2): p. CNS72.
33. Harter, P.N., Y. Braun, and K.H. Plate, *Classification of meningiomas-advances and controversies.* Chin Clin Oncol, 2017. **6**(Suppl 1): p. S2.
34. Takei, H., et al., *Intracerebral schwannoma clinically and radiologically mimicking meningioma.* Pathology international, 2005. **55**(8): p. 514-519.
35. Fountain, D.M., et al., *The spatial phenotype of genotypically distinct meningiomas demonstrate potential implications of the embryology of the meninges.* Oncogene, 2021. **40**(5): p. 875-884.
36. Commins, D.L., R.D. Atkinson, and M.E. Burnett, *Review of meningioma histopathology.* Neurosurgical focus, 2007. **23**(4): p. E3.
37. Probst‐Cousin, S., et al., *Secretory meningioma: clinical, histologic, and immunohistochemical findings in 31 cases.* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1997. **79**(10): p. 2003-2015.
38. Reuss, D.E., et al., *Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations.* Acta neuropathologica, 2013. **125**: p. 351-358.
39. Regelsberger, J., et al., *Secretory meningiomas: a benign subgroup causing life-threatening complications.* Neuro Oncol, 2009. **11**(6): p. 819-24.
40. Hasselblatt, M., K.W. Nolte, and W. Paulus, *Angiomatous meningioma: a clinicopathologic study of 38 cases.* The American journal of surgical pathology, 2004. **28**(3): p. 390-393.
41. Zhu, H.-D., et al., *Lymphoplasmacyte-rich meningioma: our experience with 19 cases and a systematic literature review.* International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2013. **6**(7): p. 504.
42. Tang, H., et al., *Clinicopathological analysis of metaplastic meningioma: report of 15 cases in Huashan Hospital.* Chinese Journal of Cancer Research, 2013. **25**(1): p. 112.

43. Judkins, A.R., *Immunohistochemistry of INI1 expression: a new tool for old challenges in CNS and soft tissue pathology.* Advances in Anatomic Pathology, 2007. **14**(5): p. 335-339.
44. Perry, A., et al., *INI1 expression is retained in composite rhabdoid tumors, including rhabdoid meningiomas.* Modern Pathology, 2005. **18**(7): p. 951-958.
45. Shankar, G.M., et al., *Germline and somatic BAP1 mutations in high-grade rhabdoid meningiomas.* Neuro-oncology, 2017. **19**(4): p. 535-545.
46. Kim, J.P., B.J. Park, and Y.J. Lim, *Papillary meningioma with leptomeningeal seeding.* Journal of Korean Neurosurgical Society, 2011. **49**(2): p. 124.
47. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary.* Acta neuropathologica, 2016. **131**: p. 803-820.
48. Toland, A., K. Huntoon, and S.M. Dahiya, *Meningioma: a pathology perspective.* Neurosurgery, 2021. **89**(1): p. 11-21.
49. Champeaux, C., et al., *WHO grade II meningioma: a retrospective study for outcome and prognostic factor assessment.* Journal of Neuro-Oncology, 2016. **129**: p. 337-345.
50. Tena-Suck, M.L., et al., *Chordoid meningioma: a report of ten cases.* Journal of neuro-oncology, 2010. **99**: p. 41-48.
51. Sangoi, A.R., et al., *Distinguishing chordoid meningiomas from their histologic mimics: an immunohistochemical evaluation.* The American journal of surgical pathology, 2009. **33**(5): p. 669.
52. Jain, D., et al., *Clear cell meningioma, an uncommon variant of meningioma: a clinicopathologic study of nine cases.* Journal of neuro-oncology, 2007. **81**: p. 315-321.
53. Park, S.-H., S.-K. Hwang, and Y.-M. Park, *Intramedullary clear cell meningioma.* Acta Neurochirurgica, 2006. **148**: p. 463-466.
54. Ohba, S., et al., *Clear cell meningiomas: three case reports with genetic characterization and review of the literature.* Neurosurgery, 2010. **67**(3): p. E870-E871.
55. Hori, S., et al., *Clear cell meningioma with histologically aggressive appearance and clinically aggressive behavior: a case report.* Neuropathology, 2012. **32**(4): p. 415-419.
56. Goldbrunner, R., et al., *EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas.* Neuro-oncology, 2021. **23**(11): p. 1821-1834.
57. Moliterno, J., et al., *Survival in patients treated for anaplastic meningioma.* Journal of neurosurgery, 2015. **123**(1): p. 23-30.
58. Rahman, R., et al., *Leveraging external data in the design and analysis of clinical trials in neuro-oncology.* The Lancet Oncology, 2021. **22**(10): p. e456-e465.
59. Gauchotte, G., et al., *Prognostic value of histopathological features and loss of H3K27me3 immunolabeling in anaplastic meningioma: a multicenter retrospective study.* Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2020. **79**(7): p. 754-762.
60. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary.* Neuro-oncology, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.
61. Cimino, P.J., *Malignant progression to anaplastic meningioma: neuropathology, molecular pathology, and experimental models.* Experimental and molecular pathology, 2015. **99**(2): p. 354-359.
62. Solomon, D.A. and M. Pekmezci, *Pathology of meningiomas*, in *Handbook of Clinical Neurology*. 2020, Elsevier. p. 87-99.

63. Menke, J.R., et al., *Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen.* Acta neuropathologica, 2015. **130**: p. 441-443.
64. Wahab, M. and F. Al-Azzawi, *Meningioma and hormonal influences.* Climacteric, 2003. **6**(4): p. 285-292.
65. Blankenstein, M.A., et al., *Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma.* Steroids, 2000. **65**(10-11): p. 795-800.
66. Abry, E., et al., *The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study.* Pathology-Research and Practice, 2010. **206**(12): p. 810-815.
67. Fukushima, S., et al., *Sensitivity and usefulness of anti-phosphohistone-H3 antibody immunostaining for counting mitotic figures in meningioma cases.* Brain tumor pathology, 2009. **26**: p. 51-57.
68. Kim, Y.-J., et al., *Prognostic significance of the mitotic index using the mitosis marker anti–phosphohistone H3 in meningiomas.* American journal of clinical pathology, 2007. **128**(1): p. 118-125.
69. Apra, C., M. Peyre, and M. Kalamarides, *Current treatment options for meningioma.* Expert review of neurotherapeutics, 2018. **18**(3): p. 241-249.
70. Oya, S., et al., *Effect of adjuvant radiotherapy after subtotal resection for WHO grade I meningioma: a propensity score matching analysis of the Brain Tumor Registry of Japan.* Journal of Neuro-Oncology, 2021. **153**(2): p. 351-360.
71. Arai, H., et al., *Nestin expression in brain tumors: its utility for pathological diagnosis and correlation with the prognosis of high-grade gliomas.* Brain Tumor Pathol, 2012. **29**(3): p. 160-7.
72. TraNgas, T., *Expression of stem cell marker nestin and microRNA-21 in meningiomas.* Turk Neurosurg, 2015. **25**(4): p. 574-577.
73. Zhang, X., *Expression, correlation and prognostic significance of CD133, P57 and HSF1 in meningioma.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. **21**(20): p. 4600-4605.
74. Hu, W., et al., *Possible involvement of brain tumour stem cells in the emergence of a fast-growing malignant meningioma after surgical resection and radiotherapy of high-grade astrocytoma: case report and preliminary laboratory investigation.* Journal of International Medical Research, 2009. **37**(1): p. 240-246.
75. Sugawara, K., et al., *Nestin as a marker for proliferative endothelium in gliomas.* Lab Invest, 2002. **82**(3): p. 345-51.
76. Sabunga, O.D., et al., *Expression of CD133 Cancer Stem Cell Marker in IDH-Mutant and IDH-wildtype (Isocitrate Dehydrogenase) Astrocytoma.* Asian Pac J Cancer Prev, 2022. **23**(9): p. 3051-3059.
77. Zeppernick, F., et al., *Stem cell marker CD133 affects clinical outcome in glioma patients.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(1): p. 123-9.
78. Ehrmann, J., Z. Kolar, and J. Mokry, *Nestin as a diagnostic and prognostic marker: immunohistochemical analysis of its expression in different tumours.* J Clin Pathol, 2005. **58**(2): p. 222-3.
79. Zhang, D. and J. Wang, *Nestin is significantly associated with the overall survival of nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis.* J Cancer Res Ther, 2020. **16**(4): p. 800-803.
80. Zhang, X., et al., *Clinicopathological and prognostic significance of nestin expression in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis.* Cancer Cell Int, 2020. **20**: p. 169.
81. Zhao, L., et al., *The clinicopathological parameters significance of CD133 and Nestin in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis.* Future Oncol, 2017. **13**(28): p. 2555-2570.

82. Park, Y.Y., et al., *Expression of CD133 is associated with poor prognosis in stage II colorectal carcinoma.* Medicine (Baltimore), 2019. **98**(32): p. e16709.
83. Yamashita, N., et al., *Association Between CD133 Expression and Prognosis in Human Lung Adenocarcinoma.* Anticancer Res, 2021. **41**(2): p. 905-910.
84. López, F., et al., *Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites.* Head & neck, 2016. **38**(S1): p. E2374-E2385.
85. Coca-Pelaz, A., et al., *Cervical Lymph Node Metastases from Central Nervous System Tumors: A Systematic Review.* Cancer management and research, 2022: p. 1099-1111.
86. Moore, K.J., C.L. Moertel, and L.A. Williams, *Young adult males have worse survival than females that is largely independent of treatment received for many types of central nervous system tumors: A National Cancer Database analysis.* Cancer, 2022. **128**(8): p. 1616-1625.
87. Xiao, Z.Y., et al., *Expression of Nestin, CD133 and Sox2 in Meningiomas.* Turk Neurosurg, 2018. **28**(6): p. 910-914.
88. Kamamoto, Dai, et al. *Association between CD133, CD44, and nestin expression and prognostic factors in high-grade meningioma.* World neurosurgery 124 (2019): e188-e196
89. Maier, A.D., et al., *Expression of the stem cell marker CD133 in malignant meningioma.* Clin Neuropathol, 2021. **40**(3): p. 151-159.
90. Galani, V., et al., *Expression of Stem Cell Marker Nestin and MicroRNA-21 in Meningiomas.* Turk Neurosurg, 2015. **25**(4): p. 574-7.
91. Behling, F., J.M. Hempel, and J. Schittenhelm, *Brain Invasion in Meningioma-A Prognostic Potential Worth Exploring.* Cancers (Basel), 2021. **13**(13).
92. Brokinkel, B., K. Hess, and C. Mawrin, *Brain invasion in meningiomas-clinical considerations and impact of neuropathological evaluation: a systematic review.* Neuro Oncol, 2017. **19**(10): p. 1298-1307.
93. Goes, P., et al., *Necrosis is a consistent factor to recurrence of meningiomas: should it be a stand-alone grading criterion for grade II meningioma?* J Neurooncol, 2018. **137**(2): p. 331-336.
94. Bender, L., et al., *High risk of recurrence for grade II meningioma: a 10-year multicenter analysis of prognosis factors.* Chin Clin Oncol, 2021. **10**(3): p. 26.
95. Daniela Maier, A., et al., *Mitotic and Proliferative Indices in WHO Grade III Meningioma.* Cancers (Basel), 2020. **12**(11).
96. Chen, W.C., et al., *Radiotherapy and radiosurgery for meningiomas.* Neurooncol Adv, 2023. **5**(Suppl 1): p. i67-i83.

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde belirtilen tüm iletişim bilgilerinin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı Soyadı	Neslihan Durmaz
Akademik unvan/pozisyon	Asistan Doktor
Görev yeri	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi
Telefon numarası	
E-posta adresi	

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Bu bölümde mezun olunan üniversite ve sonrasındaki eğitim bilgilerinizi yazınız.
Derece bölümü Uzmanlık, Doktora, Yüksek Lisans vb. şekilde belirtilmelidir.

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2018	Tıp Fakültesi	Süleyman Demirel Üniversitesi	
2019-Halen	Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığınız kurum/kuruluşları tarih sırasına göre yazınız.

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2018-2018	Söğüt Devlet Hastanesi	Pratisyen Hekim
2019-	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Asistan Doktor

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümdeki bilgileri tarih sırasına göre yazınız.

1. İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında alınan eğitim/sertifika bilgileri:

Aldığınız eğitime dair bir sertifika varsa lütfen bir kopyasını ekleyiniz.

Eğitim/sertifika adı ve eğitim yeri	Tarih

2. Görev alınan klinik araştırma bilgileri:

Görev olarak Sorumlu Araştırmacı, Yardımcı Araştırmacı, Koordinatör, Saha Görevlisi, İzleyici(Monitör), Eczacı vb. olarak belirtilmelidir.
Bu bölümdeki bilgileri tarih sırasına göre yazınız.

Klinik araştırma	Tarih Aralığı	Görev

EKLER

EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Neslihan Durmaz**
Uzmanlık Dalı:	**Tıbbi Patoloji**
Eğitim Kurumu:	**SBÜ Ankara SUAM**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**04.07.2019**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**22.01.2024**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Doç. Dr. Pınar Celepli**
***Tez Danışmanının Adı Soyadı:** **Ünvanı:** **Uzmanlık Dalı:** **Telefon:** **E-Posta:**	**Pınar Celepli** **Doç. Dr.** **Tıbbi Patoloji**

***Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 05.02.2020 tarihli ve 1544 sayılı yazısına istinaden *aynı disiplinden* ikinci bir tez tanışmanı teklif edilmemelidir.**

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Meningiomlarda CD133 ve Nestin ekspresyonlarının immünhistokimyasal olarak değerlendirilmesi, histolojik grade ve prognostik faktörler ile ilişkisi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) CD133 ve Nestin meningiomların biyolojik davranışı ile ilişkili midir ve klinikopatolojik önemi var mıdır?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Meningiom en sık görülen primer beyin tümörüdür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin sınıflandırmasına göre 1, 2 ve 3 olarak derecelendirilir. Vakaların çoğu, benign davranış gösteren derece 1 tanısı almaktadır. Bunun tersine tüm meningiomların %20'sini oluşturan derece 2 ve 3 tümörler intrakraniyal metastaz, daha yüksek nüks oranı ve düşük genel sağ kalım oranı dahil olmak üzere daha agresif davranışlar göstermektedir. Meningiom tedavisi

tümör rezeksiyonu ve radyoterapidir. Henüz kemoterapi rejimi yoktur. Özellikle derece 2 ve 3 gibi yüksek dereceli meningiom tedavisi için yeni terapötik stratejilere ihtiyaç vardır.

Kanser kök hücreleri kendi kendilerini yenileme ve farklılaşma yeteneği bulunan, kanseri başlatan, metastaza aracılık eden, radyoterapi ve kemoterapi direncinden sorumlu hücrelerdir. Son yıllarda farklı organ ve sistemlere ait benign ve malign tümörlerde kanser kök hücreleri gösterilmiştir. Kanser kök hücrelerinin tanımlanması çeşitli neoplazilerinin sınıflandırılmasında, tanısında ve tedavisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Özellikle kanser kök hücrelerini temel alan hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından önemlidir.

1. Zong-Yu Xiao, Xiao-Juan Chen, Qi Pan, Qing-Zhi Yang, Kun-Zheng Li

Expression of nestin, CD133 and SOX2 in meningiomas

Turk Neurosurg 28 (6), 910-914, 2018

2. Hanin Alamir # 1, Mona Alomari # 2, Abdulla Ahmed A Salwati 2, Mohamad Saka 2, Mohammed Bangash 3, Saleh Baeesa 3, Fahad Alghamdi 4, Angel Carracedo 5 6, Hans-Juergen Schulten 6, Adeel Chaudhary 1 6 7, Adel Abuzenadah 1 2 7, Deema Hussein 2)

In situ characterization of stem cells-like biomarkers in meningiomas

3. Dai Kamamoto 1, Isako Saga 2, Kentaro Ohara 3, Kazunari Yoshida 2, Hikaru Sasaki 2)

Association Between CD133, CD44, and Nestin Expression and Prognostic Factors in High-Grade Meningioma

World Neurosurg 2018 Dec 26;S1878-8750(18)32890-0. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.067. Online ahead of print.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Bu çalışmada bölümümüzde incelenmiş olan intrakranial meningiom lezyonları gözden geçirilecek ve WHO sınıflamasına göre yeniden derecelendirilecektir. Olgulara ait parafin bloklara CD133 ve Nestin belirteçleri kullanılarak meningiom kök hücrelerinin varlığı ve yoğunluğunun değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca prognostik ve prediktif değeri olan Ki-67 proliferasyon indeksi ve Progesteron reseptörü (PR) ile ilişkisinin araştırılması, klinik bilgisine ulaşılabilen meningiomlu olgularda prognoz ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

4-Hipotez (Hypothesis)

CD133 ve Nestin ekspresyonu meningiomların tümörün biyolojik davranışı ve derecesi ile ilişkili önemli belirteçlerdir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Restrospektif çalışma

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

SBÜ Ankara SUAM

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

2010-2022 yılları arasında intrakranial meningiom tanısı verilen hastaların eksizyonel biyopsi materyalinden elde edilen Hematoksilen-Eozin ve immünhistokimyasal boyalı (Ki-67, PR, EMA) kesitler tekrar değerlendirilecek ve ayrıca bloklarına immünhistokimyasal olarak CD133 ve Nestin uygulanarak değerlendirme yapılacaktır. İntrakranial olmayan meningiomlar çalışmanın dışında tutulacaktır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Birincil sonuç değişkeni: Meningiomlarda CD133 ve Nestin ekspresyon varlığı ve yoğunluğunun tümör tipi, tümör derecesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi İkincil sonuç değişkeni: Meningiomlarda CD133 ve Nestin ekspresyon varlığı ve yoğunluğunun prognostik ve prediktif faktörlerle karşılaştırılması
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Ocak 2010-Aralık 2022
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) 2010-2022 yılları arasında eksizyon materyallerinden meningiom tanısı almış hastalar içerisinden bölümümüzde lam ve blokları bulunabilen, klinik verilerine ulaşılabilenler çalışmaya dahil edilecek olup 250 hasta ile çalışılacağı öngörülmektedir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Önce verilerin dağılımının normalliği değerlendirildikten sonra sonuca göre uygun olan parametrik veya non-parametrik testler yapılacak.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Etik olarak uygundur.
13- Anahtar kelimeler (Key words) CD133, Nestin, Meningiom, Kök hücre

EK 2: ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-93471371-514.99-226699851 12.10.2023
Konu : E.Kurul – E-23-1390 - Etik Kurul Kararı

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

1390 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nden **"Meningiomlarda CD133 ve Nestin Ekspresyonlarının İmmünhistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi"** konulu çalışma incelenmiş olup, **Etik açıdan oy birliğiyle 11.10.2023 tarihinde uygun görülmüştür.**

Prof. Dr. UĞUR KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: AC6E6CE1-7968-4640-B35F-0633A1C53BCB Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Hacettepe Mh. Ulucanlar Cd. No:89 06230 Altındağ / ANKARA 06230
Telefon No:
e-Posta: İnternet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Ayşe ÖZDEMİR
Tıbbi Sekreter

Telefon No: 03125953189

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meningiomlarda CD133 ve Nestin Ekspresyonlarının İmmünhistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 598 36 00
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	aeahetikkurul06@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Pınar CELEPLİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Gözlemsel Çalışma a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol.Kesitsel) b-)Prospektif Çalışma c-)Retrospektif Çalışma	a- ☒ b- ☐ c- ☒		
		FAZ 1			
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meningiomlarda CD133 ve Nestin Ekspresyonlarının İmmünhistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 598 36 00
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	aeahetikkurul06@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Pınar CELEPLİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Gözlemsel Çalışma a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol,Kesitsel) b-)Prospektif Çalışma c-)Retrospektif Çalışma	a- ☒ b- ☐ c- ☒		
		FAZ 1			
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOCER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meningiomlarda CD133 ve Nestin Ekspresyonlarının İmmünhistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Öğr. Grv.Dr. Seyhan DEMİR KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ	Göz Hastalıkları	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Aziz Mutlu BARLAS	Genel Cerrahi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Erdal DEMİRTAŞ	Acil Tıp	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Av. Fatma Handenur HENDEK	Avukat	Ankara Barosu/Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Müh. Alperen ORHAN	Biyomedikal Mühendisi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Öğr. Mustafa Sıddık ÖZCAN	Öğretmen	Ankara Kız Anadolu İmam- Hatip Lisesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐