

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

MENİNGİOMLARDA RADYOTERAPİ KARARINI
BELİRLEMEDE MOLEKÜLER PROFİLLEMENİN ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÇAĞLAR GÜZEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖZGE PETEK ERPOLAT

ANKARA
HAZİRAN 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**MENİNGİOMLARDA RADYOTERAPİ KARARINI
BELİRLEMEDE MOLEKÜLER PROFİLLEMENİN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÇAĞLAR GÜZEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖZGE PETEK ERPOLAT

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TTU-2023-8971 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
HAZİRAN 2025

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Çağlar Gözel
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniv. Tıp Fak. (İng)
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniv. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 10
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Sınavının Tarihi	26.06.2025

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Meningiomlarda Radyoterapi Kararını
Belirlemede Moleküler Profilenin Önemi

JÜRİ KARARI:

Oybirliği ile tez başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Hüseyin Bora

ÜYE

Prof. Dr. Rıdvan Ergül

ÜYE

Prof. Dr. Zeynep Karahanoglu

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ	xi
RESİMLER LİSTESİ	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 TARİHÇE	4
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	6
2.3 RİSK FAKTÖRLERİ	7
2.4 PATOLOJİ	10
2.4.1 Giriş	10
2.4.2 2021 DSÖ Derecelendirme Sistemi	13
2.4.3 İmmunhistokimya Uygulamaları (IHK)	15
2.4.4 Yeni Moleküler Belirteçler	16
2.4.5 Moleküler Profillemede İleri Tetkikler	21
2.5 MENİNGİOMLARDA GENETİK	23
2.5.1 Kromozomal Anomaliler:	23
2.5.2 Kompleks Karyotipi / Kopya Sayısı Değişiklikleri (CNV):	24
2.5.3 Gen Mutasyonları:	25

2.6	MENİNGİOMLARIN YERLEŞİMİ VE KLİNİK PREZENTASYONU.....	27
2.7	GÖRÜNTÜLEME	30
2.7.1	<i>Bilgisayarlı Tomografi (BT)</i>	30
2.7.2	<i>Anjiyografi</i>	31
2.7.3	<i>Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)</i>	31
2.7.4	<i>Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT)</i>	33
2.7.5	<i>Meningiom Grade'ini ve Klinik Gidişatı Öngörmede Yeni Görüntüleme Biyobelirteçleri</i>	34
2.8	MENİNGİOMLARDA TAKİP VE TEDAVİ.....	40
2.8.1	<i>Giriş</i>	40
2.8.2	<i>Aktif İzlem</i>	40
2.9	MENİNGİOMLARDA CERRAHİ.....	43
2.9.1	<i>Giriş</i>	43
2.9.2	<i>Cerrahideki Derecelendirme Sistemlerinin Gelişimi</i>	43
2.9.3	<i>Cerrahi Yaklaşım Etki Eden Faktörler</i>	45
2.9.4	<i>Morbidite</i>	46
2.10	MENİNGİOMLARDA RADYOTERAPİ.....	47
2.10.1	<i>Giriş</i>	47
2.10.2	<i>Kılavuzlara Göre Radyoterapi Önerileri</i>	48
2.10.3	<i>Adjuvan Radyoterapi</i>	48
2.10.4	<i>Stereotaktik Radyoterapi</i>	50
2.10.5	<i>Re-irradiasyon</i>	51
2.10.6	<i>Proton Tedavisi</i>	52
2.10.7	<i>Özellikli Hasta Popülasyonlarında Radyoterapi</i>	52
2.10.8	<i>Radyoterapide Klinik Pratiği Değiştiren Önemli Çalışmalar</i>	53
2.11	MENİNGİOMLARDA SİSTEMİK TEDAVİ	56

2.11.1	<i>Giriş</i>	56
2.11.2	<i>Hormonoterapi</i>	56
2.11.3	<i>Kemoterapi</i>	57
2.11.4	<i>Somatostatin ilişkili Tedaviler</i>	57
2.11.5	<i>Hedefe Yönelik Ajanlar</i>	58
2.11.6	<i>İmmunoterapi</i>	59
3	GEREÇ VE YÖNTEM	60
3.1	ÇALIŞMANIN TÜRÜ VE ÇALIŞMA EVRENİNİN KRİTERLERİ	60
3.2	ETİK KURUL VE PROJE ONAYLARI	62
3.3	ARŞİV TARAMASI VE TOPLANAN VERİLER.....	62
3.4	DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	63
3.5	PATOLOJİK İNCELEMELER.....	65
3.5.1	<i>Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması</i>	65
3.5.2	<i>Tissue Microarray (TMA) Oluşturulması</i>	66
3.5.3	<i>İmmünohistokimyasal Boyamalar ve Değerlendirme</i>	67
3.6	RADYOLOJİK İNCELEMELER.....	75
3.6.1	<i>Hasta ve Görüntü Seçimi</i>	75
3.6.2	<i>MR Görüntüleme Protokolü</i>	75
3.6.3	<i>Niteliksel Radyolojik Veriler</i>	77
3.6.4	<i>Kantitatif Tümör ve Ödem Analizleri</i>	78
3.7	İSTATİKSEL YÖNTEM	83
4	BULGULAR	85
4.1	HASTALARIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ VE TÜMÖR ÖZELLİKLERİ	85
4.2	TÜMÖRLERİN GRADELERE GÖRE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	87
4.3	TÜMÖR GRADE'İNE GÖRE CERRAHİ REZEKSİYON GENİŞLİĞİ VE SIMPSON SKORU	91

4.4	TÜMÖR GRADE'İNE GÖRE HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇ PROFİLLERİ.....	91
4.5	TÜMÖR GRADE'İNE GÖRE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ, PROGRESYON DURUMU VE YÖNETİMİ	94
4.6	İMMUNOHİSTOKİMYASAL BİYOBELİRTEÇLER ARASI KORELASYONLAR	95
4.7	NÜKS VE PROGRESYON ANALİZLERİ	99
4.7.1	<i>Grade 1 Meningiomlarda Progresyon</i>	<i>99</i>
4.7.2	<i>Grade 2 Meningiomlarda Progresyon</i>	<i>125</i>
4.8	METAKRON MENİNGİOM GELİŞİMİ	131
4.9	UPGRADE OLAN TÜMÖRLERİN ÖZELLİKLERİ	132
4.10	HASTALARIN SON DURUMU	133
5	TARTIŞMA.....	134
5.1	GİRİŞ	134
5.2	RADYOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	136
5.3	CERRAHİ SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	139
5.4	PATOLOJİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	140
5.5	RADYOTERAPİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	143
5.6	ÇALIŞMANIN GENEL DEĞERLENDİRMESİ	149
5.7	ÇALIŞMANIN LİTERATÜRE KATKILARI	150
5.8	KISITLILIKLAR VE GELECEK HEDEFLERİ	152
6	SONUÇ	155
7	KAYNAKLAR.....	159
8	ÖZET	170
9	SUMMARY	171
10	EKLER	172

TEŞEKKÜR

Bu tez, kapsamı ve araştırma konusu bakımından benim için kişisel bir meydan okumaydı. Ankara’da güzel bir haziran sabahı, biraz yorgun ama gönlüm ferah olarak bu son satırları yazıyorum. Ancak, bir sonraki meydan okumama doğru yola çıkmadan önce ismini anmam gereken kişiler var.

Sayın tez hocam Prof.Dr. Özge Petek Erpolat’a, beni bu tezin kurucu faktörleriyle bir araya getirdiği, hipotez geliştirmede tecrübesiyle yol gösterdiği ve kendi halimin en iyisi olmamı sağlayan yapıcı eleştirileri için çok teşekkür ederim. Akademik hayat uzun ve zorlu, umarım bir gün Petek Hocamın yarısı kadar dirayetli ve çalışkan olabilirim.

Tezin patolojik incelemelerini sabırla ve titizlikle yapan, korkutucu derecede yetenekli Dr.Öğr. Üyesi Mehmet Arda İnân’a ve radyolojik incelemelerde harikalar yaratan Dr. Aykut Karanfil’e yürekten teşekkürlerimi sunuyorum.

Başta, sahip olduğumuz için şanslı olduğumuz, Anabilim Dalımızın değerli başkanı Prof.Dr. Hüseyin Bora olmak üzere, bölümümüz öğretim üyelerinden Prof.Dr. Eray Karahacıoğlu ve Doç.Dr. Bekir Eren Çetin’e tez sürem için gösterdikleri hoşgörüden, eğitime yaptıkları katkılardan; ama bunlardan çok daha önemlisi, beni görüp bana kendimi değerli hissettirdikleri için çok teşekkür ederim. Ayrıca, emekli öğretim üyelerimiz, Prof.Dr. Müge Akmansu ve Prof.Dr. Diclehan Kılıç’ın üzerimde ve hekim olarak yetişmemde emeği çoktur, bana kattıkları için ikisine de minnetlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm hekim arkadaşlarıma, görev alan tüm hemşire, fizik mühendisi, teknisyen, sekreter ve personellerimize, onlardan öğrendiklerim ve huzurlu bir çalışma ortamı yarattıkları için teşekkür ederim.

Ziyaretleri, sohbetleri ve neşeleriyle bu zorlu süreçte mental sağlığını korumamı sağlayan, Dünyanın farklı yerlerine dağılmış tüm dostlarıma yürekten teşekkürler, iyi ki varsınız çocuklar!

Türümüzün bilimle birlikte yarattığı en güzel iki şeyden biri olan sanat'a; bilimin zihnimi yorup beni umutsuzluğa sürüklediği her seferinde, elimden tutup beni kurtardığı ve daha güzel bir dünyayı gösterdiği için teşekkür ederim.

İdolüm Tilda Swinton'a, kalabalıklar arasında kendine özgü bir duruş sergilemenin gerekliliğini ve popüler olmaktan ziyade değerli olmanın önemini hatırlattığı için teşekkür ederim.

Hayatımdaki en kıymetlilerim olan Güzellerim'e; sevgili annem Aynur Güzel'e ve babam Saffet Güzel'e minnettarım. Her yıl, benim için yapmış oldukları fedakarlıkları daha iyi anlıyor ve sevgilerinin büyüklüğü karşısında şaşırıyorum. Dünyaya gözümüzü beraber açtığımız ilk andan itibaren, yalnızlık duygusunu tanımamamın yegâne sebebi biricik ikizim Irmak Güzel; sen olmasaydın hayat maceram oldukça sönük kalırdı ve muhtemelen sağ çıkamazdım. Desteğin, varlığın ve tüm çılgın çocukluk anılarımız için teşekkürler! Tüm aileme, yıllar içinde daha iyi bir aile olmamızda yaptıkları katkılar için fena halde borçluyum; umarım bir gün, en azından bunların bir kısmını geri ödeyebilirim. Ve son olarak en büyük öğretmen olan hayat'a, kanaat notunu benden yana hep yüksek kullandığı için, şükranlarımla...

Çağlar Güzel

Ankara, Haziran 2025

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC: Apparent Diffusion Coefficient (Aşık Difüzyon Katsayısı)

BT: Computed Tomography (Bilgisayarlı Tomografi)

CDKN2A/B: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A/B (Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A/B)

CEA: Carcinoembryonic Antigen (Karsinoembriyonik Antijen)

CK18: Cytokeratin 18 (Sitokeratin 18)

CPA: Cerebellopontine Angle (Serebellopontin Açısı)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DWI: Diffusion-Weighted Imaging (Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme)

EANO: European Association of Neuro-Oncology (Avrupa Nöro-Onkoloji Derneği)

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)

EI: Edema Index (Ödem İndeksi)

EMA: Epithelial Membrane Antigen (Epitelyal Membran Antijeni)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FDG-CT: Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Florodeoksiglukoz PET/BT)

FAK: Focal Adhesion Kinase (Fokal Adhezyon Kinaz)

GTR: Gross Total Resection (Tam Cerrahi Rezeksiyon)

Gy: Gray (Gray)

HIF-1 α : Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha (Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1-alfa)

IDH: Isocitrate Dehydrogenase (İzositat Dehidrogenaz)

IHK: Immunohistochemistry (İmmünohistokimya - IHK)

IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi)

KLF4: Kruppel-Like Factor 4 (Kruppel Benzeri Faktör 4)

MEN1: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1)

MIB-1: MIB-1 Labeling Index (MIB-1 Boyama İndeksi)

MMR: Mismatch Repair (Mismatch Onarımı)

MRI: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

M.Ö: Milattan Önce

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NF-2: Neurofibromatosis Type 2 (Nörofibromatozis Tip 2)

NGS: Next-Generation Sequencing (Yeni Nesil Sekanslama)

OS: Overall Survival (Genel Sağkalım)

PD-L: Programmed Death Ligand (Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı)

PDGF: Platelet-Derived Growth Factor (Trombosit Türevi Büyüme Faktörü)

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

PR: Progesterone Receptor (Progesteron Reseptörü)

PFS: Progression-Free Survival (Progresyonsuz Sağkalım)

rADC: Relative Apparent Diffusion Coefficient (Rölatif Aşık Difüzyon Katsayısı)

rCBV: Relative Cerebral Blood Volume (Rölatif Serebral Kan Hacmi)

ROI: Region of Interest (İlgi Alanı)

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SFR: Stereotactic Fractionated Radiotherapy (Stereotaktik Fraksiyone Radyoterapi)

SSS: Santral Sinir Sistemi

SMARCB1: SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin Subunit B1 (SWI/SNF kökenli, Matriks ilişkili Aktin Bağımlı Kromatin Düzenleyici, B1 Altbirimi)

SRS: Stereotactic Radiosurgery (Stereotaktik Radyocerrahi)

STR: Subtotal Resection (Parsiyel Rezeksiyon)

TERT: Telomerase Reverse Transcriptase (Telomeraz Ters Transkriptaz)

TRAF7: TNF Receptor-Associated Factor 7 (TNF Reseptör-İlişkili Faktör 7)

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy (Volumetrik Ark Tedavisi)

WES: Whole Exome Sequencing (Tüm Ekzon Sekanslama)

WGS: Whole Genome Sequencing (Tüm Genom Sekanslama)

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR LİSTESİ

TABLO 1. MENİNGİOMLARLA İLGİLİ AİLESEL SENDROMLAR	9
TABLO 2. MENİNGİOMLARDA GÜNCELLEMELERE GÖRE WHO SINIFLAMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	11
TABLO 3. MENİNGİOMLARIN YERLEŞİMİNE GÖRE SIKLIĞI	28
TABLO 4. SİMPSON DERECELENDİRME SİSTEMİ	44
TABLO 5. ANATOMİK LOKALİZASYONA GÖRE EN SIK UYGULANAN RADYOTERAPİ DOZLARI.....	51
TABLO 6. LİTERATÜRDE GTR GRADE 2 MENİNGİOMLARDA ADJUVAN RADYOTERAPİ HEDEF HACİM VE DOZ FARKLILIKLARI.....	54
TABLO 7. LİTERATÜRDE STR GRADE 2 MENİNGİOMLARDA ADJUVAN RADYOTERAPİ HEDEF HACİM VE DOZ FARKLILIKLARI.....	55
TABLO 8. GENEL KOHORTUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	86
TABLO 9. TÜMÖR DERECEŚİNE GÖRE KATEGORİK MRI ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	88
TABLO 10. TÜMÖR DERECEŚİNE GÖRE GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	90
TABLO 11. TÜMÖR DERECEŚİNE GÖRE İHK BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	92
TABLO 12. TÜMÖR DERECEŚİNE GÖRE KANTİTATİF İHK BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	93
TABLO 13. KOHORTTA İNCELENEN KANTİTATİF GÖRÜNTÜLEME VE İMMUNHİSTOKİMYA BİYOBELİRTEÇLERİNİN BİRBİRLERİYLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ.....	97
TABLO 14. GRADE 1 İÇERİSİNDE NÜKS/PROGRESYON DURUMUNA GÖRE KATEGORİK DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	102
TABLO 15. GRADE 1 İÇERİSİNDE NÜKS/PROGRESYON DURUMUNA GÖRE KATEGORİK DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI 2.....	103
TABLO 16. GRADE 1 İÇERİSİNDE NÜKS/PROGRESYON DURUMUNA GÖRE NİCEL DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	104

TABLO 17. GRADE 2 İÇERİSİNDE NÜKS / PROGRESYON DURUMUNA GÖRE KATEGORİK DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	105
TABLO 18. GRADE 2 İÇERİSİNDE NÜKS / PROGRESYON DURUMUNA GÖRE KATEGORİK DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI 2.....	106
TABLO 19. GRADE 2 İÇERİSİNDE NÜKS / PROGRESYON DURUMUNA GÖRE NİCEL DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	107
TABLO 20. GRADE 1 İÇERİSİNDE PROGRESYONSUZ SAĞ KALIMA ETKİ EDEN BAĞIMSIZ FAKTÖRLERİN COX REGRESYON ANALİZİ İLE İNCELENMESİ	109
TABLO 21. GRADE 1 İÇERİSİNDE PROGRESYONA ETKİ EDEN BAĞIMSIZ FAKTÖRLERİN BİNARY LOJİSTİK ANALİZİ İLE İNCELENMESİ	110
TABLO 22. GRADE 1 İÇERİSİNDE NÜKSÜ ÖNGÖRMEDE ANLAMLI ÇIKAN PARAMETRELERİN ROC ANALİZİ	112
TABLO 23. TÜM GRADE 1 KOHORTUNDA ADJUVAN RT DURUMLARINA GÖRE PROGRESYONSUZ SAĞ KALIM SÜRELERİNİN İNCELENMESİ.....	114
TABLO 24. GRADE 1 OLGULARDA Rb1-S780 H-SKORU RİSK GRUPLARININ GRADE 2 OLGULARLA PFS KARŞILAŞTIRMASI	117
TABLO 25. GRADE'LERİN PFS AÇISINDAN İKİLİ KARŞILAŞTIRMALARI	117
TABLO 26. GRADE 1 OLGULARDA FARKLI RİSK GRUPLARINDA ADJUVAN RADYOTERAPİ ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	118
TABLO 27. GRADE 2 İÇERİSİNDE NÜKS DURUMUNA GÖRE NİCEL VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	126
TABLO 28. GRADE 2 TÜMÖRLERDE MCM6 RİSK GRUPLARINA GÖRE PFS ANALİZ SONUÇLARI.....	128
TABLO 29. GRADE 2 İÇERİSİNDE PROGRESYONSUZ SAĞ KALIMA ETKİ EDEN BAĞIMSIZ FAKTÖRLERİN COX REGRESYON ANALİZİ İLE İNCELENMESİ	129
TABLO 30. TAKİPTE YENİ MENİNGİOM RİSKİNE ETKİ EDEN BAĞIMSIZ FAKTÖRLERİN BİNARY LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ İLE İNCELENMESİ	131

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. MENİNGİOM TARİHİNDEKİ ÖNEMLİ İLKLER (KAYNAK 7'DEN ALINMIŞTIR)	5
Resim 2. ARAKNOİD GRANÜLASYON VE KEP HÜCRE (KAYNAK 24'TEN UYARLANMIŞTIR).....	10
Resim 3. ARŞİV TARAMASI SONRASI VAKALARIN PARAFİN BLOK VE CAMLARININ PUNCH BİYOPSİ ADAY ALAN SEÇİMİ İÇİN İNCELENMESİ.....	65
Resim 4. TMA İÇİN DONÖR PARAFİN BLOKLARDAN PUNCH BİYOPSİ İLE ALICI BLOKLARIN OLUŞTURULMASI VE HARİTALANDIRILMASI AKIŞ ŞEMASI	67
Resim 5.	69
Resim 6. Rb-1 S780 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA İÇİN KALİTE KONTROL AMAÇLI REFERANS GÖRÜNTÜLER	74

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 1. 2021 DSÖ DERELENDİRME SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER.....	13
ŞEKİL 2. 6 METİLASYON SINIFI, KLİNİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ	22
ŞEKİL 3. DSÖ DERECELERİNE GÖRE MENİNGİOMLARDA GÖRÜLEN GENETİK DEĞİŞİKLİKLER	26
ŞEKİL 4. LOKALİZASYONLARINA GÖRE MENİNGİOMLAR (KAYNAK 6'DAN UYARLANMIŞTIR).....	27
ŞEKİL 5. DİJİTAL BİR GÖRÜNTÜNÜN GRİ SEVİYE DEĞERLERİ (SİYAH (0)'DAN BEYAZ'A (6) DOĞRU).....	39
ŞEKİL 6. MENİNGİOMLARDA GÜNCEL TEDAVİ ALGORİTMASI (KAYNAK 2'DEN UYARLANMIŞTIR).....	42
ŞEKİL 7. RADYOLOJİK VE PATOLOJİK İNCELEMELERDE İZLENEN HASTA SEÇİM VE KALİTE KONTROL AKIŞ ŞEMASI	61
ŞEKİL 8. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMELERDE KULLANILAN İŞ AKIŞ MODELİ	82
ŞEKİL 9. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI	87
ŞEKİL 10. GRADE VE LOKASYON İLİŞKİSİNİ GÖSTEREN STACKED BAR GRAFİĞİ	89
ŞEKİL 11. GRADE'LER ARASI ÖDEM İNDEKSİ FARKI	90
ŞEKİL 12. ARTAN TÜMÖR GRADE İLE PROLİFERASYON İNDEKSİLERİNİN UYUMU.....	93
ŞEKİL 13. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN IHK VE GÖRÜNTÜLEME BİYOBELİRTEÇ KORELASYONUNA AİT HEATMAP	96
ŞEKİL 14. GRADE 1 HASTALARDA PROGRESYON DURUMUNA GÖRE ANLAMLI KATEGORİK DEĞİŞKENLER	100
ŞEKİL 15. GRADE 1 HASTALARDA PROGRESYON DURUMUNA GÖRE ADC ENTROPİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	101
ŞEKİL 16. GRADE 1 TÜMÖRLERDE PROGRESYON DURUMUNA GÖRE BİYOBELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	109
ŞEKİL 17. GRADE 1 İÇERİSİNDE PROGRESYONA ETKİ EDEN BAĞIMSIZ FAKTÖRLERE AİT FOREST PLOT	111
ŞEKİL 18. GRADE 1 İÇERİSİNDE PROGRESYONU ÖNGÖRMEDE ANLAMLI ÇIKAN PARAMETRELERİN PERFORMANS KARŞILAŞTIRMASI	113

ŞEKİL 19. GRADE 1 İÇERİSİNDE PROGRESYONU ÖNGÖRMEDE STANDART MODELLE DENEYSEL MODELİN PERFORMANS KARŞILAŞTIRMASI	113
ŞEKİL 20. GRADE 1 OLGULARDA Kİ-67 İNDEKSİ RİSK GRUPLARINA GÖRE PFS GRAFİĞİ	115
ŞEKİL 21. GRADE 1 OLGULARDA Rb1-S780 H-SKORU RİSK GRUPLARINA GÖRE PFS GRAFİĞİ	116
ŞEKİL 22. GRADE 1 OLGULARDA Rb1-S780 H-SKORU RİSK GRUPLARI & GRADE 2 KM GRAFİĞİ.....	117
ŞEKİL 23. GRADE 1 VE Kİ-67 SKORU DÜŞÜK GRUPTA ADJ RT'YE GÖRE PFS ANALİZİ	118
ŞEKİL 24. GRADE 1 VE Kİ-67 SKORU YÜKSEK GRUPTA ADJ RT'YE GÖRE PFS ANALİZİ	119
ŞEKİL 25. GRADE 1 VE Kİ-67 İNDEKS YÜKSEK RİSK GRUBUNDA ADJRT DURUMLARINA GÖRE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM EĞRİSİ	119
ŞEKİL 26. GRADE 1 VE Rb1 S780 H SKORU YÜKSEK GRUPTA ADJ RT'YE GÖRE PFS ANALİZİ	119
ŞEKİL 27. GRADE 1 VE Rb1 S780 H SKORU DÜŞÜK GRUPTA ADJ RT'YE GÖRE PFS ANALİZİ	121
ŞEKİL 28. GRADE 1 VE Rb1 S780 H SKORU DÜŞÜK GRUPTA IPW EŞLEŞTİRMEYLE ADJ RT'YE GÖRE PFS ANALİZ KONTROLÜ.....	121
ŞEKİL 29. H-SKOR VE ADJUVAN RT ETKİLEŞİM GRAFİĞİ	122
ŞEKİL 30. H-SKOR VE RT ETKİLEŞİM İNCELEMESİ 2	123
ŞEKİL 31. H SKOR VE RT ETKİLEŞİMİNİN COX REGRESYON GRAFİĞİ.....	123
ŞEKİL 32. GRADE 2 HASTALARDA PROGRESYON DURUMUNA GÖRE ANLAMLI ÇIKAN KATEGORİK DEĞİŞKENLER	125
ŞEKİL 33. GRADE 2 TÜMÖRLERDE PROGRESYON DURUMUNA GÖRE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ	127
ŞEKİL 34. GRADE 2 TÜMÖRLERDE MCM6 RİSK GRUPLARINA GÖRE PFS ANALİZİ	128
ŞEKİL 35. TAKİPTE MENİNGİOM GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	132
ŞEKİL 36. İZLEM SÜRESİ SONUNDA HASTA DURUMU DAĞILIMINI GÖSTEREN PIE-CHART	133

EKLER LİSTESİ

Ek 1. Çalışmada Kullanılan İHK Belirteçlerine Ait Teknik Şartname.....	172
---	------------



1 GİRİŞ

Meningiomlar en sık görülen primer santral sinir sistemi tümörleridir ve bu gruptaki tümörlerin yaklaşık üçte birini oluştururlar (1). Meningiom tanısı, yaşlanan popülasyon ve daha sık kullanılmaya başlanan görüntüleme teknikleri sebebiyle giderek artmaktadır. Meningiom tanılı hastaların yönetiminde aktif izlem, cerrahi veya radyoterapi günümüzde en çok tercih edilen takip ve tedavi seçenekleridir (2).

Meningiomlarda radyoterapi (RT) definitif olarak veya cerrahi sonrası rekürrens riskini azaltmak amacıyla kullanılabilir. Adjuvan RT kararını belirlemede en sık başvuru bilgileri, tümörün patolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, DSÖ) derecesi ve cerrahi rezeksiyon genişliğini belirten Simpson derecesidir. Meningiomlar DSÖ derecelendirme sistemine göre histopatolojik özellikleri baz alınarak 3 gruba ayrılır. DSÖ Grade 1 Meningiomlar düşük rekürrens riskleri ve iyi prognozları göz önüne alınarak genellikle benign kabul edilir. Atipik (DSÖ Grade 2) ve anaplastik (DSÖ Grade 3) meningiomların rekürrens riskleri daha fazladır (3).

Ancak meningiomların takiplerinden elde edilen veriler, meningiomların klinik gidişatının çok çeşitli olabileceğini ortaya koymakta ve aynı dereceye sahip tümörlerin içinde dahi farklı prognoz gösteren örneklerle sıklıkla rastlanmaktadır. Sadece histopatolojik derecelendirmeye dayanan bu 3 gruplu sınıflandırmanın,

meningiomlardaki davranış çeşitliliğini açıklamada yetersiz kaldığı literatürde farklı çalışmalar tarafından ortaya konmuştur (4-6).

Bu sebeple nöroonkolojide tedavi kararının tayininde, tümörün morfolojik özelliklerine ek olarak prognostik ve prediktif veriler sunan moleküler profillemeye yöntemleri büyük önem arz etmektedir. Glial tümörlerde, izositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonlarının öneminin keşfinden sonra tanı ve tedavi seçiminde yapılan devrimsel nitelikteki değişiklikler diğer intrakranial tümörler için de örnek teşkil etmektedir. Nitekim meningiomların patolojik derecelendirme sistemine, DSÖ'nun 2021 yılı güncellemesinde iki önemli moleküler profillemeye örneği; telomeraz ters transkriptaz (TERT) ve homozigot siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A/B (CDKN2A/B) mutasyon bilgisi entegre edilmiştir (3).

Güncel literatürde meningiomlarda RT ile ilgili cevabı aranan sorular başlıca iki problemi ele almaktadır. Bunlardan ilki Grade 1 meningiomlarda cerrahi rezeksiyon sonrası erken RT ile tedavi eskalasyonu gerekebilecek, kötü klinik gidişatlı grubu (Grade 1.5 Meningiom) tanımlamanın güçlüğüdür. İkincisi ise RT'nin olası nörokognitif ve vasküler toksitelerinden korunabilecek, klinik prognozu iyi olan Grade 2 meningiomların tespit edilip edilemeyeceğidir.

Bu çalışmada, son yıllarda ümit vadeden yeni immunhistokimyasal biyobelirteçler ve kantitatif MRI görüntüleme analizleri kullanılarak RT endikasyonu konulurken en çok zorlanılan bu iki hasta grubunun tanımlanması ve radyasyon onkologlarına kılavuzluk edebilecek riske dayalı moleküler bir profillemeye sistemi geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın Araştırma Konuları

Radyasyon onkologları için RT endikasyonu karar aşamasına kılavuzluk edecek bu çalışmanın başlıca ele aldığı dört konu şöyledir:

- 1) Agresif klinik seyirli ve erken progresyona uğrayan Grade 1 meningiomları (Grade 1.5 Meningiom) tanımlayabilecek moleküler ve görüntüleme biyobelirteçlerini tanımlamak
- 2) Gros veya subtotal rezekte Grade 2 meningiomlarda, RT'nin olası toksisitesinden korunabilecek ve adjuvan RT'nin gerekmediği iyi prognozlu grubu tayin edebilecek biyobelirteçleri tanımlamak
- 3) Meningiomlardaki yeni moleküler ve histopatolojik belirteçlerin, tümör derecesi, prognoz ve görüntüleme biyobelirteçleri ile ilişkisini değerlendirmek
- 4) Meningiomlarda RT direncini / RT'ye bağlı tümör *upgrade*'ini öngörebilecek olası moleküler ve görüntüleme biyobelirteçlerini araştırmak

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Meningiom kelimesi Yunanca, meninx (μήνιγξ – mebran / zar) ve -oma (όμα – tümör / şişkinlik) kelimelerinden türetilmiştir. İnsanoğlunda meningiom varlığına dair bilinen en eski paleoantropolojik bulgu, 1933 yılında Güneybatı Almanya’da keşfedilen ünlü Steinheim Kafatası’dır. M.Ö 365.000 yılına ait olduğu düşünülen bu kafatası, Homo erectus’lara dair en eski bulgulardan biri olmakla birlikte, 2003 yılında Tübingen EberhardKarls Üniversitesindeki araştırmacılar tarafından incelenerek hiperostoz bulguları ve genişlemiş orta meningeal arter oluğu dikkate alınarak tarihteki ilk meningiom vakası olarak kayda geçmiştir (7). (Resim 1)

Yazılı tarihte, meningiom tasfirinin ilk kez Antik Mısır’ın en önemli tıbbi belgelerinden Ebers Papirüsü’nde (M.Ö 1550) tanımlanan “kafatası içi anormal büyümeler” ifadesi olabileceği tartışılmaktadır. Modern yazılı tıp tarihindeki ilk vaka takdimi ise 17.yy’da İsviçreli hekim Felix Platter’e aittir. Platter (1536 – 1614), bir otopsi sırasında dura bağlantılı büyük bir tümörü tarif etmektedir ancak bu zamanda henüz meningiom kelimesi kullanılmamaktadır (8). 19.yy’ın sonlarına gelindiğinde Rudolph Virchow, bu tümörün araknoid kep hücrelerinden köken aldığını ifade etmiş ve meşhur psammoma cisimciklerini tanımlamıştır.



A



B

Resim 1. Meningiom Tarihindeki Önemli İlkler (Kaynak 7'den alınmıştır)

A: Steinheim Kafatası, ilk antropolojik bulgu

B: Praxeos Medicae, Felix Platter tarafından ilk vaka takdimi

Meningiom kelimesinin isim babası ise ünlü Amerikalı beyin ve sinir cerrahı Harvey Cushing'ten (1869 – 1939) başkası değildir. Cushing, 1922'de sadece bu tümöre ismini vermekle kalmamış, ünlü çalışması *“The meningiomas (dural endotheliomas): Their source, and favoured seats of origin”* de meningiomların klinik ve patolojik özelliklerini tanımlayarak onları lokasyon ve histolojik özelliklerine göre sınıflandırmıştır (9).

Radyolojide, 1970'li yıllarda Bilgisayarlı Tomografinin (BT) keşfini 1980'li yıllarda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) izlemiş ve bu tarihten sonra meningiom tanıları artarak bu tümörlere dair görüntüleme özellikleri sistematik olarak raporlanmaya başlanmıştır.

1968’de İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell’in stereotaktik RT’ye olanak sağlayan Gammaknife’ı tasarlamasıyla RT’nin meningiomlarda kullanımı hız kazanmış, invaziv olmayan bu tedavi yöntemi, o tarihlerde özellikle cerrahiye uygun olmayan veya rekürren vakalarda, hastalar için yeni bir umut olmuştur.

Meningiomların histopatolojik özelliklerine dair ilk DSÖ sınıflaması, tanı ve tedavideki gelişmelerden çok daha sonra, ilk kez 1979 yılında yapılmıştır. Bu sınıflamayı, tümör biyolojisi hakkında artan bilgiler ve nihayet çeşitli biyobelirteçlerin entegrasyonu ile 1993, 2000, 2007, 2016 ve son olarak 2021 güncellemesi izlemiştir.

2.2 Epidemiyoloji

Meningiomlar, en sık görülen primer beyin tümörleridir ve santral sinir sisteminin (SSS) tüm primer tümörlerinin %36,4 ’ünü oluşturur (1). Yılda yaklaşık her 100.000 kişiden 8’inde görülen meningiomların insidansı, yaşlanan popülasyonun ve gelişen nörogörüntüleme yöntemlerinin de etkisiyle son yıllarda artmaktadır. Yaşla beraber görülme sıklığı artan meningiomlar, en sık yaşamın 6. ve 7. Dekatlarında tanı alır (10). Nitekim pediatrik meningiomlar tüm meningiomların sadece %2’ sini oluşturmaktadır.

Kadınlarda erkeklere göre intrakranial meningiomların 2 kat; spinal meningiomların ise 9 kat fazla görülmesi tümörigenezde hormonal bir etkinin rol oynadığını göstermektedir (11). Cinsiyetler arası bu dağılım farkı, özellikle sekretuar meningiomlar gibi belli histolojik alt tiplerde daha belirgindir ancak;

Nörofibromatozis tip 2 (NF-2) ilişkili meningiomlar veya yüksek dereceli tiplerde bu fark eşitlenir. Siyahi ırkta, beyaz ırka göre daha fazla görülen meningiomların en az görüldüğü ırklarsa Amerikan yerlileri ve inuitlerdir (2).

Populasyon temelli yapılan çalışmalarda DSÖ sınıflamasına göre meningiomların yaklaşık %80'i Grade 1, %18'i Grade 2 kategorisindedir. Grade 3 meningiomlar ise tüm menenjomların %3'ten azını oluşturmaktadır (12).

2.3 Risk Faktörleri

Meningiom vakalarının çoğunda etiyoloji idiopatik olmakla birlikte meningiom gelişimine etkisi açısından en iyi anlaşılmış olan çevresel faktör, iyonizan radyasyona maruziyettir. Japonya'da atom bombası sonrası sağ kalanların hayat boyu izleminden elde edilen veriler bu konudaki temel kanıtları ortaya koymaktadır (13). Ayrıca Sadetzki ve arkadaşlarının 11.834 hastayı içeren kohortunda çocuklukta tinea capitis sebebiyle düşük doz kranial ışınlama yapılan hastalarda ışınlanmayanlara göre 7 kat artmış meningiom gelişim riski tespit edilmiştir (14-16). Radyasyon etkisiyle gelişen meningiomlar, sporadik meningiomlara kıyasla daha fazla multisentrik ve atipik olma eğilimindedir ve genellikle daha agresif bir seyir gösterir (17).

Meningiom patogenezinde rol oynayan bir diğer faktör ise hormonlardır. Meningiomların yaklaşık %70-80'i progesteron ve androjen reseptörü eksprese eder, östrojen ekspresyonu ise %10 ile sınırlıdır (11). Üreme çağındaki kadınlarda meningiom insidansının artmış olduğu bilinmekte, literatürde ise gebelik ve menstrüel dönemin luteal fazında büyüyen meningiom vakaları bildirilmektedir.

Yıllar içinde, ekzojen hormon kullanımının meningiom riskini arttırdığına dair çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Kombine oral kontraseptif kullanımının incelendiği bir meta-analizde bu risk gösterilemezken (18), uzun süre kullanılan post-menopozal hormon replasman tedavilerinde küçük ama anlamlı bir artış tespit edilmiştir (19). Anti-androjen etki amacıyla kullanılan siproteron'un, uzun süre boyunca günlük 25 mg'ı aşan dozlarda kullanımının ise 5-20 kata kadar artmış meningiom gelişim riski taşıdığı bilinmektedir ve bu ilacın meningiom hastalarında kullanımı kontrendikedir.

Meningioma gelişimi için genetik yatkınlık açısından en büyük riski taşıyan ailesel tümör sendromu, prezentasyonuna schwannom ve ependimomların da eşlik edebildiği otozomal dominant geçişli Nörofibromatozis Tip 2 (NF2) veya yeni ismiyle NF-2 ilişkili schwannomatozis'dir (20). Ayrıca multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1) hastalarında da artmış meningioma riski söz konusudur. Multiple meningiomla ilişkili ailesel vakaların NF-2 ile ilişkili olmayan ve schwannomların eşlik etmediği türlerinden ise genellikle, bir tümör süpresör olan SMARCB1 geninin varyant mutasyonları sorumludur. Gorlin, Cowden ve Li-Fraumeni herediter kanser sendromlarında da artmış meningioma riski bildirilmiştir (21). Meningiomlarla ilişkili Ailesel Sendromlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Meningiomlarla İlgili Ailesel Sendromlar

Ailesel Sendrom	Gen	Kromozom Lokusu
Nörofibromatozis Tip 2	NF2	22q12
Ailesel Schwannomatozis	SMARCB1	22q11.23
Çoklu Spinal Meningiom	SMARCE1	17q21.2
BAP1 Tümör Yatkınlık Sendromu	BAP1	3p21.1
Gorlin Sendromu (Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu)	PTCH1	9q22.3
Ailesel Çoklu Meningiom	SUFU	10q24.32
Rubinstein-Taybi Sendromu	CREBBP	16p13.3
Li-Fraumeni Sendromu	TP53	17p13.1
Gardner Sendromu	APC	5q21-22
Çoklu Endokrin Neoplazi Tip 1	MEN1	11q13
Werner Sendromu	LMNA	1q21.1

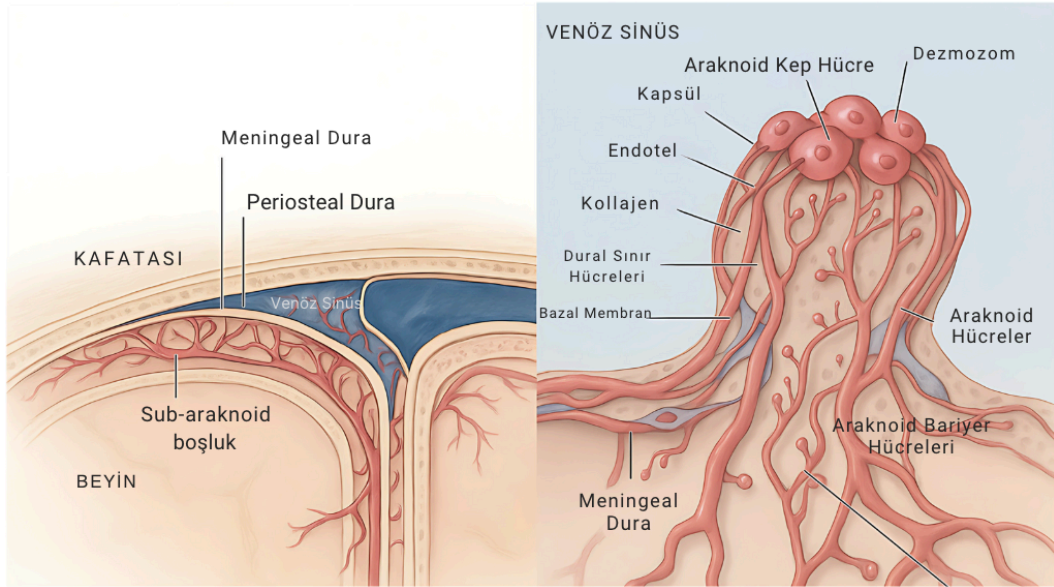
2010 yılında yapılan çok uluslu vaka-kontrol çalışması INTERPHONE'un sonuçlarına göre ise cep telefonu kullanımı ve meningiom riski arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (22). Etiyolojide suçlanan bir diğer etken olan kafa travması hakkında ise literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur ve çalışmaların olası hatırlama yanlılığı (recall bias) sebebiyle bu tartışma, mevcut veriler ışığında kesin bir yargıya varmaktan uzaktır (23).

Bazı çalışmalarda muhtemel artmış hormon etkisi sebebiyle obezite, artmış meningiom riskiyle ilişkili bulunurken, alerjik hastalıkların meningiom gelişiminde koruyucu etkisi olabileceği bildirilmiştir (2).

2.4 Patoloji

2.4.1 Giriş

Meningiomlar, leptomeningeal tabakanın araknoid kep hücrelerinden köken alırlar (24) ve çeşitli morfolojik ve moleküler kriterlere dayanarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre derecelendirirler. (Resim 2) Meningiomların derecesi (grade), prognozu öngörüp tedavi ve takip protokollerini şekillendirdiğinden klinisyenlerin karar verme sürecinde son derece önemlidir. (3)



Resim 2. Araknoid Granülasyon ve Kep Hücre (Kaynak 24'ten uyarlanmıştır)

Tablo 2. Meningiomlarda Güncellemelere Göre WHO Sınıflamasındaki Değişikliklerin Karşılaştırılması

WHO Sınıflandırma Versiyonu	WHO Grade 2 Kriterleri	WHO Grade 3 Kriterleri
1979	Grade ayrımı yok. Alt tipler: meningotelyal, fibroz, transisyonel, psammomatöz, anjiyomatöz, hemangioblastik, hemangioperisitik ve papiller	Grade ayrımı yok, ancak anaplastik alt tip daha agresif olarak bilinir
1993	Şu kriterlerden "biri": • Sık mitoz • Hipersegmentasyon • Yüksek nükleer/sitoplazmik oranlı küçük hücreler • Belirgin pleomorfik nükleol Hemangioperisitom, meningotelyal olmayan bir alt tip olarak ayrıldı	Atipik meningiomdan çok daha şiddetli malignite özellikleri
2000	10 HPF'de 4–19 mitoz VEYA şu kriterlerden en az 3'ü: • Hipersegmentasyon • Yüksek nükleer/sitoplazmik oranlı küçük hücreler • Belirgin pleomorfik nükleol • Lobüler patern kaybı • Spontan veya coğrafi nekroz odakları	10 HPF'de ≥ 20 mitoz VEYA anaplazi ile dediferansiyasyon (karsinom, sarkom veya melanoma benzerlik)
2007	2000 kriterleri + kordoid ve berrak hücreli alt tipler eklendi	2000 kriterleri + papiller ve rabdoid alt tipler eklendi
2016	2007 kriterleri + beyin invazyonu tek başına Grade 2 kriteri olarak eklendi	2007 kriterleri aynı kaldı
2021	2016 kriterleri aynı. Berrak hücreli alt tip ile SMARCE1 mutasyonu ilişkilendirildi. Metilasyon sınıfları prognostik olabilir ancak kriter olarak tanımlanmadı. Roman rakamları kullanılmıyor	Diğer kriterler olmadan rabdoid/papiller alt tipler otomatik Grade 3 kriteri değil. Agresif davranışla ilişkili moleküler özellikler: • BAP1 mutasyonu • Hotspot TERT promotor mutasyonu (otomatik Grade 3) • Homozigot CDKN2A delesyonu (otomatik Grade 3)

Meningiomların DSÖ sınıflamasında yakın tarihte 3 büyük güncelleme yapılmıştır. 2007 sınıflaması, histopatolojik kriterlerin üzerinde dururken beyin invazyonunun not edilmesi gerektiğini önermiş ancak bunu atipik meningiom tanısı için bir kriter olarak belirtmemiştir. 2016 Güncellemesinde, önemli bir değişiklik

yapılarak daha önceki çalışmalarda daha kötü prognoz ve yüksek rekürrens riskiyle ilişkili bulunan beyin invazyonu artık tek başına Grade 2 kriteri olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Bu değişiklik sonrası tüm meningiomların %90'ını oluşturduğu düşünülen Grade 1 tanısı tüm vakaların %80'i olarak güncellenmiş, %5 olarak raporlanan Grade 2 meningiom sıklığı ise %18 olarak revize edilmiştir. (3, 12)

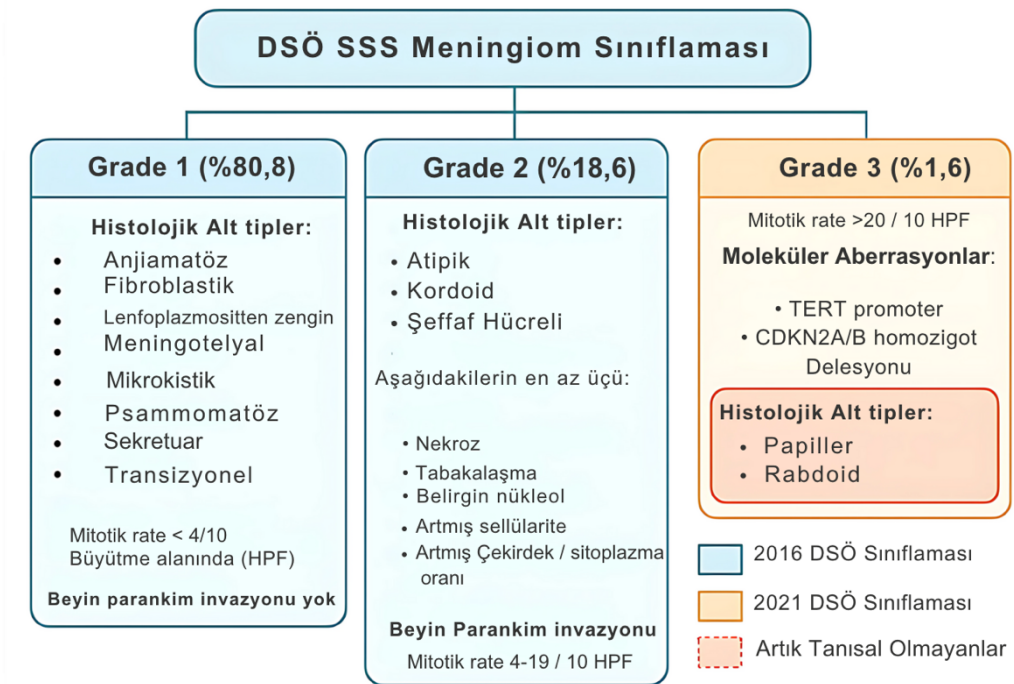
2021 güncellemesi incelendiğinde, TERT promoter mutasyonu veya CDKN2A/B gibi moleküler genetik özelliklerin sınıflandırma sistemine dahil edildiği görülmektedir. Bu değişiklik, modern patolojide, nöroonkolojideki moleküler özelliklere dayalı tanı sistemi trendinin büyümesine ve patolojideki bir paradigma değişimine işaret etmektedir (5, 25). (Tablo 2)

DSÖ 2016 güncellemesiyle beyin invazyonun sınıflandırmaya dahil edilmesi, temiz cerrahi sınır elde etmek için cerrahi tekniklerde gelişimi ve adjuvan tedavi kararlarındaki değişimi beraberinde getirmiştir. DSÖ 2021 sınıflandırmasıyla ise prognostik risk grupları daha iyi ortaya konmuş ve bu ilerleme hasta bazlı tedavi yaklaşımı ve tedavinin bireyselleştirilmesine katkı sağlamıştır.

Ancak özellikle 2021 DSÖ güncellemesiyle tanıda kullanılan moleküler patolojideki ileri teknikler dünya çapında bazı eleştirilerin hedefi olmuştur. Kaynak yetersizliğine bağlı tüm merkezlerin bu tekniklere sahip olmaması; bazı moleküler değişimlerin prognostik önemine dair yorum farklılıkları ve moleküler tanının etkin bir şekilde kullanılabilmesi için bu geçiş sürecinde, patoloğların ve klinisyenlerin

bu yeni sınıflandırma sistemi için eğitimi ve alışma sürecinin gerekliliği bu eleştirilerden öne çıkan başlıklardır.

2.4.2 2021 DSÖ Derecelendirme Sistemi



Şekil 1. 2021 DSÖ Derecelendirme Sistemindeki Değişiklikler

2021 DSÖ sınıflamasına göre 15 morfolojik alt tipi içeren 3 ana sınıflama sistemi şöyledir:

DSÖ Grade 1 (Benign Meningiomlar)

Meningiomların yaklaşık %80-85'ini oluştururlar. Düşük mitotik aktivite varlığı (10'luk büyütmede <4 mitoz) ve anaplastik özelliklerin olmamasıyla iyi prognoza sahiptirler. (Şekil 1)

Meningoendotelyal, fibroblastik, transizyonel (mix), psammomatöz, anjiomatöz, mikrokistik, sekretuar ve metaplastik meningiomlar bu gruptadır.

DSÖ Grade 2 (Atipik Meningiomlar)

Meningiomların yaklaşık %15-18'ini oluştururlar. Şeffaf hücreli ve kordoid histolojik alt tipler veya artmış mitotik aktivite (10'luk büyütmede 5-19 mitoz) veya beyin invazyonu ve minör kriterlerden (artmış selülarite, artmış çekirdek-sitoplazma oranı, paternsiz patern, nukleol belirginliği, spontan nekroz) en az üçünü taşıyanlar bu gruba girer.

DSÖ Grade 3 (Anaplastik / Malign Meningiomlar)

Tüm meningiomların %2'sini oluştururlar. Prognozları kötü ve agresif seyirlidir. 10'luk büyütmede 20 veya daha fazla mitoz, karsinom-sarkom veya melanom benzeri aşikâr malign görünüm, telomeraz ters transkriptaz (TERT) promoter mutasyonu veya homozigot siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A/B (CDKN2A/B) delesyon varlığı tanı kriterleridir. 2016 sınıflamasında bu grupta yer alan papiller ve rabdoid alt tipler artık tek başına bu gruba girmemektedir.

Meningiomların derecesi ve rekürrens riski yakından ilişkilidir. Farklı serilerde bu risk Grade 1 meningiomlar için %7-25, Grade 2 meningiomlar için %30-50, Grade 3 meningiomlar için %50-94 olarak bildirilmiştir (2).

Grade 1 tümörler içinde de farklı risk grupları bulunabilir. 148 hasta içeren bir çalışmada, rezeksiyon genişliğinden bağımsız olarak bir veya iki atipik özellik

taşıyan Grade 1 tümörlerin 5 yıllık rekürrens oranları %31 olarak raporlanırken; atipik özellik göstermeyenlerde bu oran %14'tür (26).

2.4.3 İmmunhistokimya Uygulamaları (IHK)

İmmunhistokimya (IHK), işaretli antikorlar kullanılarak dokulardaki spesifik antijenlerin varlığı ve lokalizasyonu hakkında bilgi veren, kromojenik veya floresan bazlı metodlar kullanılarak proteinlerin görsel tespitine olanak sağlayan, hastalıkların tanısında sıklıkla başvurulmuş moleküler bir histopatoloji yöntemidir.

Meningiom tanısında tümör boyanması için sıklıkla kullanılan IHK'lar Epitelyal Membran Antijeni (EMA), vimentin, progesteron reseptörü (PR), sitokeratin 18 (CK18), fibronektin, karsinoembriyogenik antijen (CEA), claudin-1 ve ki-67 (MIB-1 İşaretlenme İndeksi) dir. Meningiomlarla en sık karışan tümörler soliter fibröz tümör, hemanjioperiostom ve vestibüler schwannom için ayırıcı tanıda ayrıca CD34, Bcl-2, Aquaporin-1 ve inhibin boyamaları istenebilir.

Ki-67 indeksi bir proliferasyon belirteci olup yüksekliği artmış grade ve kötü prognozla ilişkilidir. Progesteron reseptörü ise genellikle düşük dereceli meningiomlar da pozitifdir ve kaybı agresif klinik seyri telkin eder.

Klasik histopatolojik derecelendirmedeki geçmişten gelen en büyük sorunlardan biri gözlemciler arası tekrarlanabilirlik sorunudur ki bu sorun kendini en çok Grade 1 ve 2 meningiomları ayırt ederken mitotik sayım ve beyin invazyonu gibi subjektif yorumların olabileceği konularda gösterir. Rehberler sıklıkla bu farkı minimuma indirmek için detaylı metodolojiler tariflese de hata payı sıfıra indirilememiştir (27).

Riemenschneider ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada, meningiomlarda risk belirlemede tek başına histolojik derecelendirmenin kullanılmasının yetersiz olabileceği vurgusu yapılarak genetik ve moleküler bilgilerin entegre edilmesi önerilmiş (28), 2012 yılında Oya ve ark. yaptığı çalışmada MIB-1 İndeksi ve bazı spesifik genetik değişikliklerin rekürrens riskini histopatolojik derecelendirmeye göre daha iyi tahmin ettiği gösterilmiştir (29).

2.4.4 Yeni Moleküler Belirteçler

Nöropatolojide her geçen gün moleküler belirteçlerin tanı ve tedavi tayininde önemi artmaktadır. Bu spesifik moleküller, tümörün agresifliği ve rekürrens riski için bilgi verirken aynı zamanda olası hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkı sunabilir (30). Aşağıda bu çalışmada kullanılan bazı yeni ve ümit vadeden belirteçlerin özellikleri ve prognostik önemleri belirtilmektedir (6).

Minikromozom Bakım Kompleksi Bileşen-6 (MCM-6)

Minimikrozom kompleksi, DNA replikasyonunun başlangıcında ve hücre siklusunun denetlenmesinde rol oynayan helikaz fonksiyonuna sahip 6 alt birimden oluşan bir protein ailesidir. Son yıllarda, meme ve kolon kanseri gibi farklı tümörlerde bu aileye ait çeşitli moleküllerin, proliferasyon indeksini göstermede ki-67 indeksine göre çok daha başarılı olduğu tespit edilmiştir (31).

Ki-67 proteininin aksine, sadece DNA sentezi sırasında değil; DNA replikasyonunun başlangıcından süreç bitene kadar kromatinlere bağlı kalır. Bu

sebeple mikroskobik bakı anında sadece aktif olarak bölünen hücreleri değil, bölünmeye hazır halde bekleyen, G1-S kontrol noktasını geçmiş, yani bölünme lisansı almış olan, tüm hücrelerde bulunur. Duyarlılığı (Sensivitesi) özellikle ki-67 boyanmasının heterojen veya düşük olduğu tümör gruplarında çok daha yüksektir (32).

Histon H3 Lizin 27 Trimetilasyonu (H3K27me3)

Gen susturulmasıyla ilgili epigenetik bir modifikasyon olan H3K27me3 (histon H3'ün 27. Lizinin trimetilasyonu) kaybı, başta glial tümörler olmak üzere çoğu neoplazmda artmış proliferasyon ve agresif seyri telkin eder (33). Özellikle DSÖ Grade 2 meningiomlarda artmış rekürrens riski ve agresif klinik seyirle ilişkilidir (34).

Derece arttıkça görülme sıklığı da artan bu değişiklik, bazı çalışmalarda rezeksiyon genişliği, tümör derecesi ve proliferasyon indeksinden bağımsız olarak azalmış rekürrensisiz sağkalım açısından prediktiftir (35) Nükleer boyanma kaybının diffüz veya fokal olması skor ve yorumlamalarda önemlidir.

Tümör Nekroz Faktör Reseptörüyle ilişkili Faktör (TRAF 7)

TRAF7, birden fazla hücre içi sinyal iletim kaskadında, apoptozun düzenlenmesinde ve ubiquitin yolağında rol oynamaktadır. Bu gendeki mutasyonlar genellikle benign meningiomlarda sık görülür ve sekretuar meningiomas başta olmak üzere KLF4 mutasyonları ile birlikte bulunur.

Mutasyonun varlığı iyi prognoz ile ilişkilidir. Lokalizasyon ile de ilişkisi saptanan bu mutasyonlar, genellikle kafa tabanı yerleşimli meningiomlarda sıklıkla. Varlığı genellikle genetik sekanslama ile gösterilse de tanıda IHK kullanan çalışmalar giderek artmaktadır (36).

Hipoksi-İndüklenebilir Faktör 1-alfa (HIF 1-alfa)

HIF-1 alfa, hipoksik koşullarda degradasyondan kurtularak stabilize olan bir transkripsiyon faktörüdür. Anjiyogenez ile hücre sağkalımında önemli rolü bulunur. Sekretuar meningiom gibi bazı alt tiplerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Jensen ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada, meningiomlarda artmış tümör derecesi ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(37). Ayrıca tümör hücrelerinde artmış proliferasyon ve invazyon ile de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (38).

Artmış HIF-1 alfa ekspresyonu, neovaskülarizasyonun önemli bir sitokini olan artmış VEGF üretimini gösterebilir. Tümör hücrelerinde varlığı güvenilir bir şekilde gösterilebilirse, anti-anjiyogenik tedaviler için potansiyel bir hedef olarak kullanılabilir (39, 40).

Serin 780 Lokalizasyonunda Fosforile Retinoblastoma Proteini (Rb1 S780)

Hücre siklusunda tümör süpresor olarak rol alan Retinoblastoma 1 (Rb1) proteini, hücre fazında G1 fazından S fazına geçişi düzenler. Bu proteinin hiperfosforillenmesi (inaktif form) E2F transkripsiyon faktörünü serbest bırakır ve hücrenin S fazına geçişine izin verir. Serin 780 lokalizasyonunu, Rb1'in

fosforilasyona uğradığı ana bölgelerden biridir ve bu işleme siklin D ve CDK4/6 kompleksleri aracılık eder.

Rb-1S780 boyamasının rutin IHK'da kullanılan total Rb-1 antikorundan farkı; total Rb-1'in, fosforile olan veya olmayan tüm Rb proteinlerini yapısal olarak göstermesidir. Moleküler değerlendirmede genellikle total Rb-1'in "kaybı" önemlidir ve bir tümör süpresör olan Rb geninin alterasyon veya delesyonunu gösterir. Ancak total Rb-1 belirteci, retinoblastom ve sarkomlarda sık kullanılsa da meningiomlarda kullanımı sınırlıdır.

Buna karşılık Rb1 S780 antikoruna sadece fosforile Rb1 formunu (inaktif) gösterir ve yapısal yerine fonksiyonel bir bakış açısı sunarak, var olmasına rağmen susturulmuş tümör süpresör genini gösterir ve proliferasyon artışı hakkında bilgi verir.

Artmış ekspresyonu, MIB-1 indeksinden bağımsız olarak artmış proliferasyonu gösterebilir. Literatürde, özellikle ekspresyonun fazla olduğu Grade 1 hastalarda klinik gidişatın daha agresif olduğu raporlanmış ve 10 yıl içinde rekürrens riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bu meningiomer pivotale bir çalışmada "Grade 1.5 Meningioma" olarak adlandırılmıştır (41).

IHK boyanma artışının klinik karşılığı, Grade 2 ve Grade 3 meningiomerde geçerli değildir ve metilasyon profillemesinden bağımsız bulunmuştur. Sadece Grade 1 meningiomer için artmış rekürrens riski gösterilebilmiştir. IHK boyaması ayrıca, ileride CDK4/6 inhibitörlerinin kullanımı açısından tarama amacıyla kullanılabilir.

Telomeraz Ters Transkriptaz (TERT)

TERT enzimi; telomer uzunluğu ve hücresele immortalite ile ilişkili olan telomerin katalitik alt birimi olarak görev yapar. Bu enzimi kodlayan bölgedeki mutasyonlar, agresif klinik seyir ve kötü prognozla ilişkilidir. TERT promoter mutasyonları, meningiomlarda farklı serilerde %3-15 arasında raporlanmıştır (42, 43).

TERT ekspresyonunda artış, genellikle sürücü mutasyonlarla olsa da gen amplifikasyonu, epigenetik değışiklikler ile de olabilir (44). TERT mutasyon varlığı için altın standart polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı metotlar veya Yeni Nesil Sekanslama olsa da IHK yöntemi, telomeraz aktivasyonunu TERT proteinini üzerinden göstermek için iyi bir aday olabilir.

Güncel literatürde şimdiye kadar denenen IHK antikor çeşitleri ile validasyonu henüz yoktur (45-47); IHKda belirgin nükleer boyanması artmış telomeraz aktivasyonunu gösterir (48, 49).

Ki-67 İndeksi (MIB-1 İşaretleme İndeksi)

Hücre siklusunun aktif fazları olan G1, G2, S ve M fazlarında eksprese olan nükleer protein ki-67 ve onu işaretleme için kullanılan MIB-1 antikoruna , meningiom proliferasyonu ve risk stratifikasyonunu belirlemede en sık kullanılan, literatürde hakkında en çok çalışma bulunan, en temel proliferasyon göstergesi ve IHK belirtecidir.

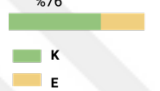
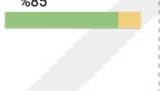
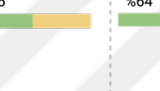
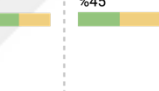
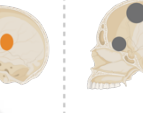
Nükleer boyanma ile değerlendirilen ki-67'nin artmış ekspresyonu, artmış rekürrens riski ve menenjiom derecesi ile ilişkilidir (50). Çalışmamızda diğer yeni biyobelirteçler ve görüntü analizleri ile korelasyon ve karşılaştırma yapmak için kullanılmıştır.

2.4.5 Moleküler Profillemede İleri Tetkikler

Metilasyon Profili

DNA metilasyonu, DNA'da bir değişiklik yaratmadan, ilgili gen ekspresyonunun değişmesine / susturulmasına neden olan ve ilgili proteini hücrede azaltan epigenetik modifikasyonlardır. Bu metilasyon paternlerini başta sitozin – fosfat- guanin (CpG) bölgeleri olmak üzere tüm genom boyunca analiz eden ileri moleküler tekniklere, metilasyon profillemeye adı verilir (51).

Meningiomlarda genom çapında yapılan metilasyon çalışmaları, birbirinden farklı 6 metilasyon sınıfını ortaya koymuş (52) ve 2017 yılında Sahm ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bu metilasyon sınıflarının rekürrensi öngörmede geleneksel histopatolojik derecelendirmeye göre daha başarılı bulunduğu gösterilmiştir (4). (Şekil 2)

Metilasyon Sınıfı	MS ben-1	MS ben-2	MS ben-3	MS int-A	MS int-B	MS mal
Mutasyonlar	 NF-2	 TRAF7 SMO		 NF-2	 NF-2 TERT	 NF-2 TERT
Sitogenetik	 22q Delesyonu	 Dengeli	 22q Delesyonu 5q Kazanımı	 22q Delesyonu 1p Delesyonu	 22q Delesyonu 1p Delesyonu CDKN2A Delesyonu	 22q Delesyonu 1p10 Delesyonu CDKN2A Delesyonu
Baskın Histoloji	Fibroblastik Transizyonel Atipik	Sekretuar Transizyonel Meningeodotelyal	Angiomatöz Transizyonel Atipik	Fibroblastik Transizyonel Atipik	Atipik Anaplastik	Anaplastik
Cinsiyet	 %76 K E	 %85	 %64	 %65	 %64	 %45
Tümör Lokasyonu						
Progresyonsuz Sağ Kalım						

Şekil 2. 6 Metilasyon Sınıfı, Klinik ve Moleküler Özellikleri

(Kaynak 52'den uyarlanmıştır)

Yeni Nesil Sekanslama (YNS)

Yeni Nesil Sekanslama (YNS), geleneksel Sanger sekanslama yöntemlerinin aksine, aynı anda milyonlarca DNA veya RNA fragmanının paralel sekanslanmasına olanak sağlayan, mutasyonlar / epigenetik modifikasyonlar ve gen ekspresyonları hakkında kapsamlı ve hızlı veriler sunan devrimsel teknolojilerdir. Bu teknolojiler ile tüm ekzon veya genom üzerinde kapsamlı genomik analizler yapılarak TERT, TRAF7, KLF4, POLR2A genlerinde olduğu gibi tümör biyolojisi

hakkında bilgi veren sürücü mutasyonları tespit edilebilir ve olası potansiyel tedaviler için yeni hedefler belirlenebilir.

Son yıllarda bu konudaki çalışmalar göstermektedir ki çok da uzak olmayan bir gelecekte, genomik; transkriptomik; proteomik ve epigenetik dataların birleştirilmesiyle oluşturulan multi-omic datalar, menenjiomlarda tanı ve risk stratifikasyonunu çok daha net ortaya koyabilecektir (53). Bir diğer heyecan verici gelişme olan likit biyopsilerden elde edilecek hücre dışı DNA ve microRNA'lar ile de tümör rekürrensini, progresyonun ve tedaviye yanıtın minimal invaziv teknikler ile tespiti mümkün olacaktır.

2.5 MENİNGİOMLARDA GENETİK

Genetik bilimi ve moleküler biyolojideki gelişmeler, menenjiomların davranışını, prognozunu ve tedaviye cevaplarını ön görmede, geleneksel histopatolojik yöntemleri dahi aşabilecek önemli anahtar genetik değişimlerin tespit edilmesini ve gruplandırılmasını sağlamıştır. Bu değişiklikleri başlıca; kromozomal anomaliler, kopya sayısı değişiklikleri, gen mutasyonları ve epigenetik değişiklikler olarak dört ana sınıfa ayırmak mümkündür (54).

2.5.1 Kromozomal Anomaliler:

Kromozom 22q Delesyonları: Menenjiomlardaki en sık genetik değişiklik, NF2 genini barındıran 22. Kromozomun q kolunun heterozigot kaybıdır.

Monozomi 22: Kromozom 22'in bir kopyasının tam kaybı olan bu kromozomal değişiklik, genellikle atipik ve anaplastik menenjiomlarda görülür.

2.5.2 Kompleks Karyotipi / Kopya Sayısı Değişiklikleri (CNV):

Kopya sayısı varyasyonları (CNV), genomdaki belirli bölgelerin kopya sayısında meydana gelen artış veya azalışları ifade eder. Meningiom genetiğinde bu varyasyonlar, yüksek dereceli tümörlerin tanımlanması ve nüks riskinin öngörülmesi açısından önemli bir rol oynamaktadır (55).

Yüksek dereceli meningiomlar, düşük dereceli meningiomlara göre daha fazla CNV yüküne sahiptir. Bu varyasyonlar, özellikle monozomi 22 ile ilişkili kromozomal kazançlar ve kayıpları içerir. Örneğin, 1p, 6q, 14q ve 18q bölgelerindeki kayıplar ile 1q bölgesindeki kazançlar, tümörün agresif davranışı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (56).

CNV'ler, meningiomlarda rekürrenssiz sağkalım süresini (RFS) öngörmede güçlü göstergelerdir. Özellikle 1p ve 10q bölgelerindeki kayıplar, rekürrenssiz sağkalım süresinde azalma ile ilişkilidir. Nükseden meningiomlarda, 1p31.3, 6q22.31, 9p21.3 ve 11p12 bölgelerindeki belirli kayıpların artışı, artan CNV yükünü göstermektedir.

Yeni entegre moleküler-morfolojik skorlamalar CNV verilerini de içermekte olup, bu yaklaşım nüks riskinin tahmininde geleneksel WHO sınıflandırmasından daha başarılı sonuçlar sağlamaktadır (25).

Kromozom 1,9,12,15,17 ve 20'nin q kolunda görülen kazanımlar veya 1p,6q,9p,10q,14q,18q'da görülen kayıpların yüksek derece ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.5.3 Gen Mutasyonları:

NF-2 Mutasyonları:

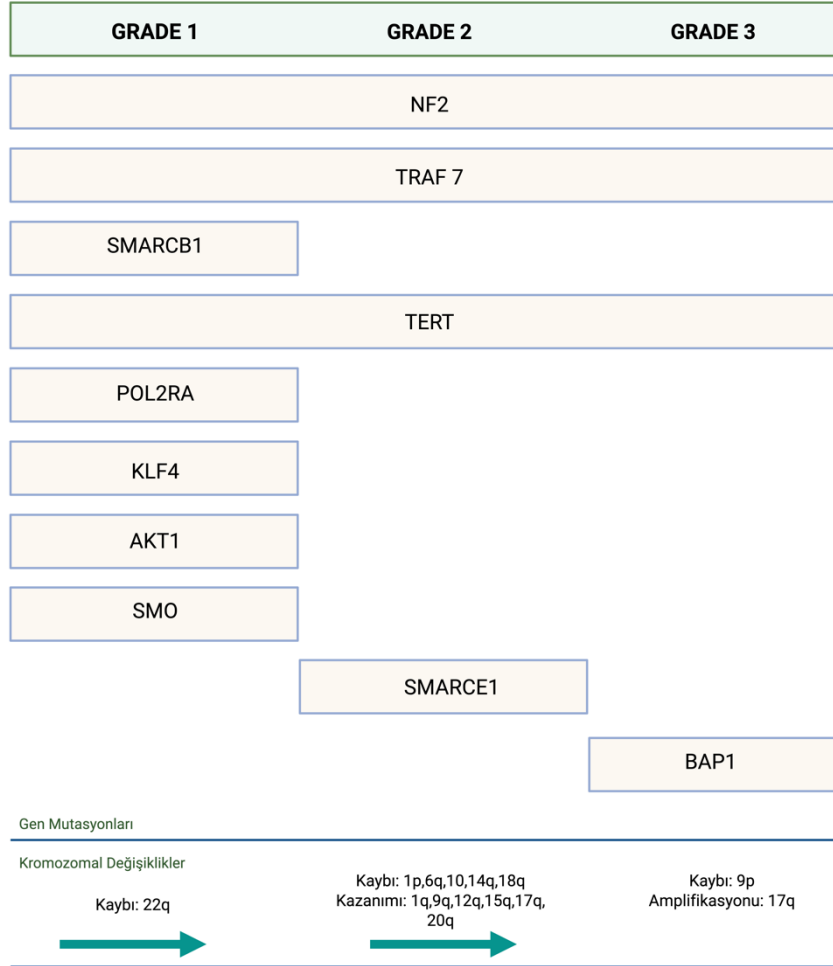
Sporadik meningiomlarda en sık görülen somatik gen mutasyonu, NF2 genindeki mutasyonlardır ve bu gruptaki mutasyonların %40-60'ını oluşturur. NF2 geni hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde ve kontakt inhibisyonunda tümör süpresör olarak rol oynayan merlin (moesin-ezrin-radixin-like protein) proteinini kodlar.

NF2 geninin germline mutasyonları ise genellikle fibroblastik ve transizyonel alt tiplerle ilişkilidir. Bu mutasyonu taşıyan hastalarda meningiomlar erken ortaya çıkmaya eğilimlidir ve multiple olma riskleri daha yüksektir (20).

NF-2 Dışı Mutasyonlar:

Meningiomların yaklaşık %40'ında görülürler; TRAF7 (görülme sıklığı %25), KLF4, SMO (%5), AKT1 (%10), PIK3CA, TERT promoter mutasyonları ve CDKN2A/B delesyonları bu gruptadır. KLF4 mutasyonları çoğu tümörde TRAF7 mutasyonları ile beraber bulunur ve iyi prognoz göstergesidir. (Şekil 3)

TRAF7 mutasyonları sekretuar ve meningoendotelyal alt tiplerde sık görülürken; TERTp mutasyonları ve CDKN2A/B delesyonları daha çok yüksek dereceli meningiomlarda izlenir. SMO mutasyonları için vismodeginib, AKT1 mutasyonları için mTOR inhibitörleri, PIK3CA mutasyonları için PI3K inhibitörleri, olası hedefe yönelik tedaviler açısından araştırılmaktadır (57).



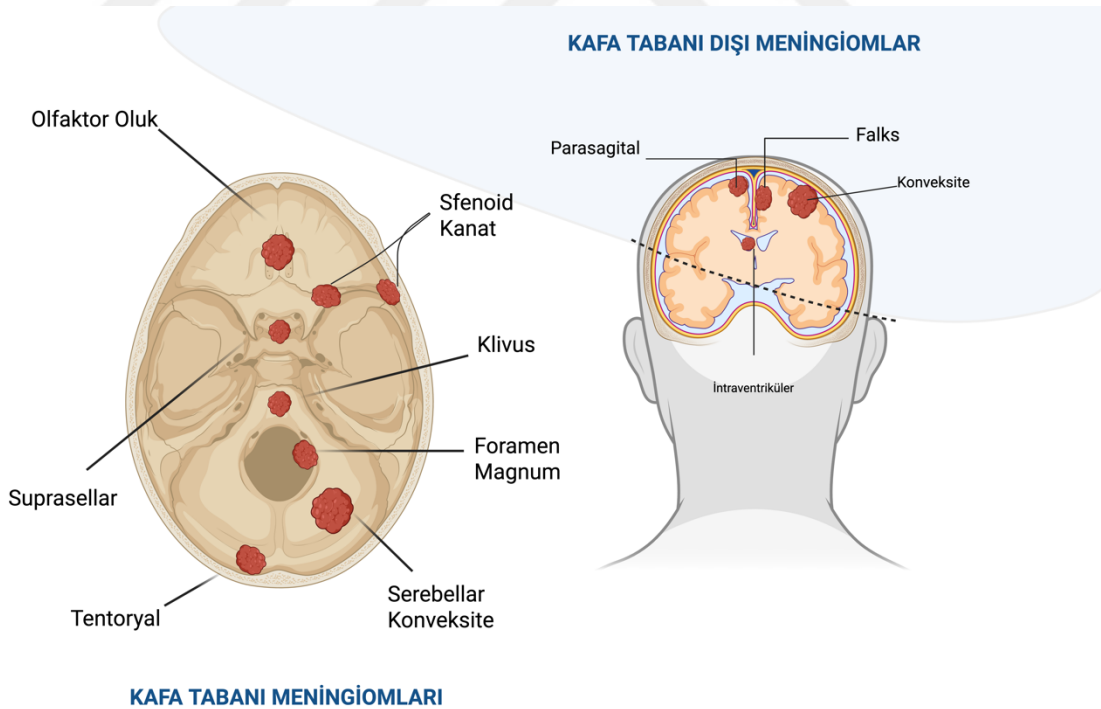
Şekil 3. DSÖ Derecelerine Göre Meningiomlarda Görülen Genetik Değişiklikler

(Kaynak 1'den uyarlanmıştır)

2.6 Meningiomların Yerleşimi ve Klinik Prezantasyonu

Meningiomlar, dural tabakanın bulunduğu her lokalizasyonda ortaya çıkma potansiyeline sahiptir. Bulundukları bölgeye göre klinik prezantasyonları değişen bu tümörlerin yerleşim yerini doğru belirlemek, tanı ve prognoz için olduğu kadar; uygun cerrahi yaklaşımı belirlemek için de fevkalade önemlidir (58).

Meningiomların çoğu, kafatası içinde veya dural refleksiyonlarda (falks serebri, venöz sinüsler) bulunsa da bir kısmı optik sinir kılıfı ve koroid pleksusta lokalize olabilir. Yaklaşık %10'u spinal kökenli olan meningiomların, literatürde çok az bir kısmı ektradural bölgelerde rapor edilmiştir. En sık yerleşimler Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Lokalizasyonlarına Göre Meningiomlar (Kaynak 6'dan uyarlanmıştır)

Çoğunlukla asemptomatik olan ve yavaş büyüyen bu tümörlerin klinik semptomlarını; yerleştikleri bölge, büyüklükleri ve geliştikleri hastanın yaşı belirler.

En sık konveksite (%62) ve falks serebri (%15)'ye yerleşen meningiomların; lokalizasyonlarına göre sıklığı Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Meningiomların Yerleşimine Göre Sıklığı

Lokalizasyon	Sıklık (%)
Konveksite	%20-37
Parasagittal (<i>NF2</i>)	%13-22
• Falks (<i>NF2</i>)	%5
Spinal (<i>AKT1</i>)	%7-12
Kafa Tabanı	%43-51
• Frontobazal (<i>TRAF7, AKT1, POLR2A, PIK3CA, SMO</i>)	%10-20
• Sfenoid ve Orta Kranial Fossa (<i>TRAF7, AKT1, PIK3CA</i>)	%9-36
• Posterior Fossa (<i>NF2</i>)	%6-15
• Tentoryum Serebelli	%2-4
• Serebellar Konveksite	%5
• Serebellopontin Açığı	%2-11
• Foramen Magnum (<i>AKT1</i>)	%3
• Petroklival (<i>PIK3CA</i>)	%1-9
İntraventriküler (<i>NF2</i>)	%1-5
Orbital	%1-2
Ektopik Lokalizasyonlar	

Meningiomların yerleşimlerine göre klinik prezentasyonu ve tedavi yaklaşımları şöyledir:

Konveksite: Serebral konveksite üzerindeki duradan köken alan bu tümörler; baş ağrısı, nöbet veya kortikal tutulumu göre nörolojik defisitlerle bulgu verebilirler. Belirgin hiperostozla seyreden tümörlerde, hastaların muayenesi sırasında ele gelen kitleler tespit edilebilir. Genel olarak cerrahi yaklaşımda gros total rezeksiyona uygun olan bu tümörlerin tedavi sonuçları iyidir.

Parasagital ve falsin: Superior sagital sinüs veya falks serebri boyunca ortaya çıkabilirler. Tümörün motor korteks tutulumuna bağlı olarak bu hastalar, alt ekstremitelerde güçsüzlük veya duyu bozukluğuyla başvurabilir. Bu lokalizasyona yerleşen tümörlerde majör venöz sinüse yakınlık, ameliyat sırasında kan kaybını önemli ölçüde arttırabileceğinden cerrahi planlama ve teknik son derece önemlidir.

Sfenoid Kanat: Görme bozukluğu, proptoz veya anosmi gibi kranial sinir defisitleriyle başvurabilirler. Nörovasküler yapıları korumak için kafa tabanı cerrahisinde kullanılan ileri cerrahi tekniklerden faydalanılır.

Olfaktor oluk: Kribriform plate bölgesinden köken alırlar. Bu yerleşimde tümörü olan hastalar; anosmi, kişilik değişikliği şikayetleri ve frontal lob sendromuyla başvurabilirler. Bu tip hastalarda, bifrontal kraniotomi gereksinimi ve ameliyat sonrası serebrospinal sıvı kaçağı riski artmıştır.

Posterior fossa: Bu grup; petroklival, serebellopontin açısı, foramen magnum bölgelerindeki meningiomları içerir. Bu hastalar, kranial sinir defisitleri (CPA – sensörinöral işitme kaybı), ataksi ve beyin sapının kompresyonuna bağlı

semptomlarla başvurabilir. Bu tip tümörlerin cerrahisinde; tümörlerin derin yerleşimli olmaları ve kritik yapılara komşulukları nedeniyle genellikle endoskopik ve mikroişirjikal teknikler kullanılır.

Intraventriküler: Bu tümörler genellikle lateral ventrikül yerleşimlidir. Bu lokalizasyonunda tümörü olan hastalar; baş ağrısı, artmış intrakranial basınç ve hidrosefali ile başvurabilirler. Bu grup tümörlerin eksizyonunda sıklıkla navigasyon destekli transkortikal veya transkallozal cerrahi yaklaşımlar uygulanır.

Spinal: Spinal meningiomlar, genellikle torakal bölge yerleşimlidir ve tüm spinal tümörlerin %25'ini oluştururlar. Bel ağrısı, radikülopati, motor güçsüzlük ve duyu defisitleriyle prezente olan bu tümörler, gros total rezeksiyon uygulanabildiği takdirde iyi prognozludur.

Nöbete en sık yol açan meningiomlar, konveksite veya parasagital / falsin yerleşimli olup bu klinik bulgu eşlik eden peritümöral ödemle de yakından ilişkilidir.

2.7 Görüntüleme

Meningiomların görüntülemesinde altın standart, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)'dir. Menengiomas, nöroonkolojide sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri olan bilgisayarlı tomografide (BT) ve MRI'da karakteristik bulgulara sahiptir.

2.7.1 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı Tomografi (BT), 1970'lerin başında Godfrey Hounsfield ve Allan Cormack tarafından geliştirilen, hastaların yüksek çözünürlüklü, 3 boyutlu

kesitsel ve anatomik değerlendirilmesine olanak sağlayan, x ışınlarının kullanıldığı invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir.

Meningiomlarda ilk değerlendirme, genellikle bilgisayarlı tomografi ile yapılan görüntülemelerdir ve hastaların çoğu insidental tanı alır. Genellikle düzgün sınırlı olan bu tümörler, zaman zaman multilobüle ve kalsifiye görünümde olabilirler.

Bilgisayarlı tomografinin MRI'a karşı üstünlüğü, meningiomlarda sık bulunan kalsifikasyonları, reaktif hiperostozu, kemik erozyonunu ve sklerozu, kemik pencere incelemesinde daha başarılı ve belirgin olarak ortaya koymasındır (59). Komşu kemiğin tutulumuna bağlı olarak görülen bu kemik değişiklikleri, özellikle kafa tabanı meningiomlarının yaklaşık yarısında izlenebilir.

2.7.2 Anjiografi

Anjiografi, MRI ve bilgisayarlı tomografinin yaygın kullanımından önce, kitlenin meningeal arterlerden beslenmesini göstererek meningiom tanısı koymada kullanılmıştır. Ancak günümüzde yeri; artık tanıdan çok, cerrahi yaklaşımın planlanması ve ameliyat sırasındaki kanamayı azaltmak için preoperatif embolizasyon aşamalarında kullanımı ile sınırlanmıştır (60).

2.7.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), çalışma prensibi Felix Bloch ve Edward Purcell'in fizik çalışmalarına dayanan, güçlü manyetik alanlarda yayınlanan radyo dalgalarının gelişmiş algoritmalar ile analiz edildiği sofistike bir görüntüleme yöntemidir. Nöroonkolojide intrakranial incelemelerde, altın standart kabul edilir.

Meningiomların tipik MRI bulgusu; ekstra-aksiyel yerleşimli; gri maddeye göre; T1 sekansında izointens veya hafif hipointens, T2 sekansında ise izointens veya hiperintens sinyal taşıyan düzgün sınırlı kitle görünümüdür. FLAIR sekansında peritümöral ödem daha net görülmekte, kontrast ağırlıklı görüntülemelerde ise tümör vaskülaritesine bağlı olarak yoğun ve homojen kontrast tutulumu göze çarpmaktadır. Post-kontrast T1 görüntüleme, meningiom boyutunu değerlendirmek için en uygun sekans olarak kabul edilir (61).

Dural kuyruk varlığı, kalınlaşmış dura boyunca lineer bir tutulum görünümü olup meningiomların yaklaşık %60'ında görülür. Bu bulgu tanıya yardımcı olmakla birlikte patognomik değildir; beyin tutulumu olan klorom, lenfoma ve sarkoidoz hastalıklarında da görülebilir (62).

Meningiomlarda görülebilen bir diğer MRI fenomeni ise peritümöral ödemdir. Literatürde peritümöral ödem varlığının tümör alt tipi, tümörün agresifliği ve cerrahi morbidite ile ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur.

İleri MRI sekansları da meningiom görüntülemesinde tümör davranışı açısından ek bulgular elde etmek için kullanılabilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI); atipik / malign meningiomları, benign meningiomlardan ayırt etmede yardımcı olabilir. Bir meningiomda tespit edilen düşük aşık difüzyon katsayısı (ADC) değerleri, artmış selülarite ve yüksek dereceyi işaret edebilir (63).

Sadece MRI görüntülemesi ile meningiomlarda yüksek Grade varlığını kesin olarak söyleyebilmek mümkün olmasa da bazı görüntüleme bulguları yüksek Grade'i telkin edebilir. Meningiom - parankim ilişkisi incelemesinde, beyin

parankiminin intakt olduğuna delalet eden T1 sekansında izointens görünüme sahip, “BOS yarığı” bulgusunun mevcut olmaması bu ipuçlarından biridir. Direkt parankim invazyon bulgusu, tümör içi kistik ve nekrotik değişiklikler, difüzyon incelemede düşük ADC ve perfüzyon incelemede (PWI) artmış rCBV varlığı, yüksek grade’i telkin eden diğer özelliklerdir (64).

Görüntülemede dural tutulum sebebiyle meningiomlar, diğer tümörlerden en çok; soliter fibröz tümör / hemanjioperisitom, dural metastazlar ve lenfomayla; inflamatuvar hastalıklardan ise sarkoidoz, tüberküloz, vaskülitler ve histiyositoz ile karışır.

Intrakranial meningiom tanısı almış hastalarda rutin olarak spinal MRI önerilmezken, spinal meningiom tanısı almış hastalarda ayırıcı tanılar açısından rutin intrakranial MRI incelemesi tavsiye edilmektedir.

2.7.4 Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT)

PET-BT, gama ışını yayan bir radyo-izleyici’nin fonksiyonel görüntüleme özelliklerini, tomografiden gelen anatomik bilgilerle birleştiren hibrid bir görüntüleme teknolojisidir.

Onkolojide en sık kullanılan metabolik görüntüleme yöntemi olan 18F-Florodeoksiglukoz (FDG) PET ’in memeningiomlarda kullanımı, bu tümörlerin düşük FDG tutulumu sebebiyle sınırlıdır. Ancak meningiomlarda yüksek düzeyde eksprese edilen Somatostatin reseptör alt tip 2’yi hedefleyen, 68Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate (68Ga-DOTATE) PET/BT; lezyonu tespit etmede ve tedavi sonrası radyasyon nekrozu ve tümör nüksü ayırımında son derece yardımcıdır (65).

Son yıllarda cerrahi sırasında hiperostotik kemik ve dural kuyruğun çıkarılması kararına yol göstermede, rutin preoperatif görüntüleme yöntemlerine ⁶⁸Ga- DOTATE PET/BT incelemesi eklenmesi tartışılmaya başlanmış hatta ameliyat sırasında cerrahi rezeksiyonda meningiom hücrelerini göstermek amacıyla 5-Aminolevulunik asit yerine radyofloresan olarak kullanımı gündeme gelmiştir.

Ayrıca bu yeni görüntüleme metodu, hedef volüm belirlemenin daha zor olduğu falks, kafa tabanı, superior sagittal sinüs lokalizasyonlarında kontürlleme aşamasında radyasyon onkologlarına kılavuzluk edebilir ve hedef hacime dural kuyruk ve hiperostozun dahil edilmesi gibi tartışmalı konularda yardımcı olabilir (66).

Somatostatin reseptörlerini kullanan bir diğer radyo-izleyici, Gallium-68 (⁶⁸Ga)-DOTA-Tyr3-octreotide (⁶⁸Ga- DOTATOC), nüks meningiomlarda, peptit reseptör radyonükleid tedavisi (PRRT) için tarama ve tedaviye yanıt değerlendirme aşamasında kullanılabilir (67).

¹¹C-methionine PET gibi amino asit radyo-izleyici kullanan yöntemler, tümör sınırlarını ve metabolik aktivesini tayin etmede, standart PET-BT'ye göre daha üstün olmakla birlikte şu an için yaygın klinik kullanımları mevcut değildir.

2.7.5 Meningiom Grade'ini ve Klinik Gidişatı Öngörmede Yeni Görüntüleme Biyobelirteçleri

Biyobelirteçler, bir hastalığın durumunu, altta yatan biyolojik süreci, bu sürecin ciddiyetini ve tedaviye yanıtı, nicel veya nitel olarak tanımlayabilen göstergelerdir.

Geleneksel olarak patolojik dokuların moleküler analizlerinden elde edilmiş olsalar da son yıllarda medikal görüntüleme alanındaki gelişmeler, hastalığa dair moleküler substratları gösterebilen anatomik, metabolik ve fizyolojik ölçümlere olanak sağlamıştır. Bu ölçümler sonucu oluşturulan göstergelere görüntüleme biyobelirteçleri denir. Bu süreçte MRI, DWI, PWI ve PET-BT'den elde edilen veriler kullanılabilir (68).

Rölatif ADC (rADC)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), su moleküllerinin doku içerisindeki rastgele hareketlerini değerlendirmek için kullanılan bir MRI görüntüleme sekansıdır. ADC haritalandırmada, DWI sinyallerinden gelen veriler kantitatif değerlere dönüştürülür.

Yüksek selülarite veya sıvıyı kısıtlayan alanlar, bu bölgelerde azalmış su difüzyonunu gösterir ve DWI sekansında hiperintens görünür; bu görüntüler ADC haritalandırmada ise daha düşük değerlerle temsil edilir (69).

Mutlak ADC değerleri görüntüleme yapılan cihazın tipine, görüntüleme alanının büyüklüğüne, ölçüm parametrelerine, hastanın yaşına ve biyolojik özelliklerine göre değişebilir. Olası bu sapmaları (biasları) ortadan kaldırmak için hastanın lezyonunun ADC değerini, genellikle, beynin karşı taraf lokalizasyonundaki normal görünen beyaz madde (NAWM) veya beyin omurilik sıvısının değerine oranlayarak rölatif ADC değeri elde edilir. Böylelikle hastalar arası veya tetkik cihazları arası değişkenlik en aza indirgenmiş olur.

rADC, tümör rekürrensini öngörmede bir belirteç olabileceği gibi sekretuar meningiom gibi bazı histolojik alt tiplerle de ilişkili olabilir.

Literatürdeki farklı çalışmalarda 0.8-1'in altındaki rADC değerleri artmış meningiom derecesiyle ilişkili bulunmuştur. rADC ayrıca yüksek proliferasyon indeksini veya komşu kemik / beyin invazyonunu telkin edebilir. Bu özellikleriyle rADC daha geniş cerrahi rezeksiyon veya erken adjuvan RT kararı için yol gösterici olabilir (70).

Ödem İndeksi (Edema Index):

Peritümöral ödem, görüntülemelerde tümörü çevreleyen beyin parankiminde anormal sıvı birikimini gösterir. Meningiomlar özelinde, bozulmuş kan beyin bariyeri ve artmış vasküler geçirgenliğe bağlı olarak, genellikle vazojenik olma eğilimindedir (71).

Ödem İndeksi (EI); T2 veya FLAIR sekansında manuel olarak veya farklı programlardaki segmentasyon araçlarıyla ölçülebilen; tümör ve ödem volümünden oluşan lezyon volümünün, tümör volümüne oranlanmasıyla elde edilen kantitatif bir değerdir.

Peritümöral ödem, tümörün büyüklüğünden etkilenebileceği için ödem indeksi, sadece ödem ölçen yöntemlere göre tümörün biyolojik aktivitesi hakkında daha doğru bilgiler sunabilir.

Literatürdeki bazı güncel çalışmalarda, artmış ödem indeksinin meningiom derecesi ile pozitif korelasyon gösterebileceği raporlanmıştır (72, 73).

Özellikle >2 değerler tümör boyutuyla orantısız, yüksek vasküler geçirgenliğe ve klinik önemli ödeme işaret eder. Bu hastalardaki cerrahi öncesinde artmış kranial basınç, artmış doku planlarında bozulma, artmış post-operatif komplikasyon ve nöbet riski sebebiyle steroidler operasyon öncesi başlanabilir veya cerrahi yaklaşım tekniği modifiye edilebilir (71, 74).

Yüzey / Tekstür Analizi

Tekstür, görüntüde incelenmek istenen organın veya kitlenin düzenini, yapısını ve görünümünü ifade eder. İki boyutlu dijital görüntüler, dikdörtgen şeklindeki piksellerden; 3 boyutlu dijital görüntüler ise voksel isimli küçük bloklardan oluşur.

Uzayda bir dizi koordinatla temsil edilen bu piksel veya voksellerin her biri farklı gri seviye yoğunluğuna sahiptir. Region of interest (ROI) seçim aracı kullanılarak görüntü üzerindeki yapıların belirli bölgeleri incelenerek bu bölgedeki piksel veya voksellerin gri seviye yoğunluk dağılımları belirli algoritmalar kullanılarak analiz edilebilir ve tekstür özellikleri ortaya çıkarılabilir (75).

Yüzey analiz algoritmaları, tanı amaçlı görüntülemelerde pikseller arasında insan gözünün algılayamayacağı yoğunluk ve paternlerdeki değişimleri kantitatif olarak ölçen analiz metotlarıdır. Son zamanlarda çalışmalarda, glial tümörler başta olmak üzere çoğu tümörde giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni analiz yöntemleri, non-invaziv bir şekilde tümörün derecesi ve klinik gidişatı hakkında konvensiyonel yöntemlere göre çok daha yüksek sensitive ve spesifitede bilgi verebilir (76, 77).

Sık kullanılan tekstür parametreleri altı başlıkta incelenir.

- a. *Histogram (Histogram)*
- b. *Mutlak Gradyan (Absolute Gradient)*
- c. *Çalışma Uzunluğu Matriksi (run-length matrix)*
- d. *Birliktelik Matriksi (co-occurrence matrix)*
- e. *Otomatik Gerileyen Model (auto-regression model)*
- f. *Dalgacık Dönüşümlü (wavelet)*

İlk dört parametre istatistiksel tabanlı olup en sık kullanılan yüzey analiz yöntemleridir. Bu grup kendi içinde ayrıca birinci kademe, ikinci kademe ve yüksek kademe istatistiksel yöntemler olarak üçe ayrılır (78).

Birinci Kademe İstatistikler:

Seçilmiş ROI'deki piksel gri seviye yoğunlukları kullanılarak histogram grafiğinden elde edilen sayısal değerlerdir. MRI özelinde, genellikle bu değerler 0 ile 4095 arasında değişiklik gösterir. "0" değeri siyahı, en yüksek değerler ise beyazı temsil etmektedir.

Histogram üzerinden; Ortalama, minimum, maksimum, standart sapma, varyans, enerji, çarpıklık (skewness), basıklık (kurtosis), entropi (entropy) gibi değerler hesaplanabilir. Tümör heterojenitesi hakkında bilgi veren bu analizler kitlelerin benign / malign ayrımında kullanılabilir. Şekil 5'te örnek bir histogram gösterilmiştir.

					0	0	0	0	0
					2	5	5	4	3
					3	1	6	5	4
					3	3	4	1	6
					4	5	2	6	6

Şekil 5. Dijital bir görüntünün gri seviye değerleri (siyah (0)'dan beyaz'a (6) doğru)

Çalışmamızda bu gruba ait olan 3 parametre ve inceledikleri özellikler şunlardır:

Çarpıklık (skewness): Histogram asimetrisinin bir ölçüsüdür.

Basıklık (kurtosis): Histogram tepe noktasını gösterir ve dağılımın düzlüğü hakkında bilgi verir.

Entropi (entropy): Histogramdaki piksel yoğunluğu dağılımının rastgeleliğini veya kompleksitesini gösterir.

Yüksek entropi ve çarpıklık değerleri yüksek grade'li meningiomlarla ilişkili bulunmuştur. Bu değerler ADC haritaları ve kontrast ağırlıklı görüntüler üzerinden elde edilebilir. Kontrast ağırlıklı görüntüler tümörün anjiogenezi hakkında bilgi verirken ADC analiziyle elde edilen veriler tümörün selülaritesi ve nekroz oranı hakkında bilgi sağlayabilir.

Yüzey analizi piksellerin dağılımından elde edilen verilere dayandığı için inceleme yapılan tüm hastalarda, tekniğe dayalı hataları en aza indirmek için görüntülerin aynı protokol ve cihazla elde edilmiş görüntüler olması önemlidir.

Meningiomlarda rekürrens riskini ön görmek için yeni IHK belirteçleri ve MRI biyobelirteçleri kullanılarak, risk stratifikasyon modelleri geliştirilebilir.

2.8 Meningiomlarda Takip ve Tedavi

2.8.1 Giriş

Meningiomlarda tedavi kararının verilmesi ve tedavi modalitesinin seçilmesinde; hastaya özgü faktörler (hasta yaşı, komorbiditeleri, semptom varlığı, performans skoru), tümörün yerleşimi ve kritik nörovasküler yapılara yakınlığı önemli rol oynar.

Tedavideki ana amaç, mümkün olan en az nörofonksiyonel kayıpla en etkin tedaviyi uygulamaktır. Meningiom yönetiminde; gözlem, cerrahi, cerrahi ve RT veya tek başına RT birer seçenek olarak değerlendirilmelidir.

2.8.2 Aktif İzlem

Küçük ve asemptomatik meningiomlar düzenli MRI görüntüleme ile takip edilebilir. Küçük boyut tanımı için literatürde kesin bir çap limit değeri (cut-off) belirtilmese de genel olarak 3 cm'den küçük tümörler bu grupta kabul edilir. Ancak tümör lokalizasyonuna göre bu sınır aşağıya çekilebilir.

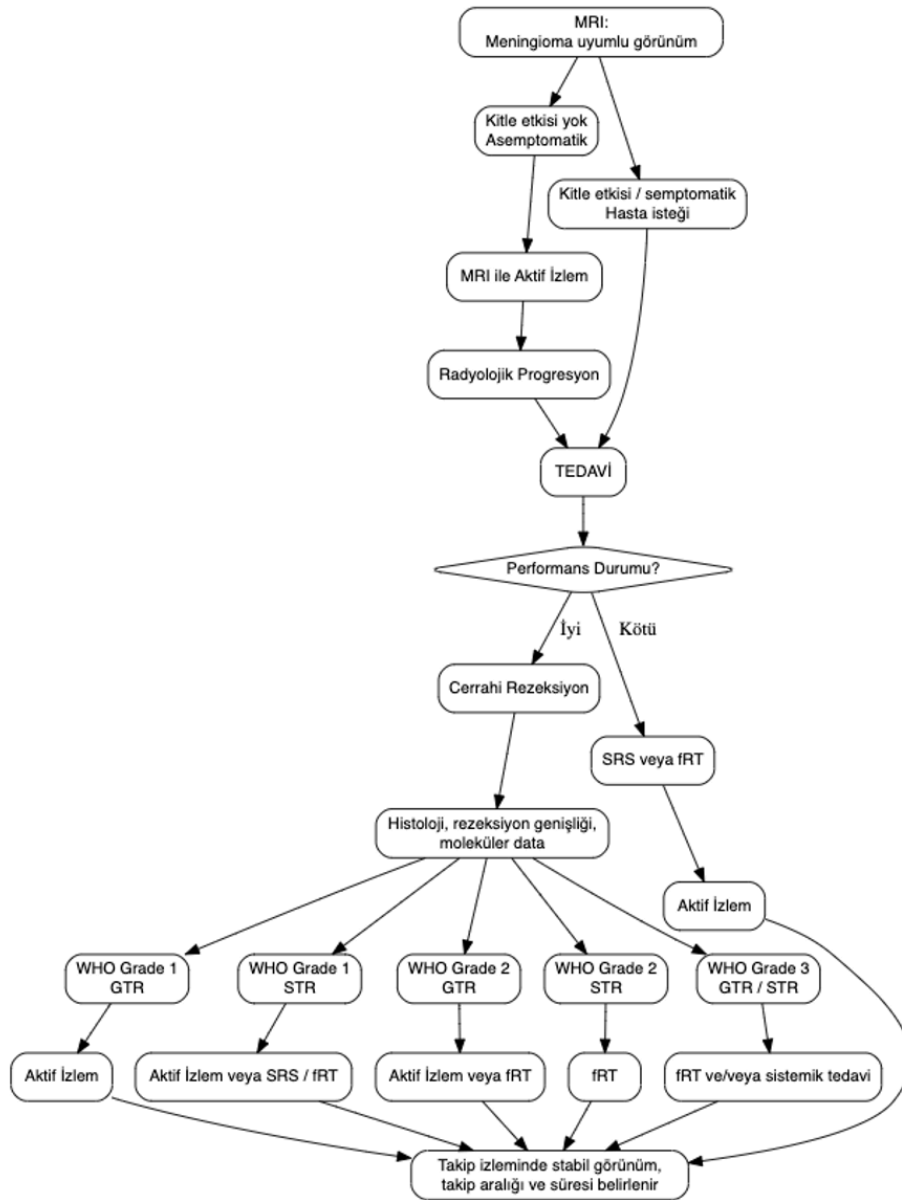
Yaşlı, komorbiditesi fazla ve beklenen yaşam ömrü sınırlı olan hastalarda “bekle ve gör” tedavi yaklaşımı tercih edilebilirken, genç ve fit hastalarda zamanla

tümörün progresyon riski göz önünde bulundurularak genellikle aktif bir tedavi seçeneği tercih edilmektedir (79, 80).

20 retrospektif çalışmayı içeren 2130 hastalık bir meta-analizde, insidental olarak saptanan asemptomatik meningiom hastalarının %50'si aktif gözlem prensibine uygun olarak takip edilmiştir. Ortalama 4 yıllık takip süresince, bu grupta kümülatif semptom gelişim riski %8 iken aktif tedavi alma oranı %25 olarak bildirilmiştir. Takip süresi boyunca rezeksiyona giden vakaların %94'ü Grade 1 olarak raporlanmıştır (81).

Kılavuzlarda, meningiomların izlem süresince müdahale gerektiren özellikleri büyük serilerce net olarak tanımlanıp valide edilmese de çalışmalardan elde edilen bazı veriler bu konuda yol gösterebilir. Yılda 2 cm³'ün üstünde büyüme gösteren, total çapı 4 cm'i aşan, kalsifikasyon içermeyen, MRI'da T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens sinyal özelliği veya peritümöral ödemi bulunan tümörlerin progresyon açısından daha riskli olduğunu ortaya konulmuştur (82). Uzman önerileri, tümörün total çapından ziyade yıl bazlı büyüme oranının risk açısından daha önemli olduğunu vurgulamaktadır (83).

Semptomatik vakalar veya asemptomatik olsa bile büyük, infiltratif, çevresinde ödemin eşlik ettiği meningiomlar, cerrahi olarak uygunsa mümkün olduğunca rezeke edilmelidir. Cerrahi, tümörün lokal kontrolüne katkı sağladığı gibi tümöre bağlı kitle etkisini ortadan kaldırır ve patolojik inceleme için doku temin eder. Güncel algoritma Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Meningiomlarda Güncel Tedavi Algoritması (Kaynak 2’den uyarlanmıştır)

2.9 Meningiomlarda Cerrahi

2.9.1 Giriş

Meningiom tedavisinin köşe taşı tedavisi olan cerrahide amaç, hastanın nörolojik fonksiyonlarına zarar vermeden mümkün olan en geniş şekliyle tümörün tamamen durayla çıkarılmasıdır. Tümörün ilişkili olduğu durayla beraber çıkarıldığı gros tümör rezeksiyon, cerrahinin tek başına küratif olma şansını artırır.

Gros total rezeksiyon, meningiomlarda grade'den ve diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak lokal kontrolü, progresyonsuz sağ kalımı ve genel sağ kalımı parsiyel rezeksiyona kıyasla belirgin ölçüde artırır (84).

Son yıllarda ameliyat öncesi ve intraoperatif görüntülemelerde kaydedilen gelişmeler; mikrosirürjikal tekniklerin giderek artan oranda kullanılması ve anterior kranial yerleşimli / klival kitlelerde endoskopik yöntemlerin rutin uygulamaya girmesi, daha önce unrezektabl veya parsiyel rezektabl kabul edilen tümörlerin, beyin cerrahları tarafından çok daha başarılı ve yüksek oranlarda çıkarılmasına olanak sağlamıştır.

2.9.2 Cerrahideki Derecelendirme Sistemlerinin Gelişimi

1957 yılında Donald Simpson tarafından geliştirilen Simpson Derecelendirme Sistemi, cerrahi rezeksiyon genişliğini ifade etmek için kullanılır ve birden çok çalışmada rekürrens riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bu skorlama sistemi, cerrahın intraoperatif olarak makroskobik gözlemine dayanır ve orijinal halinde 5 kategoriye ayrılır (85). (Tablo 4)

Tablo 4. Simpson Derecelendirme Sistemi

Derece	Tanım
I	Tümörün dural bağlantıları ve ilişkili anormal kemik yapılarla beraber total rezeksiyonu
II	Tümörün dural bağlantıları çıkarılmadan sadece koagüle edilerek total rezeksiyonu
III	Tümörün dural bağlantıları çıkarılmaksızın veya koagüle edilmeden total rezeksiyonu
IV	Geride gros rezidü kalacak şekilde tümörün subtotal rezeksiyonu
V	Tümörden biyopsi için örnek alınması / kritik yapılardan basit dekompresyonu

Bu orijinal sınıflama sonrası 1986'da “*Simpson 0*” kategorisi ve konsepti oluşturulmuştur. Borovich ve Doron'un meningiomların %60'tan fazlasında, ana lezyonun çevresindeki makroskobik ve mikroskobik uydu lezyonlardan yola çıkarak geliştirdiği mikroskobik tümör rezeksiyonunu ifade eden “*Simpson 0*” kategorisi, orijinal skorlamanın temel aldığı gros total rezeksiyona yaklaşık 4 cm ilave dura payı vererek mikroskobik tümör komponentini de çıkarmayı ve cerrahi kür sağlamayı amaçlamaktadır (86).

Nitekim 1993 yılında Kinjo ve arkadaşlarının konveksite meningiomlarında denediği bu yöntemle 37 hastada, 5 yılda hiç rekürrens raporlanmamıştır (87). Ancak artan rezeksiyon marjıyla ortaya çıkan, ameliyata bağlı nörofonksiyonel bozulmada artış riski bilinmektedir ve bu yöntemin konveksite meningiomları dışında diğer lokalizasyonlarda uygulanabilirliği son derece kısıtlıdır. Bu yaklaşımın modern adjuvan tedaviler varlığında konveksite meningiomlarında dahi ek bir katkı sağlayıp sağlamayacağı ise tartışmalıdır (88).

Simpson Derecelendirme Sistemi'ne çeşitli haklı eleştiriler yöneltilmişse de daha sonra kafa tabanı meningiomları için ortaya çıkan ve rezidünün tüm tümörün %10'undan az veya çok olmasına göre ek kategorizasyon yapan Modifiye Kobayoshi Sınıflaması ve daha güncel; ameliyat sonrası MRI değerlendirmesine dayalı MEGA (Meningioma Group Amsterdam Grading System of Removal based on post-operative MRI) sistemi de rekürrensleri öngörmeye biyolojik sınıflamayı hesaba katmadığı için istenen başarı ve popülerliğe ulaşamamıştır (89).

Grade 1 Meningiomlar için; Simpson Grade 1-2 rezeksiyon sonrası, 10 yıllık rekürrens riski %3-10 arasında değişmektedir. Simpson Grade 3 uygulanan hastalar için bu oran %10-25 iken Simpson Grade 4 için bu risk %33-50 düzeylerine kadar çıkmaktadır.

2.9.3 Cerrahi Yaklaşım Etki Eden Faktörler

Cerrahi yaklaşımı, zaman içinde şekillendiren etkenlerden biri adjuvan tedavi tekniklerindeki başarılı gelişmelerdir. Benign meningiomlarda, gross total rezeksiyonun parsiyel rezeksiyona göre sağ kalım avantajı gösterdiği çalışmaların çoğu, adjuvan RT kullanılmasından önceye dayanır.

Modern RT teknikleriyle rezidünün adjuvan ışınlama ile tedavi edilmesi, daha agresif cerrahi rezeksiyon seçeneğiyle karşılaştırıldığında tümör kontrolünde benzer sonuçlar sağlarken hastaların nörolojik fonksiyonlarını daha iyi korumakta ve defisitlerini azaltmaktadır (90).

Meningiomların yerleşimi de cerrahi rezeksiyon genişliğine etki eden bir diğer faktördür. Nitekim; konveksite, olfaktor oluk, bazı anterior sagittal, tentoryal ve posterior fossa yerleşimli meningiomas, gros rezeksiyona daha elverişli; posterior sagittal sinüs ve klivus yerleşimli tümörlerin çoğunda subtotal rezeksiyon uygulaması daha sıktır.

Medial sfenoid kanat veya kavernöz sinüs yerleşimli meningiomas ise biyopsiyle sınırlı cerrahi veya doku tanısı olmadan definitif RT tedavi seçeneği ön plana çıkmaktadır.

Benign meningiomasda subtotal rezeksiyon sonrası adjuvan ışınlamanın, tek başına definitif RT'ye göre bazı avantajları olabilir. Lokal kontrol katkısı dışında, tek başına RT ile büyük meningiomasda oluşacak reaktif ödem, nöbet ve nörolojik defisit riski artarken; RT öncesi subtotal rezeksiyon ile bu risk minimize edilebilir.

Güncel cerrahi yaklaşımda, meningiomasda moleküler profile göre cerrahi yaklaşım / rezeksiyon tercihi değişmemektedir. Ancak bu özelliklerin yeni prospektif çalışmalara entegre edilmesiyle yeni moleküler profiller baz alınarak meningiomasda rezeksiyon genişliğinin onkolojik sonuçlara etkisi yeniden değerlendirilmeli ve önceki sonuçlarla karşılaştırması yapılmalıdır.

2.9.4 Morbidite

Cerrahi morbidite, tümörün yerleşimi ve cerrahi rezeksiyon şekline göre değişmekle birlikte literatürde bu risk, konveksite meningiomasları için %2-10 olarak raporlanmakta kafa tabanı veya nörovasküler yapılara yakın tümörler içinse bu oran %30'lara kadar çıkabilmektedir.

En sık cerrahi morbiditeler, nörolojik defisitler, Beyin-Omurulık Sıvısı (BOS) kaçakları, enfeksiyon ve kanamadır. Bunların varlığı ve tedavi sürecinin, bazı durumlarda adjuvan tedavileri geciktirebildiği bilinmektedir (91).

2.10 Meningiomlarda Radyoterapi

2.10.1 Giriş

Radyoterapi, meningiom tedavisinde ilk kez 1920'lerde kullanılmaya başlanmış ve 1970'lerde stereotaktik radyoterapi uygulamalarının hız kazanmasıyla tedavinin etkin, önemli ve vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir.

Özellikle cerrahi yaklaşımın hasta kaynaklı medikal veya tümör lokalizasyonu sebebiyle mümkün olmadığı inoperabl hastalarda; inkomplet rezeksiyonu bulunan tümörlerde, veya yüksek dereceli meningiomlarda RT'nin tedaviye katkısı çok daha belirgindir.

Günümüzde meningiomlarda görüntü kılavuzluğunda RT, daha eski 3 boyutlu konformal RT teknikleriyle yapılabileceği gibi, meningiomların beyindeki önemli kritik organlara yakınlığı sebebiyle yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), volümetrik ark radyoterapisi (VMAT) veya stereotaktik radyoterapi (SRT) tercih edilerek de uygulanabilir.

Genel klinik uygulamalarda kullanılan fotonların yerine proton veya karbon iyonlarının kullanıldığı parçacık temelli tedaviler de bu hastalar için bir diğer RT seçeneğidir.

2.10.2 Kılavuzlara Göre Radyoterapi Önerileri

Güncel EANO (90) ve NCCN (92) tedavi kılavuzlarında subtotal rezekte Grade 2 ve cerrahi sonrası tüm Grade 3 meningiomlar için adjuvan olarak; seçili Grade 1 meningiomlarda ise primer tedavi olarak RT önerilmektedir.

Kitle etkisi yaratmayan küçük ve orta büyüklükte (< 3 cm) Grade 1 meningiomlar için stereotaktik RT uygulamaları önerilirken; büyük Grade 1 meningiomlar veya yüksek dereceli meningiomlar için konvansiyonel EBRT uygulamaları önerilir (90).

Radyocerrahi kılavuzlarında, Grade 2 ve Grade 3 meningiomlarda sadece seçili vakalarda stereotaktik RT uygulamalarının önerildiği görülmektedir (93).

Kılavuzlarda RT yaklaşımında önemli olan bir diğer etken ise meningiomların lokalizasyonudur. Cerrahi yaklaşımın yüksek morbiditesi sebebiyle optik sinir kılıfı meningiomlarında; kavernoöz sinüs veya kafa tabanı yerleşimli meningiomlarda, definitif amaçla RT kullanılabilir (94).

Komorbiditeleri sebebiyle cerrahiye uygun olmayan hastalarda, konvansiyonel veya stereotaksi temelli definitif RT uygulamalarında, herniasyon riski bulunan meningiomlarda (>5 cm veya tentoriuma yakın yerleşimli ve ödemin eşlik ettiği) önce glukokortikoid tedavisi verilmesi ve diğer alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (95).

2.10.3 Adjuvan Radyoterapi

Modern RT uygulamalarındaki gelişmeler, cerrahi yaklaşımda da değişikliğe yol açmıştır. Condra ve arkadaşlarının çalışmalarıyla desteklenen bulgularda gros total rezekte ve subtotal rezekte meningiomlar arasında rekürrens

farkı adjuvan RT'nin uygulandığı durumlarda kaybolmakta ve subtotal rezeksiyon sonrası adjuvan RT uygulanan vakaların, gros total rezeksiyon yapılan grupla benzer PFS'ye sahip olduğu görülmektedir (96).

Literatürde farklı çalışmalarla, cerrahi sonrası RT uygulanmayan vakalarda, 4 cm³ üstündeki rezidü bulunan hastalarda, rekürrens riskinin anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (97, 98).

Güncel tedavi rehberlerinde GTR uygulanmış Grade 1 meningiomlarda adjuvan RT önerilmezken, STR Grade 1 meningiomlarda, günlük 1.8 -2 Gy fraksiyon dozuyla toplamda 54 Gy veya kritik organ doz limitleri sebebiyle 50.4 Gy RT önerilebilmektedir. Düşük derece meningiomlarda doz eskalasyonunun lokal kontrol üzerine katkısı gösterilememiştir (99).

Tedavi rehberlerinde adjuvan RT uygulamalarında, GTR sonrası Grade 2 meningiomlarda günlük 1.8-2 Gy fraksiyon dozuyla toplamda 54 Gy; STR Grade 2 ve tüm Grade 3 meningiomlarda 60 Gy RT önerilir.

Literatürde 2 retrospektif ve 1 prospektif çalışmada yüksek grade'li meningiomas için adjuvan RT uygulamalarında doz eskalasyonunun tedavi sonuçlarını iyileştirmede katkısı olabileceği gösterilmiştir (100-102). Zeng ve arkadaşlarının yaptığı 118 hastayı içeren kohortun retrospektif analizinde, tüm hastalarda rezidü bulunan ve adjuvan olarak 66 Gy ve üstünde doz eskalasyonu uygulanan kol; hastaların sadece %68'inde rezidü bulunan ve 66 Gy'den az RT uygulanan kolla karşılaştırılmıştır (103). Çok değişkenli Cox analizinde; birinci kolun daha yüksek rezidü oranlarına sahip olmasına rağmen daha iyi lokal kontrol (%68,2 vs %46,1 p= 0,02) ve PFS (5 yıllık-PFS: %64,6 vs %40,8, p = 0,03)

sonuçlarına sahip olduğu tespit edilmiş ve bu grupta OS’de iyileşme trendi gözlemlenmiştir. Doz eskalasyonuna rağmen radyasyon nekrozunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmaması bu çalışmanın bir diğer dikkat çekici özelliğidir.

Gros total rezeke edilmiş Grade 2 meningiomlarda adjuvan RT katkısını araştıran çoğu gözlemsel çalışmada lokal kontrol ve progresyonsuz sağ kalımda iyileşme gösterilmişken genel sağkalım katkısı belirsiz kalmıştır (104-106). Prospektif bir faz II çalışma olan EORTC 22042 – 26042’de, bu grupta uygulanan adjuvan RT’nin 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı literatürdeki tarihi sonuçlara göre iyileştirdiği gösterilmiştir. (%89 vs %70) (107)

2.10.4 Stereotaktik Radyoterapi

Çapı 3 cm’den veya hacmi 10 cm³’ten küçük Grade 1 meningiomlarda stereotaktik radyocerrahide (SRS) tek fraksiyonda 12-16 Gy aralığındaki dozlar, uygulamanın yapılacağı tedavi platformuna göre %50- %80 izodoz hattına reçete edilebilir.

Fraksiyone stereotaktik radyoterapide (FSR) ise, bu tür vakalara 5 fraksiyonda 25-30 Gy uygulanabilir.

Benign olmayan meningiomlarda SRS uygulamalarında tek fraksiyonda 16-20 Gy; FSR için ise 3-5 fraksiyonda 21-35 Gy uygulamalar tavsiye edilmektedir (93, 108).

Kafa tabanı ve kavernoöz sinüs gibi önemli nörovasküler yapılara yakın cerrahi olarak hassas bölgelerde, SRS veya FSR, komşu kritik organlardaki dozimetrik avantajları ve toplam tedavi süresinin çok daha kısa olması sebebiyle

daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Tablo 5'te klinik uygulamalarda en sık kullanılan RT dozları gösterilmiştir.

Tablo 5. Anatmik Lokalizasyona Göre En Sık Uygulanan Radyoterapi Dozları

Anatomik Lokalizasyon	Ortalama Doz (Tek Seans)	Ortalama Doz (Fraksiyone Tedavi)
Parafalsin/Parasagittal	14-18 Gy	-
Konveksite	13.26 Gy	25 Gy (5 fraksiyon) veya 50.4 Gy (28 fraksiyon)
Kavernöz Sinüs	12-14 Gy	51.2 Gy (15-16 fraksiyon)
Parasellar	12-14 Gy	25-30 Gy (5-6 fraksiyon)
Perioptik	10-12 Gy	25 Gy (5 fraksiyon)
Petroklival	15 Gy	-
Klinoidal	12 Gy	25 Gy (5 fraksiyon)
İntraventriküler	12-16 Gy	-
Olfaktor Oluk	12 Gy	25 Gy (5 fraksiyon)
Serebellopontin Açığı	12-15 Gy	-
Foramen Magnum	12-14 Gy	20 Gy (5 fraksiyon)

2.10.5 Re-irradiasyon

Re-irradiasyon nüks meningiom vakalarında önerilmekle birlikte bu grup için literatürde sınırlı veri vardır. (109) Re-irradiasyon uygulamalarında, hasta seçim kriterleri, hedef hacim, doz ve marjin uygulamalarındaki farklılıklar sebebiyle bu özel hasta grubunda tedavi algoritmaları standart olmaktan uzaktır (110, 111).

2.10.6 Proton Tedavisi

Protonlarla yapılan bir randomize prospektif çalışmada, proton – foton karşılaştırmasında, protonların meningiom vakalarında lokal kontrol üzerinde anlamlı bir katkısı gösterilememiştir. Ancak; proton ışınlaması sonrası ortalama 5.5 yılda, %20 hastada serebral vasküler olay görülmesi dikkate değer bir toksisite profili olarak kayda geçmiştir (112).

Şu an yürümekte olan parçacık tedavisi çalışmalarında konvansiyonel foton ışınlamaları sonrası uygulanan parçacık temelli boost yaklaşımının katkısı araştırılmaktadır (113).

2.10.7 Özellikli Hasta Popülasyonlarında Radyoterapi

RT'ye bağlı gelişen sekonder meningiomların, ışınlama sonrası 20-30 yıllık süreçte ortaya çıkabildiği ve atipik olma risklerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Cerrahi, bu tip tümörlerde önerilen tedavi yaklaşımı olsa da cerrahiye uygun olmayan hastalarda bu tümörlere uygulanan RT ile ortalama 44 aylık takipte %75 oranda hastalık kontrolü raporlandığı bilinmektedir (17).

Bir diğer özellikli tedavi popülasyonu olan, NF-2 tanılı hastalarda RT uygulamasının güvenliği ise daha önce bu hastalarda, vestibüler schwannomlarda gösterilen RT uygulamasına bağlı artmış malign transformasyon riski sebebiyle tartışmalıdır (114) .

Ancak yakın zamanda yayınlanan 202 meningiomu içeren bir çalışmada, Gammaknife temelli SRS uygulamalarının bu hastalarda güvenli olduğu ve malign transformasyon riskini arttırmadığı gösterilmiştir (115).

2.10.8 Radyoterapide Klinik Pratiği Değiştiren Önemli Çalışmalar

Prospektif Faz II bir çalışma olan RTOG 0539, meningiomlarda riske dayalı tedavi yaklaşımını test eden ilk çalışmadır. Bu çalışmada hastalar cerrahi rezeksiyon genişliğine ve meningiomlarının derecesine göre 3 sınıfa ayrılmış; düşük risk grubunu oluşturan Gros total rezekte Grade 1 meningiomlar gözlem koluna alınırken, Gros total rezekte Grade 2 veya subtotal rezekte Grade 1 tümörlerden oluşan orta risk grubuna 54 Gy; yüksek risk grubunu oluşturan Grade 3 veya subtotal rezekte Grade 2 tümörlere ise 60 Gy adjuvan RT uygulanmıştır (116). Bu çalışma tasarımı daha sonraki çalışmalara örnek teşkil etmiştir.

Sonuçları 2020 yılında yayınlanan EORTC 22042 – 26042, randomize olmayan prospektif bir Faz II çalışmadır ve Grade 2 – Grade 3 meningiomlarda adjuvan 60 Gy RT uygulamasının her iki grup için de literatürdeki önceki çalışmalara göre 3 yıllık PFS ve lokal kontrolü sırasıyla %30-%40 ve %15 -20 oranında iyileştirdiğini ve en belirgin katkının Grade 2 meningiomlarda gözlemlendiğini raporlamıştır (107).

Literatürdeki eksik noktaya ışık tutacak, atipik meningiomlarda gros total rezeksiyon sonrası erken RT'nin katkısını araştıran ilk randomize kontrollü çalışma olan faz 3 ROAM / EORTC 1308 çalışmasının hasta alımı 2021 yılında tamamlanmıştır ve hastaların takip süreci devam etmektedir.

Atipik meningiomlar için klinik pratiğe fayda sağlayacak, yürümekte olan bir diğer çalışma ise gros total rezeksiyonu post-operatif MRI ile konfirme etmesiyle dikkat çeken ve hastaları 59.4 Gy adjuvan RT ve gözlem kollarına randomize eden NRG-BN003 çalışmasıdır.

Bu çalışmalardaki bazı önemli farklar Tablo 6 ve Tablo 7’de özetlenmiştir (93).

Tablo 6. Literatürde GTR Grade 2 Meningiomlarda Adjuvan Radyoterapi Hedef Hacim ve Doz Farklılıkları

Parametre	RTOG 0539	EORTC 22042-26042	ROAM/EORTC 1308	NRG-BN003
GTV	Postoperatif MRI’da tümör yatağı Ödem veya dural kuyruk dahil değil	Postoperatif MRI’da tümör yatağı Kalınlaşmış dural kuyruk ve hiperostotik kemik dahil	Postoperatif MRI’da tümör yatağı Kalınlaşmış dural kuyruk ve hiperostotik kemik dahil	Postoperatif MRI’da tümör yatağı Ödem veya dural kuyruk dahil değil
CTV	10 mm marj Doğal bariyerlerde 5 mm’ye indirilebilir	10 mm marj Subklinik tümör (ödem/hiperostoz/dural tutulum)	Meninksler boyunca 3–10 mm Beyin invazyonu varsa 10 mm	5 mm marj Doğal bariyerlerde 3 mm Beyin invazyonu varsa 5 mm
PTV	3-5 mm*	1-5 mm*	3-5 mm*	3-5 mm*
Doz	54 Gy/30 fraksiyon	60 Gy/30 fraksiyon	60 Gy/30 fraksiyon	59.4 Gy/33 fraksiyon

*İmmobilizasyon tekniğine bağlıdır. Kısaltmalar: GTV = Gross Tümör Hacmi; CTV = Klinik Hedef Hacmi; PTV = Planlama Hedef Hacmi

Tablo 7.Literatürde STR Grade 2 Meningiomlarda Adjuvan Radyoterapi Hedef Hacim ve Doz Farklılıkları

Parametre	RTOG 0539 (STR)	EORTC 22042-26042 (STR)
GTV	Postoperatif tümör yatağı + rezidüel nodüler kontrastlanma	Rezidüel tümör/kontrastlanma (preoperatif tümör yatağı, hiperostotik değişiklikler, dural kuyruk)
CTV	CTV1: GTV + 20 mm (doğal bariyerlerde 10 mm) CTV2: GTV + 10 mm	CTV1: GTV + 10 mm CTV2: GTV + 5 mm
PTV	3-5 mm*	3-5 mm*
Doz	PTV1: 54 Gy/30 fraksiyon PTV2: 60 Gy/30 fraksiyon (eşzamanlı boost)	PTV1: 60 Gy/30 fraksiyon PTV2: 70 Gy/35 fraksiyon (ardışık boost)

*Immobilizasyon tekniğine bağlıdır. STR: Subtotal rezeksiyon.

Şu ana kadar meningiomlarda SRS'i cerrahi veya konvansiyonel RT teknikleriyle karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamakla birlikte; küçük ve orta boyutta meningiomlar için SRS sonuçlarının cerrahi sonuçlarla benzer ve 5 yıllık lokal kontrollerinin %90'nın üzerinde olduğu bilinmektedir (117).

2.11 Meningiomlarda Sistemik Tedavi

2.11.1 Giriş

Meningiomların primer tedavisinde ve rekürren vakalarda cerrahi ve / veya RT kullanılırken sistemik tedaviyle ilgili tecrübeler sınırlıdır ve literatürde bu konudaki veriler daha çok gözlemsel çalışmalara dayanır.

Bazı sistemik ajanlar bu hastalarda denenmişse de herhangi bir ajanın progresyonsuz veya genel sağ kalım üzerinde tedaviye olumlu katkı sunacak genel kabul görmüş bir rolü bulunmamaktadır (118, 119).

Ancak tekrarlayan cerrahi ve RT'nin kümülatif toksisitesi sebebiyle rekürren veya konvansiyonel tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen progresif meningiomlarda çeşitli sistemik ajanlar tedavide uygulanabilmektedir.

2.11.2 Hormonoterapi

Meningiomların yaklaşık %60'ı progesteron ve androjen, %10'unu da östrojen reseptörü eksprese eder.

Etiyolojideki hormonal faktörler ve meningiom gelişimi açısından epidemiyolojik kanıtlar, tedavide hormonoterapinin denendiği çalışmalara zemin hazırlamıştır. Ancak; östrojen reseptörü için tamoksifenin veya androjen reseptörleri için antiandrojenlerin kullanıldığı az hasta sayılı çalışmalarda klinik olarak anlamlı bir katkı gösterilememiştir (120).

En çok ümit vadeden progesteron reseptör inhibitörlerinden mifepristonun, küçük ölçekli çalışmalarda unrezektabl meningiomlarda %25-30 arasında objektif

yanıt oranı raporlanmışsa da 180 hastayı plasebo ve mifepriston kollarına randomize eden çok merkezli bir faz 3 çalışmada bu katkı gösterilememiştir (121).

2.11.3 Kemoterapi

Meningiomların genellikle yavaş büyüyen tümörler olması ve kan beyin bariyerinin (KBB) varlığı, kemoterapinin etkinliğini bu tümörlerde azaltmaktadır.

Hidroksiüre başta olmak üzere temozolomid veya siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin kombinasyonları son olarak da trabectedin'in kullanıldığı çalışmalarda, bazı ajanların progresyonsuz sağ kalıma katkı sağladığı çeşitli vaka serileri bildirilmişse de faz II çalışmaların hiçbirinde bu olumlu katkı gösterilememiştir (119, 122).

2.11.4 Somatostatin İlişkili Tedaviler

Meningiomların %90'ında somatostatin reseptörleri eksprese edilir, ancak somatostatin analoglarından oktreotid ve pasireotid'in denendiği faz II çalışmaların hiçbirinde anlamlı bir katkı gösterilememiş ve çalışmaların çoğu erken kapatılmıştır.

Buna karşılık, yeni teranostik yaklaşımlardan (PRRT, peptit reseptör radionüklid terapi), somatostatin reseptör tip 2 ekspresyonu olan tümörlerde etkinlik gösteren lutesyum (Lu-177 Dotate) ve oktreotid tedavisi meningiomlarda ümit vadetmektedir (123).

Yirmi rekürren meningioma hastasını içeren tek kollu bir faz II çalışmada, hastaların %50'sinde 6 aylık PFS raporlanmıştır (124). Hasta tolerasyonu iyi olarak raporlanan lutesyum ve oktreotid kombinasyonu ile ilgili, rekürren meningiomlar üzerine 2 adet büyük faz II çalışma yürümektedir.

2.11.5 Hedefe Yönelik Ajanlar

Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) ve Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) meningioma yüzeylerinde sık eksprese edilir. Ancak PDGF reseptör inhibitörlerinden imatinib ve EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinden gefitinib ve erlotinib, farklı çalışmalarda bu tümörlerde denenmiş olsa da anlamlı klinik bir katkı gösterilememiştir (125).

Meningioma'da upregüle olan Pi3K/ Akt / mTOR yolunu inhibe eden everolimus'un tek başına veya bevacizumab ile kombinasyonunu inceleyen birden fazla faz II çalışmada, rekürren / refrakter meningioma'da büyüme hızında %50 azalma ve 6. Ayda > %50 PFS raporlanmıştır (126). Everolimus, ümit vadeden bir ajan olarak klinik çalışmalarda denenmeye devam etmektedir.

Rekürren meningioma'da en fazla olumlu çalışma raporlanan sistemik ajan sınıfı ise anjiyogenez inhibitörleridir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü olan bevacizumab'ın hastalık stabilizasyonuna katkı sağladığı vaka serileri bilinmektedir (127). Ayrıca bevacizumabın, literatürde yeni tedavi katkısını ölçmekte bir eşik değer olarak kullanılan 6. aydaki %25'lik PFS oranını iyileştirdiği faz II çalışma verileri mevcuttur (128).

Bu gruptaki bir diğ er ajan olan sunitib ile ilgili olumlu çalışma sonuçları yayınlanmış olsa da sunitib'in bevacizumab'a göre yan etki profili daha yüksek ve hasta tolerasyonu çok daha kötü olarak raporlanmıştır. Bu gruptaki tedavi yanıt oranlarının VEGF 2 reseptör ekspresyonu arttıkça iyileştiğine dair veriler mevcuttur (129).

Genotipteki AKT1, SMO, NF2 mutasyonlarına yönelik sistemik tedavi seçeneklerinden fokal adezyon kinaz (FAK) inhibitörleri de sistemik tedavi çeşidi olarak farklı çalışmalarda denenmektedir (130).

2.11.6 İmmunoterapi

Anaplastik meningiomlarda PD-L1 ekspresyonunun, düşük dereceli meningiomlara göre arttığı bazı arşiv çalışmalarında gösterilmişse de seçili olmayan hasta gruplarında PD-1 inhibitörlerinden nivolumab ve pembrolizumab'ı inceleyen farklı faz II  alışmalar, hastaların ancak %4' nden azında önemli radyolojik cevap ve PFS katkısı raporlamıştır.

Bu çalışmalarda, hasta sayısının azlığından dolayı PD-L1 ekspresyonu yüksek olan bu alt grup için moleküler veya klinik prediktif bir faktör bulunamamıştır (131, 132).

İmmunoterapinin etkinliğinin, yüksek mutasyon yükü taşıyan veya yüksek frekanslı mikrosatellit instabilitesi bulunan veya mismatch onarım sisteminde (MMR) defekt taşıyan tümörlerde arttığı bilinse de bu özellikleri taşıyan meningiom oranı %0.3'  geçmemektedir (133).

Bu grupta raporlanan dramatik immunoterapi yanıtları literatürde birkaç vakayla sınırlıdır.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Türü ve Çalışma Evreninin Kriterleri

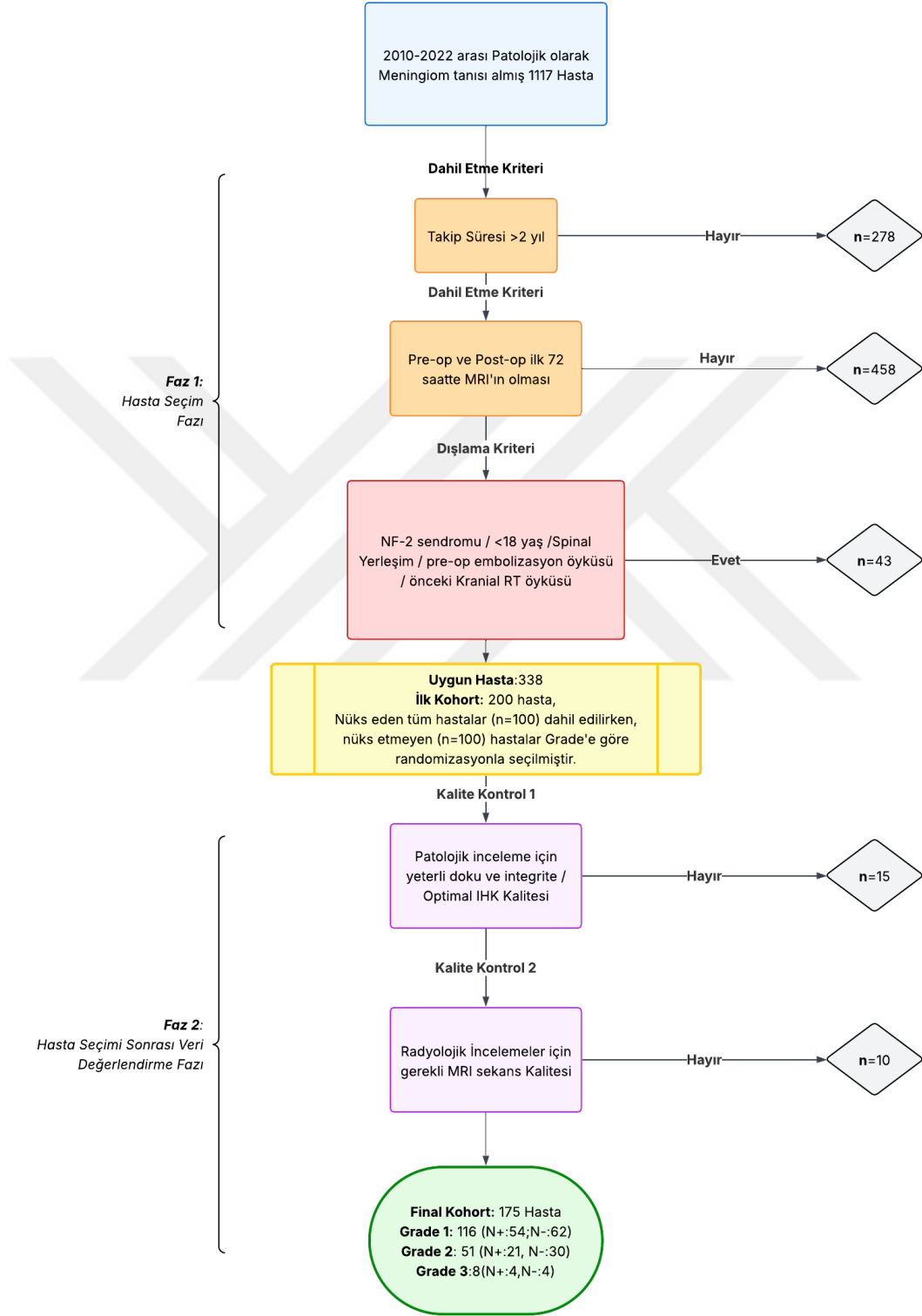
Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında, 2010-2022 yılları arasında tanı almış kranial meningiom vaka verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle tasarlanmıştır. Tarama sonunda 1117 meningiom vakası tespit edilmiştir. Çalışmada belirlenen dahil etme ve dışlama kriterleri uygulanarak, uygun hastalar seçilmiş ve değerlendirilmiştir. Akış şeması Şekil 7’de gösterilmiştir.

Dahil Etme Kriterleri

- 2010-2022 yılları arasında kranial meningiom sebebiyle opere edilmiş
- Tanı anında ≥ 18 yaşında olması,
- Preoperatif manyetik rezonans görüntülemesinin (MRI) cerrahiden en fazla 1 ay önce yapılmış olması,
- Postoperatif dönemde en az 2 yıl süreyle görüntüleme ve klinik takip verisinin mevcut olması.

Dışlama Kriterleri

- NF-2 tanısı bulunan hastalar,
- Daha önce beyin bölgesine RT uygulanmış hastalar,
- Cerrahi öncesi kanama kontrolü için embolizasyon uygulanan hastalar
- BCC ve SCC cilt kanserleri dışında ikinci bir malignite tanısı almış hastalar,
- Eksik klinik ya da görüntüleme verilerine sahip olması nedeniyle takip süreleri yetersiz olan olgular.



Şekil 7. Radyolojik ve Patolojik İncelemelerde İzlenen Hasta Seçim ve Kalite Kontrol Akış Şeması

3.2 Etik Kurul ve Proje Onayları

Çalışma protokolü, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenerek 31.07.2023 tarihinde onaylanmıştır. (Etik Kurul Karar No:646) Ayrıca Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) Birimi tarafından TTU-2023-8971 proje koduyla desteklenmiştir.

Araştırmada yer alan tüm işlem ve analizler, ilgili kurumsal kılavuzlar ve Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.3 Arşiv Taraması ve Toplanan Veriler

Çalışma kapsamında hem fiziksel hasta dosyalarından hem de Gazi Üniversitesi Hastanesi elektronik dosya (PACS ve Nucleus Hasta Bilgi Yönetim Sistemi) arşivlerinden yararlanılmıştır.

Radyasyon Onkolojisi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Radyoloji ve Patoloji Anabilim Dalları'na ait arşiv kayıtları taranmış, Hastaların demografik ve klinik bilgilerinin eksiksiz olarak kayıt altına alınmasına özen gösterilmiştir.

Dosyalardan toplanan veriler şu şekildedir:

Demografik Özellikler ve Tanı-Tedavi Verileri: Hastanın yaşı, cinsiyeti, pre-operatif semptom varlığı ve çeşidi, ECOG skoru; radyolojik olarak tümörün lokalizasyonu, multisentirite durumu, tümör çapı ve hacmi, T2 sinyal özelliği, dural kuyruk / hiperostoz / ödem / kistik komponent / nekroz veya hemoraji varlığı, kontrastlanma paterni; tümörün invazyon durumu ve çeşidi (beyin parankimi, sinüs, kemik), kontrastlanma paterni; yüzey analizi için farklı

sekanslarda skewness, kurtosis ve entropi değerleri; kantitatif veriler için rADC, ödem indeksi, mean – medyan ve 10th *percentile* ADC değerleri; patolojik olarak DSÖ derecesi, 2016 öncesi tanı almış hastalar için yeni 2016 DSÖ derecesi, histopatolojik alt tipi, IHC boyanma skorları (ki-67, MCM-6, Rb1 S780, TRAF7, HIF1-alfa, H3k27me3, TERT); tümörün ilk tedavi modalitesi, cerrahinin tipi (GTR / STR), cerrahinin Simpson Derecesi; RT açısından adjuvan RT durumu, uygulanan RT çeşidi, platformu ve doz şeması ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Takip Verileri: İzlem raporlarından vakaların progresyon durumu ve varsa tarihi, progresyon tespitinin hangi yöntemle saptandığı, nüks tümörün DSÖ derecesi ve upgrade durumu, nüks tedavi çeşidi; varsa metastaz varlığı ve yeri kaydedilmiştir. Hastaların sistem kayıtlarındaki son durumları ve takipte gelişen yeni meningiom varlığı ise ayrıca not edilmiştir.

3.4 Değerlendirme Kriterleri

Cerrahi uygulanan hastalarda Simpson Derecelendirmesi, ameliyat notlarından cerrahın değerlendirmesi esas alınarak kaydedildi ve post operatif 24-72 saat içinde çekilen MRI görüntülemesi ile kontrol edildi; ihtilaf halinde post-operatif MRI görüntüsü nihai belirleyici olarak kabul edildi.

Rekürrens, GTR sonrası ameliyat sahasında yeni tümör oluşumu; STR uygulanan hastalarda ise tümör progresyonu olarak tanımlandı.

MRI takiplerinde rekürrens, 2019 Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Meningiom Çalışma Grubu kriterleri göz önüne alınarak, total rezeke

hastalarda ameliyat sahasında, T1-post kontrast sekansında yeni nodüler kontrastlanma; subtotal rezeke hastalarda ise kontrastlanan rezidü komponentinde %25'ten fazla alan artışı olarak kabul edildi. (134)

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) uyarınca, takipte kullanılan görüntüleme yönteminde tümörün herhangi bir düzlemdeki çapında 5 mm'den fazla artış kriteri de dikkate alındı. Tedavi sonrası RT uygulanan hastalarda psödoprogresyonu ekarte etmek için en az 3 ay arayla çekilmiş ardışık en az 2 MRI görüntülemesinde bu bulguların sebat etmesi şartı arandı.

PFS, cerrahi tarihinden (primer tedavi olarak definitif RT uygulanmışsa, RT'nin uygulandığı son günden) radyolojik progresyonun saptandığı ilk tarih veya herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Son kontrol tarihinde, progresyonu olmayan ve yaşayan hastalar PFS analizinde sansürlendi.

OS, cerrahi veya definitif RT sonrası, ölüme veya son takibe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.5 Patolojik İncelemeler

3.5.1 Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Bu retrospektif kohortta, 2010-2022 yılları arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde meningiom tanısıyla opere edilen hastalardan elde edilen cerrahi örnekler incelenmiştir. (Resim 3)



Resim 3. Arşiv Taraması Sonrası Vakaların Parafin Blok ve Camlarının Punch Biyopsi Aday Alan Seçimi için İncelenmesi

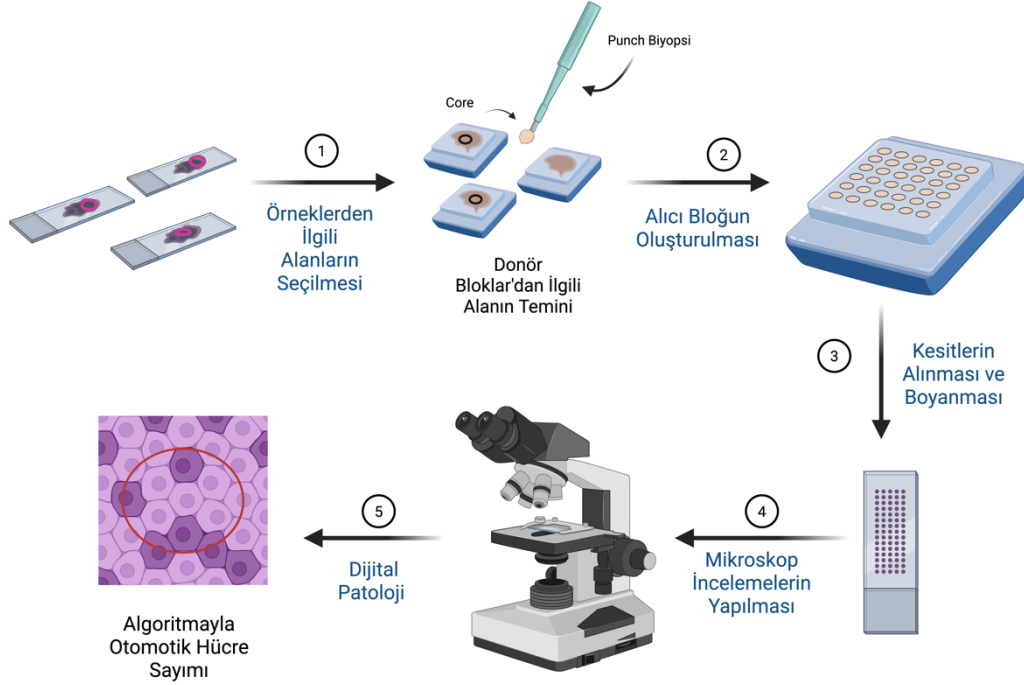
Ameliyatla alınan tümör dokuları, standart prosedürlerle nötr formalin (%10) içinde en az 24 saat tespit edildikten sonra rutin takip ve bloklama işlemleri

uygulanarak parafin blok hâline getirilmiştir. Arşivdeki tüm örnekler, ilk tanı yılı ne olursa olsun, tanı ve grade açısından WHO 2016 kriterlerine göre yeniden gözden geçirilmiştir.

3.5.2 Tissue Microarray (TMA) Oluşturulması

Çalışmada, çok sayıda olguya ait tümör dokusunu eşzamanlı ve karşılaştırmalı incelemek amacıyla Tissue Microarray (TMA) yöntemi kullanılmıştır. Daha önce hazırlanmış parafin bloklar (donör bloklar), bir nöropatolog tarafından mikroskop altında değerlendirilmiş ve her hastaya ait tümör örneğinin karakteristik/temsili alanları belirlenmiştir.

Seçilen bu bölgelerden, 5 mm çapındaki “punch” biyopsi ile doku örnekleri alınarak reseptör (alıcı) bloklara manuel olarak yerleştirilmiştir. Tüm bloklara kontrol amacıyla normal doku örnekleri de eklenmiştir. Sonuçta elde edilen TMA bloklardan, 3–4 µm kalınlığında kesitler hazırlanarak immünohistokimyasal (IHK) boyamalara hazır hâle getirilmiştir. (Resim 4)



Resim 4. TMA için Donör Parafin Bloklardan Punch Biyopsi ile Alıcı Blokların Oluşturulması ve Haritalandırılması Akış Şeması

3.5.3 İmmünohistokimyasal Boyamalar ve Değerlendirme

Hazırlık Aşamaları

Kesit Alma ve Deparafinizasyon: TMA bloklardan (ve gerektiğinde bireysel tümör bloklarından) alınan 3–4 μm kalınlığındaki kesitler, 60°C’de bir gece bekletildikten sonra ksilen ve dereceli etanol serilerinde deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerine tabi tutulmuştur.

Antijen Geri Kazanımı: Isıya bağlı antijen geri kazanımı (HIER) için çoğunlukla Tris/EDTA (pH 9.0) veya sitrat buffer (pH 6.0) kullanılmıştır. Bu işlem, mikrodalga veya uygun otomatize sistemde (Roche BenchMark) 20–30 dakika uygulanmıştır.

Endojen Peroksidaz Blokajı: Kesitler, %3'lük hidrojen peroksit çözeltisiyle muamele edilerek endojen peroksidaz aktivitesinden arındırılmıştır.

Kullanılan Antikorlar, Özellikleri ve Değerlendirme Yöntemleri

Bu çalışmada meningiomların moleküler ve patolojik özelliklerini ortaya koymak amacıyla çeşitli antikorlar kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal boyama analizlerinde, pozitif boyanma yüzdesinin değerlendirilmesi amacıyla dijital patoloji tabanlı bir görüntü analiz yazılımı olan Virasoft® firmasının geliştirdiği ViraPath platformundan yararlanılmıştır. Tüm lamalar dijital tarayıcı ile 40x büyütmede dijitalleştirilmiş ve analizler, boyanma yoğunluğu ve yüzdesine göre nicel skorlamaya imkân tanıyan algoritmalar aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Yazılım, pozitif ve negatif hücre ayrımı, çekirdek segmentasyonu ve sinyal yoğunluğu üzerinden sayısal veriler üretmiş; elde edilen bu veriler, patoloji uzmanı tarafından gözlemlenerek doğrulanmıştır. Bu yöntem, değerlendirmede hem standartlaştırma hem de objektivite sağlamak amacıyla kullanılmıştır.

Antikorların marka, klon, dilüsyon ve hedef boyanma örüntüleri aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

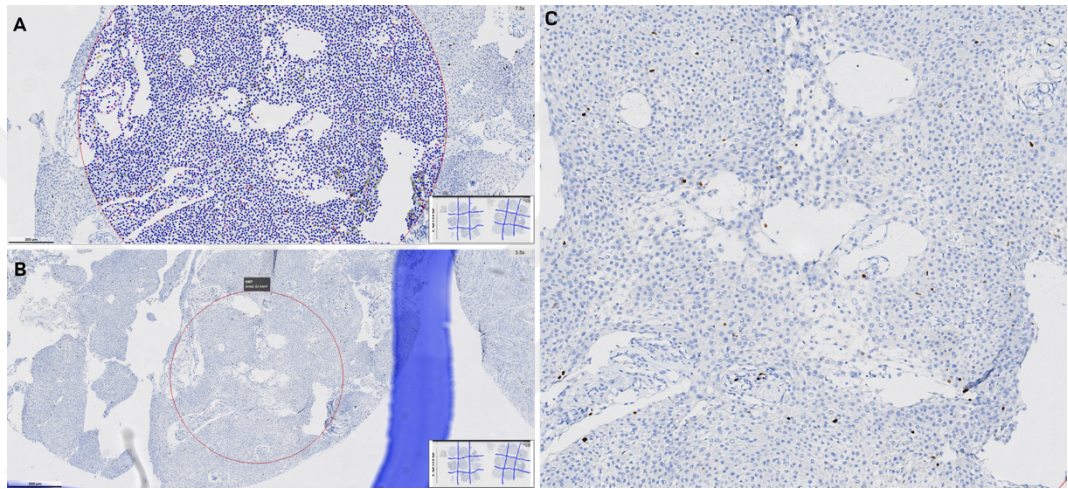
Ki-67 (Abcam, A8210)

Kaynak/Klon: Tavşan monoklonal (C16-l)

Dilüsyon: 1/100 – 1/200

Boyanma: Nükleer

Değerlendirme: “Hotspot” alanlarda (2 mm²) boyanan nükleus yüzdesi, ayrıca Virasoft dijital görüntüleme sisteminde analiz edilip hotspot alanlarda +2 (orta) veya +3 (kuvvetli) boyanan nükleusların toplam yüzdesi olarak kaydedilmiştir. (Resim 5)



Resim 5. Dijital Patoloji Uygulaması

ViraSoft Dijital Patoloji Platformunda, Ki-67 immünohistokimyasal değerlendirme sürecine ilişkin görsel analiz adımları

- A) Sayım için her biri 2,1 mm² büyüklüğünde alanların seçilmesi
- B) Görüntü analiz yazılımının nükleer ekspresyon düzeylerini otomatik olarak saptayarak pozitif hücreleri belirlemesi ve sayımı gerçekleştirmesi
- C) Analiz edilen alandaki yaklaşık 7600 hücre çekirdeğinden, 89'u pozitif boyanma göstermektedir

MCM6 [EPR17686] (Abcam, ab201683)

Kaynak/Klon: Tavşan monoklonal

Dilüsyon: 1/4000

Boyanma: Nükleer

Skorlama: 0 (negatif), 1 (%1–33), 2 (%34–66), 3 (%67–100 hücrede nükleer pozitiflik)

Değerlendirme: +2 veya +3 skorlular yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir (32).

Rb1 (phospho S780) [EPR182(N)] (Abcam, ab173289)

Kaynak/Klon: Tavşan monoklonal

Dilüsyon: 1/100

Boyanma: Nükleer

Skorlama: x40’lık büyütmede pozitif ise: (+3), x100’lük büyütmede + ise: (+2), x200-400 büyütmede + ise: (+1)

Değerlendirme: Rb1-pS780 ekspresyon düzeyinin yarı kantitatif olarak değerlendirilmesinde, modifiye H-skoru (Histoskor) yöntemi kullanıldı.

Bu yöntemde, farklı boyanma şiddetlerine (0: hiç boyanmayan, 1: zayıf, 2: orta, 3: güçlü) sahip hücre yüzdeleri belirlenmiş ve aşağıdaki formül yardımıyla skor elde edilmiştir:

$$H \text{ skoru} = (1 \times \text{zayıf boyama yüzdesi}) + (2 \times \text{orta boyama yüzdesi}) + (3 \times \text{güçlü boyama yüzdesi})$$

Ancak literatürdeki örnek çalışmalarda belirtildiği üzere (41) , yalnızca tümör dokusu içinde yer alan ve belirgin boyanma gösteren bölgeler (özellikle 2+ ve 3+ şiddetinde boyanmış alanlar) skorlamaya dahil edilmiştir. Bu nedenle, diffüz fakat zayıf (1+) boyanma gösteren odaklar, patolojik anlamda spesifikliğin düşük olması ve tüm preparat içinde yer yer daha güçlü boyanmış bölgelerin varlığı göz önüne alınarak değerlendirme dışında bırakılmıştır.

Rb1-S780 için yapılan değerlendirmede, boyanmanın fokal ama yüksek şiddette olduğu alanlar öncelikli olarak incelenmiş; zayıf boyanan hücrelerin, boyama paterni açısından tanısal belirleyiciliği sınırlı kabul edilerek H-skoru hesaplamasına dahil edilmemiştir. Bu yaklaşım, metodolojik tutarlılığı sağlamak ve psödopozitif değerlendirmeleri minimize etmek amacıyla tercih edilmiştir.

H3K27me3 (C36B11) (Cell Signaling, #12973)

Kaynak/Klon: Tavşan monoklonal

Dilüsyon: 1/100

Boyanma: Nükleer

Skorlama: 0 (negatif), 1 (%1–33), 2 (%34–66), 3 (%67–100 hücrede nükleer pozitiflik)

Değerlendirme: Difüz kayıp (> %90) yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir (34).

TERT (Sigma Aldrich, ABE2075)

Kaynak: Tavşan poliklonal

Dilüsyon: 1/100

Boyanma: 0 (negatif), x40'luk büyütmede pozitif ise: (+3), x100'luk büyütmede + ise: (+2), x200-400 büyütmede + ise: (+1)

Değerlendirme: +2 ve +3 boyanmaya sahip hücreler %50 üzerindeyse yüksek risk kabul edilmiştir (49).

HIF-1 alfa (EP1215Y) (Abcam, ab51608)

Kaynak/Klon: Tavşan monoklonal

Dilüsyon: 1/100

Boyanma: Ağırlıklı olarak sitoplazmik (bazen nükleer)

Skorlama: 0 (negatif), x40'luk büyütmede pozitif ise: (+3), x100'luk büyütmede + ise: (+2), x200-400 büyütmede + ise: (+1)

Değerlendirme: +2 veya +3 boyanan hücreler >%10 ise yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir (38).

TRAF7 (Antibodies, A14346)

Kaynak: Tavşan poliklonal

Dilüsyon: 1/100

Boyanma: Sitoplazmik/Membranöz

Skorlama: 0 (negatif), x40'luk büyütmede pozitif ise: (+3), x100'luk büyütmede + ise: (+2), x200-400 büyütmede + ise: (+1)

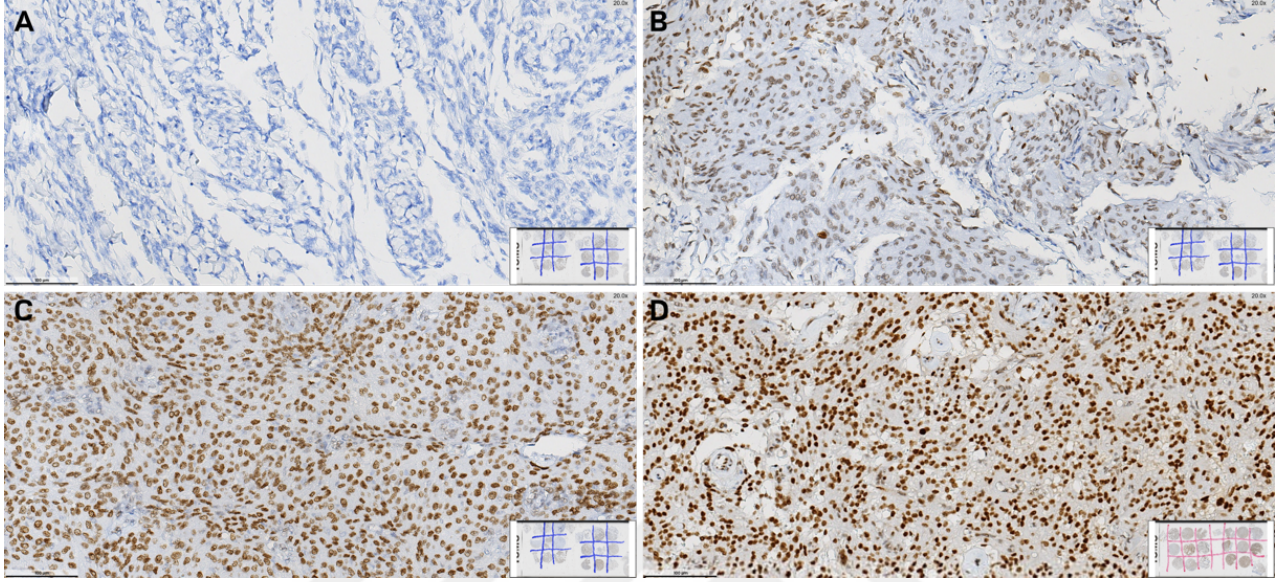
Değerlendirme: TRAF7 mutasyonu olanlarda, proteinin ekspresyonunun azalması beklenmektedir. Düşük skor Grade 1 için iyi prognoz açısından değerlendirilmiştir.

Tüm antikorlar, üreticinin önerdiği protokol ve çalışma koşullarına göre uygulanmış, DAB (3,3'-Diaminobenzidin) ile görselleştirildikten sonra Meyer hematoksilinle karşı boyama yapılmıştır.

Değerlendirme ve Kalite Kontrol

Boyama sonrasında kesitler, iki farklı nöropatolog tarafından çift kör şekilde incelenmiş; boyanma paterni (nükleer, sitoplazmik, membranöz), pozitif hücre yüzdesi, boyanma şiddeti parametreleri not edilmiştir. (Resim 6)

Her seansa, üretici firma önerilerine uygun pozitif ve negatif kontrol dokuları (negatif kontrol: plasenta) eklenmiştir. Laboratuvarın iç kalite kontrol süreçleri düzenli olarak işletilmiştir.



Resim 6. Rb-1 S780 immünohistokimyasal boyama için kalite kontrol amaçlı referans görüntüler

Üst sıra (soldan sağa): **A)** Negatif kontrol örneği; **B)** Zayıf pozitif boyanma (+1)

Alt sıra (soldan sağa): **C)** Orta şiddette pozitif boyanma (+2); **D)** Kuvvetli pozitif boyanma (+3).

Her panel, hücresel düzeyde boyanma şiddetinin değerlendirilmesinde standart oluşturmak üzere kullanılmıştır.

3.6 RADYOLOJİK İNCELEMELER

3.6.1 Hasta ve Görüntü Seçimi

Bu çalışmanın radyolojik değerlendirme aşaması için niteliksel verilerinin toplanmasında kohorttaki tüm hastalar dahil edilmiş; ancak kantitatif parametrelerde, MRI çekim protokol farklılıkları sebebiyle kurum dışı preoperatif MRI incelemesi olan veya GUTF Radyoloji departmanında farklı protokol veya cihazla çekilen görüntüler kümelendirilerek en yüksek hasta sayısına sahip grup değerlendirmeye alınmıştır. (n=60)

3.6.2 MR Görüntüleme Protokolü

Hastalara preoperatif dönemde, beyin MRI tetkikleri T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı, FLAIR, difüzyon ağırlıklı (DWI) ve post-kontrast T1 serilerini içerecek biçimde çekilmiştir. Takipleri aynı MRI protokolüyle yapılmış hastalar incelemeye dahil edilip kesit kalınlığının 5 mm'den küçük ve düzlem rezolüsyonunun 1mm x 1mm olmasına dikkat edilmiştir. Düşük kaliteli veya eksik sekanslı incelemeler, son analizde dışlanma sebepleri arasındadır. Veriler 2 radyolog tarafından, hastaların klinik bilgilerinden bağımsız bir şekilde kaydedilmiştir.

Manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri, 1.5T ve 3T MR sistemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm olgularda, meningioma yerleşimi, boyutu, çevre yapılarla ilişkisi, peritümoral ödem varlığı ve kontrast tutulum özelliklerini değerlendirmek amacıyla çok düzlemli ve multiplanar rekonstrüksiyonlara uygun görüntüleme protokolü uygulanmıştır.

Görüntüleme protokolü kapsamında, öncelikle kontrastsız, aksiyel düzlemde T1-ağırlıklı spin-eko görüntüler elde edilmiş (TR (repetition time): yaklaşık 500–700 ms, TE (echo time): 10–15 ms, kesit kalınlığı: 4–5 mm), bu sekans anatomik yapıların temel değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Lezyonun iç yapısı, ödem ve kistik bileşenleri ayırt etmek amacıyla aksiyel düzlemde T2-ağırlıklı hızlı spin-eko görüntüler (TR: 4000–6000 ms, TE: 80–120 ms, kesit kalınlığı: 4–5 mm) alınmıştır. Buna ek olarak, peritümöral ödemin daha net değerlendirilmesi için aksiyel düzlemde FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) sekansı (TR: 8000–10000 ms, TE: 90–140 ms, TI (inversion time): 2000–2500 ms) uygulanmıştır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ile tümörün selülarite düzeyi ve olası yüksek dereceli transformasyon bulguları değerlendirilmiş (b-değerleri: 0 ve 1000 s/mm²), ve buna bağlı olarak ADC (Apparent Diffusion Coefficient) haritaları oluşturulmuştur. Kontrast öncesi ve sonrası aksiyel ve koronal düzlemde T1-ağırlıklı spin-eko görüntüler alınmıştır. Kontrast sonrası T1 sekansı, intravenöz gadolinyum bazlı kontrast madde (0.1 mmol/kg) uygulanmasından sonra gerçekleştirilmiştir. (TR: 500–700 ms, TE: 10–15 ms, kesit kalınlığı: 4–5 mm). Bu sekans, lezyonun kontrast tutulum paterninin, dural kuyruk işaretinin ve olası ekstrakranial yumuşak doku uzanımının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır. İlgili Sekanslardan toplanan veriler aşağıda özetlenmiştir.

MRI

T1 (kontrastsız): Anatomik yapı ve sınırların değerlendirilmesi

T2 ve FLAIR: Tümör intensitesi, ödem ve kistik/nekrotik alan verileri

DWI/ADC: Tümörün difüzyon özellikleri ve kantitatif analiz verileri.

Post-kontrast T1: Tümör kontrastlanma paterni, dural kuyruk, invazyon ve kantitatif analiz verileri

BT

Kalsifikasyon ve hiperostoz parametreleri için bilgisayarlı tomografi görüntüleri kemik pencere altında incelenmiştir.

3.6.3 Niteliksel Radyolojik Veriler

Bütün hasta grubu için MR ve BT incelemelerinde şu kategorik özellikler kaydedilmiştir:

- Tümör Lokalizasyonu (kafa tabanı, konveksite, parasagittal, intraventriküler vb)
- Multisentrite
- Kontrastlanma paterni (homojen/heterojen)
- Tümör şekli (düzensiz/düzenli kontur)
- T2 Sinyal Özellikleri
- Dural kuyruk varlığı
- Hiperostoz varlığı

- Kemik,sinüs veya parankim invazyonu,
- Tümörde kistik/nekrotik komponent varlığı

3.6.4 Kantitatif Tümör ve Ödem Analizleri

Tümör segmentasyonu, DICOM formatındaki MRG verilerini işlemek ve radyomik analizler için yaygın olarak kullanılan açık kaynaklı bir yazılım olan 3D Slicer (versiyon 5.6) ile gerçekleştirildi. Yüzey analizi için segmentasyon işlemleri, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) temelli ADC (apparent diffusion coefficient) haritaları ve post kontrast T1 sekansı üzerinden yapıldı.

Her hastada aksiyel düzlemdeki ADC görüntüleri üzerinde, manuel olarak VOI (volume of interest) segmentasyonu gerçekleştirildi. Segmentasyon sürecinde kontrastlı T1 ve T2-ağırlıklı sekanslar referans alınarak yalnızca tümörün solid komponenti dahil edildi; ödem, nekroz ve hemorajik alanlar hariç tutuldu.

ADC görüntüleri, tüm hastalarda Z-skor normalizasyonu ile standartlaştırıldı. Voksel geometrisinin homojenleştirilmesi amacıyla tüm görüntüler $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ boyutlarında izotropik çözünürlüğe yeniden örneklenerek (B-spline interpolasyon) analiz için hazırlandı. Ön işleme aşamasında 2x2 yeniden örnekleme ve yoğunluk normalizasyonu uygulandı.

Kalite Kontrol ve Tekrarlanabilirlik

Görüntüler hareket artefaktı, düşük sinyal kalitesi veya yetersiz ADC kapsamı açısından değerlendirildi ve bu tür eksikleri olan olgular çalışmadan çıkarıldı. Gözlemciler arası değişkenliği azaltmak amacıyla, segmentasyonlar ikinci bir uzman tarafından kontrol edildi.

Radyomik Özelliklerin Elde Edilmesi

Her hastada tümörün en geniş görüldüğü aksiyel ADC ve postkontrast T1 kesitleri doku analizinde kullanılmıştır. ADC haritasından elde edilen VOI üzerinden, 3D Slicer yazılımında yer alan PyRadiomics eklentisi (versiyon 5.3) kullanılarak Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI) standartlarına uygun şekilde histogram tabanlı birinci derece istatistiksel özellikler çıkarıldı.

ADC haritaları ve post-kontrast T1 aksiyel görüntülerinden elde edilen doku analizi özellikleri; entropi, basıklık (kurtosis) ve çarpıklık (skewness) olmuştur. ADC haritalarından ayrıca ortalama (mean), medyan, 10.yüzdelik dilim (percentile) değerleri hesaplanmıştır.

Tümör Hacmi

Kapsamlı analiz için 3D segmentasyon kullanılarak tüm tümör volümü post-kontrast T1 sekansından hesaplanmıştır. Tüm olgularda elipsoidal yaklaşım ile A, B ve C boyutları ölçülüp hacim değerleri kaydedilmiştir.

Elipsoidal Tümör Hacmi Hesaplama Formülü:

$$\text{Tümör Hacmi (cm}^3\text{)} = \frac{4}{3} \times \pi \times \left(\frac{A}{2}\right) \times \left(\frac{B}{2}\right) \times \left(\frac{C}{2}\right)$$

A, B ve C tümörün 3 görüntüleme düzlemindeki çapını ifade etmektedir.

Peritümoral Ödem Hacmi

FLAIR sekansında ödem alanı ayrı segmentasyonla ölçülmüş ve tümör / ödem ayırımına dikkat edilmiştir.

Ödem İndeksi (Edema Index, EI)

Görüntülerden elde edilen tümör ve ödem hacmi kullanılarak aşağıdaki formül doğrultusunda hesaplanmıştır.

$$EI = \frac{\text{Tümör Hacmi} + \text{Ödem Hacmi}}{\text{Tümör Hacmi}}$$

İlk Kademe Yüzey Analizi Parametreleri

Kontrastlı T1 sekansı ve ADC haritalarından yukarıda daha önce açıklanan yöntemlerle ayrı ayrı entropi, skewness ve kurtosis değerleri elde edilmiştir.

ADC ve rADC Ölçümleri

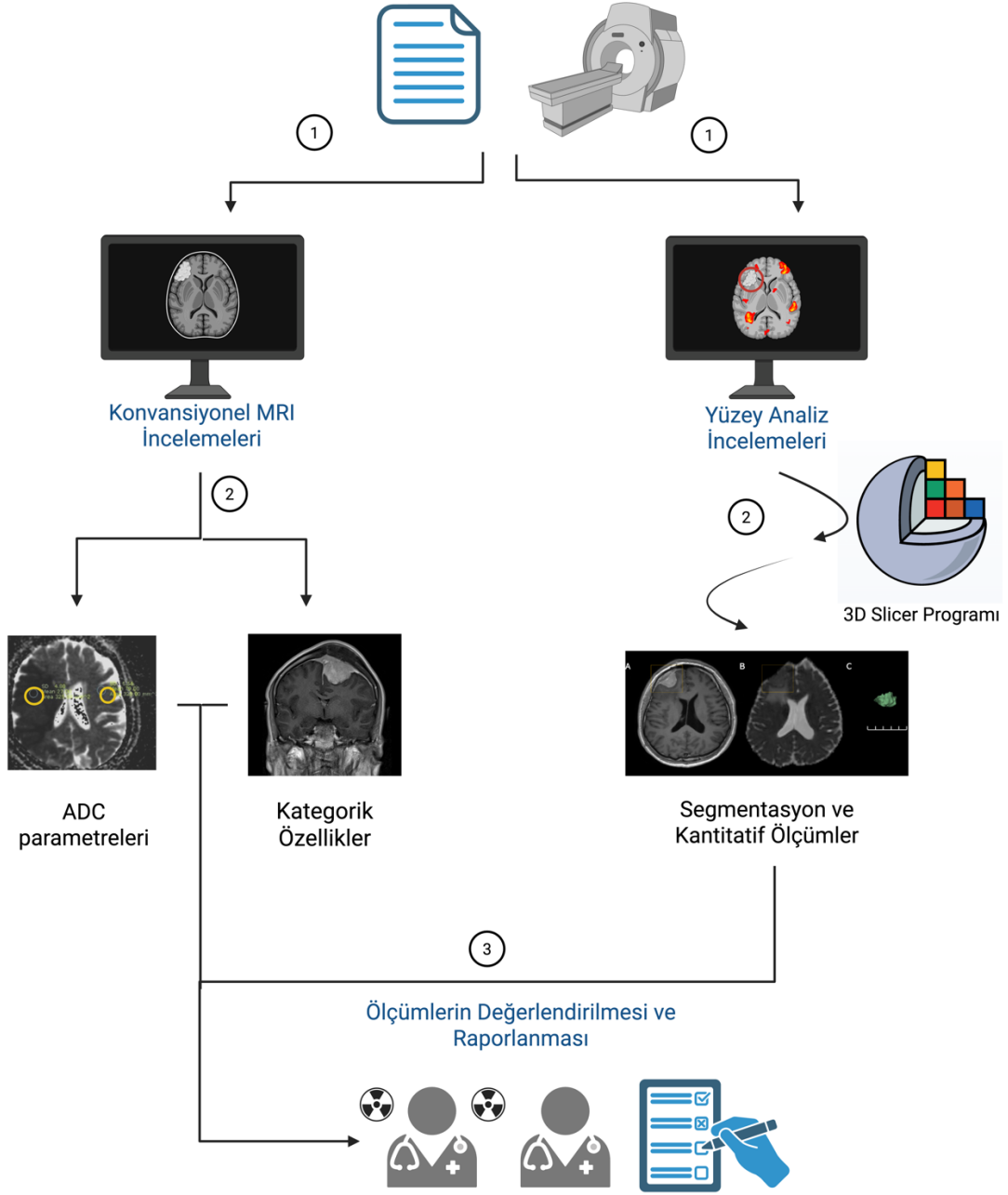
Difüzyon ağırlıklı MR (DWI) verilerinden türetilen ADC haritalarında, manuel ROI (Region of Interest) tümör içi ortalama (mean), medyan ve 10. Persentilden oluşan istatistiksel ADC değerleri hesaplanmıştır.

$$rADC = \frac{ADC_{\text{tümör}}}{ADC_{\text{normal beyin dokusu}}}$$

Ayrıca, hasta kaynaklı değişkenlikleri azaltmak amacıyla rADC (relative ADC) değeri de elde edilmiştir:

Çalışmamızda normal beyin dokusu olarak, karşı hemisferin normal beyaz cevher alanı seçilmiştir. Radyolojik incelemelere ait iş akışı Şekil 8’de gösterilmiştir.

MRI Verilerinin Toplanması ve Kalite Kontrol



Şekil 8. Radyolojik Değerlendirmelerde Kullanılan İş Akış Modeli

3.7 İstatiksel Yöntem

Bu çalışmanın temel hedeflerinden biri, Grade 1 meningiom hastalarında, yüksek ve düşük riskli hastalar arasında progresyonsuz sağkalım (PFS) farkını değerlendirmektir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamak amacıyla, çalışmanın planlama aşamasında **a priori güç analizi**, G*Power (v 3.1) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Literatür incelendiğinde, meningiomlarda kötü prognoz göstergesi olan biyobelirteçlerin genellikle düşük-orta etki büyüklüğüne sahip olduğu, ama incelenecek biyobelirteçin ilgili makalesinde daha güçlü bir etki raporlandığı görülmüştür. Biyobelirteçler için etki büyüklüğünün literatürde (Cohen's d) yaklaşık olarak 0.2-0.4 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu nedenle, güç analizinde kullanılacak etki büyüklüğü, referans makale dikkate alınarak klinik olarak orta etkiyi yansıtacak şekilde 0.5 ile 0.6 değerleri kullanılarak yapılmıştır.

Analizde, her iki taraflı bağımsız örneklem t-testi yöntemiyle, %5 anlamlılık seviyesi ($\alpha=0,05$) ve %80 güç düzeyi ($1-\beta=0,80$) kullanılarak gerekli hasta sayıları aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

Etki büyüklüğü (d) = 0,5: her grupta için yaklaşık 64 hasta

Etki büyüklüğü (d) = 0,6: her grup için yaklaşık 45 hasta

Bu analiz sonucunda, beklenen klinik önem derecesine göre orta düzeyde etki büyüklüğüne ulaşmak için her grupta yaklaşık olarak en az 45-64 hasta arası örneklem büyüklüğü gerektiği saptanmış ve Grade 1 kohortuna ilk başta 130, kalite kontrol sonrası ise 116 hasta dahil edilmiştir.

Veriler IBM SPSS V23 ve R programlama dilinin 4.4.1 versiyonu ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk Testleri ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler T Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki bağlantının incelenmesinde Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi, Fisher's Exact Testi ve Yates Düzeltmesi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmeli Z Testi ile incelendi.

Progresyonu ayırt etmede ADC Entropy value, Ki67 Index ve Rb1 S780 H Index parametreleri için ROC Analizi kullanıldı. Standart ve Deneysel Model performans karşılaştırmaları için DeLong testi kullanıldı. Progresyonsuz sağ kalım etki eden bağımsız faktörlerin incelenmesinde Cox Regresyon Analizi kullanıldı. Progresyonsuz sağ kalım sürelerinin incelenmesinde Log-rank Testi kullanıldı. Örneklem büyüklüğü sınırlı olan alt gruplarda karıştırıcı değişkenlerin dengelenmesi aşamasında inverse probability weighting (IPW) yararlanıldı. Alt Grup-tedavi etkileşimini değerlendirmek için Accelerated Failure Time modeli kurularak etkileşim terimleri modele dahil edildi. Normal dağılıma uymayan nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's Rho Korelasyonu kullanıldı. Normal dağılıma uyan nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyonu kullanıldı. Nicel değişkenler ile iki gruplu kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde Point-Biserial Korelasyon kullanıldı. Takipte yeni menengiöm riskine etki eden bağımsız faktörlerin incelenmesinde Binary Lojistik Analizi Kullanıldı. Nicel değişkenlerin gösteriminde Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve Ortanca (Q1 – Q3) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gösteriminde Frekans (Yüzde) kullanıldı. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4 BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Bilgileri ve Tümör Özellikleri

Toplamda 175 intrakranial meningiom hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların 121'i (%69,1) kadın, 54'ü (%30,9) ise erkektir. Ortalama yaş $48,6 \pm 12,3$ yıl; ortalama takip süresi ise 68,36 ay (IQR: 43,7–108,9) olarak hesaplanmıştır.

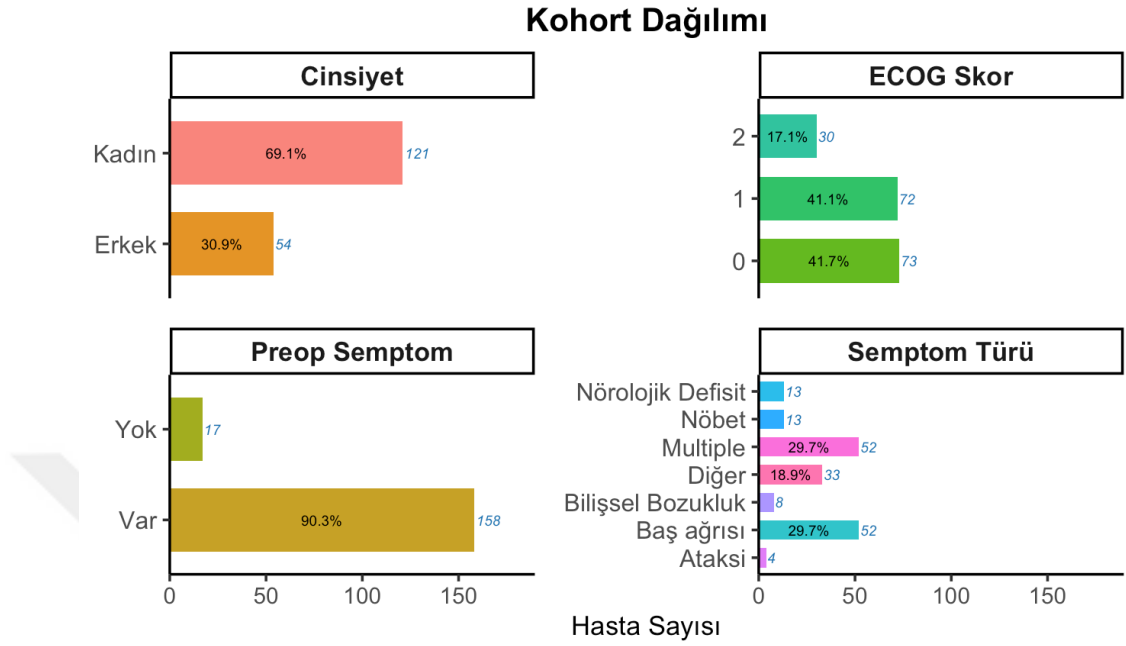
Tanı anında, hastaların %91,3 (n=158) semptomatiktir. En sık bildirilen semptom baş ağrısı (%32,9, n=52) iken, bunu sırasıyla fokal nörolojik defisit (%8,2, n=13), epileptik nöbet (%8,2, n=13), bilişsel değişiklikler (%5,1, n=8), kranial sinir defisiti (%5,1, n=8) ve görme bozukluğu (%5,1, n=8) izlemektedir. Olguların %32,9'unda (n=52) eş zamanlı birden fazla semptom saptanmıştır. (Tablo 8)

ECOG performans skalasına göre hastaların %41,7'si (n=73) ECOG 0, %41,1'i (n=72) ECOG 1 ve %17,1'i (n=30) ECOG 2 kategorisinde yer almaktadır. (Şekil 9)

Tablo 8.Genel Kohortun Demografik Özellikleri

	Frekans	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	121	69,1
Erkek	54	30,9
Yaş	Ortalama ± Standart Sapma 48,63 ± 12,26	Ortanca (Q1- Q3) 49 (40 - 57)
ECOG Skoru		
0	73	41,7
1	72	41,1
2	30	17,1
Preop semptom durumu		
Yok	15	8,7
Var	158	91,3
Preop semptom türü		
Baş ağrısı	52	32,9
Fokal nörolojik defisit	13	8,2
Nöbet	13	8,2
Bilişsel bozukluk	8	5,1
Görme bozukluğu	8	5,1
Ataksi / Yürüyüş Bozukluğu	4	2,5
Kranial sinir hasarı	8	5,1
Multiple	52	32,9

Tümörlerin DSÖ sistemine göre grade dağılımı analiz edilirken 2016 öncesi tanı almış 4 adet Grade 1 tümörün nihai grade'i beyin parankim invazyonu göz önüne alınarak analizlerde Grade 2 olarak güncellenmiştir. Tümörlerin 2021 DSÖ sınıflamasına göre dağılımları, Grade 1 %66,3 (n=116), Grade 2 %29,1 (n=51) ve Grade 3 %4,6 (n=8) şeklindedir.



Şekil 9. Demografik Özelliklerin Dağılımı

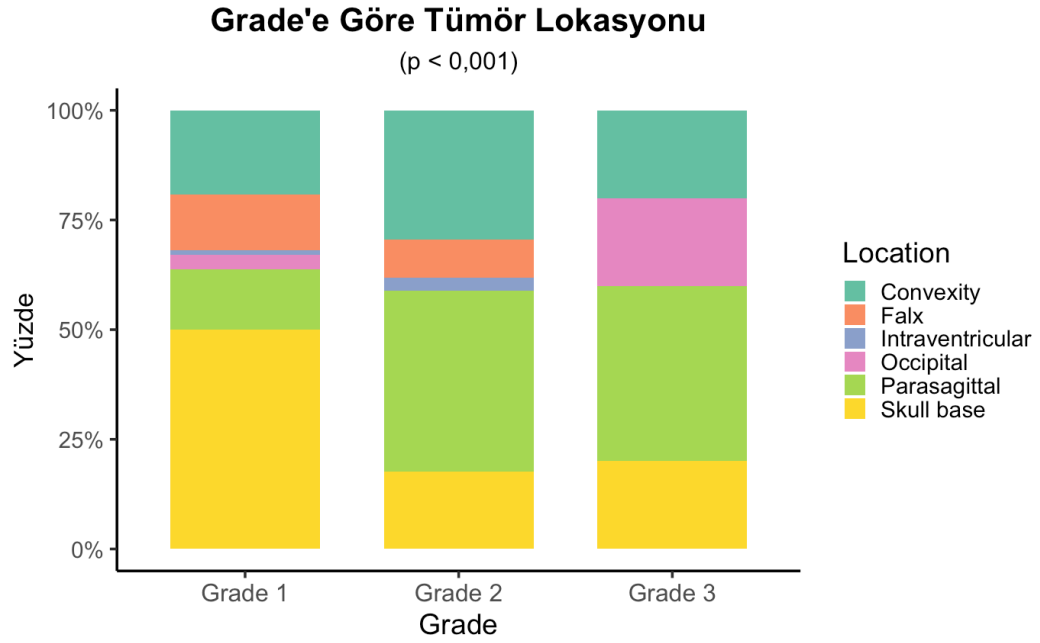
4.2 Tümörlerin Gradelere Göre Radyolojik Özellikleri

Tümörlerin anatomik lokalizasyon açısından en sık yerleşim bölgeleri sırasıyla kafa tabanı %40,6 (n=54), konveksite %21,8 (n=29) ve parasagittal bölge %21,8 (n=29) olarak saptanmıştır. Yerleşim yeri ile tümör grade'i arasında anlamlı ilişki mevcuttur ($p < 0,001$). Grade 1 olgularda, kafa tabanı yerleşimi daha sık iken, Grade 2–3 olgularda konveksite ve parasagittal yerleşim öne çıkmaktadır. (Tablo 9) (Şekil 10)

Tablo 9. Tümör Derecesine Göre Kategorik MRI Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	Test İstatistiği	p
Tümör lokasyonu*						
Konveksite	18 (19,1)	10 (29,4)	1 (20)	29 (21,8)		
Parasagittal	13 (13,8) ^a	14 (41,2) ^b	2 (40)	29 (21,8)		
Falks	12 (12,8)	3 (8,8)	0 (0)	15 (11,3)	17,930	<0,001 ^x
Kafa Tabanı	47 (50) ^a	6 (17,6) ^b	1 (20)	54 (40,6)		
İntraventriküler	1 (1,1)	1 (2,9)	0 (0)	2 (1,5)		
Oksipital	3 (3,2)	0 (0)	1 (20)	4 (3)		
MRI-İnvazyon durumu						
Yok	37 (54,4)	15 (55,6)	-	52 (54,7)	0,000	1,000 ^y
Var	31 (45,6)	12 (44,4)	-	43 (45,3)		
Şekil						
Regular	46 (62,2)	10 (38,5)	0 (0)	56 (54,4)	3,477	0,062 ^y
İrregular	28 (37,8)	16 (61,5)	3 (100)	47 (45,6)		
T2 sinyal durumu						
Hipointens	9 (12,9)	5 (19,2)	0 (0)	14 (14,1)		
İzointens	31 (44,3)	9 (34,6)	1 (33,3)	41 (41,4)	1,115	0,605 ^x
Hiperintens	30 (42,9)	12 (46,2)	2 (66,7)	44 (44,4)		
Dural kuyruk durumu						
Yok	23 (34,8)	14 (58,3)	-	37 (41,1)	3,098	0,078 ^y
Var	43 (65,2)	10 (41,7)	-	53 (58,9)		
Hiperostoz durumu						
Yok	44 (73,3)	17 (73,9)	-	61 (73,5)	0,000	1,000 ^y
Var	16 (26,7)	6 (26,1)	-	22 (26,5)		
MRI-Ödem durumu						
Yok	32 (42,1)	6 (21,4)	0 (0)	38 (35,5)	2,934	0,087 ^y
Var	44 (57,9)	22 (78,6)	3 (100)	69 (64,5)		
MRI-İnvazyon beyin						
Yok	67 (100)	24 (88,9)	-	91 (96,8)	-	0,022 ^z
Var	0 (0)	3 (11,1)	-	3 (3,2)		

*Monte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ^yYates Düzeltmesi; ^zFisher's Exact Testi; ^tMann Whitney U Testi; n (%); Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Q1-Q3); ^{a-b}Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. *Grade 1 (n=116), Grade 2 (n=51), Grade 3 (n=8) olup en sık görülen 6 yerleşim raporlanmıştır.



Şekil 10. Grade ve Lokasyon İlişkisini Gösteren Stacked Bar Grafiği

Olguların %10,9'unda tanı anında multiple meningiom raporlanmıştır.

Ödem indeksi, tümör grade'i ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (Tablo 10) Peritümöral ödem, Grade 2 tümörlerde (medyan: 1,79), Grade 1 tümörlerle (medyan: 1,10) karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,008$). (Şekil 11)

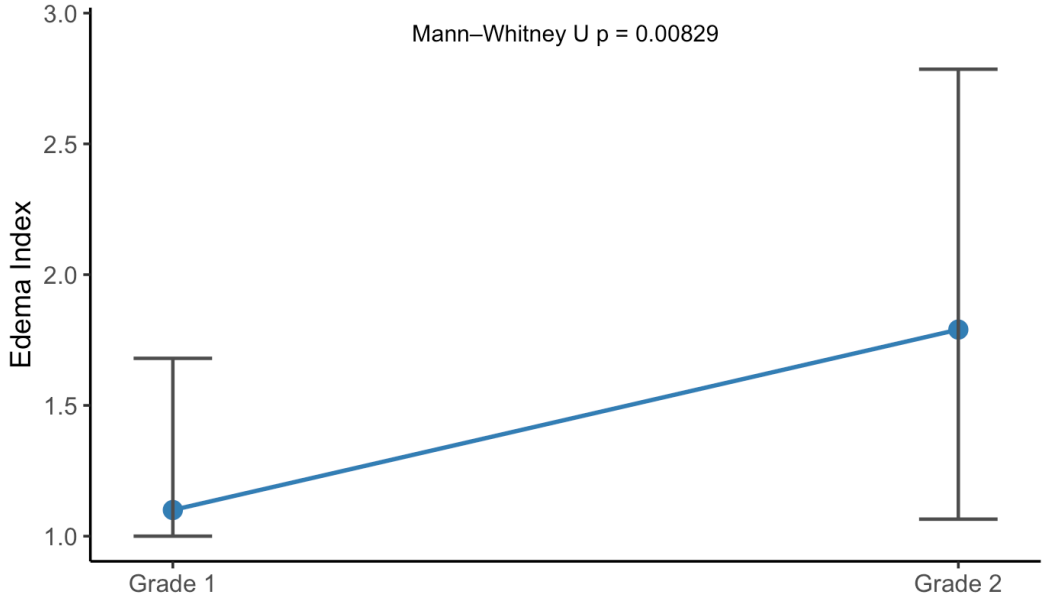
Farklı tümör Grade'leri arasında, tümör çapı ($p = 0,243$) ve tümör hacmi ($p = 0,301$) açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Benzer şekilde, T2 sinyal özellikleri, kontrastlanma paterni ve dural kuyruk varlığı da grade ile anlamlı ilişki içinde değildir.

Tablo 10. Tümör Derecesine Göre Görüntüleme Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	Test İstatistiği	p
MRI-İnvazyon sinüs						
Yok	46 (68,7)	21 (77,8)	-	67 (71,3)	0,400	0,527 ^y
Var	21 (31,3)	6 (22,2)	-	27 (28,7)		
BT-invazyon kemik						
Yok	48 (70,6)	22 (81,5)	-	70 (73,7)	0,688	0,407 ^y
Var	20 (29,4)	5 (18,5)	-	25 (26,3)		
Kontrast paterni						
Homojen+belirgin	36 (42,4)	10 (33,3)	2 (50)	48 (40,3)	0,423	0,516 ^y
Heterojen / rim	49 (57,6)	20 (66,7)	2 (50)	71 (59,7)		
Tümörün En Büyük Çapı	36 (25 - 45)	40 (27 - 54)	-	38	1185,000	0,243 ^t
Tümör Hacmi	11,38 (4,34 - 37,33)	15,95 (6,21 - 42,83)	-	13,98	1207,000	0,301 ^t
Ödem İndeksi	1,1 (1 - 1,74)	1,79 (1,03 - 3,17)	-	1,255	615,000	0,008^t

^xMonte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ^yYates Düzeltmesi; ^zFisher's Exact Testi; ^tMann Whitney U Testi; n (%); Ortanca (Q1-Q3); ^{a-b}Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Grade 1 vs Grade 2'de Edema Index Medyan ve IQR



Şekil 11. Grade'ler arası Ödem İndeksi Farkı

Buna karşılık, MRI görüntülemesinde beyin parankim invazyonu, Grade 2 hastalarda (%11,1) Grade 1 hastalara kıyasla (0%) anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p = 0,022$). (Tablo 9)

Tümör şekil düzensizliği, farklı grade'leri ayırt etmede istatistiksel olarak sınırdan anlamlılık göstermiştir ($p = 0,062$); bu görüntüleme bulgusu, Grade 1 olguların yalnızca %37,8'inde gözlemlenirken bu oran Grade 2 tümörlerde %61,5'e çıkmakta; Grade 3 tümörlerin ise tamamında izlenmektedir.

4.3 Tümör Grade'ine göre Cerrahi Rezeksiyon Genişliği ve Simpson Skoru

Gros total rezeksiyon (GTR), Grade 1 hastaların %53,2 ($n=62$)'sinde, Grade 2 hastaların ise %85,7 ($n=43$), gerçekleştirilmiştir. Subtotal rezeksiyon (STR) oranı Grade 1 olgularda (%44,1) daha yüksektir.

4.4 Tümör Grade'ine Göre Histopatolojik ve Moleküler Biyobelirteç Profilleri

Histolojik Alt Tipler

Histolojik alt tip dağılımı, DSÖ tümör grade'ine göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,001$).

Grade 1 olgularda, en sık meningotelyal (%58,1) ve transizyonel (%21,6) alt tipler izlenirken, Grade 2 tümörlerde sırasıyla atipik (%76,0) ve şeffaf hücreli (%9,8) alt tipler baskındır.

İmmünohistokimyasal (IHK) Biyobelirteçler

Tablo 11. Tümör Derecesine Göre IHK Belirteçlerinin Karşılaştırılması

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	Test İstatistiği	p
MCM6 skoru						
Boyanma yok	4 (3,5)	1 (2)	0 (0)	5 (2,9)	12,061	0,005[*]
+1 boyanma	93 (82,3) ^a	31 (60,8) ^b	3 (42,9)	127 (74,3)		
+2 boyanma	15 (13,3) ^a	15 (29,4) ^b	2 (28,6)	32 (18,7)		
+3 boyanma	1 (0,9) ^a	4 (7,8) ^b	2 (28,6)	7 (4,1)		
TERT skoru						
Boyanma yok	85 (75,2)	43 (84,3)	5 (71,4)	133 (77,8)	2,454	0,514 ^x
+1 boyanma	16 (14,2)	3 (5,9)	0 (0)	19 (11,1)		
+2 boyanma	7 (6,2)	3 (5,9)	1 (14,3)	11 (6,4)		
+3 boyanma	5 (4,4)	2 (3,9)	1 (14,3)	8 (4,7)		
HIF1alpha skoru						
Boyanma yok	62 (54,4)	23 (45,1)	4 (57,1)	89 (51,7)	1,806	0,620 ^x
+1 boyanma	30 (26,3)	16 (31,4)	2 (28,6)	48 (27,9)		
+2 boyanma	16 (14)	10 (19,6)	0 (0)	26 (15,1)		
+3 boyanma	6 (5,3)	2 (3,9)	1 (14,3)	9 (5,2)		
TRAF7 skoru						
Boyanma yok	1 (0,9)	2 (3,9)	0 (0)	3 (1,7)	3,331	0,311 ^x
+1 boyanma	36 (31,3)	11 (21,6)	1 (14,3)	48 (27,7)		
+2 boyanma	51 (44,3)	24 (47,1)	2 (28,6)	77 (44,5)		
+3 boyanma	27 (23,5)	14 (27,5)	4 (57,1)	45 (26)		

^xMonte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ^yMann Whitney U Testi; n (%); Ortanca (Q1-Q3); ^{a-}

^bAynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

MCM-6, Grade 2 olgularda, Grade 1'e göre belirgin şekilde daha yüksek ekspresyon göstermektedir (p = 0,005). Grade 1 olguların büyük çoğunluğunda +1 şiddetinde boyanma izlenirken, Grade 2 ve Grade 3 olgularda +2 ve +3 seviyelerine doğru giderek artan belirgin bir artış gözlenmektedir. (Tablo 11)

TRAF7, TERT ve HIF1α ekspresyon düzeyleri ile tümör grade'i arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (tüm p> 0,3).

Tablo 12. Tümör Derecesine Göre Kantitatif IHK Belirteçlerinin Karşılaştırılması

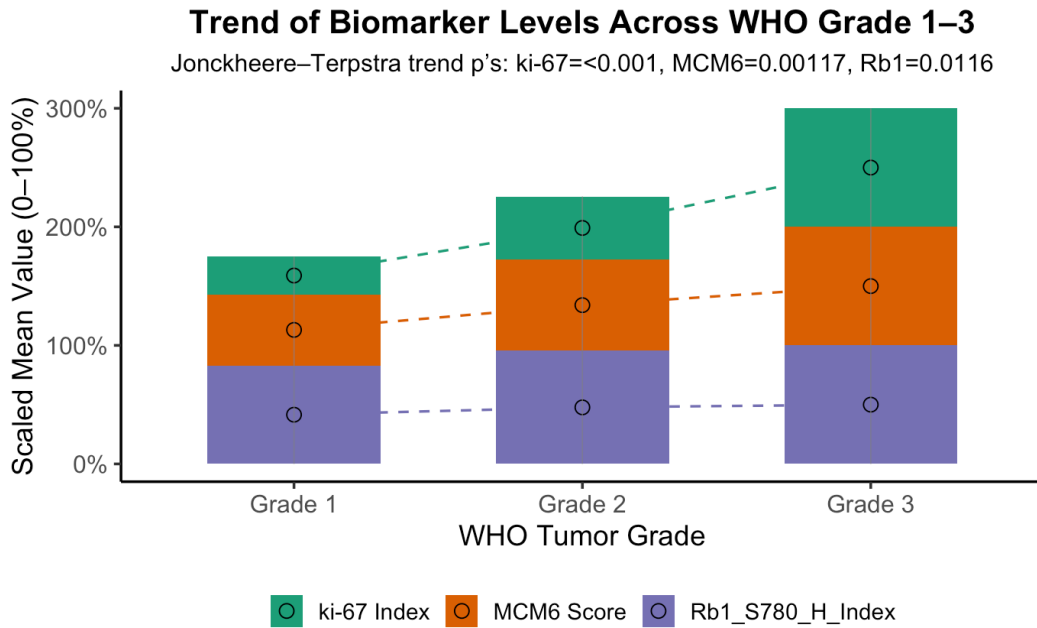
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	Test İstatistiği	p
Ki67 İndeksi	2 (1,27 - 3,05)	3,5 (2 - 6)	6 (1,6 - 15)	2,4 (1,6 – 4,35)	1758,500	<0,001 ^y
Rb1 S780 H Skoru	129 (83 - 144)	138,9 (95 - 172)	142 (113 - 160,5)	131 (93 – 150,2)	2277,000	0,032 ^y

^xMonte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ^yMann Whitney U Testi; n (%); Ortanca (Q1-Q3); ^{a-}

^bAynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Ki-67 Proliferasyon indeksi, tümör grade'i ile anlamlı şekilde pozitif korelasyon göstermektedir (p <0,001). Ortalama skorlar sırasıyla Grade 1 için %2, Grade 2 için %3,5, Grade 3 için ise %6' şeklindedir. (Tablo 12)

Rb1 S780 H-skoru, tümör grade'i ile anlamlı pozitif bir korelasyon göstermektedir ve Grade 1'den Grade 3 Tümörlere doğru artış göstermektedir. (p = 0,032) (Şekil 12)



Şekil 12. Artan Tümör Grade ile Proliferasyon İndekslerinin Uyumu

4.5 Tümör Grade'ine Göre Tedavi Özellikleri, Progresyon Durumu ve Yönetimi

Cerrahi ve Adjuvan Radyoterapi Uygulamaları

Hastaların %70,8 (n=124)'inde ilk tedavi seçeneği sadece cerrahi iken %4 (n=7)'ünde sadece RT, %25,1' (n=44) inde ise cerrahi + RT beraber uygulanmıştır.

Adjuvan RT, grade ve cerrahi rezeksiyon genişliğine bağlı olarak farklı oran ve biçimlerde uygulanmıştır.

Grade 1 hastalarda %24,3 oranında adjuvan RT uygulanırken, Medyan doz: 14,7 Gy olarak saptanmıştır. Uygulamaların çoğunun SRS veya hipofraksiyone rejimlerle uygulandığı tespit edilirken RT uygulamasında en sık kullanılan cihazlar sırasıyla Gamma Knife (%92,6) ve CyberKnife (%7,4)'dır.

Grade 2 hastalarda %20,4 oranında adjuvan RT uygulanırken, Medyan doz: 46,8 Gy olarak saptanmıştır. Uygulama şemasında çoğunlukla SRS veya standart fraksiyonasyon tespit edilirken RT platformu olarak en sık kullanılan cihazlar sırasıyla CyberKnife (%80) ve LINAC (%15) Gamma Knife (%5)'tir.

Progresyon Gelişen Hastalarda Kurtarma Tedavileri

Tüm Kohortta, takip süresince %44 (n=77) progresyon izlenmiş olup progresyon tespiti görüntüleme + biyopsi konfirmasyonu ile yapılanlar bu grubun %55,8'ini (n=43); sadece görüntüleme ile yapılanlar %44,2'sini (n=34) oluşturmaktadır.

Nüks/progresyon gelişen Grade 1(n = 54) hastalarda kurtarma tedavi yaklaşımları açısından sadece RT uygulananlar tüm progresyon vakalarının %39,0'u; Sadece cerrahi uygulananlar %34,1'i; Kombine tedavi uygulananlar ise %26,8'sini oluşturmaktadır. Grade 2 (n = 21) hastalar içinde kurtarma tedavi tipi oranları sadece Cerrahi: %47,6; sadece RT: %28,6; Kombine: %23,8 olarak saptanmıştır.

4.6 İmmunohistokimyasal Biyobelirteçler Arası Korelasyonlar

İstatistiksel analizlerde bazı biyobelirteçler arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır, belirteçler arası tüm korelasyonlar Tablo 13'te gösterilmiştir.

T1C Entropi ↔ ki-67 İndeksi: $r = 0,406$, $p < 0,001$

Tümör Hacmi ↔ Ödem Hacmi: $r = 0,452$, $p < 0,001$

Ki-67 ↔ MCM-6: $r = 0,542$, $p = 0,001$

Rb1 S780 ↔ TRAF7: $r = 0,253$, $p = 0,001$

MCM-6 ↔ Rb1 S780: $r = 0,185$, $p = 0,016$

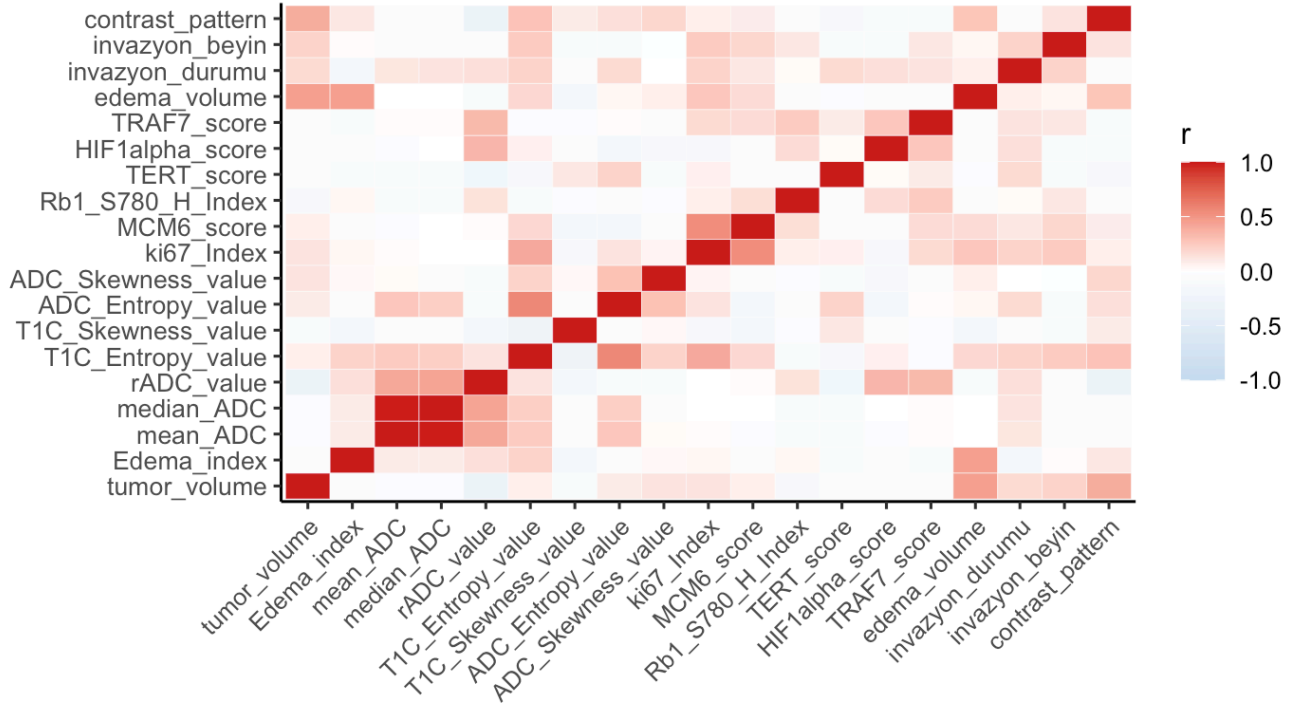
rADC ↔ HIF1alpha skoru: $r = 0,346$, $p = 0,009$

HIF1 α ↔ TRAF7: $r = 0,254$, $p = 0,001$

Ayrıca, ADC entropisi ile Rb1 S780 H-skoru arasında zayıf ama anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0,211$, $p = 0,048$) (Şekil 13)

Korelasyon Matriks (Nicel & Binary)

Pearson / Point-Biserial / Phi Korelasyonları



Şekil 13. Çalışmada Değerlendirilen IHC ve Görüntüleme Biyobelirteç Korelasyonuna Ait Heatmap

Tablo 13. Kohortta İncelenen Kantitatif Görüntüleme ve İmmunhistokimya Biyobelirteçlerinin Birbirleriyle İlişisinin İncelenmesi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Tümörün En Büyük Çapı	r																	
	p																	
Tümör Hacmi	r ^x	0,963																
	p	<0,001																
Ödem İndeksi	r ^x	0,383	0,421															
	p	<0,001	<0,001															
Mean ADC	r ^x	0,015	-0,011	0,165														
	p	0,911	0,937	0,221														
ADC 10th percentile	r ^x	-0,058	-0,077	0,083	0,864													
	p	0,666	0,571	0,537	<0,001													
rADC Değeri	r ^x	-0,214	-0,264	-0,048	0,455	0,409												
	p	0,109	0,047	0,724	<0,001	0,002												
T1C Entropi Değeri	r	0,212 ^x	0,189 ^x	0,178 ^x	0,241 ^y	0,086 ^x	0,073 ^x											
	p	0,110	0,156	0,182	0,071	0,527	0,588											
T1C Skewness Değeri	r	-0,061 ^x	-0,034 ^x	-0,188 ^x	-0,066 ^y	-0,013 ^x	-0,204 ^x	-0,291 ^y										
	p	0,649	0,797	0,159	0,626	0,926	0,129	0,027										
T1C Kurtosis Değeri	r ^x	0,220	0,251	0,085	0,173	0,114	0,065	-0,130	-0,096									
	p	0,098	0,057	0,525	0,199	0,398	0,632	0,329	0,472									
ADC Entropy Değeri	r	0,148 ^x	0,127 ^x	-0,023 ^x	0,258 ^y	0,009 ^x	-0,086 ^x	0,568 ^y	-0,060 ^y	0,049 ^x								
	p	0,272	0,346	0,865	0,053	0,946	0,524	<0,001	0,656	0,715								
ADC Skewness Değeri	r	0,171 ^x	0,210 ^x	0,141 ^x	0,021 ^y	-0,068 ^x	-0,076 ^x	0,205 ^y	0,034 ^y	0,191 ^x	0,296 ^y							
	p	0,203	0,117	0,295	0,879	0,615	0,574	0,126	0,802	0,154	0,026							
ADC Kurtosis Değeri	r ^x	0,262	0,267	0,049	-0,052	-0,138	-0,193	0,298	0,051	0,084	0,323	0,761						
	p	0,049	0,044	0,715	0,702	0,307	0,150	0,024	0,708	0,533	0,014	<0,001						
Ki67 İndeksi	r ^x	0,231	0,236	0,070	0,047	-0,060	-0,110	0,295	-0,068	0,056	0,288	0,028	0,048					
	p	0,010	0,009	0,495	0,729	0,657	0,417	0,024	0,613	0,676	0,030	0,838	0,723					
MCM6 Skoru	r ^x	0,089	0,100	0,139	-0,023	-0,068	-0,018	0,141	-0,214	0,027	-0,231	-0,028	-0,020	0,395				
	p	0,331	0,277	0,178	0,868	0,621	0,896	0,296	0,109	0,843	0,087	0,835	0,885	<0,001				
Rb1 S780 H İndeksi	r ^x	-0,085	-0,095	-0,016	-0,046	-0,035	0,068	-0,053	-0,082	0,098	0,049	0,017	-0,089	0,166	0,185			
	p	0,356	0,298	0,874	0,736	0,795	0,616	0,693	0,542	0,466	0,722	0,899	0,516	0,030	0,016			
H3k27me3 Skoru	r ^z	0,091	0,081	0,049	0,070	0,078	0,045	0,149	-0,033	-0,079	0,126	0,031	-0,276	-0,266	-0,117	0,003		
	p	0,315	0,371	0,630	0,605	0,562	0,741	0,270	0,805	0,558	0,348	0,817	0,037	0,046	0,126	0,968		
TERT Skoru	r	0,042 ^x	0,021 ^x	-0,102 ^x	-0,009 ^x	0,082 ^x	-0,253 ^x	-0,059 ^x	0,113 ^x	-0,048 ^x	0,241 ^x	0,035 ^x	0,219 ^x	0,021 ^x	-0,056 ^x	-0,062 ^x	-0,103 ^z	
	p	0,650	0,819	0,323	0,946	0,549	0,060	0,664	0,404	0,721	0,074	0,801	0,105	0,785	0,471	0,423	0,109	
HIF1alpha Skoru	r	0,081 ^x	0,027 ^x	-0,095 ^x	-0,060 ^x	-0,015 ^x	0,207 ^x	0,102 ^x	0,006 ^x	-0,098 ^x	-0,149 ^x	-0,124 ^x	-0,014 ^x	-0,084 ^x	-0,024 ^x	0,133 ^x	0,060 ^z	-0,048 ^x
	p	0,379	0,767	0,359	0,658	0,915	0,127	0,450	0,966	0,468	0,274	0,362	0,921	0,273	0,752	0,082	0,434	0,533
TRAF7 Skoru	r	0,046 ^x	0,035 ^x	0,012 ^x	0,023 ^x	-0,066 ^x	0,261 ^x	-0,002 ^x	0,035 ^x	0,060 ^x	0,009 ^x	-0,071 ^x	0,118 ^x	0,126 ^x	0,156 ^x	0,253 ^x	0,162 ^z	0,028 ^x
	p	0,618	0,704	0,910	0,865	0,623	0,050	0,988	0,794	0,654	0,945	0,599	0,383	0,099	0,041	0,001	0,033	0,712
																	0,001	

^xSpearman's rho korelasyonu; ^yPearson Korelasyonu; ^zPoint-Biserial Korelasyonu; 1: Tümörün en büyük çapı; 2: Tümör hacmi; 3: Ödem İndeksi; 4: Mean ADC; 5: ADC 10th percentile; 6: ADC değeri; 7: T1C Entropi Değeri; 8: T1C Skewness Değeri; 9: T1C Kurtosis Değeri; 10: ADC Entropi Değeri; 11: ADC Skewness Değeri; 12: ADC Kurtosis Değeri; 13: Ki67 İndeksi; 14: MCM6 skoru; 15: Rb1 S780 H İndeksi; 16: H3k27me3 Skoru; 17: TERT Skoru; 18: HIF1alpha Skoru; 19: TRAF7 Skoru



4.7 Nüks ve Progresyon Analizleri

4.7.1 Grade 1 Meningiomlarda Progresyon

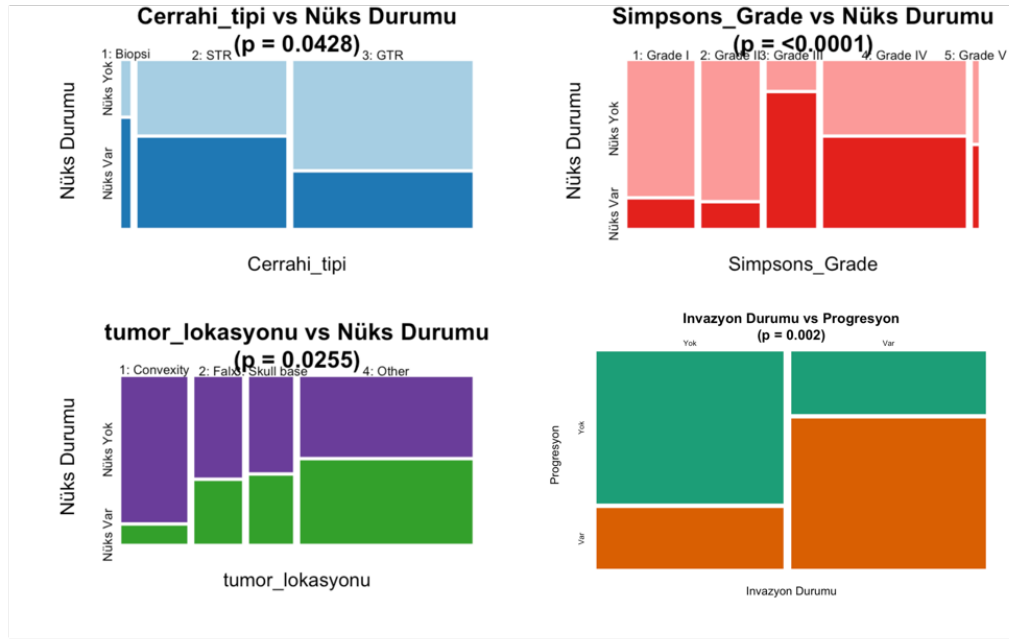
Grade 1 tanısı almış 116 hastanın 54'ünde (%46,6) median 68,4 aylık izlem süresinde radyolojik progresyon veya nüks saptanmıştır.

Progresyon ile ilişkili Klinikopatolojik Faktörler

Progresyon ile anlamlı ilişkili gösteren klinik ve görüntüleme parametreleri şunlardır:

Grade 1 hastalarda tümör lokalizasyonu progresyon gelişimi açısından anlamlı bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir; konveksite yerleşimli Grade 1 tümörlerde progresyon oranı, kafa tabanı veya parasagittal yerleşimli olanlara göre anlamlı şekilde daha düşüktür ($p = 0,031$)

Görüntülemelerde makroskopik invazyon varlığı, progrese olan eden grupta %72 iken progresyon izlenmeyen grupta %30,2 olarak saptanmıştır. ($p = 0,002$) (Tablo 14) Bu farkın oluşmasında en büyük katkı sinüs invazyonu mevcut olan alt gruptan gelmektedir. ($p = 0,029$) (Tablo 14) (Şekil 14)



Şekil 14. Grade 1 Hastalarda Progresyon Durumuna Göre Anlamlı Kategorik Değişkenler

MRI görüntülemelerde, homojen kontrastlanma, paradoksal şekilde progresyon izlenen grupta daha sık görülmektedir ($p = 0,037$)

Simpson skoru, hem Grade 1 hem de Grade 2 olgularda progresyon ile anlamlı şekilde ilişkilidir (sırasıyla, $p < 0,001$ ve $p = 0,034$). Simpson Grade 1 rezeksiyonlarda progresyon riski en düşükken, Simpson Grade 4 rezeksiyonlarda progresyon oranı en yüksek bulunmuştur.

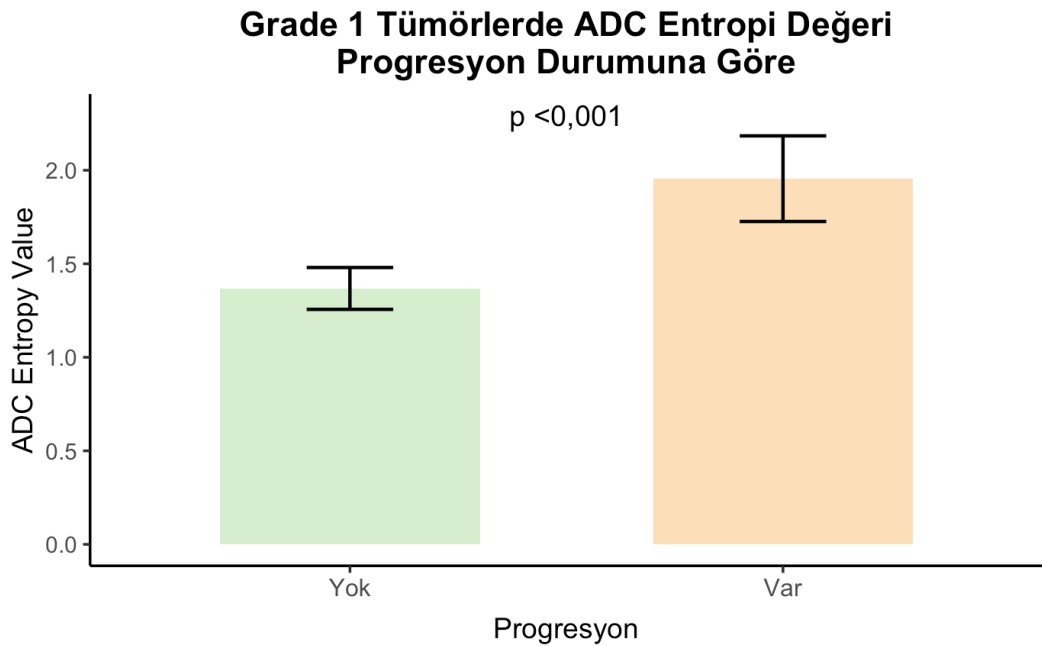
Yüksek Simpson dereceleri (III–IV) progresyon ile anlamlı korelasyon göstermektedir ($p < 0,001$) (Tablo 15)

Tümör çapı, tümör hacmi, ödem indeksi primer tedavi seçimi progresyonu öngörmeye anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak cerrahi uygulanan hastalarda, GTR yapılanlarda progresyon daha az izlenmiştir. ($p = 0,042$)

Konvansiyonel difüzyon parametreleri olan ortalama ADC, medyan ADC ve ADC 10. persantil değerleri, progresyon izlenen ve izlenmeyen tümörler arasında anlamlı fark göstermemiştir. ($p > 0,05$)

T1C entropisi, Grade 1 progresyon grubunda daha yüksek bulunma eğilimi göstermiştir ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p = 0,087$). (Tablo 16)

ADC Entropi değeri Grade 1 tümörlerde progresyon izlenen hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir. ($p < 0,001$) ADC veya T1+C Skewness ve kurtosis parametreleri, progresyon ile anlamlı ilişki göstermemiştir. ($p > 0,05$) (Şekil 15)



Şekil 15. Grade 1 Hastalarda Progresyon Durumuna Göre ADC Entropi Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 14. Grade 1 içerisinde Nüks/progresyon Durumuna Göre Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Yok	Var	Toplam	Test İstatistiği	p
Cinsiyet					
Kadın	51 (82,3)	36 (66,7)	87 (75)	2,957	0,086 ^y
Erkek	11 (17,7)	18 (33,3)	29 (25)		
ECOG skoru					
0	27 (43,5)	25 (46,3)	52 (44,8)	0,096	0,953 ^x
1	25 (40,3)	21 (38,9)	46 (39,7)		
2	10 (16,1)	8 (14,8)	18 (15,5)		
Preop semptom türü					
Baş ağrısı	22 (39,3)	12 (24,5)	34 (32,4)	5,684	0,601 ^x
Fokal Nörolojik Defisit (motor/duyusal)	2 (3,6)	3 (6,1)	5 (4,8)		
Nöbet	3 (5,4)	4 (8,2)	7 (6,7)		
Bilişsel bozukluk (unutkanlık/kişilik değişikliği)	4 (7,1)	2 (4,1)	6 (5,7)		
Görme bozukluğu	2 (3,6)	5 (10,2)	7 (6,7)		
Ataksi / Gait Disturbance	1 (1,8)	1 (2)	2 (1,9)		
Kranial Sinir Hasarı (yüz felci-yutkunma bozukluğu-işitme bozukluğu)	5 (8,9)	3 (6,1)	8 (7,6)		
Multiple	17 (30,4)	19 (38,8)	36 (34,3)		
Kontrast patterni					
Homojen+belirgin	16 (32)	20 (57,1)	36 (42,4)	4,351	0,037^y
Heterojen / rim	34 (68)	15 (42,9)	49 (57,6)		
MRI-İnvazyon durumu (sinüs / parankim / kemik)					
Yok	30 (69,8)	7 (28)	37 (54,4)	9,498	0,002^y
Var	13 (30,2)	18 (72)	31 (45,6)		
MRI-İnvazyon beyin					
Yok	43 (100)	24 (100)	67 (100)	-	-

^xMonte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ^yYates Düzeltmesi; ^zFisher's Exact Testi; n (%); ^{a-b}Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Tablo 15. Grade 1 içerisinde Nüks/progresyon Durumuna Göre Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması 2

	Yok	Var	Toplam	Test İstatistiği	p
İnvazyon sinüs					
Yok	34 (79,1)	12 (50)	46 (68,7)	4,773	0,029^y
Var	9 (20,9)	12 (50)	21 (31,3)		
İnvazyon kemik					
Yok	34 (79,1)	14 (56)	48 (70,6)	3,018	0,082 ^y
Var	9 (20,9)	11 (44)	20 (29,4)		
Tedavi şekli					
Sadece cerrahi	46 (74,2)	37 (71,2)	83 (72,8)	1,388	0,532 ^x
Sadece RT,	1 (1,6)	3 (5,8)	4 (3,5)		
Cerrahi+ RT	15 (24,2)	12 (23,1)	27 (23,7)		
Cerrahi tipi					
Biyopsi	1 (1,6)	2 (4,1)	3 (2,7)	5,563	0,042^x
Subtotal Eksizyon (STR)	22 (35,5)	27 (55,1)	49 (44,1)		
Grostopal Eksizyon (GTR)	39 (62,9)	20 (40,8)	59 (53,2)		
Simpsons Grade					
Grade 1	19 (30,6) ^a	4 (8,2) ^b	23 (20,7)	26,850	<0,001^x
Grade 2	17 (27,4) ^a	3 (6,1) ^b	20 (18)		
Grade 3	3 (4,8) ^a	14 (28,6) ^b	17 (15,3)		
Grade 4	22 (35,5) ^a	27 (55,1) ^b	49 (44,1)		
Grade 5	1 (1,6)	1 (2)	2 (1,8)		
Adj RT durumu					
Yok	46 (74,2)	40 (76,9)	86 (75,4)	0,014	0,905 ^y
Var	16 (25,8)	12 (23,1)	28 (24,6)		
Adj RT çeşidi					
SRS	13 (81,3)	9 (75)	22 (78,6)	-	1,000 ^z
F-SRS	3 (18,8)	3 (25)	6 (21,4)		
Adj RT cihazı					
Gammaknife	15 (93,8)	11 (91,7)	26 (92,9)	-	1,000 ^z
Cyberknife	1 (6,3)	1 (8,3)	2 (7,1)		

^xMonte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ^yYates Düzeltmesi; ^zFisher's Exact Testi; n (%); ^{a-b}Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Tablo 16. Grade 1 içerisinde Nüks/progresyon Durumuna Göre Nicel Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Yok	Var	Toplam	Test İstatistiği	p
Tümör Hacmi	11,38 (5 – 37,60)	11,86 (2,91 – 32,96)	11,38 (4,34 – 37,33)	997,000	0,604 ^x
Ödem İndeksi	1,03 (1 – 1,80)	1,21 (1 – 1,63)	1,1 (1 – 1,74)	489,000	0,601 ^x
Mean ADC	72,3 ± 24,61	74,97 ± 32,34	72,99 ± 26,41	-0,286	0,776 ^y
Medyan ADC	65,77 (56,55 – 81,90)	65,03 (46,60 – 101,65)	65,03 (51,68 – 91,22)	168,000	0,837 ^x
ADC 10th percentile	51,76 (42,97 – 72,03)	36,52 (25,01 – 80,59)	51,53 (34,31 – 73,10)	208,000	0,386 ^x
rADC Değeri	0,95 (0,88 – 0,98)	0,93 (0,85 – 0,96)	0,95 (0,88 – 0,98)	210,500	0,344 ^x
T1C Entropi Değeri	1,88 ± 0,61	2,25 ± 0,65	1,98 ± 0,63	-1,753	0,087 ^y
T1C Skewness Değeri	0,06 ± 0,75	0,28 ± 0,33	0,12 ± 0,67	-0,990	0,328 ^y
T1C Kurtosis Değeri	3,51 (2,67 – 5,43)	4,12 (3,30 – 5,69)	3,71 (2,87 – 5,48)	166,000	0,502 ^x
ADC entropy Değeri	1,37 ± 0,31	1,96 ± 0,34	1,52 ± 0,41	-5,280	< 0,001^y
ADC Skewness Değeri	0,53 (0,11 – 0,93)	1,09 (0,04 – 1,61)	0,55 (0,07 – 1,09)	147,000	0,433 ^x
ADC Kurtosis Değeri	4,07 (3,20 – 5,55)	5,11 (3,86 – 7,41)	4,64 (3,20 – 5,64)	135,000	0,264 ^x
Adj RT fx Dozu	12 (12 - 13)	12 (11,25 - 14)	12 (12 - 13)	99,500	0,884 ^x
Adj RT Dozu	13 (12 - 13)	14 (12 – 18,75)	13 (12 - 14)	82,000	0,521 ^x
Tümörün En Büyük Çapı	35 (25 - 45)	36,5 (24,25 – 42,75)	36 (25 - 45)	965,500	0,800 ^x
Ki67 İndeksi	2 (2 – 2,78)	2,5 (1,70 – 4,20)	2 (1,28 – 3,05)	1069,500	0,003^x
Rb1 S780 H Skoru	116 (43 - 116)	137,75 (128,25 – 159,75)	129 (83 - 144)	859,000	< 0,001^x

^xMann Whitney U Testi; ^yBağımsız Örnekler T Testi; Ortanca (Q1-Q3); Ortalama ± Standart Sapma

Tablo 17. Grade 2 İçerisinde Nüks / Progresyon Durumuna Göre Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması

Cinsiyet					
Kadın	23 (76,7)	10 (47,6)	33 (64,7)	3,381	0,066 ^y
Erkek	7 (23,3)	11 (52,4)	18 (35,3)		
ECOG score					
0	10 (33,3)	8 (38,1)	18 (35,3)	0,658	0,806 ^x
1	13 (43,3)	10 (47,6)	23 (45,1)		
2	7 (23,3)	3 (14,3)	10 (19,6)		

	Yok	Var	Toplam	Test İstatistiği	p
Simpsons grade					
Grade 1	14 (46,7) ^a	3 (15,8) ^b	17 (34,7)	8,293	0,034^x
Grade 2	10 (33,3)	5 (26,3)	15 (30,6)		
Grade 3	3 (10) ^a	7 (36,8) ^b	10 (20,4)		
Grade 4	3 (10)	4 (21,1)	7 (14,3)		
Adj RT durumu					
Yok	25 (83,3)	15 (71,4)	40 (78,4)	-	0,327 ^z
Var	5 (16,7)	6 (28,6)	11 (21,6)		
Adj RT Tekniği					
Konvansiyonel	4 (80)	4 (66,7)	8 (72,7)	-	1,000 ^z
Srs	1 (20)	2 (33,3)	3 (27,3)		
Adj RT Cihaz Tipi					
Gammaknife	1 (20)	2 (33,3)	3 (27,3)	-	1,000 ^z
Lınac	4 (80)	4 (66,7)	8 (72,7)		
Nüks Tedavi Çeşidi					
Cerrahi	10 (47,6)	-	10 (47,6)	-	-
Kurtarma RT	6 (28,6)	-	6 (28,6)		
Cerrahi + RT	5 (23,8)	-	5 (23,8)		

^xMonte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ^yYates Düzeltmesi; ^zFisher's Exact Testi; n (%); ^{a-b}Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Tablo 18. Grade 2 İçerisinde Nüks / Progresyon Durumuna Göre Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması 2

	Yok	Var	Toplam	Test İstatistiği	p
Preop semptom türü					
Baş ağrısı	12 (41,4)	6 (35,3)	18 (39,1)		
Fokal nörolojik defisit (motor/duyusal)	6 (20,7)	1 (5,9)	7 (15,2)		
Nöbet	1 (3,4)	4 (23,5)	5 (10,9)		
Bilişsel bozukluk (unutkanlık/kişilik değişikliği)	1 (3,4)	0 (0)	1 (2,2)	7,735	0,191 ^x
Görme bozukluğu	0 (0)	1 (5,9)	1 (2,2)		
Ataksi / Yürüme Bozukluğu	1 (3,4)	1 (5,9)	2 (4,3)		
Multiple	8 (27,6)	4 (23,5)	12 (26,1)		
Kontrastlanma Paterni					
Homojen+belirgin	8 (38,1)	2 (22,2)	10 (33,3)	-	0,675 ^z
Heterojen / rim	13 (61,9)	7 (77,8)	20 (66,7)		
İnvazyon durumu					
Yok	13 (68,4)	2 (25)	15 (55,6)		
Var	6 (31,6)	6 (75)	12 (44,4)	-	0,087 ^z
İnvazyon beyin					
Yok	18 (94,7)	6 (75)	24 (88,9)		
Var	1 (5,3)	2 (25)	3 (11,1)	-	0,201 ^z
İnvazyon sinüs					
Yok	15 (78,9)	6 (75)	21 (77,8)		
Var	4 (21,1)	2 (25)	6 (22,2)	-	1,000 ^z
İnvazyon kemik					
Yok	18 (94,7)	4 (50)	22 (81,5)		
Var	1 (5,3)	4 (50)	5 (18,5)	-	0,017^z
Tedavi şekli					
Sadece cerrahi	25 (83,3)	14 (66,7)	39 (76,5)		
Sadece RT,srs	0 (0)	2 (9,5)	2 (3,9)	3,242	0,159 ^x
Cerrahi+ RT	5 (16,7)	5 (23,8)	10 (19,6)		
Cerrahi tipi					
Subtotal eksizyon (STR)	3 (10)	4 (21,1)	7 (14,3)		
Grostopal eksizyon (GTR)	27 (90)	15 (78,9)	42 (85,7)	-	0,407 ^z

^xMonte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; ^yYates Düzeltmesi; ^zFisher's Exact Testi; n (%); ^{a-b}Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Tablo 19. Grade 2 İçerisinde Nüks / Progresyon Durumuna Göre Nicel Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Yok	Var	Toplam	Test İstatistiği	p
Tümör Hacmi	15,9 (5,97 – 28,79)	23,53 (8,57 – 48,35)	15,95 (6,22 – 42,83)	85,000	0,564 ^x
Ödem İndeksi	1,78 (1,16 – 2,88)	1,9	1,79 (1,03 – 3,17)	72,000	0,934 ^x
Mean ADC	81,04 (66,26 – 88,74)	71,81	76,91 (67 – 87,89)	16,000	0,550 ^x
Medyan ADC	79,35 (64,15 – 86,30)	66,44	76,53 (62,82 – 85,97)	18,000	0,352 ^x
ADC 10th percentile	63,08 (43,39 – 71,76)	47,81	61,08 (41,8 – 71,47)	17,000	0,440 ^x
rADC Değeri	0,94 (0,89 – 0,98)	0,97	0,95 (0,89 – 0,98)	7,000	0,410 ^x
T1C Entropi Değeri	2,55 (1,62 – 3,36)	2,41	2,55 (1,7 – 3,32)	12,000	1,000 ^x
T1C Skewness Değeri	-0,04 (-0,74 – 0,30)	0,11	-0,04 (-0,7 – 0,33)	9,000	0,659 ^x
T1C Kurtosis Değeri	3,32 (2,68 – 4,10)	3,87	3,51 (2,72 – 4,10)	7,000	0,440 ^x
ADC Entropi Değeri	1,36 (1,2 – 1,75)	1,68	1,36 (1,18 – 1,83)	12,000	1,000 ^x
ADC Skewness Değeri	0,69 (0,45 – 1,35)	1,14	0,88 (0,6 – 1,3)	9,000	0,659 ^x
ADC Kurtosis Değeri	4,39 (3,88 – 6,04)	4,81	4,39 (3,91 – 5,88)	11,000	0,923 ^x
Adj RT fx Dozu	2 (1,9 - 8)	2 (1,95 – 12,75)	2 (2 - 12)	13,000	0,765 ^x
Adj RT Dozu	54 (34 – 57,5)	53 (14,25 – 55,35)	54 (40 - 56)	19,500	0,454 ^x
Tümörün En Büyük Çapı	39,86 ± 16,18	44 ± 17,85	41,06 ± 16,49	-0,628	0,535 ^y
ki67 İndeksi	3,15 (2 – 5,15)	5,2 (2 – 8,8)	3,5 (2 - 6)	250,500	0,219 ^x
Rb1 S780 H Skoru	143,86 ± 53,93	112,42 ± 59,2	130,91 ± 57,73	1,968	0,055 ^y

^xMann Whitney U Testi; ^yBağımsız Örnekler T Testi; Ortanca (Q1-Q3); Ortalama ± Standart Sapma

Grade 1 Olgularda Progresyon ile İlişkili Moleküler ve Görüntüleme Biyobelirteçleri

Grade 1 meningiomlarda, progrese olan ve olmayan olgular arasında MCM6, TERT, HIF-1 α ve TRAF7 immünohistokimyasal skorları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = 0.214$; $p = 0.560$; $p = 0.578$; $p = 0.208$).

Üç biyobelirteç Grade 1 tümörler içinde progresyon ile güçlü ilişki göstermektedir. (Tablo 20)

Ki-67 indeksi: Progrese olan grupta medyan %2,5 iken progresyon izlenmeyen grupta medyan %2,0 olarak saptanmıştır. ($p = 0,003$) (Şekil 16)

Rb1 S780 H-skoru: Progrese olan grupta medyan 137,75 iken progresyon izlenmeyen grupta medyan 116 olarak saptanmıştır. ($p < 0,001$)

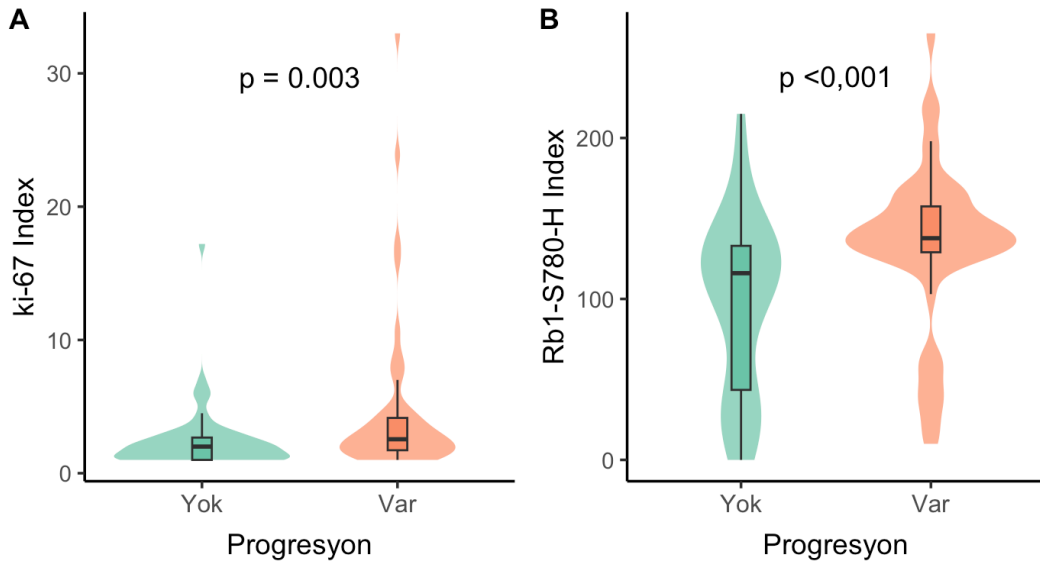
ADC Entropisi: Progrese olan grupta ortalama 1,96; progresyon izlenmeyen grupta ortalama 1,37 olarak saptanmıştır. ($p < 0,001$)

Tablo 20. Grade 1 İçerisinde Progresyonsuz Sağ Kalıma Etki Eden Bağımsız Faktörlerin Cox Regresyon Analizi ile incelenmesi

	Univariate	
	HR (%95 CI)	p
Tanı Yaşı	0,986 (0,961 - 1,012)	0,285
Cinsiyet		
Kadın	Referans	
Erkek	2,135 (1,208 - 3,773)	0,009
ECOG skoru		
0	Referans	
1	1,082 (0,603 - 1,943)	0,792
2	1,273 (0,569 - 2,845)	0,557
Cerrahi tipi		
Biyopsi	Referans	
Subtotal Eksizyon (STR)	1,112 (0,258 - 4,789)	0,886
GrosTotal Eksizyon (GTR)	0,549 (0,126 - 2,402)	0,426
Adj RT durumu		
Yok	Referans	
Var	0,853 (0,444 - 1,639)	0,634
İnvazyon durumu		
Yok	Referans	
Var	3,534 (1,472 - 8,485)	0,005
ADC Entropi Değeri	8,651 (2,661 - 28,129)	<0,001
ki67 İndeksi	1,065 (1,025 - 1,107)	0,001
MCM6 Skoru	1,364 (0,789 - 2,356)	0,266
Rb1 S780 H Skoru	1,009 (1,003 - 1,014)	0,002

HR (%95 CI): Hazard Ratio (%95 Güven Aralığı)

Grade 1 Tümörlerde Progresyon Durumuna Göre Biyobelirteç Düzeyleri



Şekil 16. Grade 1 Tümörlerde progresyon Durumuna Göre Biyobelirteçlerin Karşılaştırılması

Cox regresyon analizinde, rADC değeri tüm kohortun %34'ünde mevcut olduğundan modelin gücünü bozmamak adına modele dahil edilmemiştir. Erkek cinsiyetin progresyon riski kadınlara göre 2,13 kat fazladır (HR = 2.13; p = 0.009). Görüntülemeye gros invazyon varlığı progresyon riskini 3,53 kat arttırmıştır. (HR = 3.53; p = 0,005), ADC entropi değerindeki artış progresyon riskini belirgin şekilde arttırmıştır (HR = 8.65; p <0,001). Ki67 proliferasyon indeksindeki her bir birim artış progresyon riskini %0,07 arttırırken (HR = 1.07; p = 0.001), Rb1 S780 H indeksindeki her bir birimlik artış da nüks riskinde %0,9 artışa neden olmuştur (HR = 1.01; p = 0.002). Diğer parametrelerin anlamlı etkisi izlenmemiştir. (Tablo 20)

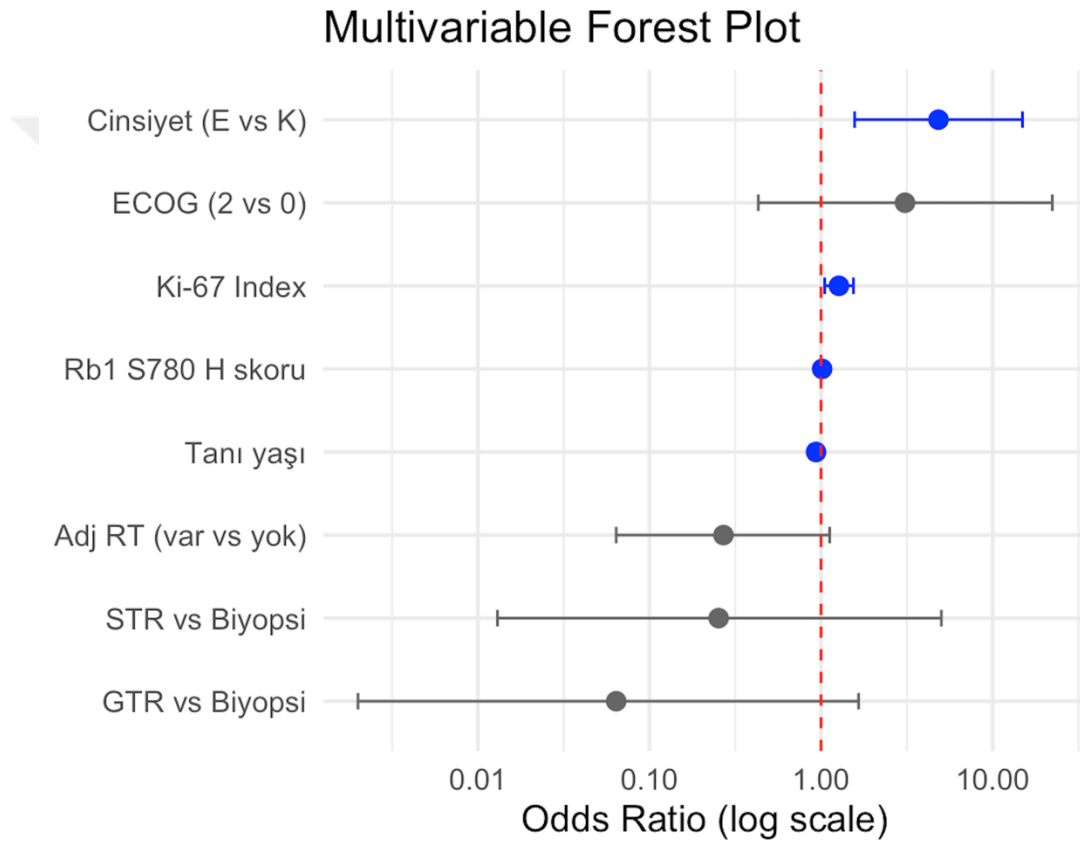
Tablo 21. Grade 1 İçerisinde Progresyona Etki Eden Bağımsız Faktörlerin Binary Lojistik Analizi ile İncelenmesi

	OR (%95 CI)	p
Ki-67 İndeksi	1.271 (1.051-1.543)	0.014
Rb1 S780 H skoru	1.015 (1.005-1.0253)	0.004
Tanı yaşı	0.935 (0.867 – 0.992)	0.028
Cinsiyet (E vs K)	4.834 (1.571-14.932)	0.006
ECOG (2 vs 0)	3.086 (0.431 – 22.287)	0.265
STR vs Biyopsi	0.253 (0.013 – 5.027)	0.362
GTR vs Biyopsi	0.064 (0.002-1.656)	0.093
Adj RT (var vs yok)	0.27 (0.064-1.123)	0.070

OR (%95 CI): Odds ratio (%95 güven aralığı); Hosmer-Lemeshow p:0,076

Grade 1 grubunda yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; tanı yaşı, cinsiyet, ECOG performans skoru, cerrahi tipi ve adjuvan RT uygulaması olası karıştırıcı değişkenler(confounding) olarak modele dahil edilerek kontrol edilmiş; ki-67 ve Rb1S780 H skorları potansiyel prognostik belirteç olarak bağımsız değişkenler şeklinde değerlendirilmiştir. Diğer tüm confounder değişkenler kontrol altına alındığında dahi Ki67 indeksindeki her bir birim artış progresyon riskini 1,27 kat arttırmıştır (OR = 1.27; p = 0.014). Rb1 S780 H skorundaki her bir birim artış nüks riskinde %1,5'luk bir artışa karşılık gelmiştir (OR = 1.02; p = 0.004). Tanı

yaşındaki her yıl artışı progresyon riskinde %6,5'lik azalma sağlamıştır (OR = 0.94; p = 0.028). Erkek cinsiyetin, kadınlara göre progresyon gelişme riskini yaklaşık 4,83 kat artırdığı gözlemlenmiştir (OR = 4.83; p = 0.006). (Tablo 21) (Şekil 17)



Şekil 17. Grade 1 İçerisinde Progresyona Etki Eden Bağımsız Faktörlere ait Forest Plot

Anlamlı bulunan tüm biyobelirteçlerin ROC analizi ile performansı ve Youden Index ile ideal eşik değeri(cut-off) hesaplanmıştır.

Grad 1 meningiomlar için, progresyonu ön görmede tüm biyobelirteçler, cerrahi rezeksiyon genişliğinden (AUC:0.613 (%95 CI 0.507-0.719, p=0,036) daha yüksek AUC değerine sahiptir.

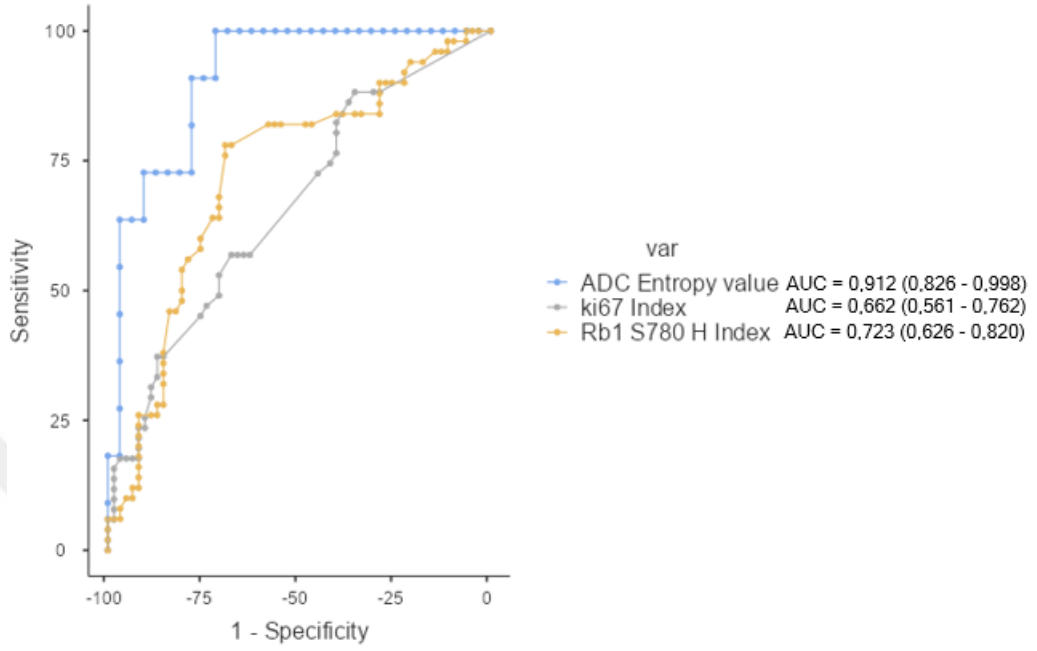
ROC analizinde, ADC entropisi nüksü öngörmede en yüksek ayırt ediciliğe sahiptir (AUC: 0.912; %95 CI: 0.826–0.998; p<0,001), bunu performans bakımından Rb1-S780 H indeksi (AUC: 0.723; %95 CI: 0.626–0.820; p<0,001) ve Ki-67 indeksi (AUC: 0.662; %95 CI: 0.561–0.762; p=0,003) takip etmiştir.

Biyobelirteçlerin eşik değeri, duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 22’de gösterilmiştir.

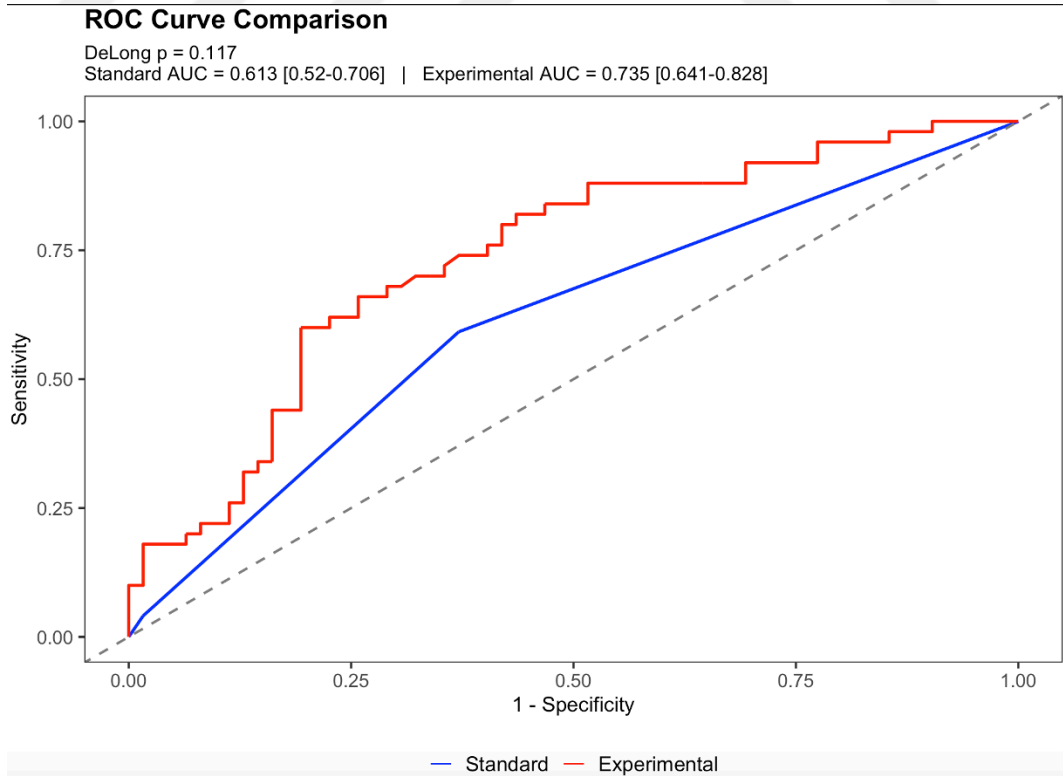
Performans karşılaştırmaları Şekil 18’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Grade 1 İçerisinde Nüksü Öngörmede Anlamlı Çıkan Parametrelerin ROC Analizi

	AUC (%95 CI)	p	Kesme değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
ADC Entropi Değeri	0,912 (0,826 - 0,998)	<0,001	≥1,51	100%	71,88%	55%	100%
ki67 İndeksi	0,662 (0,561 - 0,762)	0,003	≥2,4	56,86%	67,74%	59,18%	65,62%
Rb1 S780 H Skoru	0,723 (0,626 - 0,820)	<0,001	≥126	78%	69,35%	67,24%	79,63%



Şekil 19. Grade 1 İçerisinde Progresyonu Öngörmeye Anlamlı Çıkan Parametrelerin Performans Karşılaştırması



Şekil 18. Grade 1 İçerisinde Progresyonu Öngörmeye Standart Modelle Deneyisel Modelin Performans Karşılaştırması

Deneysel modelde yer alan Rb1-S780 fosforilasyon düzeyi (H-skor) ve ki-67 proliferasyon indeksi, Grade 1 meningiom hastalarında progresyon riskinin bağımsız prediktörleri olarak saptanmıştır. (Sırasıyla, $p=0,002$ ve $p=0,027$).

Bu iki değişkenin birlikte kullanıldığı entegre model, cerrahi rezeksiyon genişliğini kullanan standart modelden daha yüksek doğrulukla progresyonu ön görmüştür. (%69.6 vs %61.3, veri uyumu için Hosmer-Lemeshow testi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, $p=0,275$) (Şekil 19) Yapılan ROC analizinde, standart model için AUC:0.613 (%95 CI 0.507-0.719, $p=0,036$) düzeyinde iken entegre model için AUC:0.735 (%95 CI 0.642-0.828, $p<0,001$) olarak bulunmuştur. Ayırt edici performans için yapılan DeLong testi için $p=0,117$ olarak bulunmuştur.

Adjuvan RT Durumuna Göre PFS Analizleri

Tüm Grade 1 kohortunda, adjuvan RT progresyonsuz sağkalımı anlamlı olarak uzatmıştır (medyan PFS: 51.3 vs 99.1 ay; $p=0,023$)

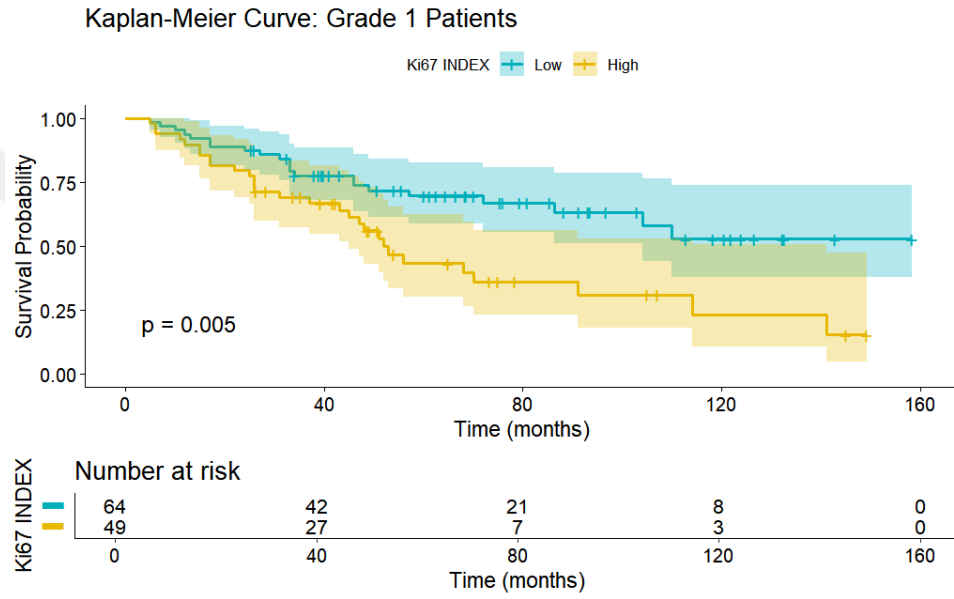
(Tablo 23)

Tablo 23. Tüm Grade 1 Kohortunda Adjuvan RT Durumlarına Göre Progresyonsuz Sağ Kalım Sürelerinin İncelenmesi

AdjRT durumu	Sağkalım süresi (%95 ci)	p^x	5 yıllık PFS	10 yıllık PFS
Yok	51,315 (31,264 - 71,365)	0,023	29,60%	22,20%
Var	99,096 (75,213 - 122,979)		68,00%	59,50%

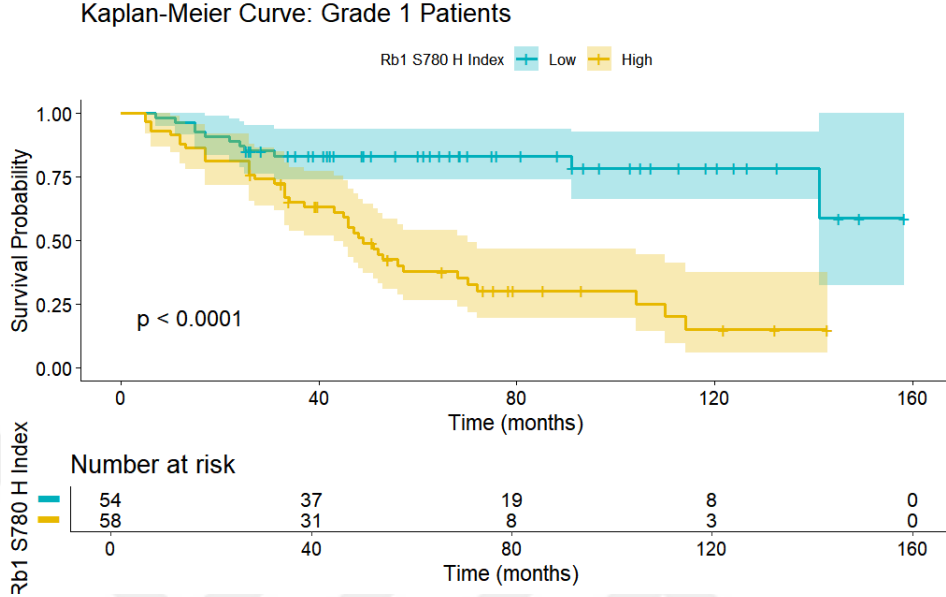
Anlamlı çıkan belirteçlere göre, Grade 1 hastalar, ilgili biyobelirteç cut-off'ları baz alınarak ayrı ayrı yeni yüksek ve düşük risk gruplarına ayrılmıştır.

Ki-67 $\geq$ 2,4 grubunda PFS, ki-67 < 2,4 grubuna göre daha kısa saptanmıştır (70,5 vs. 108,7 ay; p = 0.005). (Şekil 20)



Şekil 20. Grade 1 Olgularda ki-67 İndeksi Risk Gruplarına Göre PFS Grafiği

Rb1 H-skoru $\geq$ 126 olan olgularda progresyonsuz sağkalım, <126 skoru olanlara göre anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur (63,6 vs. 128,1 ay; p < 0,001). (Şekil 21)



Şekil 21. Grade 1 Olgularda Rb1-s780 H-Skoru Risk Gruplarına Göre PFS Grafiği

Rb1-S780 H skoru ≥ 126 olan hastalarda medyan PFS 63.6 ay, H skoru < 126 olan düşük risk grubunda 128.1 ay olarak bulunmuştur ($p < 0,001$); 5 yıllık PFS oranları sırasıyla %37.8 ve %83.2'dir.

İkili karşılaştırmalarda Grade 1 yüksek riskli grup ile Grade 2 arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,125$) (Tablo 24-25) (Şekil 22)

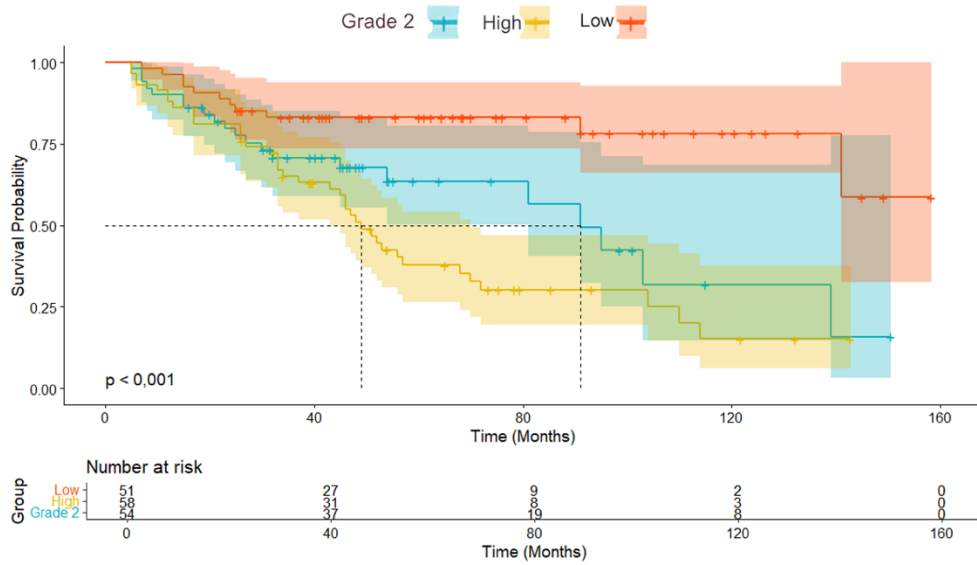
Tablo 24. Grade 1 Olgularda Rb1-S780 H-Skoru Risk Gruplarının Grade 2 Olgularla PFS Karşılaştırması

	Ortalama Sağkalım süresi (%95 CI) p ^x	5 yıllık PFS	10 yıllık PFS
Rb1 S780 H Skoru			
Düşük	128,114 (112,543 - 143,684) ^a	83,20%	78,30%
Yüksek	63,6 (50,784 - 76,416) ^b	<0,001 37,80%	15,10%
Grade 2	84,658 (66,313 - 103,003) ^b	63,60%	31,80%

^xLog-rank Testi; Ortalama (%95 Güven Aralığı), a-b:aynı harfli gruplar arasında fark yoktur.

Tablo 25. Grade'lerin PFS Açısından İkili Karşılaştırmaları

Rb1 S780 H Skoru	Rb1 S780 H Skoru	p
Düşük	- Yüksek	<0,001
Düşük	- Grade 2	0,005
Yüksek	- Grade 2	0,125



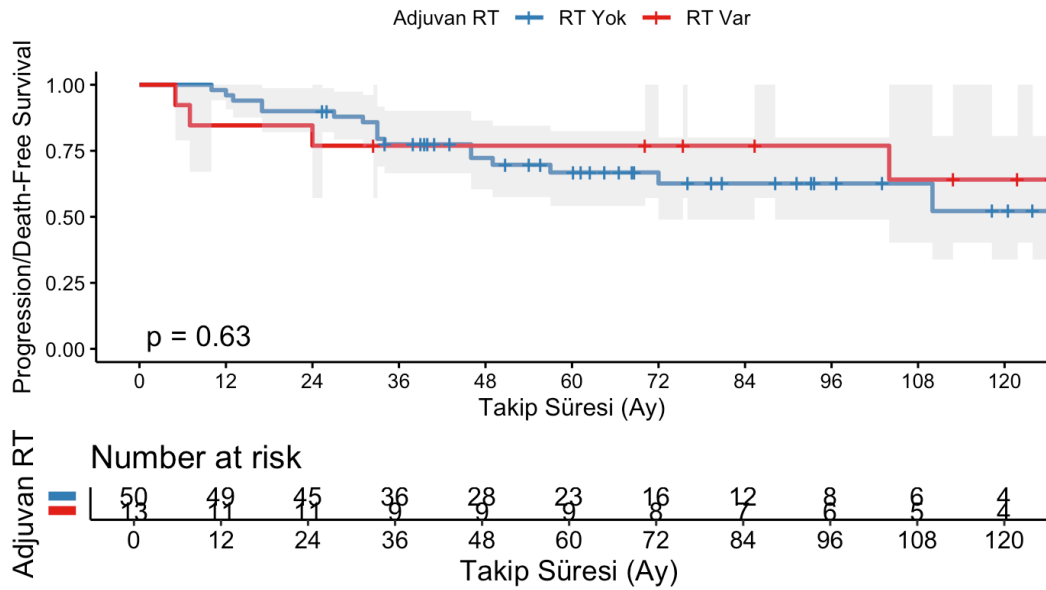
Şekil 22. Grade 1 Olgularda Rb1-S780 H-Skoru Risk Grupları & Grade 2 KM Grafiği

Tablo 26. Grade 1 Olgularda Farklı Risk Gruplarında Adjuvan Radyoterapi Etkisinin Karşılaştırılması

		Adj RT	Ortalama sağ kalım süresi (%95 Güven Aralığı)	p ^x	5 yıllık PFS	10 yıllık PFS
Ki 67 İndeksi	Düşük	Yok	107,769 (88,557 - 126,981)	0,632	66,80%	52,20%
		Var	107,647 (77,727 - 137,568)		76,90%	64,10%
	Yüksek	Yok	68,658 (50,292 - 87,024)	0,862	41,10%	23,10%
		Var	78,315 (46,606 - 110,023)		53,30%	26,70%
Rb1 S780 H Skoru	Düşük	Yok	138,202 (122,734 - 153,67)	0,006	92,40%	85,30%
		Var	88,328 (52,509 - 124,146)		53,80%	53,80%
	Yüksek	Yok	50,129 (40,000 - 60,257)	0,004	26,30%	15,00%
		Var	98,410 (70,232 - 126,588)		73,30%	44,00%

^xLog-rank Testi; Ortalama (%95 Güven Aralığı)

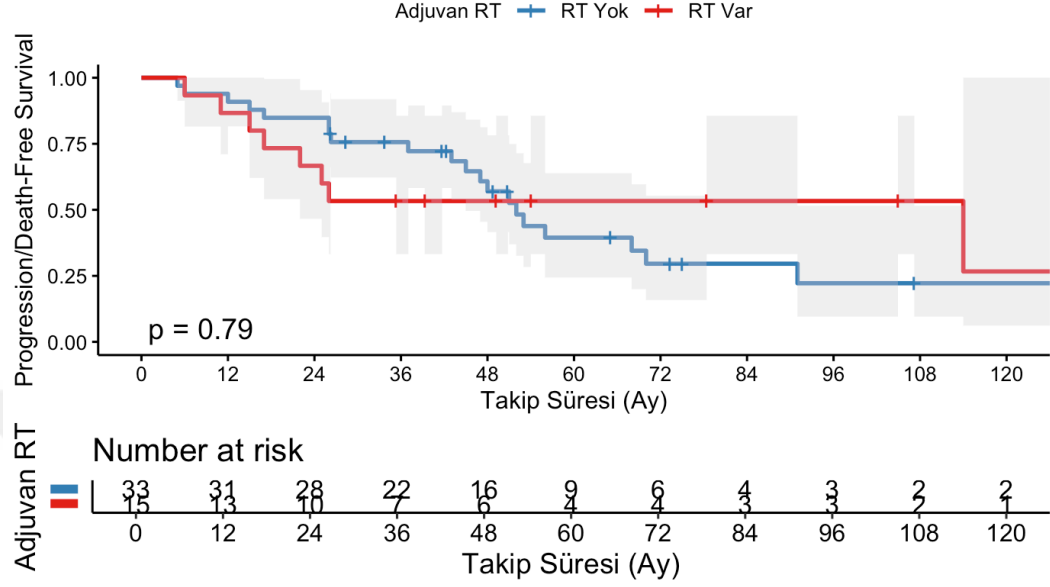
Grade 1 (Ki67 Low <2.4): Adj RT'ye Göre PFS



Şekil 23. Grade 1 ve ki-67 Skoru Düşük Grupta Adj RT'ye göre PFS Analizi

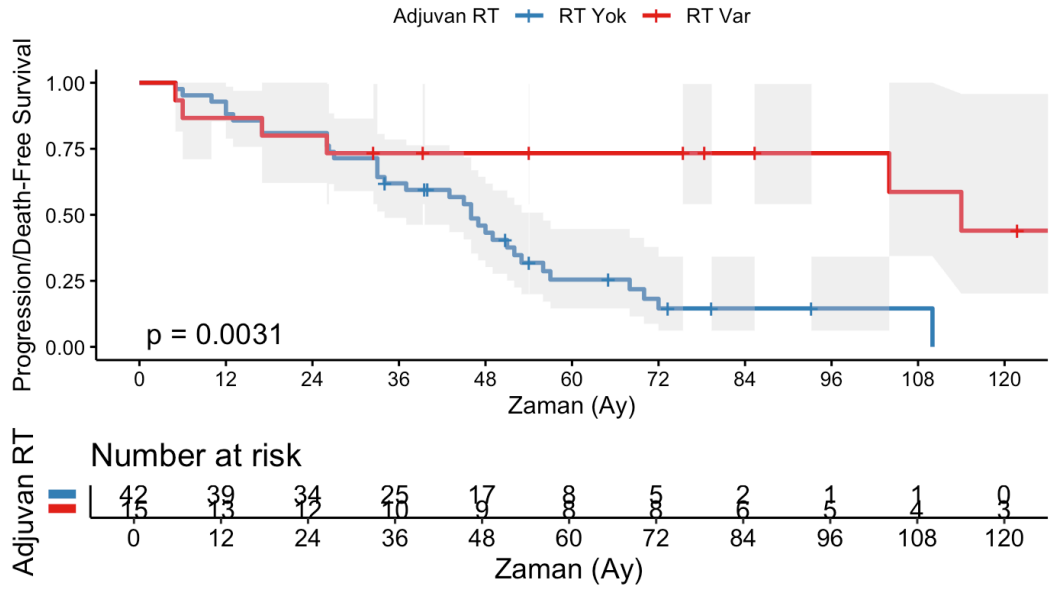
Ki-67 için tespit edilen eşik değere göre düşük ve yüksek risk olarak ayrılan Grade 1 hastalar içinde Adjuvan RT,ayrı ayrı her iki grupta da PFS üzerinde anlamlı etki göstermemiştir (p = 0,862) (Tablo 26) (Şekil 23) (Şekil 24)

Grade 1 (Ki67 High ≥ 2.4): Adj RT'ye Göre PFS



Şekil 24. Grade 1 ve ki-67 Skoru Yüksek Grupta Adj RT'ye göre PFS Analizi

Grade 1 (H-skor Yüksek) Adj RT'ye göre PFS



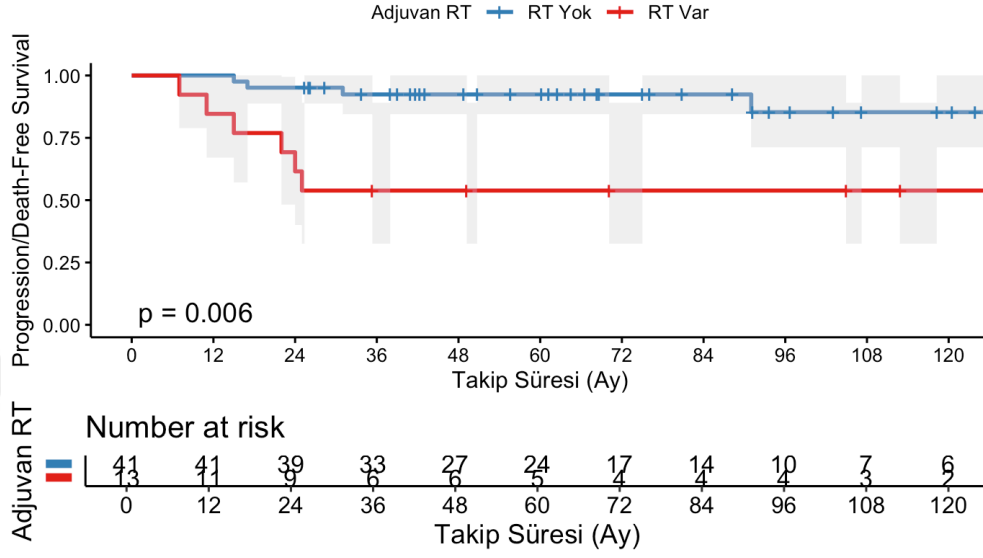
Şekil 26. Grade 1 ve Rb1 S780 H Skoru Yüksek Grupta Adj RT'ye göre PFS Analizi

Rb1 S780 H skoru >126 olan ve yüksek riskli olarak tanımlanan grupta Adjuvan RT uygulaması PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmaktadır. (p=0,03) (Tablo 26) ve (Şekil 26)

Düşük riskli grupta RT uygulaması progresyonu artırıcı etki göstermiştir (HR: 16.27; %95 CI: 2.33–660.5; p = 0.011) (Şekil 27); Bu etki değişikliği sonucuna sebep olacak olası nedenleri araştırmak için kohort dengesi kontrol edilerek Rb1-S780 S skoruna göre hastaların düşük (n=55, %48.7) ve yüksek skor (n=58, %51.3) gruplarına dengeli dağıldığı teyit edilmiştir. H skor <126 olan hastalarda bu etki yönü değişikliğini incelemek için, tüm Grade 1 kohortunda RT ile Rb1 S780 H skor düzeyi arasında etkileşim incelenmiş, etkinin istatistiksel olarak anlamlı bir RT-biyobelirteç etkileşimi olduğu tespit edilmiştir. (HRinteraction: 0.054; %95 CI: 0.009–0.330; p = 0.002) (Şekil 29)

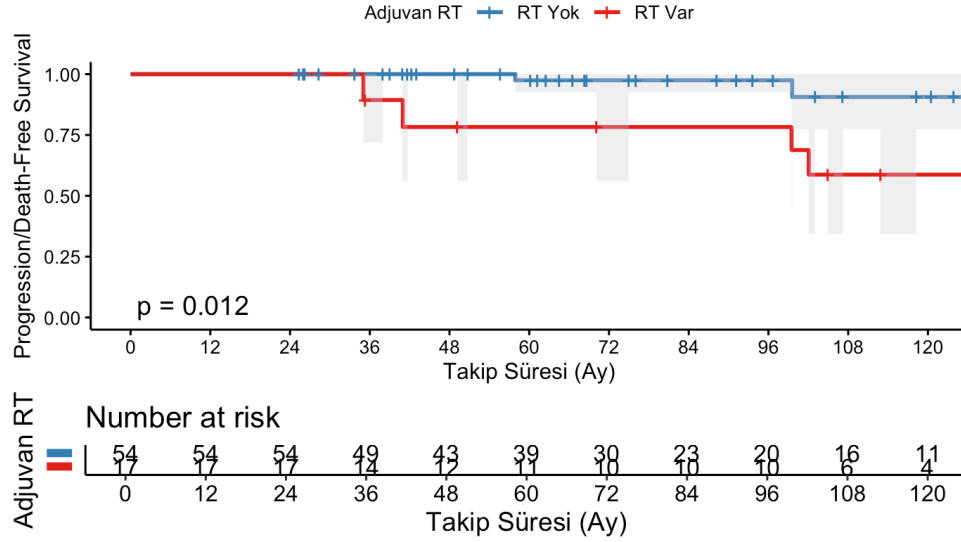
Aynı zamanda, Accelerated Failure Time (AFT) modeliyle yapılan analizde, etkileşim terimi için (TR=0.525, %95 CI: 0,256-0.789; p<0,05) bulunmuştur. (Şekil 29) H skoru ve adjuvan RT durumuna göre 4 grupta kurulan regresyon modelinde genel p değeri < 0,0001 olarak anlamlı bulunurken etkileşim değeri Wald testiyle p < 0,016 olarak bulunmuştur. (Şekil 31)

Grade 1 (H-skor Düşük) Adj RT'ye Göre PFS



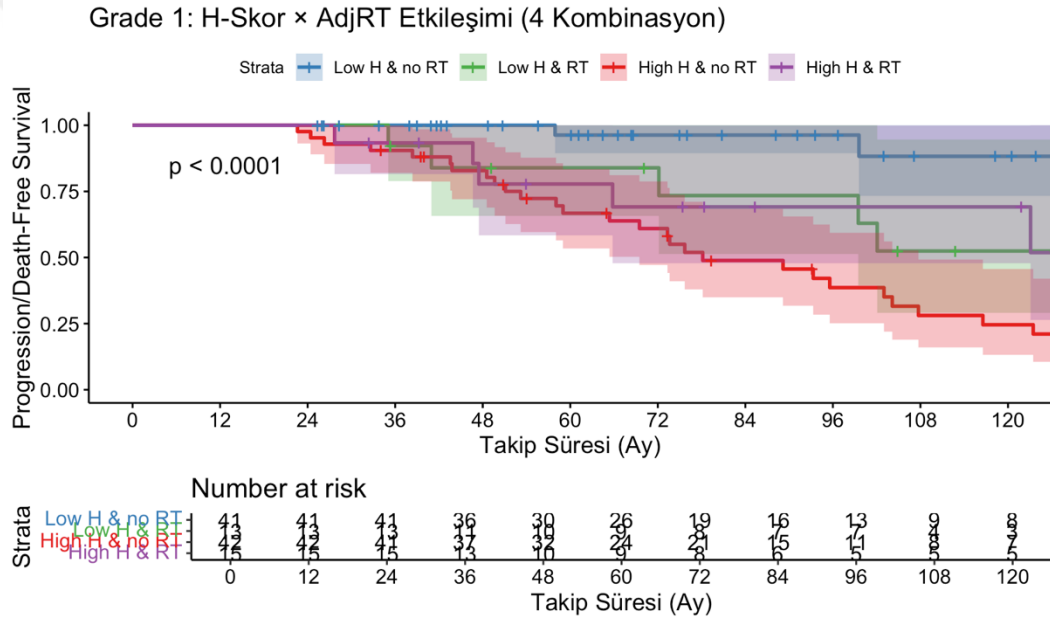
Şekil 27. Grade 1 ve Rb1 S780 H Skoru Düşük Grupta Adj RT'ye göre PFS Analizi

Grade 1 (H-Skor Low): Adj RT'ye Göre IPW-Ağırlıklı PFS

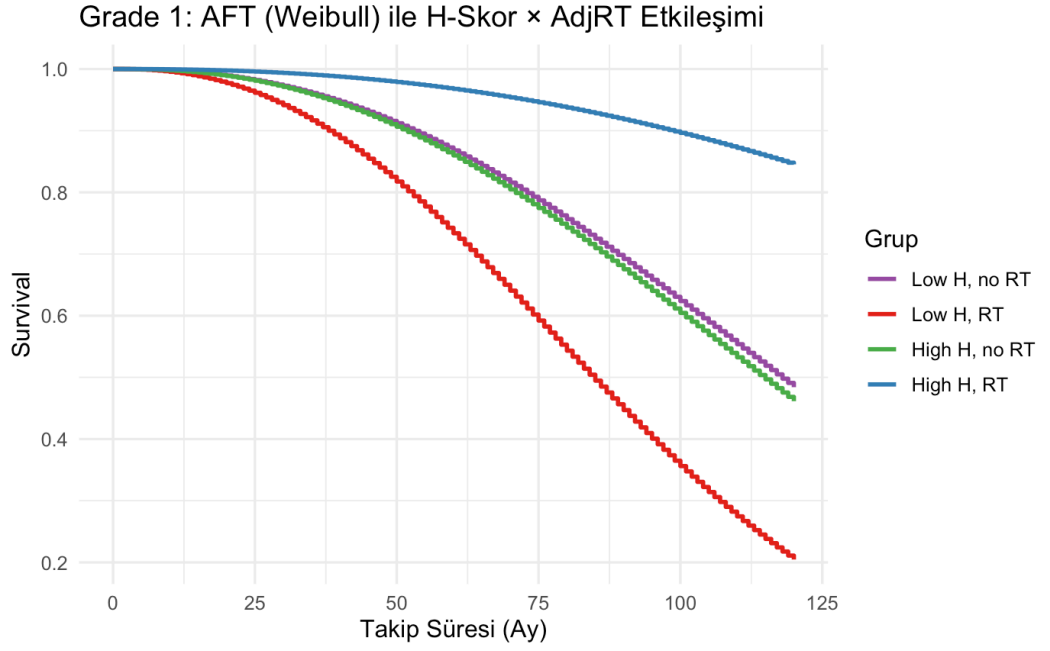


Şekil 28. Grade 1 ve Rb1 S780 H Skoru Düşük Grupta IPW Eşleştirmeyeyle Adj RT'ye göre PFS Analiz Kontrolü

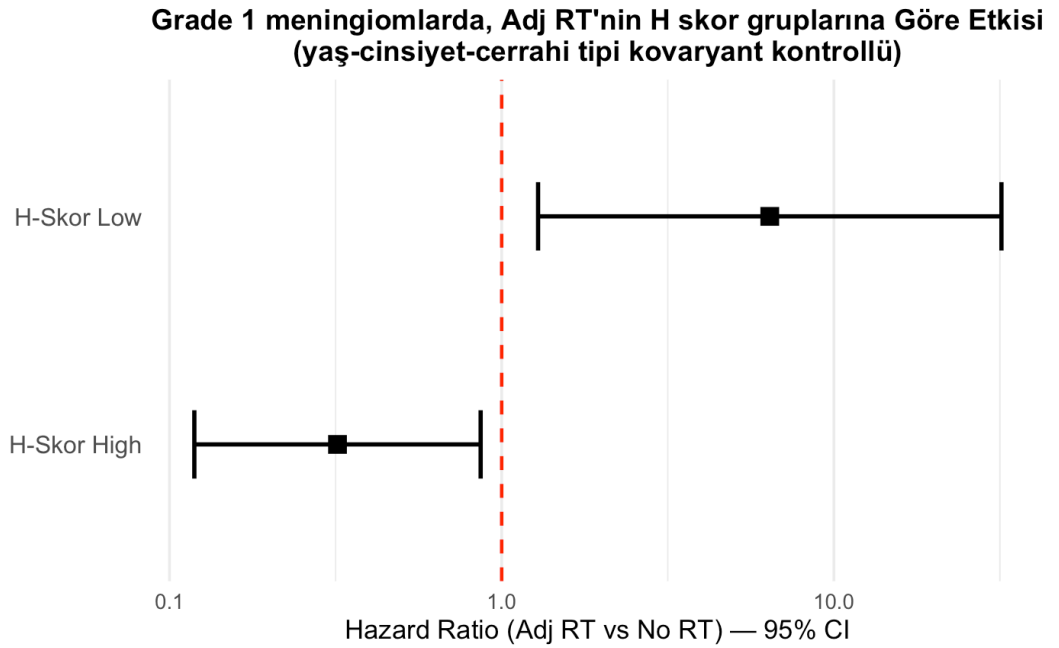
Düşük Rb-1 H skorlu hasta grubunda, adjuvan RT'ye bağlı gözlenen progresyonsuz sağkalım farkının doğruluğunu kontrol etmek amacıyla yaş, cinsiyet, cerrahi tipi ve tümör lokalizasyonu karıştırıcı değişkenleri kullanılarak inverse probability weighting (IPW) yöntemi ile karşılaştırmalı analiz yapılmış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. ($p=0,012$) (Şekil 30)



Şekil 29. H-Skor ve Adjuvan RT Etkileşim Grafiği



Şekil 30. H-Skor ve RT Etkileşim İncelemesi 2



Şekil 31. H skor ve RT Etkileşiminin Cox Regresyon Grafiği

Rb1-S780 H skoru yüksek olan hasta grubunda, adjuvan RT uygulaması sonrası progresyonsuz sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun izlenmiştir (medyan PFS: 51,3 ay vs. 99,0 ay; $p = 0,023$).

Bu bulguyu takiben yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde, adjuvan RT uygulaması, progresyon riskini anlamlı düzeyde azaltmıştır (HR: 0,277; %95 CI: 0,075–0,773; $p = 0,046$).

Ayrıca analizde, subtotal rezeksiyonun progresyon riski ile anlamlılık sınırında ilişki saptanmıştır (HR: 8,605, %95 CI: 0.883-83.837, $p = 0,064$), ancak yaş, ve ECOG performans skoru, çok değişkenli modelde anlamlı prognostik etki göstermemiştir ($p > 0,05$).

Öte yandan, progrese olan Grade 1 hastalar içinde, ikinci nükse kadar geçen süre yönünden kurtarma tedavi türlerinin etkisi incelendiğinde, cerrahi + RT uygulanan grupta progresyonsuz sağkalım süresinin, sadece kurtarma RT'si ve sadece kurtarma cerrahi kollarına göre daha uzun olduğu gözlenmiştir. Ancak bu fark, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır (medyan süreler sırasıyla: 128,4 ay, 84,8 ay ve 83,6 ay; log-rank $p > 0,05$).

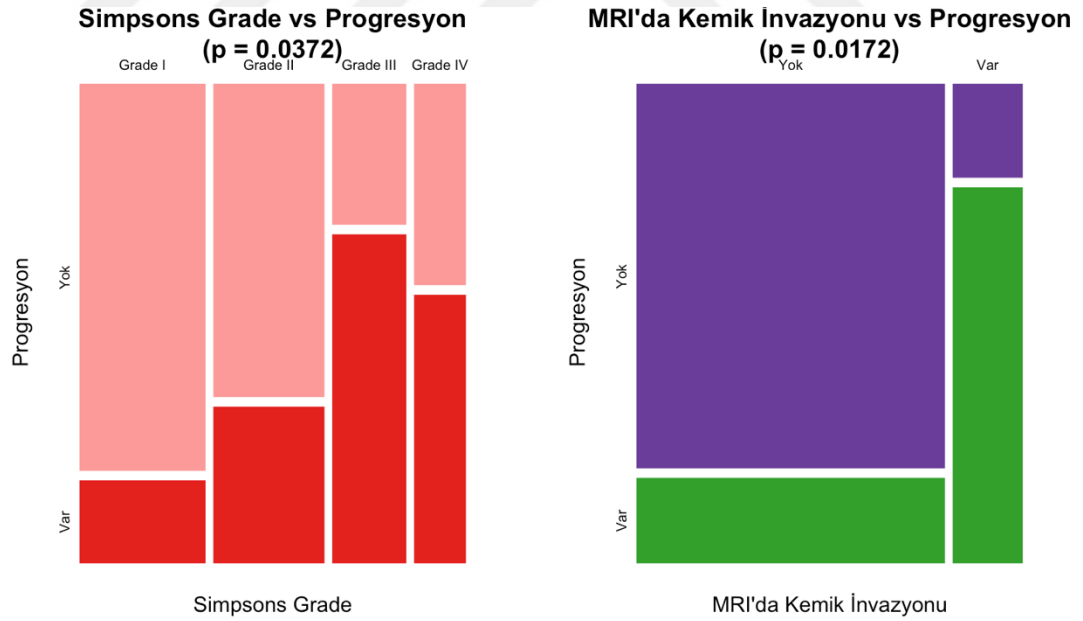
4.7.2 Grade 2 Meningiomlarda Progresyon

İzlem süresince, Grade 2 tanılı 51 hastanın %41,2'sinde (n=21) nüks gelişmiştir.

Progresyon ile İlişkili Klinikopatolojik Faktörler

Simpson skoru, nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grade 2 hastalarda Simpson Grade 1 olanlarda progresyon %15,8 iken Simpson Grade 3 olanlarda bu oran %36,8'e çıkmaktadır ($p = 0,034$). (Tablo 17) (Şekil 32)

Görüntülemelerde kemik invazyonu varlığı, progrese olan grupta anlamlı şekilde daha sık izlenmiştir (%50 vs. %5,3; $p = 0,017$). (Tablo 18)



Şekil 32. Grade 2 Hastalarda Progresyon Durumuna Göre Anlamlı Çıkan Kategorik Değişkenler

Grade 2 grubunda Ki-67, Rb1 H-skoru ve ADC entropisi değerleri progresyonu ön görmede istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. (tüm p'ler > 0,05) (Tablo 19)

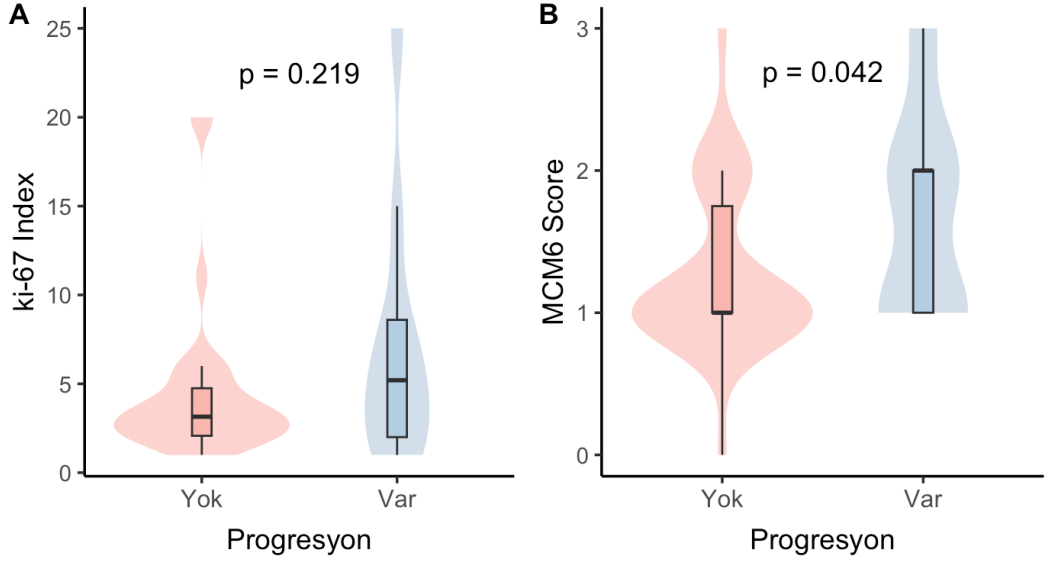
Grade 2 olgularında progresyon gelişen hastalarda MCM6 skorları anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (medyan: 2 vs. 1; p = 0,041). Benzer şekilde, TRAF7 skorları da progresyon gelişimiyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili saptanmıştır (p = 0,028). Öte yandan, TERT ve HIF-1  skorları açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (sirasıyla p = 0,607 ve p = 0,305). (Tablo 27) (şekil 33)

Tablo 27. Grade 2 İçerisinde Nüks Durumuna Göre Nicel Verilerin Karşılaştırılması

	Yok	Var	Toplam	Test İstatistiği	p ^x
MCM6 Skoru	1 (1 - 2)	2 (1 - 2)	1 (1 - 2)	222,500	0,041
TERT Skoru	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	298,000	0,607
HIF1alpha Skoru	0 (0 - 1,25)	1 (0 - 1,5)	1 (0 - 1)	265,000	0,305
TRAF7 Skoru	2 (1 - 2)	2 (2 - 3)	2 (1 - 3)	208,500	0,028

^xMann Whitney U Testi; Ortanca (Q1-Q3)

Grade 2 Tümörlerde Progresyon Durumuna Göre Biyobelirteç Düzeyleri



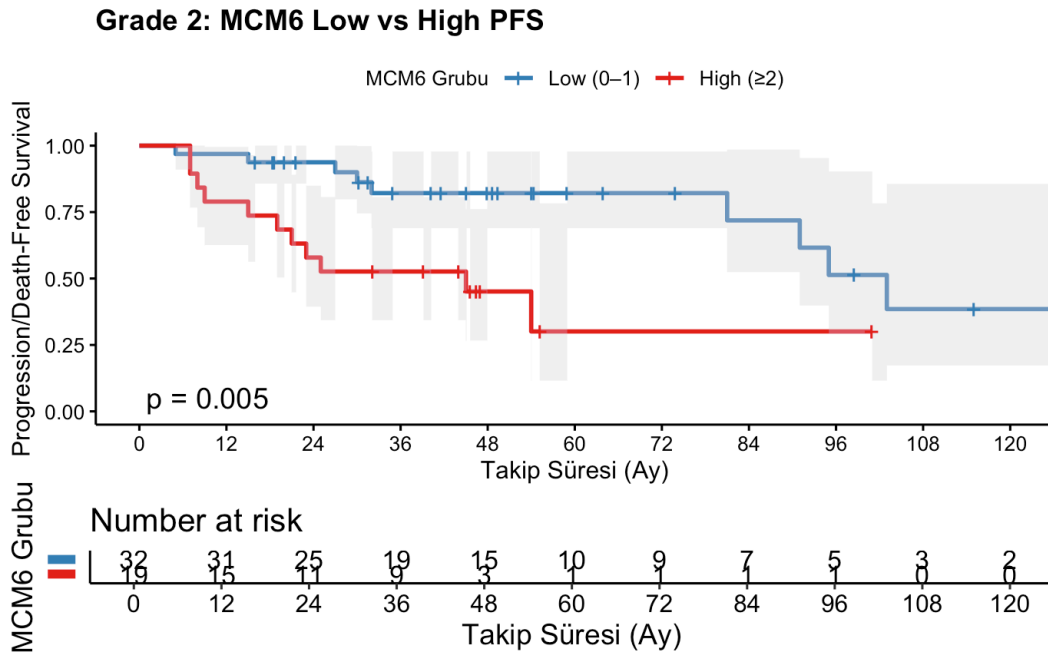
Şekil 33. Grade 2 Tümörlerde Progresyon Durumuna Göre Biyobelirteç Düzeyleri

Grade 2 grubunda, MCM6 skorunun progresyon ön görmede ayırt ediciliği anlamlı bulunmamıştır (AUC = 0,647; $p = 0,077$). Bu nedenle eşik değer ve tanısal ölçütler hesaplanmamıştır.

Ancak progrese olan ve olmayan tümörler arasındaki Mann Whitney U testi sonucundaki değerlere göre +2 ve üstü değerler yüksek risk olarak tanımlanarak PFS analizi gerçekleştirilmiş ve iki grup arasında progresyonsuz sağ kalım farkı saptanmıştır. ($p = 0,005$) (Tablo 28) (Şekil 34)

Tablo 28. Grade 2 Tümörlerde MCM6 Risk Gruplarına Göre PFS Analiz Sonuçları

	Ortalama Sağkalım süresi	p ^x	5 yıllık PFS	10 yıllık PFS
MCM-6 Skoru				
Düşük	54,7 ± 37,1	0,005	67,28%	38,26%
Yüksek	33,8 ± 23,3		30,24%	14,20%



Şekil 34. Grade 2 Tümörlerde MCM6 Risk Gruplarına göre PFS Analizi

Tablo 29. Grade 2 İçerisinde Progresyonsuz Sağ Kalıma Etki Eden Bağımsız Faktörlerin Cox Regresyon Analizi ile İncelenmesi

	Univariate	
	HR (%95 CI)	p
Tanı Yaşı	0,972 (0,933 - 1,013)	0,174
Cinsiyet		
Kadın	Referans	
Erkek	3,165 (1,27 - 7,884)	0,013
ECOG Skoru		
0	Referans	
1	1,061 (0,411 - 2,736)	0,903
2	0,468 (0,123 - 1,78)	0,265
Cerrahi tipi		
Subtotal Eksizyon (STR)	Referans	
GrosTotal Eksizyon (GTR)	0,77 (0,204 - 2,911)	0,700
Adj RT durumu		
Yok	Referans	
Var	0,766 (0,261 - 2,251)	0,628
Kemik İnvazyonu		
Yok	Referans	
Var	3,348 (0,336 - 33,362)	0,303
ADC Entropi Değeri	0,504 (0,007 - 36,283)	0,754
ki67 İndeksi	1,071 (1,001 - 1,145)	0,046
MCM6 Skoru	2,813 (1,473 - 5,373)	0,002
Rb1 S780 H Skoru	0,994 (0,986 - 1,002)	0,131
HR (%95 CI): Hazard Ratio (%95 Güven Aralığı)		

Grade 2 meningiom hastalarında yapılan univaryant Cox regresyon analizine göre, sağkalım üzerine anlamlı etki eden çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Erkek hastalarda kadınlara kıyasla sağkalım açısından anlamlı düzeyde artmış risk saptanmıştır (HR: 3,165; %95 CI: 1,27–7,884; p = 0,013). (Tablo 29)

Buna karşılık, tanı yaşı, ECOG performans skoru, cerrahi tipi ve adjuvan RT uygulaması gibi klinik değişkenler sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir ($p > 0,05$)

Moleküler belirteçler açısından değerlendirildiğinde, Ki-67 proliferasyon indeksi yüksekliğinin progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı olumsuz etkisi bulunmuştur (HR: 1,071; %95 CI: 1,001–1,145; $p = 0,046$).

Benzer şekilde, MCM6 ekspresyonu da anlamlı düzeyde artmış progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur (HR: 2,813; %95 CI: 1,475–5,373; $p = 0,002$).

ADC entropi değeri, Rb1 S780 H-Skoru ve diğer parametreler sağkalım üzerine anlamlı etki göstermemiştir.

Progresyon açısından yapılan binary logistic regresyon modelinde; yaş,cinsiyet,ECOG performans durumu ve adjuvan RT confounding değişkenler olarak modele dahil edilip MCM6 skoru ve ki67 proliferasyon indekslerine bağımsız değişken olarak bakılmıştır. Erkek cinsiyet artmış progresyon riskiyle ilişkili bulunurken (OR: 3.688, 95% CI: 0.882-15.412), MCM6 skoru progresyon risk artışı yönünde anlamlı olmaya yakın sınırdaki bir eğilim göstermiştir. (OR:4.309, %95 CI: 0.973-19.080, $p=0,054$) ki-67 skoru progresyon riski için anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,435$)

4.8 Metakron Meningiom Gelişimi

İzlem sırasında,tüm kohortta %10.3 (n=18) hastada metakron meningiom saptanmıştır.

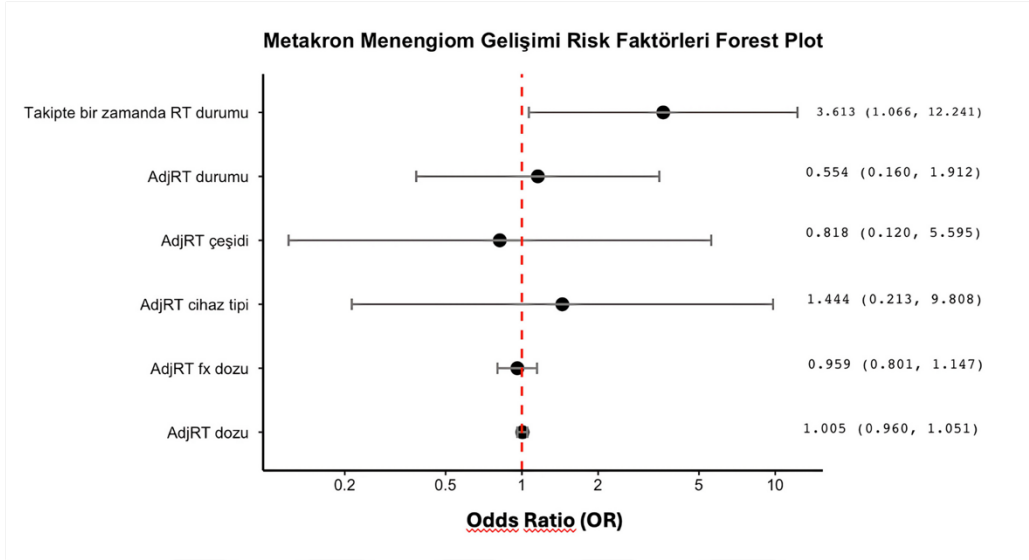
Lojistik regresyon analizinde, önceki RT öyküsü, yeni meningiom gelişimi açısından bağımsız ve anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (OR = 3,61; p = 0.039). (Tablo 30)

Cyberknife ile f-SRS uygulanan hastalarda yeni meningiom gelişimi izlenmemiştir; ancak adjuvan RT tekniği, cihaz tipi veya RT dozu takipte yeni meningiom gelişimiyle ilişkili bulunmamıştır. (p > 0,05) (Şekil 35)

Tablo 30.Takipte Yeni Meningiom Riskine Etki Eden Bağımsız Faktörlerin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

	Takipte yeni menengiom		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Takipte herhangi bir zamanda RT durumu						
Yok	80 (94,1)	5 (5,9)	Referans		Referans	
Var	73 (84,9)	13 (15,1)	2,849 (0,968 - 8,383)	0,057	3,613 (1,066 - 12,241)	0,039
Adj RT durumu						
Yok	111 (90,2)	12 (9,8)	Referans		Referans	
Var	40 (88,9)	5 (11,1)	1,156 (0,383 - 3,488)	0,797	0,554 (0,160 - 1,912)	0,350
Adj RT çeşidi						
Konvansiyonel	12 (85,7)	2 (14,3)	Referans		Referans	
SRS	22 (88)	3 (12)	0,818 (0,120 - 5,595)	0,838	-	-
f-SRS	6 (100)	0 (0)	-	-	-	-
Adj RT cihaz tipi						
Gammaknife	26 (89,7)	3 (10,3)	Referans		Referans	
LINAC	12 (85,7)	2 (14,3)	1,444 (0,213 - 9,808)	0,707	-	-
Cyberknife	2 (100)	0 (0)	-	-	-	-
Adj RT fx dozu	9,07 ± 5,10	7,96 ± 5,53	0,959 (0,801 - 1,147)	0,644	-	-
Adj RT dozu	27,55 ± 20,17	29,48 ± 24,08	1,005 (0,960 - 1,051)	0,840	-	-

OR (%95 CI): Odds ratio (%95 güven aralığı)



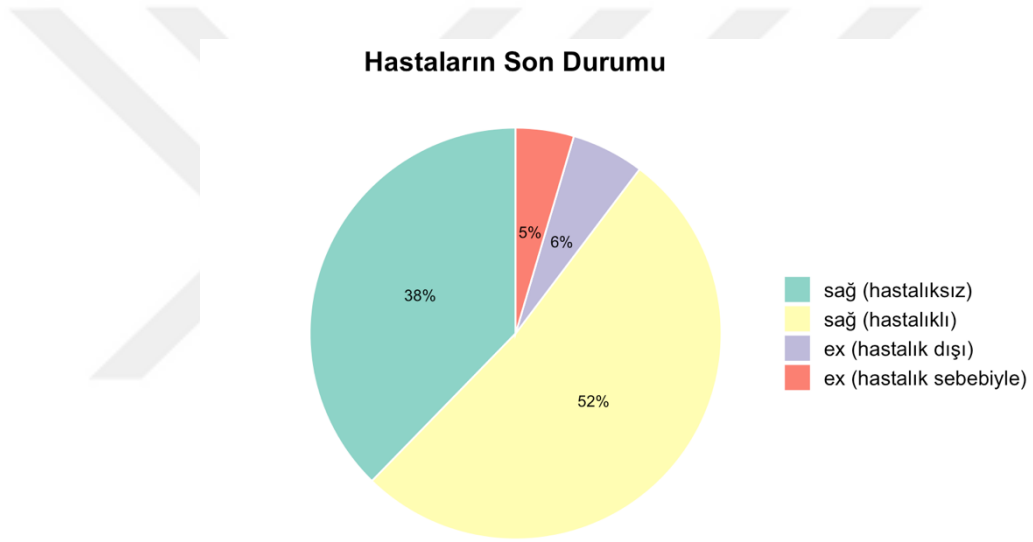
Şekil 35. Takipte Menenjiom Gelişimi için Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

4.9 Upgrade olan Tümörlerin Özellikleri

Progresyon tespit edilen Grade 1 grubunda %14,8 (n=8) olguda sonraki progresyonlarda histopatolojik olarak derece yükselmesi (*upgrade*) tespit edilmiştir. Bu olgular, derecesi aynı kalan olgularla karşılaştırıldığında, yalnızca TRAF7 skorlarının anlamlı şekilde daha düşük olduğu izlenmiştir ($p = 0,012$). Diğer biyobelirteçler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.10 Hastaların Son Durumu

İzlem sonunda, hastaların %37,7'si (n=66) sağ ve hastalıksız iken %52'si (n=91) hastalıklı ve sağ olarak kaydedilmiştir. Hastalığa bağlı eksitus olan hasta oranı %4.6 (n=8) iken hastalık dışı sebeplerle hayatını kaybedenler ise tüm hastaların %5,7 (n=10)'si olarak raporlanmıştır. (Şekil 36)



Şekil 36. İzlem Süresi Sonunda Hasta Durumu Dağılımını Gösteren Pie-Chart

5 TARTIŞMA

5.1 Giriş

Günümüzde radyasyon onkologları tarafından meningiom hastalarında adjuvan RT'ye dair cevabı merak edilen bazı sorular mevcuttur; bunların başlıcaları optimal hedef delinasyonu, doz ve fraksiyon seçimi, tedavi marjı ve yanıt değerlendirmeye ilgilidir. Ancak en önemli soru, RT'den fayda görebilecek hasta grubunun doğru ve güvenilir bir şekilde belirlemenin mümkün olup olmadığıdır. Riske dayalı kişiselleştirilmiş adjuvan tedavi kararları meningiomlar için aktif araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Bu konuda kullanıma yeni giren biyobelirteçler yardımcı olabilir.

Meningiom yönetiminde RT, önemli aktörlerden biridir; ancak RT'nin katkısıyla ilgili cevaplanması beklenen sorular olsa da şu an klinik araştırmalar içinde meningiom anahtar kelimesiyle tespit edilen, yürüyen 288 çalışmadan sadece 10 tanesi RT ile ilgilidir ve bunlardan ancak 4 tanesi adjuvan RT'ye dair cevabı merak edilen soruları araştırmaktadır. Bu çalışma, klinik hasta yönetiminde eksikliği tespit edilen bu alanda, literatüre yeni bilgiler kazandırmak amacıyla tasarlanmıştır.

Meningiomlarda güncel tedavi yaklaşımı, tümör davranışını ön görmede sadece histolojik değerlendirmeye dayalı standart yaklaşımın yetersizliğini ortaya koyan ve yerleşik paradigmaya meydan okuyan giderek artan sayıda çalışmayla hızla değişmektedir.

DSÖ Derecelendirme sistemleri 2016 ve 2021 güncellemelerinde, histopatolojik tanı sürecine; alt tipleri netleştirme, Grade 2 kriterlerine beyin parankim invazyonunu ekleme ve moleküler özellikleri entegre etme yoluyla bir iyileştirme sunmuş olsa da aynı dereceye sahip tümörler içindeki davranış çeşitliliğini açıklamada hala yetersiz kalmaktadır.

Çalışmamızın kohortu oluşturulurken biyolojik çeşitliliğin en çok olduğu Grade 1 meningiomlara ağırlık verilmiş ve bu grup içinde histolojik olarak benign görünen ama klinik olarak agresif seyir gösteren “Grade 1.5 Meningiom” grubunun özellikleri yeni patolojik ve görüntüleme biyobelirteçleri vasıtasıyla tanımlanmaya çalışılmıştır.

Şu ana kadar meningiomlarda agresif klinik seyri ön gören moleküler profillemeye yöntemleri, sitogenetik kromozom analizleri ve genomik metilasyon yöntemleri kullanılarak yapılmaktadır. Ancak bu ileri tekniklerin ulaşılabilirliğinin kısıtlı, zaman alıcı ve maliyet olarak pahalı olduğu bilinmektedir. Günümüzde, özellikle kaynaklara ulaşımı kısıtlı olan orta ve düşük gelirli ülkelerde, bu risk profillemesini başarılı bir şekilde yapacak ekonomik, hızlı ve kolay kullanıma sahip yöntemlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, nöro-onkolojide gliom ve ependimomlarda hali hazırda uygulanan, eski grade ağırlıklı sınıflamadan tümör biyolojisini merkez alan yeni sınıflandırmaya geçişi meningioma için de mümkün kılacak yeni biyobelirteçler tespit etmiştir. Araştırmamız, meningiomlarda sadece prognostik biyobelirteçleri tanımlamak için tasarlanmamış aynı zamanda klinik karar verme sürecine etki ederek tedavi arttırımı (intensifikasyonu) veya azaltımı (de-

intensifikasyonu) uygulanabilecek hastaları seçmeye yardımcı olmak üzere dizayn edilmiştir.

5.2 Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Pre-operatif radyolojik değerlendirmeler, uzun zamandır meningiomlarda risk gruplarını belirlemek için kullanılmışsa da tümör boyutu, kontrast tutulum paterni (135) ve dural kuyruk varlığı (136) gibi konvansiyonel MRI görüntülemeleriyle elde edilen verilerin sınırlı prognostik katkıya sahip olduğu literatürde farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Çalışmamızda, tümör boyutunun, ödem hacminin ve kontrast paterninin progresyon riskiyle ilişkili bulunmaması, konvansiyonel MRI bulgularının bu bağlamda yetersiz kaldığı görüşünü desteklemektedir.

Literatürde, preoperatif MRI değerlendirilmesinde tespit edilen artmış ödem hacminin rekürrens riskini artırıp arttırmadığı tartışmalıdır. Ödem indeksi ise ödem hacminden farklı olarak tümör yükünü de hesaba kattığı ve parankimal reaktiviteye dair bilgi verdiği için daha değerli bir görüntüleme belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Ödem İndeksi (EI), 1-2 arası olan değerler ılımlı ödeme işaret ederken, EI >2 değerler, tümör boyutuyla orantısız ciddi ödeme delalet eder ki bu belirgin oranda artmış / bozulmuş vasküler geçirgenliği gösterir. Çalışmamızda ödem parametrelerinden sadece ödem indeksi grade'ler arası ayırımı anlamlı bulunmuş ama aynı grade içinde rekürrensi ön görememiştir. Bu bağlam özelinde anlamlı çıkmamasında, tümörler arası alt tip farklılıkları veya tedavi öncesinde başlanan steroidler etkili olabilir.

Ancak yeni görüntüleme biyobelirteçlerinden, birinci kademe bir radyomik parametre olan ADC entropi belirteci, Grade 1 meningiomlar içinde progresyonu ön görmede diğer tüm geleneksel görüntüleme ve histolojik parametreleri geride bırakan bir performans göstermiştir. Yüksek ADC entropi değerleri, tümör içinde düzensiz ve heterojen doku yapısını yansıtır. Bu durum, agresif tümör davranışı, artmış proliferasyon, nekroz odaklarının varlığı ve hipoksi alanları ile ilişkilendirilmiştir. (75)

ADC entropisi için ROC analizinde AUC: 0,912 (%95 CI: 0,826–0,998) olarak saptanmış, %100 sensitivite ve %71,88 özgüllük ile belirlenen eşik değeri $\geq 1,51$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$) Bu özellikleri ile diğer histolojik, konvansiyonel ve radyomik parametreler benign özellik gösterse bile progresyon için riskli hastaları tespit etmek için ümit vadetmektedir.

Literatürde daha önceki çalışmalarda nüks riski açısından entropi, skewness ve kurtosis parametreleri aday biyobelirteç olarak önerilmişse de çalışmamızda, entropi, tümörün içindeki mikroyapısal bozulmayı göstermesi sebebiyle bu gruptaki en değerli görüntüleme biyobelirteci olarak öne çıkmaktadır (77).

Daha önce gliomlarda yüzey analizleri ile rekürrens riskini araştıran çalışmalar olsa da meningiomlarda bu konuyu inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamız, ADC haritalandırmaya dayanan yüzey analizlerinin kontrast ağırlıklı görüntülemeyi baz alan yüzey analizlerine göre daha başarılı olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Ayrıca ADC entropi değerinin, Rb1-S780 skoruyla zayıf ama anlamlı bir korelasyonu bulunması proliferatif süreçlerin intratümöral heterojenite üzerindeki etkisini göstermektedir.

Ancak ADC Entropi, MRI protokol homojenizasyonu sebebiyle radyomik analizler için tüm kohortun sadece %34,2'sinde gerçekleştirilmiştir. ADC Entropinin bu başarılı performansına rağmen istatistiksel analizlerde eksik veri bias'ı yaratmamak amacıyla bu parametre ROC, sağkalım ve regresyon analizlerinde çoklu modellere dahil edilmemiştir. Ancak prospektif çalışmalar için en güçlü biyobelirteç adaylarından biri olarak düşünülebilir.

Grade 2 tümörlerde MRI'da kemik invazyonu, geleneksel nüks ön görme modellerinde, kendisine daha az yer bulsa da çalışmamızda progresyon için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir ($p=0,017$). Progresyon gösteren Grade 2 tümörlerin yaklaşık %50'sinde MRI'da preoperatif kemik invazyonu bulgusu mevcutken bu oran, progresyon göstermeyen Grade 2 tümörlerde %5,3'tür.

Bu bulgu, beyin parankim invazyonunun WHO sınıflamasına entegre edilmesi ve bazı Grade 1 tümörleri upgrade yaparak Grade 2 sınıfına ilerletmesi gibi ileride Grade 2 tümörler açısından bir upgrade belirteci olma potansiyeli taşımaktadır. Bu özellik, Grade 2 tümörlerde adjuvan tedavi kararının lehine prognostik bir faktör; veyahut izlemde görüntüleme takibinin daha kısa intervallerle yapılması için dikkate alınacak bir kriter olabilir.

Çalışmamızda MRI’da beyin invazyon varlığı Grade 1 ve Grade 2 tümörlerde progresyonsuz sağ kalıma etki eden bir faktör olarak bulunmamıştır. Literatürde beyin invazyonunun meningiomlarda progresyonsuz sağ kalım etkisi farklı çalışmalarla da ortaya konduğu üzere tartışmalıdır (137). Bu sebeple, WHO Gradeleme sistemi sonrasında SSS tümörleri için uluslararası bir uzman konsorsiyumu olan c-IMPACT NOW, 8. Edisyonun öneri kısmında BIOB tanısı (Brain invasive but otherwise morphologicall benign) mevcut olan meningiomlarda moleküler data olmadan gradelemenin yapılmaması gerektiği vurgulamıştır (138).

5.3 Cerrahi Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, Simpson Derecelendirme sisteminin farklı histolojik grade’ler için klinik sonuçları öngörmeye hala etkin rol oynadığı tespit edilmiştir. Hem Grade 1 hem de Grade 2 meningiomlar için Simpson Derece 3 ve 4 rezeksiyonlar artmış progresyon riskiyle ilişkili bulunmuştur. (Sırasıyla, $p < 0,001$ ve $p = 0,034$) Literatürde Simpson Derece 4 rezeksiyon, geniş cerrahi hasta serileriyle yapılan çalışmalarda grade’e göre değişen 2-3 kat artmış progresyon riski taşımaktadır.

Çalışmamızda Grade 2 olgularda, Simpson Grade 1 ile Grade 3 rezeksiyon uygulanan hastaların nüks oranları arasında %20’lik anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,034$) Rezeksiyon genişliği arttıkça azalan nüks oranı, güvenli maksimum cerrahi rezeksiyonun, özellikle biyolojik indolent meningiomlarda, uzun dönem kontrol sağlamada tek başına yeterli olabileceğini düşündürmektedir.

5.4 Patolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Proliferasyon indeksleri, prognostik olarak önemli olmakla birlikte şu zamana kadar DSÖ derecelendirme sistemlerinde kendilerine yer edinememiştir. Gözlemciler ve enstitüler arası değerlendirmelerdeki yüksek değişkenlik, farklı tümör gradeleri arası güvenilir sınır değerin belirlenememesi, evrensel kabul gören eşik değerlerinin olmaması bu sebepler arasında sayılabilir. Bu indekslerden Ki-67 indeksi tüm dünyada en çok çalışılan belirteç olsa da klinik karar vermede etkisi son derece sınırlıdır.

Grade 2 olgularda, moleküler belirteçler açısından Ki-67 proliferasyon indeksi yüksekliğinin progresyonsuz sağkalım üzerinde olumsuz etkisi anlamlı bulunmuştur (HR: 1,071; %95 CI: 1,001–1,145; $p = 0,046$). Benzer şekilde, MCM6 ekspresyonu da anlamlı düzeyde artmış progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur (HR: 2.813; %95 CI: 1,475–5,373; $p = 0,002$). Bu sonuçlar, her iki biyolojik belirtecin Grade 2 meningiomlarda agresif tümör davranışını öngörmeye potansiyel prognostik biyobelirteçler olabileceğini desteklemektedir.

MCM ailesi gözlemciler arası tekrarlanabilirliği yüksek ve klinik seyri yavaş olan meningiom gibi tümörlerde ki-67'den daha çok eksprese edilen bir moleküldür. Çalışmamızda Grad 2 Meningiomer için çoğu analizde MCM6 skoru dikkat çekici bir parametre olarak anlamlı bulunsa da progresyonu ön görmede ROC performansı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni incelemenin sadece şiddet bazlı yapılması ve varyansın düşük kalmasıyla açıklanabilir.

Bulgular, MCM6 indeksinin, Grad 2 meningiomlarda,prognozu öngörmede ki-67 proliferasyon indeksinden daha güçlü bir potansiyel taşıdığını düşündürmektedir. H-skoru temelli bir analiz yaklaşımı bu belirtecin gerçek performansını ortaya koyabilir.

H3k27me3 ekspresyonu, literatürde Grade 1 ve özellikle de Grade 2 için erken nüks riskiyle ilişkili bulunmuştur. Grade'e göre görülme sıklığı %4-15 arasında değişen bu biyobelirteç, çalışmamızda grade'ler arası veya grade içi karşılaştırmalarda anlamlı bulunmamıştır. Gerçek hayat verileri, farklı merkezli çalışmalarda, standardizasyonuna bağlı olarak IHK incelemesinde, ekspresyonun tam kaybının çalışmalarda raporlanan oranlardan çok daha düşük olduğunu bildirmektedir.

TERT IHK'nın TERTp mutasyonunu göstermedeki güvenilirliğini; tiroid, NSCLC, melanom ve gliomlarda inceleyen toplamda 5 ayrı çalışmada 645 hasta, 4 farklı markaya ait biyobelirteç adayları ile değerlendirilmiştir. Mutasyona uğramış TERT proteinini tespit etmede, altın standart kabul edilen NGS ile konfirmasyonu yapılan bu IHK belirteçlerinin, sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla %50-76 ve %45-68 aralığında raporlanarak tüm çalışmalarda suboptimal bir performans sergilediği görülmüştür (139, 140).

Bizim çalışmamızda da TERT IHK'nın, grade bazlı veya ADC bazlı bir korelasyonu saptanmamıştır. Bu sonuca; TERT protein ekspresyon artışının, TERTp mutasyonu olmadan da ATRx kaybı, hipoksi, artmış TERT transkripsiyonu gibi bazı genetik ve epigenetik değişikliklere bağlı gerçekleşmesi sebep olmuş olabilir.

TRAF7, HIF1 alfa ve TERT, meningiom onkonogenezinde önemli rol oynasalar da IHK ile değerlendirilmelerinin, bizim kohortumuzda tanısal veya prognostik bir önemi bulunmamıştır. Bu belirteçler özelinde seçilen antikor çeşitleri bu proteinleri ekspresyonunu göstermede ideal olmayabilir.

HIF-1 α immünohistokimyasal belirtecinin, görüntüleme biyobelirteçlerden biri olan rADC ile orta düzeyde anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($r = 0.346$, $p = 0.009$). Bu bulgu, hipoksik tümör mikroçevresinde artan HIF-1 α ekspresyonunun, görüntüleme verileri aracılığıyla saptanabilen ADC değişiklikleriyle biyolojik olarak ilişkili olabileceğini göstermektedir. Söz konusu korelasyon, immünohistokimyasal ve radyolojik biyobelirteçlerin, tümör içerisindeki benzer biyolojik süreçleri yansıtmaya potansiyeline sahip olduğunu ve birlikte değerlendirilmesinin tanısal ve prognostik doğruluğu artırabileceğini düşündürmektedir.

Grade 1 meningiomlar için, araştırılan tüm IHK belirteçleri arasında en güvenilir immunhistokimyasal belirteçler, ki-67 (ROC AUC değeri 0,662 ($p=0,003$)) ve Rb1-S780 (AUC:0.723 ($p<0,001$)) olmuştur. Literatürde hakkında en çok çalışma bulunan belirteç olan ki-67'nin prognostik önemi teyit edilmiş ve Grade 1 tümörler için %2,4 eşik değerin üstündeki tümörlerin daha kötü progresyonsuz sağ kalım gösterdiği saptanmıştır.

Ancak nüksü ön görmedeki tanısal performansı, çalışmamızda değerlendirilen bir diğer proliferasyon indeksi olan Rb1-S780'in gerisindedir. Yapılan analizlerde ki-67 indeksi, adjuvan RT kararı için prediktif bir marker özelliği taşımamaktadır.

Bu sebeple adjuvan tedavinin yoğunlaştırılması için karar vermede kullanımının sınırlı olacağı düşünülmektedir.

Grade 1 tümörlerde progresyon riski için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan ki-67 ve Rb1-S780 H skorlarıyla oluşturulan deneysel model, progresyon riskini ön görmede cerrahi rezeksiyon genişliğini temel alan standart modelden daha üstün performans göstermiştir. (AUC değeri 0.735 vs 0.613). Bu bulgu, radyasyon onkologları tarafından adjuvan RT endikasyonu konulurken cerrahi rezeksiyon genişliğinden çok moleküler profillemeye dikkat etmesi gerektiği anlamına gelebilir.

Model karşılaştırmasında kullanılan DeLong testinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması ($p=0,017$) deneysel modelin üstün olmadığı anlamında yorumlanmamalıdır. Bu, farkın örneklem büyüklüğü veya varyans kaynaklı olarak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığını göstermektedir.

5.5 Radyoterapi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Literatürde, Grade 1.5 meningiomlar, GTR yapılsa bile 10 yıl içinde ek tedavi gerektiren meningiomlar olarak tanımlanmıştır. Bu riskli grubun 10 yıllık izleminde yaklaşık %20 oranında nüks raporlanmıştır. (41)

Parada ve ark.'nın 140 olguyu içeren kohortunda, Grade 1 tümörler, proteomik profillemeye amacıyla jel elektrofez ve sıvı kütle spektrometre metotları kullanarak incelenmiştir. Bu pivotal çalışmada, serin-threonin kinom analizinde çoğu karboksil terminalinde olmak üzere 16 potansiyel fosforillenme alanı

arasında, nüks vakalarda Rb1-S780 bölgesinde kontrol grubuna göre %360 artmış fosforilasyon tespit edilmiştir.

Artmış ekspresyonun western blot ile doğrulanması sonrası TMA yöntemiyle IHK boyaması denenmiş ve aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun sonucunda Rb1-S780 Grade 1.5 Meningiomlar için yeni bir biyobelirteç adayı olarak önerilerek araştırmacılar tarafından eksternal validasyonu için tüm dünyaya çağrı yapılmıştır. Şu ana kadar bilindiği kadarıyla eksternal validasyon çalışması yayınlanmamıştır.

Rb1 geninin fonksiyonel inaktivasyonunu gösteren ve hücrel proliferasyonunun kontrol dışı kaldığına işaret eden Rb1-S780 biyobelirteci, çalışmamızda tespit edilen H skor eşik değeri 126 ve üzerinde olduğunda daha kısa progresyonsuz sağ kalımla ilişkili bulunmuştur. Bu durum, tümörün WHO grade'inden bağımsız, prognostik bir faktör olarak dikkate alınması anlamına gelebilir. Ayrıca bu grubun PFS bakımından Grade 1 tümörlerden daha kötü seyrettiği ve Grade 2 tümörlerle aralarında progresyonsuz sağ kalım açısından bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Daha önce Grade 1.5 Meningiomların daha kısa progresyonsuz sağ kalıma sahip olduğu raporlansa da Grade 2 ile benzer sağkalıma sahip oldukları ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir.

Güncel tedavi rehberlerinde, GTR rezeksiyon uygulanan Grade 1 meningiomlarda, 10 yılda %3-10 arasında değişen rekürrens riski göz önüne alındığında genellikle adjuvan RT yerine gözlem önerilmektedir. STR uygulanmış Grade 1 meningiomlarda adjuvan tedavi endikasyonu, radyasyon onkologları için çok daha belirsizdir. Bu tümörlerde 10 yılda yaklaşık %60 progresyon riski

mevcutken RT'ye bağı toksisite riski de göz ardı edilmemeli ve karar verme aşamasında ek olumsuz prognostik özelliklere bakılmalıdır. Bu karar aşamasında yeni biyobelirteçlerden yararlanılabilir.

Rb1-S780 IHK H-skoru için eşik değeri olarak belirlenen 126 değeri, bilindiği kadarıyla literatürde bu konuda tespit edilen ilk eşik değerdir. Belirlenen bu eşik değerin üstünde skora sahip yüksek risk hastaların adjuvan RT'den, aynı gruptaki RT uygulanmayan olgulara göre belirgin fayda gördüğü gözlenmiştir. (PFS 50.1 vs 98.4 ay, $p=0,004$) Literatürde ilk kez Rb1-S780 biyobelirteci risk stratifikasyonuna göre adjuvan RT katkısı incelenmiş ve sonuçlar adjuvan tedavi kararını vermede bu biyobelirtecin önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Kaplan-Meier eğrilerinde adjuvan RT'ye bağı progresyonsuz sağ kalım avantajının 50. Aydan sonra belirginleşmesi meningiomların yavaş seyirli proliferatif doğasıyla açıklanabilir.

Rb1-S780 belirteci ve RT uygulaması arasında dikkat çeken bir başka bulgu ise Cox Regresyon analizinde RT'nin, Grade 1 olgularda progresyon riskini %72 oranında azalttığı gösterilmişken (HR: 0.277; $p=0,046$) bu biyobelirtece göre düşük riskli grupta (H-skor < 126) adjuvan RT'nin bir katkısının olmaması; hatta uygulanan adjuvan RT'nin detrimental etki gösterip PFS'yi kısaltabileceğidir. (HR: 16.27; $p=0,011$)

Bu sonuç kısmen, retrospektif çalışmanın olası seçim bias'larıyla ilgili olabileceği gibi Rb1 yolağının radyasyonla etkileşimiyle de ilgili olabilir. Rb1 proteini, hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçişinde kritik bir tümör süpresör olarak görev yapmaktadır. Rb1'in Serin 780 bölgesindeki fosforilasyonu (Rb1-

S780) bu proteini inaktive ederek E2F transkripsiyon faktörünü serbest bırakır ve hücrel proliferasyonu artırır.

Özellikle Grade 1 meningiomlarda, yüksek Rb1-S780 ekspresyonunun agresif klinik seyirle ve artmış rekürrens riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Moleküler düzeyde, fosforillenmiş yüksek Rb1-S780 düzeyi, CDK4/6 kompleks aktivitesinin yüksek olduğuna işaret eder. Bu durum, hücre siklusunun hızlı ilerlemesini ve artmış proliferasyon potansiyelini göstermektedir. Adjuvan RT'nin, yüksek riskli Rb1-S780 ekspresyonu gösteren meningiomlarda yüksek etkinlik göstermesinin muhtemel nedeni, RT duyarlılığını arttıran hızlı hücre siklusu döngüsü ve azalmış DNA tamir zamanı olabilir. Buna karşılık, düşük Rb1-S780 ekspresyonuna sahip meningiomlarda hücre siklusunun yavaş döngüsü ve muhtemel artmış DNA tamir potansiyeli, RT direnci gelişimine sebep olmuş olabilir (41).

Aynı kohortta diğer biyobelirteçler için çok değişkenli cox regresyon modellerinde adj RT'ye dair böyle bir fark tespit edilememesi üzerine yapılan ek analizde, yüksek ve düşük risk H Skorlarının dengeli (sırasıyla %48,7 vs %51,3) dağılımında olması, genel analizdeki yararlı etkinin sadece yüksek ekspresyonlu birey baskınlığından kaynaklanmadığını göstermektedir. Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Adjuvan RT karıştırıcı faktör olarak eklendiğinde Rb1-S780 H skorun bağımsız faktör olarak OR'sunun düşmesi, ancak ki-67 indeksinde bu durumun gözlemlenmesi biyobelirtecine RT ile etkileştiğini indirekt olarak düşündürmektedir. Yapılan ek analizde adjuvan radyoterapi ve Rb1S780 H-skorunun farklı senaryolarda farklı etkileşim gösterdiğini desteklemektedir.

(HRinteraction: 0.054; p=0,002) AFT modeli ile yapılan ileri analiz, Grade 1 meningiomlarda adjuvan RT'nin çift yönlü bir etkiye sahip olduğunu göstermiş (TR=0.525, %95 CI: 0,256- 0,789) etkileşim terimi de anlamlı bulunmuştur. Yapılan testlerin tümü RT'nin etkisinin risk stratifikasyonuna göre değiştiğini desteklemektedir.

Bu bulgu, RT'nin serin-treonin kinaz ve fosforilasyon / defosforilasyon yollarına etkisiyle ilgili yeni ve ciddi sorular doğurmaktadır ve çift yönlü etkinin prospektif çalışmalarla teyit edilmesi gerekir. RT, gerçekten de bu grup tümörlerde tümör – immun sistem dengesini bozup genomik instabiliteyi artırıyor ve klonal evrimi hızlandırıyor olabilir. Literatürde daha önce RT'nin malign transformasyona yol açtığı tümör tipleri bildirilmiştir. Teyit edildiği takdirde, bu bulgu Rb1 fosforilasyon düzeyinin yalnızca prognostik değil, aynı zamanda RT etkinliğini ön görmede prediktif bir biyobelirteç olabileceğini ve seçili gruplarda fazla tedavi uygulamasının (overtreatment) zararlı olabileceğini ortaya koyan ilk çalışma olacaktır.

GTR uygulanan Grade 2 meningiomlarda, adjuvan RT gerekliliği hakkında bir görüş birliği bulunmamaktadır. Retrospektif çalışmalar, bu grupta 10 yılda yaklaşık %50 oranında lokal rekürrens raporlamıştır (141) . Prospektif ama non-randomize çalışmalar olan RTOG 0539 ve EORTC 22042-26042 ise GTR sonrası progresyonsuz sağ kalım açısından RT katkısı bildirmiş olsa da bu çalışmaların hiçbirisi Adj RT, gözlem ve salvage RT' kollarını karşılaştırmak için tasarlanmamıştır.

3 ayrı meta-analizde, Grade 2 ve GTR uygulanan hastalarda adjuvan RT'nin, genel sağkalımı değiştirmeden PFS katkısı sağladığı ve 5 yılda lokal rekürrens açısından anlamlı bir iyileşme sunduğu raporlanmıştır (142). (%18.2 vs %24.7, $p=0,009$). Çalışmamızda Simpson Grade 1 rezeksiyon uygulanan Grade 2 olgularda, Simpson Grade 3 rezeksiyon uygulanan hastalara kıyasla nüks oranı anlamlı şekilde daha düşüktür ($p=0,034$). Bu GTR yapılan grubun içinde dahi cerrahi rezeksiyon genişliğinin önemini ve adjuvan tedaviden fayda görebilecek alt grupların olabileceğini düşündürmektedir.

Analizimizde ayrıca Grade 1 meningiom hastalarında ilk nüks sonrası uygulanan farklı tedavi yaklaşımlarının (cerrahi, salvage RT, cerrahi + RT), ikinci nüks gelişimine kadar geçen süre üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (log-rank $p >0,05$). Cerrahi + RT grubunda progresyona kadar daha uzun süreler gözlenirse de bu fark istatistiksel anlamlı değildir, ancak bazı gruplarda 10'dan az hasta sayısı olması sebebiyle bu sonuç genelleştirilemez ve dikkatle yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda ayrıca çok değişkenli regresyon analizleriyle izlem süresince herhangi bir dönemde RT uygulanan hastalarda ,uygulanmayan hastalara kıyasla 3,61 kat artmış yeni meningiom riski tespit edilmiştir ($p=0,039$) Bu bulgu, literatürde kranial ışınlamalar sonrası uzun takipli çalışmalardan elde edilen RT'nin ikincil kanser riskini arttırdığı bilgisiyle uyumludur ve özellikle genç ve genetik olarak yatkın hasta gruplarında, RT gerekmeyecek hastaları seçerek onları ikincil kanser riskinden koruyacak biyobelirteçlerin tanımlanmasının önemini vurgulamaktadır.

Meningiom gelişim riskinde kullanılan RT teknik veya platformunun anlamlı bir etkisinin olmaması radyoterapiye bağlı ikincil tümör gelişimin deterministik bir etkiden ziyade stokastik bir etki olması hipotezini güçlendirmektedir.

5.6 Çalışmanın Genel Değerlendirmesi

Bu çalışma, immünohistokimyasal biyobelirteçler ve radyomik parametrelerin konvansiyonel değerlendirmeye entegrasyonu sonucunda, klasik sınıflama sistemlerine kıyasla prognostik değeri daha yüksek bir risk modeli tanımlamıştır.

Dünyada moleküler ve radyomik profillemelerin pahalı olmasına yönelik eleştiriler mevcuttur. Ancak yeni profilleme sistemleri için ayrılacak bütçenin, bu hastalara gereksiz yere uygulanacak RT / sistemik tedavi uygulamaları için ayrılacak bütçeden daha az olacağı tartışılmaktadır. Yeni risk profilleme yöntemlerinin de-eskalasyon tedavilere imkân tanınmasıyla tedaviye bağlı toksisite yönetimi için ayrılması gereken bütçe azaltılabilir. Bu, doğru risk profillemesinin çok daha uygun (cost-effective) bir hasta yönetim modeli olduğunu düşündürmektedir.

Elde edilen veriler, IHK ve radyomik bulguların rutin klinik uygulamalara entegre edilebileceğine ilişkin pratik bir temel sunmaktadır. Sonuçlarımız biyobelirteç temelli prospektif klinik çalışmalara öncülük edebilecek niteliktedir. Bu sonuçların çok merkezli prospektif çalışmalarla doğrulanması, meningiom hastalarında hem klinik sonuçların iyileştirilmesine hem de gereksiz tedavi uygulamalarının azaltılmasına katkı sunarak güncel tedavi standartlarında anlamlı bir iyileşme sağlayabilir.

Sonuç olarak bu çalışma, meningiom yönetiminde yalnızca histolojik grade'e dayalı klasik yaklaşımın yetersiz kaldığını ortaya koymakta ve bunun yerine tümörün biyolojik davranışını ön plana alan, kişiselleştirilmiş ve çok parametrelili bir modelin benimsenmesi gerektiğini desteklemektedir.

5.7 Çalışmanın Literatüre Katkıları

Klinik, görüntüleme ve histopatolojik biyobelirteç verileri kullanılarak 175 hastalık bir kohortta yürütülen çalışmamız, 2 yeni immunhistokimyasal belirteç ve 1 yeni görüntüleme biyobelirteciyle meningiomlarda adjuvan RT kararına yn verebilecek ve özellikle Grade 1 meningiomlar için progresyon riskini n görebilecek; gtl, dünyanın çoğu bölgesinde uygulanabilir, kolay ve ekonomik bir yöntem sunmaktadır.

Çalışmamızın gtl yanlarından biri, a priori g analizine dayalı yeterli hasta sayısına sahip olmasıdır. Başlangıçta ngrlen orta düzey etki büyüklüğü ($d=0.5-0.6$) yerine Rb1-S780 ekspresyonunun prognostik değeri için büyük etki büyüklüğü ($d=0.82$) saptanmıştır. Bu durum biyobelirtecini klinik uygulamadaki potansiyel değerini güçlendirmektedir ve gelecek prospektif çalışmalar için gtl bir temel oluşturmaktadır.

Literatürde, tümör grade'i ile kantitatif olmayan görüntüleme ve patoloji verilerinin ilişkisini inceleyen çalışmalar olsa da tümör grade'i ile moleküler profiller ve kantitatif görüntüleme belirteçlerinin ilişkisini inceleyen çalışmalar henüz çok yeni ve sayıca azdır.

Tespit edilen biyobelirteçler, özellikle maliyet ve cihazlara erişim kısıtlılığı sebebiyle metilasyon profillemenin yapılamadığı durumlarda, hasta bazlı tedavi yaklaşımlarına yön verecek güçlü bir alternatif sunmaktadır.

Bu çalışma, meningiom yönetiminde hem görüntüleme hem de immünohistokimyasal belirteçler açısından ilk kez literatüre kazandırılan ve/veya önceden önerilmiş parametrelerin klinik validasyonunu sağlayan özgün bulgular içermektedir.

ADC entropisi, önceki çalışmalarda aday biyobelirteç olarak tanımlanmış olmakla birlikte, ilk kez bu çalışmada Grade 1 meningiomlar içinde progresyonu öngörmede konvansiyonel ve histolojik tüm göstergeleri geride bırakan yüksek bir prediktif güce sahip olduğu bulunmuştur. Bu, parametrenin yüksek riskli hastaların belirlenmesinde prospektif klinik kullanımı için güçlü bir dayanak sunmaktadır.

Ayrıca, Rb1-S780 fosforilasyonuna dayalı H-skoru temelli risk grupları için eşik değer olarak tanımlanan 126 değeri, literatürde ilk kez bu çalışmada belirlenmiş ve Grade 1.5 meningiomlar için bağımsız bir prognostik gösterge olarak öne sürülmüştür. Çalışmamızda tespit edilen eşik değerle adjuvan RT'nin yalnızca yüksek Rb1-S780 ekspresyonu olan Grad 1 hastalarda belirgin PFS avantajı sağlaması, bir biyobelirtecini meningiomlarda adjuvan RT endikasyonu için kullanılabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Ayrıca, düşük riskli Rb1-S780 alt grubunda adjuvan RT'nin PFS üzerindeki potansiyel zararlı etkisinin gösterilmiş olması, literatürde RT'nin biyobelirteç temelli olumsuz etkilerini gösteren öncü verilerden biri olma özelliği taşımaktadır.

Tüm bu yönleriyle çalışmamız gerek ADC entropi gerekse de Rb1-S780 fosforilasyon biyobelirteci açısından literatürde orijinal makalelere validasyon sağlayan ilk çalışmadır.

5.8 Kısıtlılıklar ve Gelecek Hedefleri

Çalışmamız, geniş klinik verilerin yanı sıra kapsamlı biyobelirteç kullanımı, radyomik parametrelerin entegre edilmesi ve sağkalım analizleri için genel olarak yeterli hasta ve olay sayısı içermesiyle güçlü niteliklere sahip olsa da bulguların yorumlanması, genelleştirilmesi ve gelecekteki çalışmalara yön gösterebilmesi için bazı kısıtlılıkları mevcuttur.

Çalışmanın tek merkezli retrospektif bir tasarımı olması; yeterli takip süresi ve kohort oluşturma aşamasına dair detaylı belgelendirmeye rağmen, doğası gereği olası hasta seçimi ve tedavi biasları taşımaktadır. RT'nin moleküler biyobelirteç temelli alt gruplardaki progresyonsuz sağ-kalım katkısının prospektif ve önceden risk gruplarına stratiye edilmiş randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Ayrıca ADC entropi gibi radyomik parametrelerin farklı programlar aracılığıyla data ekstraksiyon ve standartizasyon aşamaları literatürde farklı çalışmalarda metodolojik olarak farklı yaklaşımlara sahiptir. Yüzey analiz biyobelirteçleri segmentasyon metodlarına göre değişkenlik gösterebilir. ADC entropi

parametresinin rutin görüntüleme protokollerine dahil edilmeden önce çok merkezli çalışmalarla eksternal validasyonunun yapılması ve sürecin standardizasyonu için Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI) önerilerine uyularak prospektif çalışmaların şeffaf bir şekilde yürütülmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, immünohistokimyasal boyama analizleri, doku mikroarrayi (Tissue Microarray, TMA) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. TMA tekniği, çok sayıda örneğin aynı anda, tek bir lam üzerinde, standardize koşullar altında analiz edilmesine olanak tanıyarak hem teknik tekrarlanabilirliği artırmakta hem de boyama varyasyonunu azaltarak metodolojik homojenlik sağlamaktadır. Genellikle, çok sayıda örneğin eşzamanlı ve ekonomik olarak değerlendirilmesine imkân tanınması sebebiyle özellikle geniş serili retrospektif çalışmalarda tercih edilmektedir.

Bununla birlikte, TMA yöntemi tümör dokusunun yalnızca sınırlı bir alanını temsil ettiğinden, özellikle heterojen immün ekspresyon gösteren tümörlerde biyolojik çeşitliliği tam olarak yansıtamayabilir. Örnekler genellikle 2–4 mm çapında silindirik doku silindirlerinden oluştuğu için, tümörün tamamında gözlemlenebilecek bölgesel farklılıklar (örneğin çekirdek, perifer, nekrotik alanlar veya stromal komponentler arası ekspresyon değişiklikleri) bu küçük temsili alanda yer almayabilir. Bu durum, elde edilen IHK sonuçlarının tüm tümör kitlesine genellenebilirliğini sınırlayabilir.

Ayrıca alışmamızda hasta bazı yaşam kalitesi ölçekleri, nörokognitif değerlendirme ve RT toksisitelerinin raporlanmaması RT'ye bağlı uzun dönem morbiditelerin değerlendirilmesini engellemiştir.



6 SONUÇ

1) Grade 1 meningiomlarda, bağımsız progresyon risk faktörleri; erkek cinsiyet, radyolojik invazyon varlığı, ADC entropisi, Ki-67 indeksi ve Rb1-S780 H-skoru olarak bulunmuştur. Çok değişkenli Cox regresyon analizine göre; erkek cinsiyet (HR: 2,135; $p = 0,009$), görüntüleme ile saptanan beyin invazyonu (HR: 3,534; $p = 0,005$), yüksek ADC entropisi (HR: 8,651; $p < 0,001$), artmış Ki-67 (birim başına HR: 1,065; $p = 0,001$) ve artmış Rb1-S780 H-skoru (birim başına HR: 1,009; $p = 0,002$), daha kısa progresyonsuz sağkalım (PFS) ile anlamlı şekilde ilişkilidir.

2) Grade 1 meningiomlarda ADC entropisi, progresyon gelişen olgularda anlamlı şekilde yüksektir. Ortalama ADC entropisi progresyon gelişen vakalarda 1,96 iken, progresyon gelişmeyenlerde 1,37 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$).

3) Grade 1 meningiomlarda Manyetik rezonans görüntüleme ile saptanan invazyon bulgusu, progresyon ile güçlü şekilde ilişkilidir. Progresyon gelişen olguların %72'sinde invazyon görülürken, progresyon gelişmeyenlerde bu oran %30,2'dir ($p = 0,002$).

4) Grade 1 hastalarda kullanılan biyomarkerların progresyonu ön görmede ROC analiziyle tespit edilen eşik değerleri şu şekildedir:

ADC entropisi $\geq 1,51$: AUC: 0,912 (%95 CI: 0,826–0,998); $p < 0,001$) (%100 duyarlılık, %71,9 özgüllük)

Ki-67 $\geq 2,4$: AUC 0,662 (95% CI: 0,561–0,762; $p = 0,003$), (%56,9 duyarlılık, %67,7 özgüllük)

Rb1-S780 ≥ 126 : AUC 0,723 (95% CI: 0,626–0,820; $p < 0,001$), (%78 duyarlılık, %69,4 özgüllük)

5) Rb1-S780 ve Ki-67’yi birlikte içeren entegre prognostik model, yalnızca cerrahi rezeksiyon genişliğine dayanan standart modele kıyasla progresyonu ön görmede daha üstün performans göstermiştir (AUC: 0,735 vs. 0,613; Hosmer–Lemeshow $p = 0,275$; DeLong $p = 0,117$).

6) Grade 1 meningiomlarda, ki-67 indeksi sınırlı prognostik değere sahiptir ve RT kararlarını yönlendirme açısından yetersiz bulunmuştur. Grade 1 progresyon gelişen olgularda medyan Ki-67 değeri %2,5 iken, progresyon gelişmeyenlerde %2,0 bulunmuştur ($p = 0,003$); ancak düşük ya da yüksek Ki-67 gruplarında adjuvan RT uygulamasının PFS üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p = 0,862$).

7) Rb1-S780 H-skoru, Grade 1 meningiomlarda yüksek ve düşük riskli alt grupları ayırt etme potansiyeli göstermiştir. H-skoru ≥ 126 olan “yüksek riskli” grupta medyan PFS 63,6 ay iken, H-skoru < 126 olan “düşük riskli” grupta bu süre 128,1 ay olarak hesaplanmıştır (%5 yıllık PFS sırasıyla %37,8 ve %83,2; $p < 0,001$).

8) Yüksek riskli Grade 1 hastalar (Rb1-S780 ≥ 126), Grade 2 meningiomlar ile benzer PFS göstermiştir. Grade 1 yüksek risk grubu ile Grade 2 grubu arasında PFS açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,125$).

9) Adjuvan RT, Rb1-S780 düşük riskli (H-skoru < 126) Grade 1 hastalarda progresyonsuz sağkalım üzerinde detrimental etkiye yol açmıştır. Bu alt grupta RT uygulaması, progresyon riskini anlamlı şekilde artırmıştır (HR: 16,27; $p = 0,011$).

10) Buna karşın, adjuvan RT, Rb1-S780 yüksek riskli (H-skoru ≥ 126) Grade 1 hastalarda faydalı bulunmuştur. RT, medyan PFS süresini 50,1 aydan 98,4 aya çıkarmış ($p = 0,03$) ve progresyon riskini %72 oranında azaltmıştır (HR: 0,277; $p = 0,046$).

11) Rb1-S780 H-skoru ile RT arasında PFS üzerinde anlamlı bir etkileşim saptanmıştır. Accelerated Failure Time (AFT) analizinde etkileşim katsayısı 0,525 olarak bulunmuş (95% CI: 0,256–0,789; $p < 0,05$) ve Wald testi p değeri 0,016'dan küçük bulunmuştur.

12) Grade 2 meningiomlarda prognostik açıdan, erkek cinsiyet, Ki-67 indeksi ve MCM6 skoru anlamlı bulunmuştur. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde erkek cinsiyet (HR: 3,165; $p = 0,013$), Ki-67 indeksi (birim artış için HR: 1,071; $p = 0,046$) ve MCM6 skoru (HR: 2,813; $p = 0,002$) ile anlamlı ilişki saptanmıştır.

13) MCM6 skorunun, Grade 2 meningiomlar içinde PFS açısından anlamlı bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Düşük MCM6 skoruna sahip olgularda ortalama PFS $54,7 \pm 37,1$ ay iken, yüksek MCM6 grubunda bu süre $33,8 \pm 23,3$ ay olarak saptanmıştır (5 yıllık PFS: %67,3 vs. %30,2; $p = 0,005$).

14) Ayrıca, tümör derecesi arttıkça, ki-67, MCM6 ve Rb1-S790 proliferasyon indekslerinin arttığı gözlemlenmiştir. ($p = 0,005$).

15) Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, daha önce herhangi bir RT öyküsü olan hastalarda metakron meningiom gelişimi riskini anlamlı derecede arttırmıştır (OR: 3,61; 95% CI: 1,07–12,24; $p = 0,039$).

16) Adjuvan RT'nin çeşidi (konvansiyonel vs. SRS), kullanılan cihaz (LINAC, GammaKnife, CyberKnife), fraksiyon şeması veya toplam doz ile metakron meningiom gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

7 KAYNAKLAR

1. Ogasawara C, Philbrick BD, Adamson DC. Meningioma: A Review of Epidemiology, Pathology, Diagnosis, Treatment, and Future Directions. *Biomedicines*. 2021;9(3).
2. Wang JZ, Landry AP, Raleigh DR, Sahm F, Walsh KM, Goldbrunner R, et al. Meningioma: International Consortium on Meningiomas consensus review on scientific advances and treatment paradigms for clinicians, researchers, and patients. *Neuro Oncol*. 2024;26(10):1742-80.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51.
4. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):682-94.
5. Driver J, Hoffman SE, Tavakol S, Woodward E, Maury EA, Bhawe V, et al. A molecularly integrated grade for meningioma. *Neuro Oncol*. 2022;24(5):796-808.
6. Lotsch C, Warta R, Herold-Mende C. The Molecular and Immunological Landscape of Meningiomas. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17).
7. Brown NJ, Pennington Z, Kuo CC, Gendreau J, Chakravarti S, Singh R, et al. Meningioma: A Biography-Tumor Forever Tied to the Origins and "Soul of Neurosurgery". *World Neurosurg*. 2023;178:191-201 e1.
8. Bir SC, Maiti TK, Bollam P, Nanda A. Felix Platter and a historical perspective of the meningioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;134:75-8.
9. Cushing H. The Meningiomas (Dural Endotheliomas): Their Source, and Favoured Seats of Origin. *Brain*. 1922;45(2):282-316.
10. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010;99(3):307-14.
11. Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, Donker TH, van Duijnhoven MW, Thijssen JH. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. *Steroids*. 2000;65(10-11):795-800.
12. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
13. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol*. 2012;14(11):1316-24.
14. Kok JL, Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJE, Neggers S, van der Pal HJ, et al. Risk of benign meningioma after childhood cancer in the DCOG-

LATER cohort: contributions of radiation dose, exposed cranial volume, and age. *Neuro Oncol.* 2019;21(3):392-403.

15. Withrow DR, Anderson H, Armstrong GT, Hawkins M, Journy N, Neglia JP, et al. Pooled Analysis of Meningioma Risk Following Treatment for Childhood Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(12):1756-64.

16. Sadetzki S, Modan B, Chetrit A, Freedman L. An iatrogenic epidemic of benign meningioma. *Am J Epidemiol.* 2000;151(3):266-72.

17. Galloway TJ, Indelicato DJ, Amdur RJ, Swanson EL, Morris CG, Marcus RB. Favorable outcomes of pediatric patients treated with radiotherapy to the central nervous system who develop radiation-induced meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):117-20.

18. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2015;136(10):2369-77.

19. Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, Zureik M, et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. *BMJ.* 2024;384:e078078.

20. Gregory GE, Islim AI, Hannan CJ, Jones AP, Hammerbeck-Ward C, Rutherford SA, et al. The clinical, genetic, and immune landscape of meningioma in patients with NF2-schwannomatosis. *Neurooncol Adv.* 2023;5(Suppl 1):i94-i104.

21. Fahlstrom A, Dwivedi S, Drummond K. Multiple meningiomas: Epidemiology, management, and outcomes. *Neurooncol Adv.* 2023;5(Suppl 1):i35-i48.

22. Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, Feychting M, Johansen C, et al. The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(9):647-64.

23. Preston-Martin S, Pogoda JM, Schlehofer B, Blettner M, Howe GR, Ryan P, et al. An international case-control study of adult glioma and meningioma: the role of head trauma. *Int J Epidemiol.* 1998;27(4):579-86.

24. Huang Michael C. vLHR. Anatomy and Biology of the Leptomeninges [Available from: <https://neupsykey.com/3-anatomy-and-biology-of-the-leptomeninges/>].

25. Maas SLN, Stichel D, Hielscher T, Sievers P, Berghoff AS, Schrimpf D, et al. Integrated Molecular-Morphologic Meningioma Classification: A Multicenter Retrospective Analysis, Retrospectively and Prospectively Validated. *J Clin Oncol.* 2021;39(34):3839-52.

26. Marciscano AE, Stemmer-Rachamimov AO, Niemierko A, Larvie M, Curry WT, Barker FG, 2nd, et al. Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes. *J Neurosurg.* 2016;124(1):106-14.

27. Söylemezoğlu F. Meningiom Sınıflaması ve Histopatolojik Özellikleri. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2011;21(2):84-90.

28. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol.* 2006;5(12):1045-54.
29. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg.* 2012;117(1):121-8.
30. Singh J, Mohan T, Sahu S, Sharma MC, Suri A, Sarkar C, et al. Evaluation of prognostic biomarkers in meningiomas and their clinical implications in settings with limited resources. *Neurooncol Pract.* 2024;11(4):464-74.
31. Shelbourn A, Nuechterlein N, Parada CA, Eaton J, Tucker M, Ferreira M, et al. Validating MCM2 as a clinically relevant surrogate immunohistochemical marker for an aggressive meningioma molecular subtype. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2023;82(12):1037-9.
32. Gauchotte G, Bedel C, Lardenois E, Hergalant S, Cuglietta L, Pflaum R, et al. A High MCM6 Proliferative Index in Atypical Meningioma Is Associated with Shorter Progression Free and Overall Survivals. *Cancers (Basel).* 2023;15(2).
33. Katz LM, Hielscher T, Liechty B, Silverman J, Zagzag D, Sen R, et al. Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence. *Acta Neuropathol.* 2018;135(6):955-63.
34. Nassiri F, Wang JZ, Singh O, Karimi S, Dalcourt T, Ijad N, et al. Loss of H3K27me3 in meningiomas. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1282-91.
35. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krengli M, et al. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(5):1388-93.
36. Youngblood MW, Miyagishima DF, Jin L, Gupte T, Li C, Duran D, et al. Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence. *Neuro Oncol.* 2021;23(5):783-94.
37. Jensen R, Lee J. Predicting outcomes of patients with intracranial meningiomas using molecular markers of hypoxia, vascularity, and proliferation. *Neurosurgery.* 2012;71(1):146-56.
38. Reszec J, Rutkowski R, Chyczewski L. The expression of hypoxia-inducible factor-1 in primary brain tumors. *Int J Neurosci.* 2013;123(9):657-62.
39. Butta S, Pal M, Ghosh S, Gupta MK. The role of vascular endothelial growth factor in predicting the tumor dynamics of meningiomas. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2021;9(11).
40. Butta S, Gupta MK. HIF 1 alpha - a promising target for the treatment of meningiomas. *Med Pharm Rep.* 2023;96(2):170-4.
41. Parada CA, Osbun JW, Busald T, Karasozen Y, Kaur S, Shi M, et al. Phosphoproteomic and Kinomic Signature of Clinically Aggressive Grade I

- (1.5) Meningiomas Reveals RB1 Signaling as a Novel Mediator and Biomarker. *Clin Cancer Res.* 2020;26(1):193-205.
42. Juratli TA, McCabe D, Nayyar N, Williams EA, Silverman IM, Tummala SS, et al. DMD genomic deletions characterize a subset of progressive/higher-grade meningiomas with poor outcome. *Acta Neuropathol.* 2018;136(5):779-92.
43. Mirian C, Duun-Henriksen AK, Juratli T, Sahm F, Spiegl-Kreinecker S, Peyre M, et al. Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual patient data meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(4):378-87.
44. Abedalthagafi MS, Bi WL, Merrill PH, Gibson WJ, Rose MF, Du Z, et al. ARID1A and TERT promoter mutations in dedifferentiated meningioma. *Cancer Genet.* 2015;208(6):345-50.
45. Muzza M, Colombo C, Rossi S, Tosi D, Cirello V, Perrino M, et al. Telomerase in differentiated thyroid cancer: promoter mutations, expression and localization. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;399:288-95.
46. Masui K, Komori T, Kato Y, Masutomi K, Ichimura K, Ogasawara S, et al. Elevated TERT Expression in TERT-Wildtype Adult Diffuse Gliomas: Histological Evaluation with a Novel TERT-Specific Antibody. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7945845.
47. Paulsson JO, Olander A, Haglund F, Zedenius J, Juhlin CC. TERT Immunohistochemistry Is a Poor Predictor of TERT Promoter Mutations and Gene Expression in Follicular Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol.* 2018;29(4):380-3.
48. Spiegl-Kreinecker S, Lotsch D, Neumayer K, Kastler L, Gojo J, Pirker C, et al. TERT promoter mutations are associated with poor prognosis and cell immortalization in meningioma. *Neuro Oncol.* 2018;20(12):1584-93.
49. Dono A, Moosvi AM, Goli PS, Bellman AC, Aung PP, Esquenazi Y, et al. TERT Immunohistochemistry as a Surrogate Marker for TERT Promoter Mutations in Infiltrating Gliomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2023;31(5):288-94.
50. Prat-Acin R, Guarín-Corredor MJ, Galeano-Senabre I, Ayuso-Sacido A, Vera-Sempere F. Value of KI-67/MIB-1 labeling index and simpson grading system to predict the recurrence of who grade I intracranial meningiomas compared to who grade II. *J Clin Neurosci.* 2021;86:32-7.
51. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018;555(7697):469-74.
52. Wang JZ, Patil V, Landry AP, Gui C, Ajisebutu A, Liu J, et al. Molecular classification to refine surgical and radiotherapeutic decision-making in meningioma. *Nat Med.* 2024;30(11):3173-83.

53. Landry AP, Yefet LS, Wang JZ, Zadeh G, Nassiri F. Methylation profiling in the contemporary management of meningioma. *J Neurooncol.* 2024;170(3):521-5.
54. Pawloski JA, Fadel HA, Huang YW, Lee IY. Genomic Biomarkers of Meningioma: A Focused Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19).
55. Bi WL, Greenwald NF, Abedalthagafi M, Wala J, Gibson WJ, Agarwalla PK, et al. Genomic landscape of high-grade meningiomas. *NPJ Genom Med.* 2017;2.
56. Ma J, Hong Y, Chen W, Li D, Tian K, Wang K, et al. High Copy-Number Variation Burdens in Cranial Meningiomas From Patients With Diverse Clinical Phenotypes Characterized by Hot Genomic Structure Changes. *Front Oncol.* 2020;10:1382.
57. Ng HK, Li KK, Chung NY, Chan JY, Poon MF, Wong QH, et al. Molecular landscapes of longitudinal NF2/22q and non-NF2/22q meningiomas show different life histories. *Brain Pathol.* 2023;33(3):e13120.
58. Wu A, Garcia MA, Magill ST, Chen W, Vasudevan HN, Perry A, et al. Presenting Symptoms and Prognostic Factors for Symptomatic Outcomes Following Resection of Meningioma. *World Neurosurg.* 2018;111:e149-e59.
59. Huang RY, Bi WL, Griffith B, Kaufmann TJ, la Fougere C, Schmidt NO, et al. Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas. *Neuro Oncol.* 2019;21(Suppl 1):i44-i61.
60. Sindou MP, Alaywan M. Most intracranial meningiomas are not cleavable tumors: anatomic-surgical evidence and angiographic predictability. *Neurosurgery.* 1998;42(3):476-80.
61. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet.* 2004;363(9420):1535-43.
62. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseder S, Kickingeder P, von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol.* 2017;19(12):1588-98.
63. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1821-8.
64. Hsu CC, Pai CY, Kao HW, Hsueh CJ, Hsu WL, Lo CP. Do aggressive imaging features correlate with advanced histopathological grade in meningiomas? *J Clin Neurosci.* 2010;17(5):584-7.
65. Kowalski ES, Khairnar R, Gryaznov AA, Kesari V, Koroulakis A, Raghavan P, et al. (68)Ga-DOTATATE PET-CT as a tool for radiation planning and evaluating treatment responses in the clinical management of meningiomas. *Radiat Oncol.* 2021;16(1):151.
66. Perlow HK, Raleigh DR, Wang TJC, Pollom EL, Milano MT, Breen WG, et al. Consensus Radiation Treatment Planning Guidelines Using (68)Ga-DOTATATE PET/CT For Resected Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024.

67. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol.* 2017;19(12):1576-87.
68. Kessler LG, Barnhart HX, Buckler AJ, Choudhury KR, Kondratovich MV, Toledano A, et al. The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions. *Stat Methods Med Res.* 2015;24(1):9-26.
69. Zhang R, Wang Z, Zheng H, Chen X, Chen H, Song Y, et al. The value of diffusion-weighted imaging in the natural history of meningiomas: a predictor of tumor growth. *J Neurosurg.* 2024;140(2):377-85.
70. Ko CC, Lim SW, Chen TY, Chen JH, Li CF, Shiue YL. Prediction of progression in skull base meningiomas: additional benefits of apparent diffusion coefficient value. *J Neurooncol.* 2018;138(1):63-71.
71. Gill CM, Loewenstern J, Rutland JW, Arib H, Pain M, Umphlett M, et al. Peritumoral edema correlates with mutational burden in meningiomas. *Neuroradiology.* 2021;63(1):73-80.
72. Hwang WL, Marciscano AE, Niemierko A, Kim DW, Stemmer-Rachamimov AO, Curry WT, et al. Imaging and extent of surgical resection predict risk of meningioma recurrence better than WHO histopathological grade. *Neuro Oncol.* 2016;18(6):863-72.
73. Spille DC, Adeli A, Sporns PB, Hess K, Streckert EMS, Brokinkel C, et al. Predicting the risk of postoperative recurrence and high-grade histology in patients with intracranial meningiomas using routine preoperative MRI. *Neurosurg Rev.* 2021;44(2):1109-17.
74. de Carvalho GTC, da Silva-Martins WC, de Magalhaes K, Nunes CB, Soares AN, Tafuri LSA, et al. Recurrence/Regrowth in Grade I Meningioma: How to Predict? *Front Oncol.* 2020;10:1144.
75. Yan PF, Yan L, Hu TT, Xiao DD, Zhang Z, Zhao HY, et al. The Potential Value of Preoperative MRI Texture and Shape Analysis in Grading Meningiomas: A Preliminary Investigation. *Transl Oncol.* 2017;10(4):570-7.
76. Laukamp KR, Shakirin G, Baessler B, Thiele F, Zopfs D, Grosse Hokamp N, et al. Accuracy of Radiomics-Based Feature Analysis on Multiparametric Magnetic Resonance Images for Noninvasive Meningioma Grading. *World Neurosurg.* 2019;132:e366-e90.
77. Lu Y, Liu L, Luan S, Xiong J, Geng D, Yin B. The diagnostic value of texture analysis in predicting WHO grades of meningiomas based on ADC maps: an attempt using decision tree and decision forest. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1318-28.
78. Hsieh HP, Wu DY, Hung KC, Lim SW, Chen TY, Fan-Chiang Y, et al. Machine Learning for Prediction of Recurrence in Parasagittal and Parafalcine Meningiomas: Combined Clinical and MRI Texture Features. *J Pers Med.* 2022;12(4).

79. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003;53(1):62-70; discussion -1.
80. Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J, Danaila L, Rubin G. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology*. 2004;63(6):1133-4.
81. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, et al. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol*. 2019;142(2):211-21.
82. Islim AI, Kolamunnage-Dona R, Mohan M, Moon RDC, Crofton A, Haylock BJ, et al. A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas. *Neuro Oncol*. 2020;22(2):278-89.
83. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015;122(1):4-23.
84. Aizer AA, Bi WL, Kandola MS, Lee EQ, Nayak L, Rinne ML, et al. Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma. *Cancer*. 2015;121(24):4376-81.
85. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):22-39.
86. Borovich B, Doron Y, Braun J, Guilburd JN, Zaaroor M, Goldsher D, et al. Recurrence of intracranial meningiomas: the role played by regional multicentricity. Part 2: Clinical and radiological aspects. *J Neurosurg*. 1986;65(2):168-71.
87. Kinjo T, al-Mefty O, Kanaan I. Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. *Neurosurgery*. 1993;33(3):394-9; discussion 9.
88. Brokinkel B, Spille DC, Brokinkel C, Hess K, Paulus W, Bormann E, et al. The Simpson grading: defining the optimal threshold for gross total resection in meningioma surgery. *Neurosurg Rev*. 2021;44(3):1713-20.
89. Schwartz TH, McDermott MW. The Simpson grade: abandon the scale but preserve the message. *J Neurosurg*. 2021;135(2):488-95.
90. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol*. 2021;23(11):1821-34.
91. Ahmeti H, Borzikowsky C, Hollander D, Rocken C, Jansen O, Synowitz M, et al. Risks and neurological benefits of meningioma surgery in elderly patients compared to young patients. *J Neurooncol*. 2021;154(3):335-44.
92. (NCCN) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers - Meningioma, Principles of Radiotherapy: National Comprehensive Cancer Network; 2025 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf].
93. Vassantachart AK, Ehret F, Chen E, Kumar R, Gogineni E, Andraos TY, et al. A Case-based Guide for World Health Organization (WHO) Grade 2

Meningioma Radiosurgery and Radiation Therapy from The Radiosurgery Society. *Pract Radiat Oncol*. 2024;14(6):499-511.

94. Saeed P, Blank L, Selva D, Wolbers JG, Nowak PJ, Geskus RB, et al. Primary radiotherapy in progressive optic nerve sheath meningiomas: a long-term follow-up study. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(5):564-8.

95. Goldman MJ, Teh BS, Lo SS, Butler EB, Baskin DS. Radiosurgery for Intracranial Meningiomas: A Review of Anatomical Challenges and an Update on the Evidence. *Cancers (Basel)*. 2024;17(1).

96. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB, Jr., Rhoton AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):427-36.

97. Chaichana KL. Erratum. Predictors of recurrence and high growth rate of residual meningiomas after subtotal resection. *J Neurosurg*. 2021;134(2):678.

98. Spille DC, Hess K, Bormann E, Sauerland C, Brokinkel C, Warneke N, et al. Risk of tumor recurrence in intracranial meningiomas: comparative analyses of the predictive value of the postoperative tumor volume and the Simpson classification. *J Neurosurg*. 2021;134(6):1764-71.

99. Rogers CL, Pugh SL, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, et al. Low-risk meningioma: Initial outcomes from NRG Oncology/RTOG 0539. *Neuro Oncol*. 2023;25(1):137-45.

100. Ho VKY, Anten MM, Garst A, Bos EM, Snijders TJ, Eekers DBP, et al. Initial management of newly diagnosed WHO grade 2-3 adult meningioma following surgery: results from the Dutch Brain Tumour Registry (2016-2021). *J Neurooncol*. 2024;170(1):41-52.

101. Lee G, Lamba N, Niemierko A, Kim DW, Chapman PH, Loeffler JS, et al. Adjuvant Radiation Therapy Versus Surveillance After Surgical Resection of Atypical Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(1):252-66.

102. Song D, Xu D, Han H, Gao Q, Zhang M, Wang F, et al. Postoperative Adjuvant Radiotherapy in Atypical Meningioma Patients: A Meta-Analysis Study. *Front Oncol*. 2021;11:787962.

103. Zeng KL, Soliman H, Myrehaug S, Tseng CL, Detsky JM, Chen HM, et al. Dose-Escalated Radiation Therapy Is Associated With Improved Outcomes for High-Grade Meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;118(3):662-71.

104. He L, Zhang B, Zhang J, Guo Z, Shi F, Zeng Q. Effectiveness of Postoperative Adjuvant Radiotherapy in Atypical Meningioma Patients After Gross Total Resection: A Meta-Analysis Study. *Front Oncol*. 2020;10:556575.

105. Chun SW, Kim KM, Kim MS, Kang H, Dho YS, Seo Y, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation following gross total resection for atypical meningioma: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):34.

106. Kim D, Chang WI, Byun HK, Kim IA, Cho J, Lee JH, et al. Dose-response relationship in patients with newly diagnosed atypical meningioma treated with adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol*. 2023;161(2):329-37.
107. Weber DC, Ares C, Villa S, Peerdeman SM, Renard L, Baumert BG, et al. Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiother Oncol*. 2018;128(2):260-5.
108. Ehret F, El Baya L, Erridge SC, Bussiere M, Verhoeff JJC, Niyazi M, et al. Radiation Therapy for Meningiomas - Where Do We Stand and What's on the Horizon? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025;121(3):599-612.
109. Wojcieszynski AP, Ohri N, Andrews DW, Evans JJ, Dicker AP, Werner-Wasik M. Reirradiation of recurrent meningioma. *J Clin Neurosci*. 2012;19(9):1261-4.
110. Desideri I, Morelli I, Banini M, Greto D, Visani L, Nozzoli F, et al. Re-irradiation for recurrent intracranial meningiomas: Analysis of clinical outcomes and prognostic factors. *Radiother Oncol*. 2024;195:110271.
111. Gallitto M, Sedor G, Lee A, Pasetsky J, Kinslow CJ, Santos GL, et al. Salvage Stereotactic Radiosurgery for Recurrent WHO Grade 2 and 3 Meningiomas: A Multicenter Study (STORM). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;120(3):730-7.
112. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand JL, Pommier P, Alapetite C, et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(2):399-406.
113. Sanford NN, Yeap BY, Larvie M, Daartz J, Munzenrider JE, Liebsch NJ, et al. Prospective, Randomized Study of Radiation Dose Escalation With Combined Proton-Photon Therapy for Benign Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(4):787-96.
114. Evans DG, Halliday D, Obholzer R, Afridi S, Forde C, Rutherford SA, et al. Radiation treatment of benign tumors in NF2-related-schwannomatosis: A national study of 266 irradiated patients showing a significant increase in malignancy/malignant progression. *Neurooncol Adv*. 2023;5(1):vdad025.
115. Mohammed N, Hung YC, Xu Z, Chytka T, Liscak R, Tripathi M, et al. Neurofibromatosis type 2-associated meningiomas: an international multicenter study of outcomes after Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 2022;136(1):109-14.
116. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg*. 2018;129(1):35-47.
117. Chen WC, Lucas CG, Magill ST, Rogers CL, Raleigh DR. Radiotherapy and radiosurgery for meningiomas. *Neurooncol Adv*. 2023;5(Suppl 1):i67-i83.
118. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhir R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol*. 2010;99(3):365-78.

119. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol.* 2014;16(6):829-40.
120. Champeaux-Depond C, Weller J. Tamoxifen. A treatment for meningioma? *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100343.
121. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4093-8.
122. Reardon DA, Norden AD, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Herndon JE, 2nd, Coan A, et al. Phase II study of Gleevec(R) plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2012;106(2):409-15.
123. Graillon T, Sanson M, Campello C, Idbaih A, Peyre M, Peyriere H, et al. Everolimus and Octreotide for Patients with Recurrent Meningioma: Results from the Phase II CEVOREM Trial. *Clin Cancer Res.* 2020;26(3):552-7.
124. Merrell KW, Johnson DR, Steinert KO, Ruff M, Breen W, Gunn HJ, et al. A Prospective, Phase II Study of ¹⁷⁷Lu-Dotatate in Patients with Surgery- and Radiation-Refractory Meningioma: Results of the WHO Grade II/III Cohort. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2024;120(2):S11-S2.
125. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, Lamborn KR, Lassman AB, Chang SM, et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2010;96(2):211-7.
126. Shih KC, Chowdhary S, Rosenblatt P, Weir AB, 3rd, Shepard GC, Williams JT, et al. A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. *J Neurooncol.* 2016;129(2):281-8.
127. Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol.* 2012;109(1):63-70.
128. Kumthekar P, Grimm SA, Aleman RT, Chamberlain MC, Schiff D, Wen PY, et al. A multi-institutional phase II trial of bevacizumab for recurrent and refractory meningioma. *Neurooncol Adv.* 2022;4(1):vdac123.
129. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, Ligon K, Haidar S, Karimi S, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol.* 2015;17(1):116-21.
130. Brastianos PK, Twohy EL, Gerstner ER, Kaufmann TJ, Iafrate AJ, Lennerz J, et al. Alliance A071401: Phase II Trial of Focal Adhesion Kinase Inhibition in Meningiomas With Somatic NF2 Mutations. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):618-28.
131. Bi WL, Nayak L, Meredith DM, Driver J, Du Z, Hoffman S, et al. Activity of PD-1 blockade with nivolumab among patients with recurrent

atypical/anaplastic meningioma: phase II trial results. *Neuro Oncol.* 2022;24(1):101-13.

132. Brastianos PK, Kim AE, Giobbie-Hurder A, Lee EQ, Wang N, Eichler AF, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with recurrent and residual high-grade meningiomas. *Nat Commun.* 2022;13(1):1325.

133. Garzon-Muvdi T, Bailey DD, Pernik MN, Pan E. Basis for Immunotherapy for Treatment of Meningiomas. *Front Neurol.* 2020;11:945.

134. Huang RY, Bi WL, Weller M, Kaley T, Blakeley J, Dunn I, et al. Proposed response assessment and endpoints for meningioma clinical trials: report from the Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Neuro Oncol.* 2019;21(1):26-36.

135. Krishnan V, Mittal MK, Sinha M, Thukral BB. Imaging spectrum of meningiomas: a review of uncommon imaging appearances and their histopathological and prognostic significance. *Pol J Radiol.* 2019;84:e630-e53.

136. Rubino FdA, Romulo A. Andrade; Komal, Shah; Raza, Shaan M.; DeMonte, Franco. Long-Term Prognostic Impact of the Dural Tail in the Local Control of Intracranial Meningiomas. *Journal of Neurological Surgery Part B Skull Base.* 2024;85(S01): 1 - 398.

137. Nakasu S, Nakasu Y. Prognostic significance of brain invasion in meningiomas: systematic review and meta-analysis. *Brain Tumor Pathol.* 2021;38(2):81-95.

138. Sahm F, Aldape KD, Brastianos PK, Brat DJ, Dahiya S, von Deimling A, et al. cIMPACT-NOW update 8: Clarifications on molecular risk parameters and recommendations for WHO grading of meningiomas. *Neuro Oncol.* 2025;27(2):319-30.

139. Moosvi AM, Dono A, Bellman A, Ballester L, Goli P, Esquenazi Y. TERT Immunohistochemistry Expression as a Surrogate of TERT Promoter Mutations in Infiltrating Gliomas. *American Journal of Clinical Pathology.* 2021;156(Supplement_1):S142-S.

140. Hysek M, Hellgren SL, Condello V, Xu Y, Larsson C, Zedenius J, et al. 5hmC Immunohistochemistry: A Predictor of TERT Promoter Mutational Status in Follicular Thyroid Carcinoma? *J Histochem Cytochem.* 2023;71(8):451-8.

141. Bagshaw HP, Burt LM, Jensen RL, Suneja G, Palmer CA, Couldwell WT, et al. Adjuvant radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2017;126(6):1822-8.

142. Verly G, Bresciani L, Delfino T, Nascimento M, Magill ST, Galvao GDF. Surgery alone versus surgery plus adjuvant radiotherapy for WHO grade 2 meningioma: meta-analysis of reconstructed time-to-event data. *Neurosurg Rev.* 2024;47(1):702.

8 ÖZET

Meningiomlarda Radyoterapi Kararını Belirlemede Moleküler Profillemenin Önemi

Bu retrospektif kohort çalışmada, intrakraniyal meningiomlarda adjuvan radyoterapi (RT) kararının belirlenmesinde entegre moleküler ve görüntüleme temelli biyobelirteçlerin prognostik değeri araştırılmıştır. Toplam 175 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi numunelerden, Rb1-S780, Ki-67, MCM6, HIF1 alfa, H3K27me3, TRAF7, TERT varlığı immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş; konvansiyonel ve radyomik görüntülemelerden elde edilen verilerle progresyon riski değerlendirilmiştir. WHO Grade 1 tümörlerde çok değişkenli Cox regresyon analizine göre; erkek cinsiyet, radyolojik beyin invazyonu, artmış ADC entropisi (HR: 8,65; $p < 0,001$), yüksek Ki-67 (birim başına HR: 1,07; $p = 0,001$) ve Rb1-S780 H-skoru (birim başına HR: 1,01; $p = 0,002$), bağımsız değişkenler olarak daha kısa progresyonsuz sağkalım (PFS) ile ilişkili bulunmuştur. Rb1-S780 H-skoru ≥ 126 olan olgular, Grade 2 tümörlere benzer PFS sonuçları göstererek yüksek riskli Grade 1 (Grade 1.5) alt grubunu tanımlamıştır ($p = 0,125$). Bu yüksek riskli grupta adjuvan RT, PFS'yi anlamlı şekilde uzatırken (HR: 0,28; $p = 0,046$), düşük riskli (H-skoru < 126) olgularda RT uygulamasının katkısı gösterilememiş hatta zararlı olabileceğine yönelik ön bulgular elde edilmiştir. Grade 2 meningiomlarda, erkek cinsiyet, yüksek Ki-67 ve MCM6 ekspresyonu prognostik açıdan olumsuz faktörler olarak saptanmıştır. Ayrıca, metakron meningiom gelişimi açısından önceki RT öyküsü tek bağımsız risk faktörü olarak öne çıkmıştır (OR: 3,61; $p = 0,039$). Rb1-S780 ve Ki-67 biyobelirteçlerinin entegre edildiği deneysel model, yalnızca cerrahi temelli standart modele göre progresyonu öngörmeye daha başarılı bulunmuştur (AUC: 0,74 vs. 0,61). Bulgular, moleküler ve radyomik risk sınıflandırmalarının adjuvan RT kararlarının bireyselleştirilmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: meningiom; radyoterapi; biyobelirteç

9 SUMMARY

The Role of Molecular Profiling in Radiotherapy Decision-Making for Meningiomas

This retrospective cohort study evaluated the prognostic value of integrated molecular and imaging biomarkers in guiding adjuvant radiotherapy (RT) for intracranial meningiomas. A total of 175 resected meningiomas underwent immunohistochemical assessment of Rb1-S780 phosphorylation, Ki-67 and MCM6 indices, alongside quantitative MRI analysis of texture analysis and different ADC measurements. In Grade 1 tumors, multivariable Cox regression identified male sex, radiological invasion, elevated ADC entropy (HR 8.65; $p < 0.001$), Ki-67 (HR 1.07 per %; $p = 0.001$), and Rb1-S780 H-score (HR 1.01 per unit; $p = 0.002$) as independent predictors of shorter progression-free survival (PFS). An Rb1-S780 H-score ≥ 126 delineated a high-risk Grade 1 subgroup (Grade 1.5) with PFS outcomes overlapping those of Grade 2 tumors ($p = 0.125$). In this high-risk cohort, adjuvant RT significantly prolonged PFS (HR 0.28; $p = 0.046$), whereas in low-risk cases (H-score < 126), preliminary findings suggest that radiotherapy administration may not provide benefit and could potentially be detrimental. Grade 1.5 tumors demonstrated PFS similar to Grade 2 meningiomas. In Grade 2 meningiomas, adverse prognostic markers included male sex, elevated Ki-67, and MCM6 expression. Notably, prior RT history was the only independent predictor of metachronous meningioma development (OR 3.61; $p = 0.039$). Combined models integrating Rb1-S780 and Ki-67 outperformed conventional surgery-based criteria (AUC 0.74 vs. 0.61) in predicting Grade 1 meningioma progression. These findings underscore the utility of molecular and radiomic risk stratification in tailoring adjuvant RT decisions and highlight a potential paradigm shift toward precision radiotherapy in meningioma management.

Keywords: meningioma; radiotherapy; biomarker

10 EKLER

Çalışmada Kullanılan IHK Belirteçlerine Ait Teknik Şartname



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

2024

**LABORATUVAR SARF, KİT VE KİMYASAL MALZEME ALIM İÇİN
ALIM LİSTESİ VE TEKNİK ŞARTNAMESİ**

GENEL ŞARTLAR

1. Orijinal etiket(ler) üzerinde üretim ve son kullanma tarihi, üretim yeri, üretici firma açık adı, varsa ithalatçı firmanın açık adı ve aşağıda madde 6'da belirtilen barkod olmalıdır.
2. Tüm kalemler için bölüm tarafından istenmesi halinde numune getirilmelidir.
3. Herhangi bir ürün için – resmi olarak talep edilmesine karşın - numune Tıbbi Patoloji Anabilim Dalına belirtilen zaman zarfı içinde teslim edilmezse ilgili firmanın ürünü ihale kapsamı dışı kalacaktır.
4. Ürünler Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı ve laboratuvarlarında kullanıma genel esaslar itibarı ile uygun olmalıdır.
5. Ürünlerin Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda numuneler aracılığıyla uygulanacak denemeler ile uygunluk almadıkları takdirde – düşük fiyat avantajları olsa bile - alımları yapılmayacaktır. Bu numune denemeleri konu ile ilgili uzman doktorlar ve uzman teknisyenler aracılığıyla tarafsız olarak yapılacak ve kayıt altına alınacak olup, nihai raporda belirtilecek gözlemlere karşı çıkılması halinde ilgili ürün için ihale raporunda belirtilen kati ve tarafsız gözlem ve deneme sonuçları birinci derecede önem taşıyacaktır.
6. Tüm ürünler Türkiye Cumhuriyeti, konu ile ilgili Bakanlıklar ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği, Satın Alma, Ayniyat ve Depo birimleri tarafından tanınabilecek barkodları her bir birim malzeme üzerinde içermelidir. Barkodlar otomatik okuyucular ile uyumlu olmalıdır.
7. Numune denemelerinde sorun olmamasına rağmen (Patoloji Anabilim Dalı'nın uyguladığı yöntemler ve çalışmalar, kısıtlı miktardaki bir numunenin kısa süre içinde tarafsız olarak denenmesi sonucunda bile, gerçekte bir ürünün uygunsuz/yetersiz/hatalı olduğunu kimi zaman ortaya çıkaramayabilir), alımına karar verilen herhangi bir ürünün, Patoloji Anabilim Dalı'ndaki günlük çalışmada üründen kaynaklanan özellikler/yetersizlikler/uyumsuzluklar nedeni ile bölümün/hastane/üniversitenin maddi kaybına ve hasta örneklerinin zayıflama neden olması halinde: birincil düzeyde ilgili firma sorumlu tutulacak, ilgili ürünün uygun ürünle ivedi (en fazla üç iş günü içinde) olarak değiştirilmesinden veya kaybedilen maddi zararın takviye edilmesinden mesul tutulacaktır. Bu tür bir durumda ilgili firma, hasta haklarına yönelik bir zayıflama dışında hukuki olarak mesul görülecektir.
8. Numune olarak teslim edilen bir ürünün alımına karar verilmesine karşın, teslim edilmeye çalışılan ürünün numune olarak verilen üründen herhangi bir açıdan farklılık içermesi halinde, ilgili firma ürünü en geç bir hafta içinde alımına karar verilen numune ile tamamen aynı özellikteki ürün ile değiştirmek zorunda olacaktır.
9. Alımına karar verilen tüm ürünlerin Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Deposuna ilgili firma tarafından bütünüyle teslim edilmesi zorunlu olacaktır. İlgili ürün veya malzemenin iletilmesi, taşınması ve depoya ilgili uzmanların gösterdiği yere taşınmasından ve yerleştirilmesinden ilgili firma sorumlu olacaktır. Belirtilen zaman zarfında üstte belirtildiği şekilde teslimatı yapılmayan ürünler için ilgili firma sorumlu olacak ve ürünün teslimat kabulü yapılmayacaktır.

İMMÜNHİSTOKİMYASAL ANTİKORLAR, FISH KİTLERİ, PCR KİTLERİ İÇİN GENEL ŞARTLAR:

Tüm teklif verecek firmalar isteği yapılan antikorlar ile ilgili aşağıda ve üstteki maddelerde belirtilen ayrıntılı teknik özelliklerin ilgili üründe var olduğunu belirten bir belgeyi ihale teklifi verdikleri esnada ve ihale başvuru yazılarında beyan edeceklerdir; bu belge ilgili antikoron açık adını, varsa klonunu (clone), kullanıma hazır yahut konsantre olduğunu, fare yahut tavşan yahut keçi kökenli olduğunu, monoklonal yahut poliklonal olduğunu ve ilgili LOT numarasını içermek zorundadır; bu şartları karşılamayan firmalar ihale dışında bırakılacaktır. Firmaların ilgili katalogları gerek görülürse istenecektir. Firmalar önerdikleri ve üstteki cümlelerde belirtilen koşulları karşılamak zorundadırlar ve ihalenin kendilerine kalmaları sonrasında getirdikleri ürün ilkin verdikleri teklif ile uyummadığı takdirde TC kamu ihale kanunları gereği uygulanacağı gibi Gazi Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalının düşeceği mağduriyet en geç 15 (onbeş) iş günü içinde, işbu ihale istek yazısında belirtilen şartları taşıyan ürünlerin tedarik edilmesi ile düzeltilmek zorunda olacaktır.

MALZEME KODU	Malzeme Adı	Klon	Klonalite	Hazırladığı Hayvan	Dilüsyon	Birim	Alınacak Miktar
KISIM 1'DE BELİRTİLEN ANTİKORLAR AYRICA NOT KISIMINDA BELİRTİLMEDİKÇE İMMÜNHİSTOKİMYASAL (İHK) ÇALIŞMADA KULLANILMAK ÜZERE, FORMALİNDE FİKSE, PARAFİNE GÖMÜLÜ İNSAN DOKUSUNDA ÇALIŞMALIDIR.							
1	TRAF7		poliklonal	Tavşan	Konsantre / 1:100	mL	0.2
2	Anti-MCM6	EPR17686	monoklonal	Tavşan	Konsantre/ 1:4000	ul	100
3	Tri-Methyl-HistoneH3(Lys27)	C36B11	monoklonal	Tavşan	Konsantre/ 1:100	µl	100
4	Anti-Rb (phosho S780)		poliklonal	Tavşan	Konsantre/ 1:100	µl	100
5	Anti-HIF-1-alpha	EP1215Y	monoklonal	Tavşan	Konsantre/ 1:100	ul	100
6	Anti-NF2		poliklonal	Tavşan	Konsantre/ 1:100	µl	100
7	Anti-TERT		poliklonal	Tavşan	Konsantre/ 1:100	µg	100
8	Anti-ki-67		monoklonal	Tavşan		test	50
9	Universal DAB kit					test	250