

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dr IVAN A. PIŠČEVIĆ**

**KLINIČKE I PATOHISTOLOŠKE  
KARAKTERISTIKE I  
TERAPIJSKI PROTOKOL ATIPIČNIH I  
ANAPLASTIČNIH FORMI MENINGEOMA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Beograd, 2015. Godine**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**SCHOOL OF MEDICINE**

**IVAN A. PIŠČEVIĆ**

**CLINICAL AND PATHOHISTOLOGICAL  
CHARACTERISTICS AND  
THERAPEUTIC PROTOCOL OF  
ATYPICAL AND ANAPLASTIC  
MENINGIOMAS**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**Belgrade, 2015.**

**Mentor:**

Prof. Dr Danica Grujičić, redovni profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu

**Članovi komisije:**

1. Prof. Dr Miodrag Rakić, redovni profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu
2. Prof. Dr Milica Skender-Gazibara, redovni profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu
3. Prof. Dr Miroslav Samardžić, profesor u penziji Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu

**Datum odbrane:** \_\_\_\_\_

# KLINIČKE I PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE I TERAPIJSKI PROTOKOL ATIPIČNIH I ANAPLASTIČNIH MENINGEOMA

IVAN A. PIŠČEVIĆ

## REZIME

Meningeomi čine od 13% do 26% svih intrakranijalnih tumora. Javljaju se najčešće u srednjem životnom dobu ili kod starijih ljudi, mada mogu da se jave i u mlađem životnom dobu, naročito kod osoba sa disgenetskim sindromom kao što je neurofibromatoza tip II. Uglavom se radi o benignim tumorima, ali mali procenat je agresivniji u svom biološkom ponašanju od benignih varijanti i pokazuje veću sklonost ka recidiviranju. Ovu grupu čine atipični i anaplastični meningeomi, koji po klasifikaciji SZO pripadaju tumorima gradusa II odnosno gradusa III. Atipični tumori čine od 4,7% do 7,2%, a anaplastični od 1% do 2,8% svih meningeoma. Do sada je poznato nekoliko činjenica važnih za prognozu ishoda lečenja od kojih su tri najvažnija, a to su: histološki gradus, ekstenzivnost hirurške resekcije i primena postoperativne zračne terapije.

Dijagnoza atipičnih i anaplastičnih (malignih) meningeoma se postavlja procenom određenih histopatoloških parametara koji su dati u klasifikaciji tumora SZO. Broj mitozu /10 polja velikog uveličanja (PVU) je najznačajniji histološki kriterijum. Za dijagnozu atipičnih meningeoma potrebno je da se u tumoru nađe  $\geq 4$  mitoze/10 polja velikog uveličanja ili da su prisutne bar tri od sledećih histopatoloških karakteristika: povećana celularnost, prisustvo sitnih ćelija sa visokim nukleo/citoplazmatskim odnosom u korist jedra, difuzan tip rasta, prisustvo istaknutih jedaraca u jedru i fokusi sitnih ili opsežnih nekroza. Za dijagnozu anaplastičnih meningeoma potrebno je da se u tumoru nađe  $\geq 20$  mitozu/10 polja velikog uveličanja. Pored toga ovi tumori pokazuju i jasne citološke karakteristike maligniteta i mogu imati izgled sličan kao kod sarkoma, karcinoma i melanoma.

Na osnovu dosadašnjih saznanja i iznetih hipoteza formulisana su dva glavna cilja ovog istraživanja:

1. Da se istraže faktori koji utiču na tok bolesti i ishod lečenja kod atipičnih i anaplastičnih meningeoma.
2. Da se sintezom dobijenih rezultata i na osnovu procene efektivnosti primenjenih terapijskih postupaka i procedura, definiše optimalni terapijski protokol u lečenju atipičnih i anaplastičnih meningeoma.

Istraživanje je bilo retrospektivno a delimično i prospektivnog karaktera. Obuhvatilo je bolesnike sa atipičnim i anaplastičnim intrakranijalnim meningeomima koji su bili podvrgnuti hirurškom lečenju na Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu u periodu od 01. januara 1995. godine do 31. decembra 2006. godine. U ovom periodu operisano je 190 bolesnika sa primarno atipičnim i anaplastičnim meningeomima, od kojih su 98 bili muškaraci, a 92 žene (odnos 1,06:1). U ovom radu analizirano je 90 pacijenata, čija je dokumentacija bila kompletno dostupna. Bolesnici su bili razvrstani u dve grupe:

1. Grupa bolesnika sa atipičnim meningeomima (77)
2. Grupa bolesnika sa anaplastičnim meningeomima (13).

Analizom i statističkom obradom podataka dobijenih iz medicinske dokumentacije došlo se do sledećih zaključaka: Prosečno vreme javljanja meningeoma višeg gradusa grupi iznosilo je 56,32 godine. Prisustvo edema mozga kao intraoperativne komplikacije i infarkta mozga i intracerebralnog krvarenja kao neurohirurških komplikacija, uz prisustvo opštih komplikacija, posebno respiratornih i kardiovaskularnih, u ranom postoperativnom toku imali su direktan uticaj na ishod lečenja odnosno na neurološki nalaz na otpustu. Srednje vreme praćenja svih bolesnika iznosilo je 69,5 meseci. Kod pacijenata sa atipičnim meningeomima smrtnost je iznosila 66% dok je kod pacijenata sa anaplastičnom formom tumora iznosila 83%. Medijana ukupnog vremena preživljavanja svih bolesnika iznosila je 74 meseca a petogodišnje preživljavanje je bilo oko 61%. Petogodišnje preživljavanje u grupi bolesnika sa atipičnim meningeomima iznosilo je oko 68% dok je u grupi bolesnika sa anaplastičnim meningeomima bilo oko 24%. Lokalizacija tumora na konveksitetu pokazala se kao predisponirajući faktor za duže preživljavanje u odnosu na pacijente sa

lokalizacijom tumora na bazi lobanje. Primena postoperativne zračne terapije nakon prve operacije imala je direktnog uticaja na dužinu vremena do pojave recidiva i preživljavanje.

Ključne reči: atipični meningeomi, anaplastični meningeomi, komplikacije, preživljavanje, radioterapija, recidiviranje.

# **CLINICAL AND PATHOHISTOLOGICAL CHARACTERISTICS AND THERAPEUTIC PROTOCOL OF ATYPICAL AND ANAPLASTIC MENINGIOMAS**

**IVAN A. PIŠČEVIĆ**

## **SUMMARY**

Meningiomas constitute from 13 to 26 % of all intracranial tumors. They are most frequent in middle age adults and elderly, but they can develop in younger adults and children, especially in genetic disorders as neurofibromatosis type II. Although most of them have benign features small percent of these tumors are more aggressive in their biological behavior and demonstrate higher tendency for relapsing. These tumors are classified as atypical and anaplastic meningeomas (according to WHO tumor classification grade II and grade III). Atypical tumors constitute from 4, 7% to 7, 2%, and anaplastic from 1% to 2, 8% of all meningeomas. There are several known predictors of outcome in these tumors, and three most important are histological grade, grade of resection and implementation of postoperative radiotherapy.

Diagnosis is established according to patohistological features. The most important feature is number of mitosis counted on 10 high power fields. For atypical meningiomas the limit is more than 4 mitosis, and at least three of these markers: increased cellularity, presence of small cells with increased nucleo/ cytoplasm ratio, diffuse growing pattern, presence of prominent nucleoli and focuses of small or extensive necrosis. For diagnosis of anaplastic meningeomas criteria are more than 20 mitoses on 10 high power fields. Besides this these tumors have clear expression of malignant features and can have similar appearance as sarcomas, carcinomas and melanomas.

Based on the known facts and hypothesis two main aims of this research are defined:

1. To define factors that influence the outcome of atypical and anaplastic meningioma treatment.
2. To define, according to assessment of implemented procedures of efficiency, optimal therapeutic protocols for anaplastic and atypical meningioma treatment.

The research was retrospective, and partially prospective, it included the patients operated because of atypical and anaplastic meningiomas in Clinic for Neurosurgery Clinical Center of Serbia between January 1<sup>st</sup> 1995. and December 31<sup>st</sup> 2006. The number of operated patients was 190, there were 98 male, and 92 female patients (ratio 1, 06:1). The number of patients that were analyzed was 90, including all patients that had complete documentation.

They were classified in two groups:

1. Group of atypical meningiomas (77)
2. Group of anaplastic meningiomas (13).

After statistical evaluation conclusions are: Average age at the time of diagnosis was 56,32 years. The presence of brain edema, as intraoperative complication and brain infarction and intracerebral bleeding as postoperative complications as well as general, especially respiratory and cardiovascular complications in early postoperative course had influence on outcome. Mean follow up time was 69,5months. In group of atypical meningiomas mortality was 66% and in group of anaplastic 83%. Median survival in joined groups was 74 months and five year survival 61%. Five year survival in group of atypical meningiomas was 68% and 24% in anaplastic group. Tumors localized on convexity had better survival than skull base tumors. Implementation of radiotherapy had positive influence on overall survival, and progression free survival.

Key words: atypical meningiomas, anaplastic meningiomas, complications, survival, radiotherapy, recurrence.



## SADRŽAJ

1.	<b>UVOD</b>	1
1.1.	Istorijat	1
1.2.	Embriologija	4
1.3.	Epidemilogija	5
1.4.	Etiološki faktori i faktori rizika	8
1.4.1.	Delecija NF2 gena	8
1.4.2.	Jonizujuće zračenje	8
1.4.3.	Hormonski receptori	11
1.4.4.	Povezanost sa drugim bolestima	16
1.4.5.	Virusi	16
1.4.6.	Povrede glave	17
1.5.	Evolucija meningeoma	18
1.6.	Genetika meningeoma	24
1.6.1.	Aberacije hromozoma 22	26
1.6.2.	Aberacije hromozoma 1	31
1.6.3.	Aberacije hromozoma 14 i 17	34
1.6.4.	Ostale hromozomske aberacije kod atipičnih i anaplastičnih meningeoma	36
1.7.	Preživljavanje i prognostički faktori	38
1.8.	Klasifikacija meningeoma	39
1.9.	Histološki podtipovi meningeoma	57
1.9.1.	Benigni meningeomi gradus I	59
1.9.2.	Atipični meningeomi gradus II	61
1.9.3.	Anaplastični (maligni meningeomi) gradus III	64
1.10.	Višestruki (multipli) meningeomi	66
1.11.	Citološki proliferativni potencijal meningeoma	68

1.12.	Dijagnostika meningeoma	69
1.12.1.	Simptomatologija meningeoma	69
1.12.2.	Imidžing (radiološke) tehnike	72
1.13.	Prognoza lečenja	82
1.13.1.	Prognostički faktori za atipične i anaplastične meningeome	83
1.14.	Lečenje meningeoma	85
1.14.1.	Hirurško lečenje meningeoma	85
1.14.2.	Hirurški tretman atipičnih i anaplastičnih meningeoma	93
1.14.3.	Preoperativna embolizacija meningeoma	95
1.15.	Radioterapija u lečenju atipičnih i anaplastičnih meningeoma	101
1.15.1.	Konvencionalna frakcionisana zračna terapija	101
1.15.2.	Stereotaksična radioterapija	106
1.15.3.	Protonsko zračenje	112
1.15.4.	Brahiterapija	112
1.16.	Terapija lekovima	113
1.16.1.	Hormonska terapija	113
1.16.2.	Hemioterapija	115
1.16.3.	Antiangiogenesna terapija	119
1.17.	Predloženi algoritam lečenja za atipične i anaplastične meningeome	119
1.18.	Kasne posledice	122
1.18.1.	Dugovremenske posledice	122
2.	<b>CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b>	124
3.	<b>MATERIJAL I METODOLOGIJA</b>	125
3.1.	Statistička metodologija	126
4.	<b>REZULTATI RADA</b>	128
4.1.	Demografska analiza	128
4.2.	Klinička slika	131

4.3.	Dijagnostičke metode	140
4.4.	Karakteristike tumora	141
4.5.	Hirurgija	149
4.6.	Zračna terapija	164
4.7.	Recidiviranje i histološki tipovi tumora	164
4.8.	Analiza ishoda lečenja	170
4.9.	Analiza preživljavanja po Kaplan-Meier metodi	172
4.10.	Identifikacija prognostičkih faktora Cox-ovim hazardnim modelom	184
5.	<b>DISKUSIJA</b>	188
6.	<b>ZAKLJUČAK</b>	229
7.	<b>LITERATURA</b>	233

# 1 UVOD

## 1.1 ISTORIJAT

Većina meningeoma nastaje od ćelija moždanica odnosno od arahnoidalnih "cap" ćelija koje su tu normalno prisutne u vidu malih gnezda. Hurvey Cushing je 1922. godine prvi uveo termin meningeom da bi na taj način odredio grupu tumora koji nastaju od moždanih ovojnica [1]. Pre Cushing-a ti tumori su označavani kao angioendoteliomi, arahnoidalni fibroblastomi, duralni endoteliomi, duralni sarkomi, kao endotelioza moždanica, meningealni fibroblastomi, meningeoblastomi, mezoteliomi moždanica, duralni sarkomi i fungusi tvrde moždane opne. Virchow je 1847. godine opisao meningeome kao psamome odnosno pesku nalik tumore, zbog prisustva granula u tumoru. Bouchard je 1864. godine označio meningeome kao epiteliome dok ih je Golgi 1869. godine opisao kao endoteliome [2]. Oberling je jedan od prvih autora koji je, 1922. godine, podelio meningeome na podtipove. Ta njegova podela bila je zasnovana na ideji o ćelijskoj strukturi moždanica i uključivala je tri različite grupe tumora. Nekoliko godina kasnije, tačnije 1925. godine, Roussy i Cornil razvili su sličnu klasifikacionu šemu koja je takođe imala tri podgrupe tumora, zasnovanoj na citološkoj strukturi tih neoplazmi. Del Rio Hortega je 1930. godine osmislio podelu meningeoma koja je bila zasnovana na strukturalnim i arhitektonskim karakteristikama samih tumora. U godinama koje su usledile klasifikacija meningeoma je počela da se širi i razvija sa prepoznavanjem fenotipskih raznovrsnosti ovih tumora. Bailey i Bucy su 1931. godine osmislili klasifikacionu šemu koja je uključivala 9 tipova meningeoma zasnovanu na njihovim fenotipskim razlikama. Nekoliko novih naziva je tada uvedeno u terminologiju da se opišu tipovi ovih tumora kao što su meningoteliomatozni meningeomi, psamomatozni meningeomi, osteoblastični meningeomi, fibroblastični meningeomi, angioblastični meningeomi koji su i danas još uvek u upotrebi. Cushing i Eisenhardt su 1938. godine su u svojoj monografiji dalje razvili taj klasifikacioni sistem koji je prepoznavao 9 tipova i 20 podtipova meningeoma [3]. Klasifikaciona šema tumora nervnog sistema Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1979. godine, kao što je navedeno od strane Zulch-a prepoznaje 7

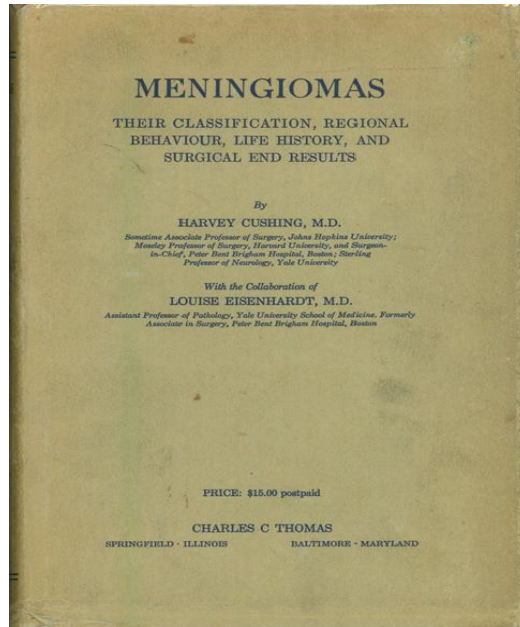
podtipova meningeoma uključujući meningoteliomatozne, tranzicionalne, psamomatozne, angiomatozne i hemangiopericitične varijante. Pored toga, klasifikaciona šema SZO takođe prepoznaje papilarne i anaplastične odnosno maligne forme kao lezije višeg gradusa. John Kepes je 1982. godine u svojoj monografiji o meningeomima naveo i opisao karakteristike za mnoge tipove meningeoma. Brojni sadašnji prepoznati histološki podtipovi meningeoma imaju svoje poreklo u tom radu [4].

Meningeomi su odavno prihvaćeni od strane neurohirurga kao potencijalno izlečive neoplazme. U radu Al-Rodhan-a i Laws-a iz 1990. godine i Bakay-a iz 1991. godine saopšten je istorijski pregled patohistoloških formi meningeoma i njihov hirurški tretman [5, 6]. Prvi autori su komentarisali da "meningeomi ostavljaju svoj znak u formi hiperostoze na čovečijoj lobanji još od preistorijskog vremena" i u oba rada autori su dokumentovali postepeno prepoznavanje ovih tumora kao patološkog supstrata počevši od XVII veka. Felix Plater je 1614. godine prvi dao opis meningeoma nakon autopsije. Francuski hirurg Antoine Louis je 1754. godine prvi objavio saopštenje koje se posebno bavilo meningeomima [2, 7].

Tokom XVIII i XIX veka, meningeomi su dijagnostikovani još za života pacijenata jedino ako su oni kao takvi uzrokovali promene na kostima svoda lobanje koje su mogle biti opažene ili inspekcijom ili palpacijom. Samo u nekoliko slučajeva bilo je načinjeno uklanjanje tih lezija hirurškim putem i samo neke od njih su bile korisne za pacijente u smislu izlječenja odnosno preživljavanja. U periodu od 1743. godine do 1896. godine načinjeno je 13 takvih operacija, čiji je ishod poznat i tačno naveden, od kojih je 9 završeno sa smrću bolesnika. Prvu kraniotomiju u cilju odstranjivanja meningeoma je izveo Francesco Durante u Rimu još 1885. godine. Leonard Wood, general Američke vojske, je prvi slučaj pacijenta sa meningeomom kome je prethodila povreda glave i koga je Cushing uspešno operisao od parasagitalnog meningeoma 1910. godine [8, 9].

John Cleland, profesor anatomije iz Glazgova, je 1864. godine objavio rezultate svojih ispitivanja u kojima je zaključio da dva tumora, koja je pronašao tokom disekcije, vode poreklo od ćelija arahnoidee pre nego od tvrde moždane opne, od kojih je jedan rastao od lamine cribriformis a drugi je rastao iz desnog čeonog regiona u blizini gornjeg sagitalnog sinusa. On je opazio da po strukturi ti tumori liče na

Pacchioni-jeve granulacije po mnogo čemu. Cushing i Weed su 1915. godine potvrdili Cleland-ovo mišljenje da meningeomi vode poreklo od ćelija arahnoidne [4].



Slika 1.1: Naslovna strana monografije Harvey Cushing i Louise Eisenhardt: "Meningeomi: njihova klasifikacija, regionalno ponašanje, prirodna istorija, hirurgija i rezultati" [3].

Sledeće nomenklature meningeoma uključivale su imena kao što su fungoidni tumori, sarkomi, cilindromi, endoteliomi i fibromi. Harvey Cushing je predložio termin meningoteliom u pokušaju da opiše te tumore u skladu sa imenom tkiva od kojeg oni vode poreklo. On je izbegavao histološko ime zbog celularne kompozicije tih tumora koja je još uvek bila nepoznata u to vreme. On je takođe izbegavao i ime položaja odnosno mesta porekla zbog pravca njihovog pružanja. Kasnije se Cushing odlučio za termin meningeom za označavanje tih tumora. U Cushing-ovom i Cavendish-ovom radu iz 1922. godine prikazano je 85 bolesnika sa meningeomima. Cushing je tada napisao: "da danas u celokupnom području hirurgije ništa nije više zadovoljavajuće od uspešnog uklanjanja meningeoma sa odličnim funkcionalnim oporavkom bolesnika nakon toga" [1]. Ove reči su još uvek istinite i danas, 90 godina kasnije. Cushing i Eisenhardt su 1938. godine objavili rad pod nazivom "Meningeomi: njihova klasifikacija, regionalno ponašanje, prirodna istorija, hirurgija i rezultati" u kome su oni

detaljno opisali i saopštili rezultate lečenja kod 313 bolesnika sa meningeomima lečenih u periodu od 1903. godine do 1932. godine (Slika 1.1).

Interesovanje za meningeome još uvek nije smanjeno ni dan danas. Tehnička dostignuća u neurohirurgiji kao i razvoj operativne tehnike omogućili su bolju dijagnostiku, vizualizaciju i uspešno hirurško uklanjanje većine ovih tumora.

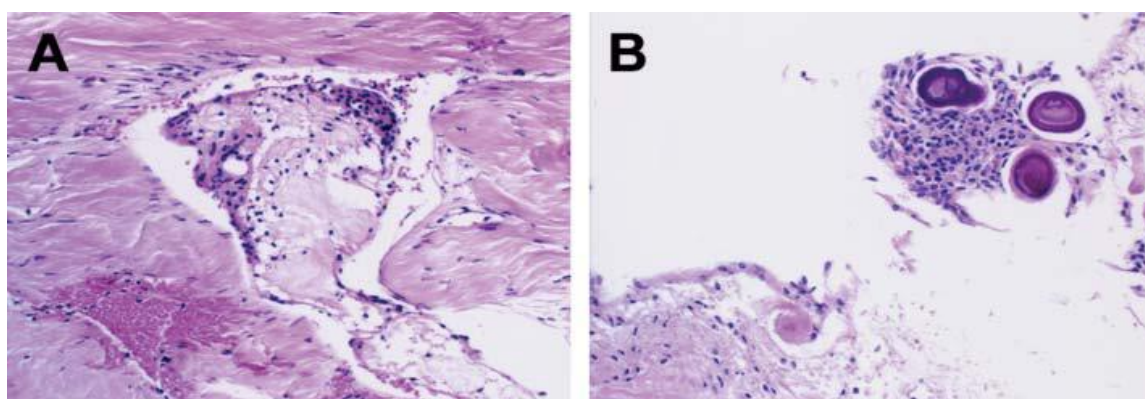
## **1.2 EMBRIOLOGIJA**

Moždance se sastoje iz tri različita i odvojena sloja: dura mater, arachnoidea i pia mater. Poslednja dva sloja su spojena i čine leptomeninge. Od 22. do 24. dana embrionske gestacije, jednoćelijski sloj, verovatno porekla od neuronalne kreste, u bliskoj je vezi sa neuronalnom cevi u razvoju. Taj jednoćelijski sloj potom odnosno kasnije postaje pia mater. Od 33. do 41. dana gestacije, ceo centralni nervni sistem je okružen sa višestrukim slojem mezenhimalnih ćelija. Taj sloj kasnije daje arachnoideu i duru mater. Arachnoideu čine dve populacije ćelija. Jedna podgrupa ćelija, prateći blisko duru, formira arachnoidalne barijerne ćelije dok drugu podgrupu čine arachnoidalne trabekularne ćelije, koje premošćuju subarachnoidalne prostore vezujući se potom sa piom mater. Ne postoji potencijalni subduralni prostor zato što su arachnoidalne barijerne ćelije vezane sa unutrašnjim slojem dure (sloj duralnih graničnih ćelija) ćelijskim vezama. Sama arachnoidea je avaskularna ali se snabdeva krvlju iz dure što je od kliničkog značaja zato što meningeomi često "parazitiraju" odnosno snabdevaju se krvlju iz okolne dure [4].

Villi arachnoidales i Pacchioni-jeve granulacije su polipoidne invaginacije koje formiraju odvoje za drenažu cerebrospinalne tečnosti u duralne sinuse i vene. Histološki arachnoidalne "cap" ćelije formiraju spoljašnji sloj arachnoidee i villi arachnoidales u rasponu od jednog sloja spljoštenih fibroblastima sličnim ćelija do epitelioidnih gnezda debljine do deset ćelijskih slojeva kao što je prikazano na Slici 1.2. Oni su citološki isti sa meningeomskim tumorskim ćelijama [4].

Cerebrospinalna tečnost se resorbuje, u najvećem stepenu, preko specijalizovanih struktura nazvanih villi arachnoidales koje protrudiraju u venske sinuse. Venski endotelijum je u kontaktu sa celim ili sa delom villi arachnoidales. U poslednjem slučaju te ćelije su označene kao arachnoidalne "cap" ćelije. Arachnoidalne

”cap” ćelije su morfološki različite i visoko metabolički aktivna podgrupa arahnoidalnih ćelija koje učestvuju u procesu resorpcije cerebrospinalne tečnosti. One se nalaze na vrhu Pacchioni-jevih telašaca i izložene su često velikom protoku venske krvi obzirom da se često nalaze unutar venskih sinusa. Ostatak granulacija je pokriven sa fibroznom kapsulom. Villi arachnoidales su naročito brojne u predelu gornjeg sagitalnog sinusa, potom u predelu kavernoznog sinusa, tuberculum-a sellae, u predelu laminae cribrosae, velikog potiljačnog otvora i torkulara. Arahnoidalne granulacije i Pacchioni-jeva tela su veće i jasnije verzije villi arachnoidales [4].



Slika 1.2: Arahnoidalne ”cap” ćelije formiraju epiteloidna gnezda, spirale i psamozna tela u spoljašnjem sloju villi arachnoidales A) i arachnoidee B). (Preuzeto iz Perry A et al.: Molecular pathogenesis of meningiomas. J Neuro-Oncology. 2004; 70: 183-202). [10]

### 1.3 EPIDEMIOLOGIJA

Između 13% do 26% svih intrakranijalnih tumora su meningeomi. Meningeomi se javljaju najčešće u srednjem životnom dobu ili kod starijih ljudi, mada meningeomi mogu da se jave i u mlađem životnom dobu kod osoba sa disgenetskim sindromom kao što je neurofibromatoza tip II. Manji broj ovih tumora ima histopatološke i kliničke karakteristike koje sugerišu na agresivan potencijal i rast, to su atipični i anaplastični meningeomi. Atipični čine od 4,7% do 7,2% svih meningeoma dok anaplastični čine od 1% do 2,8% [11-15]. Neke serije pokazuju da više od 2% svih benignih meningeoma alterišu u agresivne odnosno malignije forme, dok se do 28,5% svih rekurentnih



odnosno recidivantnih benignih meningeoma transformišu u atipične odnosno anaplastične forme meningeoma [16-19].

Studija koja je sprovedena u Rochesteru, u Minesoti, u periodu od 1935. godine do 1977. godine pokazala je sledeću distribuciju primarnih tumora mozga uključujući i podatke dobijene nakon autopsija: 35% glioma, 40% meningeoma, 13% pituitarnih adenoma a kada su isključeni podaci dobijeni nakon autopsije taj odnos se menja tako da imamo 43% glioma, 21% meningeoma i 17% pituitarnih adenoma. Ovakvi podaci naglašavaju činjenicu da mnogi meningeomi ostaju neprepoznati odnosno klinički nemi i/ili da nisu zahtevali hirurško lečenje [20].

Postoji širok izbor u prevalenci podataka za agresivne forme meningeoma, pre svega, zbog različitih patoloških kriterijuma koji se koriste u njihovoj klasifikaciji. Benigni meningeomi se češće javljaju kod žena, dok su atipične i anaplastične forme, čini se, mnogo češće kod muškaraca. Takođe atipične i anaplastične forme su mnogo češće na konveksitetu mozga [14].

Kada se diskutuje o epidemiologiji meningeoma mora se uzeti u obzir da li se radi o serijama koje se odnose na kliničke studije odnosno samo na hospitalizovane bolesnike ili na one koje se odnose na opštu populaciju. Takođe razlika mora biti napravljena i između serija koje se odnose samo na operisane bolesnike i na one serije koje uključuju i nalaze dobijene nakon autopsije. U svom radu iz 1938. godine Cushing i Eisenhardt su pokazali da meningeomi čine 13,4% Cushing-ove serije svih intrakranijalnih tumora [3].

Incidenca meningeoma povećava se sa godinama starosti. Neznatan pad nakon osme dekade života mogao bi da se objasni na nekoliko načina koji utiču na to uključujući i manje agresivan pristup od strane hirurga kod starijih bolesnika. Meningeomi, takođe, mogu biti otkriveni slučajno i tada su hirurzi u dilemi između koristi i rizika za pacijenta koje nosi sa sobom operativno lečenje i prirodnog toka bolesti [21, 22].

Rengachary i Suskind u svom radu iz 1991. godine, naglasili su da neki bolesnici umiru od meninegoma a neki sa njima. Uloga neurohirurga je da prepozna i razlikuje te dve grupe pacijenata i da proceni korist od hirurgije odnosno one kojima je ista potrebna i da sačuva i prepozna one bolesnike koji neće imati koristi od hirurške intervencije [23].

Meningeomi čine od 1% do 4% svih tumora u uzrastu mlađem od 18 godina dok su izuzetno retki u dečijem uzrastu. Prosek godina kada se javljaju je 11,6 godina u poređenju sa 6,3 godina za sve ostale tumore mozga u dečijem uzrastu. Postoji jednaka incidenca javljanja između dečaka i devojčica ali predominacija kod dečaka je evidentna (71%) u najranijem dečijem uzrastu. U dečijem uzrastu meningeomi se mogu pojaviti na neobičnim mestima. Čak 11% meningeoma u dečijem uzrastu imaju intraventrikularnu lokalizaciju u poređenju sa 3,9% kod odraslih. Takođe, meningeomi, mogu biti multipli u 23% slučajeva ili mogu biti cistično izmenjeni u 23% slučajeva. Veoma često su udruženi sa neurofibromatozom tip II (NF2) u 23% do 41% slučajeva pokazali su Turgut i saradnici u svom radu iz 1997. godine dok su Erdinçler i saradnici u svom radu iz 1998. godine u seriji od 29 operisanih bolesnika pokazali da u oko 13% slučajeva nije bilo pripoja tumora sa tvrdom moždanom opnom [24, 25].

Meningeomi pokazuju porast incidence javljanja sa godinama i najčešće se javljaju u šestoj i sedmoj deceniji života, značajno češće kod žena i taj odnos javljanja kod odraslih žena odnosno muškaraca kreće se od 3:2 do 2:1 [26]. Na godišnjem nivou očekivano javljanje meningeoma kod žena se kreće od 2 do 7/100.000 odnosno od 1 do 5/100.000 kod muškaraca [27, 28]. Porast incidence javljanja meningeoma tokom vremena posebno kod starijih ljudi može se objasniti i dovesti u vezu sa postojanjem i postavljanjem širih indikacija za snimanjem glave (CT i MR), boljom i kvalitetnijom aparaturom za dijagnostiku kao i dužim životnim vekom [27, 29]. Atipične i anaplastične forme meningeoma se češće javljaju kod muškaraca što je verovatno u vezi sa višim proliferativnim indeksom ovih tumora nađenim kod muškaraca [17]. Kod dece i adoscelenata, meningeomi su jednako retki kod oba pola ali i pokazuju tendenciju ka više agresivnim formama tumora. Oni se javljaju u sklopu hereditarnih sindroma, najčešće u sklopu neurofibromatoze tip II, ali takođe i u sklopu Cowden-ovog i Gorlin-ovog sindroma [27, 30, 31].

Incidenca javljanja meningeoma raste tokom životnog veka od najniže, od manje od 1/100.000 na godišnjem nivou u toku prve dve dekade života, do 30/100.000 godišnje u devetoj dekadi života. Benigni meningeomi se dijagnostikuju dva puta češće kod žena nego kod muškaraca [32]. Ova predominacija češćeg javljanja meningeoma kod žena se ne preslikava u slučajevima atipičnih i anaplastičnih meningeoma [33, 34].

## **1.4 ETIOLOŠKI FAKTORI I FAKTORI RIZIKA**

Postoji više prihvaćenih i ustanovljenih faktora rizika za pojavu meningeoma. U etiopatogenezi meningeoma je identifikovano više faktora kao što su: povrede glave, delovanje nekih virusa, izlaganje kako visokim tako i niskim dozama zračenja, neurofibromatoza tip II (NF2). Svi ovi faktori imaju zajedničku karakteristiku a to je povećanje mitotske aktivnosti odnosno indeksa i mogu dovesti do povećanja sklonosti ka genetskim mutacijama. Imajući u vidu nizak mitotski indeks graničnih arahnoidalnih ćelija, svaka indukcija ćelijske deobe može biti rani pokazatelj transformacije ovih ćelija u tumorsku. Uprkos mnogim saznanjima etiologija meningeoma i dalje nije u potpunosti razjašnjena. Etiopatogeneza ovih tumora je multifaktorijalni proces koji nastaje kao rezultat delovanja više pojedinačnih faktora i pri tome uloga pojedinih činilaca je, najverovatnije, različita kod različitih tipova meningeoma.

### **1.4.1 DELECIJA NF2 GENA**

Jedan od faktora rizika za pojavu meningeoma je i delecija NF2 gena, autozomalno dominantnog poremećaja vrlo često povezanog sa citogenetski vidljivom delecijom dugog kraka hromozoma 22 na q12. Neurofibromatoza tip II se ponekad karakteriše sa javljanjem višestrukih švanoma, meningeoma i glioma [26]. NF2 je tumor supresorni gen, čiji je proteinski produkt označen kao merlin (moesin-ezrin-radixin-like protein), koji pokazuje veliku sličnost sa familijom proteina 4.1 koji učestvuju u izgradnji ćelijske membrane kao što su talin, moezin, ezrin, radixin i tirozin fosfataza. Moguća funkcija ovih proteina je da čine vezu između ćelijske membrane i citoskeletnog aktina.

### **1.4.2 JONIZUJUĆE ZRAČENJE**

Pored NF2, drugi dobro utvrđen predisponirajući faktor za pojavu meningeoma je jonizujuće zračenje. Interesantno je da zračna terapija predstavlja jedinu, danas prihvaćenu, adjuvantnu terapiju za slučajeve sa recidivantnim tumorima, sa klinički agresivnim ponašanjem ili kod kojih hirurški način lečenja nije dao uspeha.

Najveći broj pacijenata sa post-iradijacionim meningeomima bilo je izloženo zračenju u detinjstvu. Mada je relativan rizik za posledični razvoj meningeoma kod dece kod kojih je glava ozračena malim dozama 9,5 do 10 puta veći nego kod dece koja to nisu, što ukazuje na činjenicu da to može biti okidač za neoplastičnu transformaciju meningotelijalnih ćelija izazvanu zračenjem tokom detinjstva kod manje od 1% ozračene dece dolazi do razvoja meningeoma. Podrška za ovu hipotezu dolazi iz saopštenja Sadetzki-og i saradnika iz 2002. godine, Salvati-ja i saradnika iz 1997. godine, Strojan-a i saradnika iz 2000. godine kao i Ron-a i saradnika iz 1988. godine o povećanoj incidenci meningeoma u Izraelu nakon široko primenjene upotrebe niskih doza zračenja u tretmanu dece sa tinea capitis tokom pedesetih i šezdesetih godina prošloga veka, dok u terapiju nije uveden griseofulvin. Ta metoda označena je kao Kienböck-Adamson-ova tehnika koja podrazumeva primenu doza zračenja od 450 do 850 rad na površinu kože poglavine odnosno između 70 do 175 rad na površinu mozga. Srednji latentni period za pojavu meningeoma iznosio je između 11 i 43 godine [35-38]. Modan i saradnici su 1974. godine izvršili ispitivanje na seriji od 11.000 dece i izneli zaključak da se meningeomi 4 puta češće javljaju kod pacijenata koji su bili podvrgnuti zračenju nego u kontrolnoj grupi. Obzirom na to da je 58 godina srednja vrednost za postavljanje dijagnoze meningeoma u opštoj populaciji, 45 godina je za pacijente koji su bili izloženi nižim dozama zračenja a 31 godina je za pacijente koji su bili izloženi visokim dozama zračenja [39].

Meningeomi mogu da se jave i nakon sprovedene zračne terapije nakon operacije drugih endokranijalnih tumora. Ova komplikacija je prvi put saopštena 1953. godine, od strane Mann-a i saradnika, kod 6 godina stare devojčice koja je nakon operacije glioma očnog živca bila podvrgnuta zračnoj terapiji kada je primila dozu od 6500 rad. Četiri godine kasnije došlo je do pojave meningeoma unutar polja gde je primenjena zračna terapija [40]. Zatim, razvoj i nastanak meningeoma uočen je kod dece koja su podvrgnuta zračnoj terapiji nakon operacije meduloblastoma, astrocitoma, leukemije i limfoma [41, 42]. Ovi tumori su takođe otkriveni kod pacijenata nakon eksperimentalnih zračnih tretmana tokom II Svetskog rata. Takođe, primena x-zraka u stomatološkoj praksi može dovesti do pojave ovih tumora. Često su, višestruki meningeomi nađeni kod pacijenata sa ovim faktorima rizika [41].

Takođe, postoje i razmimoilaženja između različitih autora da li zračenjem indukovani meningeomi pokazuju veću tendenciju da budu agresivni u svom kliničkom toku. Definitivan sud je teško doneti obzirom na to da na najveći broj publikovanih serija nije moguće primeniti današnji sistem gradiranja kao i zbog činjenice da su kliničko-patološki podaci uglavnom nekompletni. Pored svega, zračenjem indukovani meningeomi najčešće se javljaju u ranijem životnom dobu, rastu po pravilu pre iz regije koja je bila izložena zračenju i često su multifokalni. Histološki nalazi kod meningeoma indukovanih zračenjem pokazuju visoku celularnost, značajan ćelijski pleomorfizam odnosno atipiju sa brojnim džinovskim ćelijama, vakuolizovanim jedrima, vaskularnu hijalinizaciju i povećanu mitotsku aktivnost po nalazima Rubinstein-a i saradnika iz 1984. godine [43]. Međutim, nijedna od ovih histoloških karakteristika nije apsolutno specifična i neke ili sve mogu biti nađene i kod meningeoma koji nisu izazvani prethodnim zračenjem, mada mnogo ređe.

Zračenjem indukovani meningeomi se mnogo češće javljaju kao višestruki (multipli) i pokazuju veću sklonost ka recidiviranju nego standardni meningeomi. Većina ovih tumora su gradus I. Jedna ili dve histološke karakteristike povezane sa gradus II tumorima (fokusi sitnih ćelija, uvećanje jedaraca, hipercelularnost i difuzan rast) mogu biti nađeni u većem procentu kod zračenjem izazvanih tumora nego kod standardnih meningeoma [43-46]. Mada nije sasvim jasno da li je značajna proporcija zračenjem izazvanih tumora gradus II ili gradus III na inicijalnoj prezentaciji, progresija u viši gradus sigurno se viđa kod recidiva tumora [44].

Ukazivano je da se zračenjem izazvani menigeomi javljaju kod pojedinaca sa genetskim predispozicijama sa zračenjem izazvanom tumorigenezom. Podrška za ovo opažanje dolazi od epidemiološke studije koja je saopštila 11% prevalencu meningeoma u prvom kolenu rođaka ozračenih pacijenata sa meningeomima u poređenju sa manje od 1% prevalencom meningeoma u prvom kolenu ozračenih pacijenata bez meningeoma [47]. Takođe, pacijenti kod kojih je došlo do razvoja meningeoma nakon izlaganja zračenju imaju veću incidencu za druge zračenjem izazvane tumore kod svojih braće i sestara. Citogenetske analize pokazuju da najčešći hromozomski gubitak kod zračenjem izazvanih meningeoma se zbiva na hromozomu 1p zatim sledi hromozom 22. Gubitak na 6q, 7p, 9p, 18q i 19q isto kao i pojačanje na hromozomima 8 i 12 su takođe saopšteni, ali sa manjom sigurnošću [16, 44, 48-50].

Povećana učestalost gubitka na 1p može biti od pomoći u objašnjavanju više agresivnog fenotipa kod tumora izazvanih zračenjem. Takođe, to nosi i pitanje da li ovi tumori zavise od onkogenog puta koji je različit od onog koji je karakterističan za meningeome koji nisu povezani sa zračenjem.

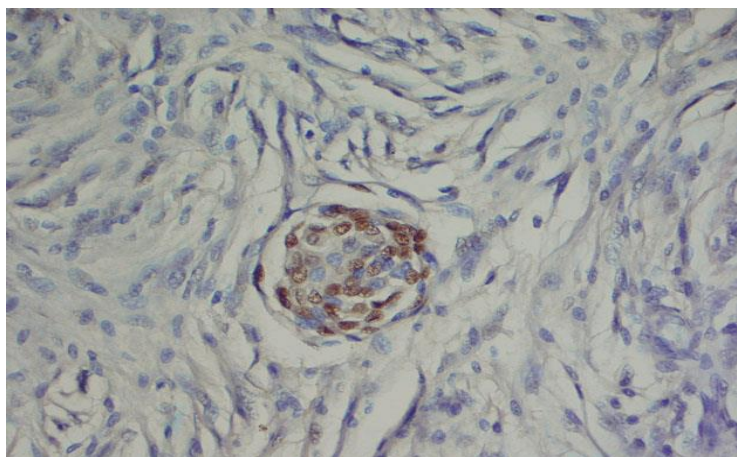
Obzirom na nalaz NF2 saopšteni su različiti rezultati. Tako u nekim studijama je nađen mali broj mutacija NF2 gena i normalna ekspresija merlin-a [51, 52] dok druge saopštavaju podekspresiju prepisa NF2 kod meningeoma bez obzira na prethodnu izloženost zračenju [44].

Rasprostranjena upotreba mobilnih telefona može da dovede do nekih problema u vezi potencijalne indukcije rasta moždanih tumora. Nekoliko slučajnih kontrolnih studija su sprovedene u Nemačkoj i skandinavskim zemljama. Jedna od od tih studija je pokazala umereno povećanje rizika za razvoj vestibularnog švanoma [53, 54] ali nije bilo statistički značajnog povećanja rizika za pojavu meningeoma koji god da je telefon bio u upotrebi [55, 56].

### **1.4.3 HORMONSKI RECEPTORI**

Bazirano na značajnoj sklonosti javljanja meningeoma kod žena kao i činjenici da neki od njih rastu tokom trudnoće ili za vreme luteinske faze menstrualnog ciklusa, tumorigena uloga hormona je već duže vreme razmatrana. Najbolje su proučeni progesteronski receptori (PR) koji su očekivano pronađeni kod seksualno zrelih žena, a takođe su detektovani kod muškaraca i dece sugerišući na taj način da njihova uloga u tumorigenezi nije baš tako jednostavna. Ipak, podrška za aktivaciju PR kod meningeoma dolazi iz činjenice da normalne arahnoidalne ćelije pokazuju ekspresiju veoma malog broja ovih receptora. Pored toga, progesteron stimuliše, u in vitro uslovima, rast nekih linija meningeomskih ćelija a antagonisti PR inhibitorno deluju na rast istih tih ćelijskih linija. Ekspresija PR je približno obrnuto proporcionalna između proliferacije tumora i njegovog histološkog gradusa kao što pokazuje najveću verovatnoću za imunoreaktivnost kod benignih varijanti meningeoma (od 50% do 80%) (Slika 1.3) [57-60]. Klinička ispitivanja u kojima su korišćeni antiprogeronski agensi imaju, nažalost razočaravajući efekat u primeni danas, obzirom da meningeomi koji

pokazuju agresivan rast u najvećem broju slučajeva zahtevaju adjuvantnu terapiju i mnogo manje pokazuju ekspresiju PR.



Slika 1.3: Atipični meningeom SZO gradus II: Mala grupa tumorskih ćelija sa PR pozitivnim jedrima (anti PR x 400).

Meningeomi pokazuju malu ekspresiju estrogenih receptora (ER) [61]. Ostali receptori koji se mogu naći kod meningeoma uključuju receptore za androgen, somatostatin, hormon rasta i prolaktin mada njihova precizna biološka uloga još uvek nije potvrđena i determinisana [58, 62-64].

Chen J. i Chen G. su 2001. godine u svom radu saopštili istraživanja prisustva androgenih receptora kod meningeoma i njihov odnos sa proliferativnim potencijalom meningeoma odnosno sa proliferative nuclear cell antigene (PCNA) u seriji od 39 pacijenata sa meningeomima. Od 39 slučajeva, njih 20 (51%) su pokazali pozitivnu imunoreakciju na androgene receptore. Ekspresija androgenih receptora zabeležena je kod 31% (6 od 19) benignih meningeoma, kod 58% (7 od 12) atipičnih meningeoma odnosno kod 87,5% (7 od 8) anaplastičnih meningeoma. Srednja vrednost PCNA označavajućeg indeksa bila je statistički značajno viša kod anaplastičnih meningeoma u poređenju sa atipičnim odnosno benignim meningeomima. Meningeomi koji su bili pozitivni na androgene receptore imali su višu vrednost PCNA označavajućeg indeksa nego oni meningeomi kod kojih nije zabeleženo prisustvo receptora za androgene hormone. Ekspresija androgenih receptora u tumorskom tkivu bila je značajno povezana sa vrednostima PCNA označavajućeg indeksa. Ovi podaci su ukazali da je

prisustvo androgenih receptora kod meningeoma u korelaciji sa višim histološkim gradusom tumora i da androgeni receptori mogu imati uticaja na rast ovih tumora i tumorskoj angiogenezi. Merenje prisustva androgenih receptora kod meningeoma, posebno kod onih koji su višeg gradusa, može indirektno predstavljati i potencijal rasta ovih tumora [65].

Meningeomi su neoplazme koje se mnogo češće javljaju kod žena nego kod muškaraca. Odnos između žena i muškaraca je procenjen na 3:2 za slučajeve sa intrakranijalnom lokalizacijom i čak 10:1 za tumore koji su lokalizovani unutar kičmenog kanala u seriji Elison-a i saradnika iz 2004. godine [66]. Većina meningeoma pokazuje prisustvo PR. Mada retko, ER u ovim tumorima su takođe otkriveni [57, 58, 67, 68].

Neki autori ukazuju na korelaciju između brzine rasta ovih tumora i trudnoće kao i luteinske faze ciklusa isto kao i koegzistenciju meningeoma i karcinoma dojke [69, 70]. Pored toga, postoje informacije koje govore o odnosu između prisustva receptora steroidnih hormona kod meningeoma i proliferativnog indeksa ovih tumora [57, 59, 71]. Ovi podaci ukazuju na ulogu polnih hormona u genezi ovih tumora.

U studiji Omulecka-e i saradnika iz 2006. godine, kojom su obuhvaćena 64 pacijenta od kojih su 46 imali benigne meningeome gradus I različitih histoloških tipova i 18 pacijenata sa atipičnim meningeomima gradus II, konstatovano je postojanje pozitivne nuklearne imunoreaktivnosti za PR u 83% ispitivanih tumora i to u 100% slučajeva kod meningotelijalnih meningeoma, u 95,2% slučajeva tranzicionalnih, kod 77,8% atipičnih kao i kod 42,2% fibroznih meningeoma. Statistički značajna razlika odnosno odnos u ekspresiji PR otkrivena je između različitih histoloških tipova meningeoma. Broj imunopozitivnih ćelija na PR značajno je viši kod benignih meningeoma gradus I nego u grupi atipičnih meningeoma gradus II [72].

Estrogeni receptori su otkriveni u jedru i delimično u citoplazmi kod 48% ispitivanih slučajeva. Nije pronađen statistički značajan odnos između prisustva ER i stepena maligniteta tumora kao ni između prisustva ER i histoloških varijanti meningeoma. Takođe nije bilo ni statistički značajne razlike između polova za oba ispitivana tipa receptora dok je pokazana statistički značajna razlika u vrednosti indeksa proliferacije kod meningeoma gradus II u odnosu na meningeome gradus I kao i



značajna razlika između srednjih godina starosti pacijenata sa benignim odnosno atipičnim varijantama meningeoma [72].

Kao i kod karcinoma dojke gde prisustvo steroidnih receptora omogućava primenu dodatne hormonske terapije, neki istraživači ističu mogućnost farmakološkog tretmana kod meningeoma, koje može biti od koristi u slučajevima kada lokalizacija samog tumora nedozvoljava totalnu resekciju kao i kod slučajeva sa visokim rizikom od pojave recidiva u slučaju atipičnih i anaplastičnih meningeoma. Intenzitet imunoekspresije PR pokazuje obrnut odnos sa MIB-1 proliferativnim indeksom. On je niži kod atipičnih meningeoma u poređenju sa benignim varijantama ovih tumora. Neki autori su otkrili potpuni gubitak PR u toku progresije meningeoma kao kod meningeoma gradus II i gradus III [57, 59, 73]. Fewings i saradnici su u svom radu iz 2000. godine pokazali da benigni meningeomi, koji su PR pozitivni, imaju manje šanse za recidiviranjem. Ovaj nalaz ima i terapijske i prognostičke implikacije [74].

Progesteronski receptori obično se ispoljavaju kod meningeoma i nalaze se u oko 70% tumorskih uzoraka i nema razlike između polova u ekspresiji receptora za progesteron [75]. Kao i kod karcinoma dojke, ekspresija PR pokazuje tendenciju opadanja tokom maligne progresije tumora. Pravdenkova i saradnici su 2005. godine utvrdili da ekspresija PR sama ukazuje na mnogo bolju biološku prognozu i klinički tok [76].

Primena visoko-protočnog zračenja na tkiva imunohistohemijski obezbeđuje efikasnu i pouzdanu metodu za analizu prisustva biomarkera kod meningeoma. Lysis i saradnici su u svom radu iz 2005. godine objavili da su koristili visoko-protočno mikrozračenje na tkivo imunohistohemijski u analizi uzoraka 41 meningeoma svih histoloških gradusa. Oni su pokazali da progesteronska aktivnost postoji kod svih benignih isečaka tumora u poređenju sa 67% kod atipičnih i 56% kod anaplastičnih meningeoma [77].

Meningeomi mogu postati simptomatski odnosno mogu se javiti tokom trudnoće dok se simptomi mogu smanjiti nakon porođaja, pri čemu se mogu ponovo javiti sa sledećom trudnoćom. Takođe, simptomi mogu da se pojačaju tokom proliferativne faze menstrualnog ciklusa. Nejasno je da li do tog pogoršanja dolazi zbog vaskularnih poremećaja ili zbog hormonalnih promena. Donnell i saradnici su 1979. godine prvi opisali ulogu ER kod meningeoma. Od tada, PR označeni su kao mnogo

više postojani nego ER kod meningeoma [78]. PR su prisutni u citoplazmi ćelija meningeoma ali su veoma retko prisutni u jedru. Maxwell i saradnici 1993. godine, nisu bili u mogućnosti da detektuju ER ali su pronašli PR u 88% i androgene receptore u 66% slučajeva meningeoma koje su oni testirali. Neki drugi autori su dokazali postojanje prisustva estrogenskih receptora-beta i estrogenskih receptora-alfa kod meningeoma [79]. Takođe, potvrđeno je od strane Durmaz-a i saradnika 1999. godine da i luteinizirajući hormon dovodi do povećane proliferacije ćelija meningeoma u in vitro uslovima [80].

Meningeomi pokazuju veoma visoku gustinu somatostatinskih receptora, posebno sst2A [81]. Androgeni i glukokortikoidni receptori su takođe nađeni kod meningeoma. Potvrđeno je i postojanje i dopamin D1 ali ne i dopamin D2 receptora a postoje i neki pokazatelji da dopamin može igrati ulogu u proliferaciji ovih tumora. Meningeomi su takođe pozitivni za prostaglandine od kojih je najznačajniji prostaglandin E2. Pokazano je da i nekoliko faktora rasta takođe utiču stimulatивно na rast meningeoma uključujući epidermal growth factor (EGF) i fibroblast growth factor (FGF) i platelet derived growth factor (PDGF) [82].

U studiji Muccioli-ja i saradnika 1997. godine, PR su detektovani u 61,7% meningeoma, dok nije detektovano vezivanje prolaktina u isečcima normalnog arahnoidalnog tkiva. Meningeomi mogu imati uticaj i na metabolizam šećera povećanjem nivoa insulina u krvi. Poremećaji u endokrinom sistemu mogu se objasniti mehaničkim pritiskom na regulatorne intrakranijalne strukture ili sekrecijom specifičnih supstanci koje utiču na hormonsku homeostazu [63].

Pokazano je da oko 2/3 svih meningeoma pokazuje PR na svojim ćelijskim membranama što je mnogo češće zabeleženo kod žena mada u varirajućem stepenu. U jednoj studiji iz Finske, 88% primarnih meningeoma je bilo pozitivno na prisustvo PR, 40% za ER, dok je 39% bilo pozitivno na receptore za androgen [83]. U studiji Omulecka-e i saradnika iz 2006. godine pozitivna ekspresija ER je zabeležena u 48% ispitivanih uzoraka tumora. Imunoreakcija je bila fokalna i manjeg intenziteta nego reakcija sa PR u svakom ispitivanom slučaju. Imunoekspresija ER nije pokazala bilo kakav značajan odnos i povezanost sa histološkim tipom tumora kao i sa ekspresijom PR i MIB-1 indeksom [72]. Uloga polnih hormona još uvek nije u potpunosti objašnjena ali je dokazano da progesteron može biti odgovoran za rast PR pozitivnih

meningeoma. Reverzibilno pogoršanje simptoma povezano je sa prisustvom meningeoma tokom perioda relativnog viška odnosno skoka vrednosti progesterona, kao što se dešava tokom luteinske faze menstrualnog ciklusa kao i tokom trudnoće, u značajnoj meri podržava ulogu progesterona u rastu ovih tumora [84-86]. Međutim, zabeležen je i povećan rizik od nastanka meningeoma i kod pacijenata koji su bili izloženi uzimanju hormona tokom primene kontraceptivnih sredstava ili neke druge hormonske terapije [87-89].

Odsustvo PR, mada nije faktor rizika sam za sebe, pokazuje tendenciju češćeg javljanja kod meningeoma višeg gradusa i može biti pokazatelj loše prognoze kada se nađe u kombinaciji sa povećanim vrednostima proliferativnog indeksa i višim gradusom tumora [90]. PR negativni tumori pokazuju tendenciju da dostignu mnogo veću veličinu nego oni tumori koji pokazuju ekspresiju za progesteronske receptore [75, 91, 92].

#### **1.4.4 POVEZANOST SA DRUGIM BOLESTIMA**

U slučajnoj kontrolnoj anketi, koja je sprovedena u Nemačkoj i kojom je obuhvaćeno blizu 7500 ispitanika, autori su prepostavili da je šećerna bolest povezana sa pojavom meningeoma isto kao i povišeni arterijski pritisak kod žena dok reumatoidni artritis nije pokazao povezanost sa pojavom ove vrste tumora [93].

#### **1.4.5 VIRUSI**

Neki istraživači su videli mogući uzrok u virusima za pojavu meningeoma. Jedan snažan kandidat je Inoue-Melnick virus (IMV) čija je DNK povezana sa subakutnom mijeloptičkom neuropatijom. U radu saopštenom od strane Inoue-a 1991. godine, IMV je izolovan u šest od sedam ćelijskih kultura ljudskih meningeoma ali nje izolovan u šest kultura ćelija drugih tumora [94]. U radu koji su objavili Rachlin i Rosenblum 1991. godine, kod 22 od 26 pacijenata sa meningeomima odnosno 84,6% bilo je pozitivno na prisustvo IMV antitela. Na osnovu dobijenih rezultata autori su zauzeli stav da mada postoji snažan biohemijski dokaz povezanosti pojave meningeoma

i DNK virusa, uloga virusa u nastanku i razvoju meningeoma ostaje i dalje nedefinisana [95].

#### **1.4.6 POVREDE GLAVE**

Uloga povreda glave u indukciji pojave i rasta meningeoma je sumnjiva i još uvek se ne može dati konačan i definitivni odgovor na ovo pitanje. Potencijalni mehanizam koji može dovesti do nastanka i rasta tumora je lokalna alteracija krvno-moždane barijere sa posledičnim masivnim ulaskom citokina, histamina i bradikinina u ekstravaskularni prostor odnosno u prostor oko krvnih sudova. U prospektivnoj studiji Annagers-a i saradnika iz 1979. godine koja je obuhvatila 2953 pacijenta sa povredama glave i 30000 kontrolnih pregleda godinama nakon povrede, posledično javljanje meningeoma zabeleženo je u samo tri slučaja i to 5 godina, 12 godina i 26 godina nakon traume i nije bilo povezano sa težinom i mestom povrede glave. Autori su zaključili da se povreda glave ne može uzeti kao značajan etiološki faktor u nastajanju meningeoma obzirom da meningeomi pokazuju veću incidencu javljanja kod žena a dok su muškarci dva do tri puta češće izloženi odnosno zadobijaju povrede glave [96]. Čak u studijama koje sugerišu na potencijalni uticaj povrede glave na pojavu meningeoma taj odnos je 1,5 puta manji za teške povrede glave, odnosno kod pacijenata koji su imali gubitak svesti i zahtevali hospitalizaciju nego kod onih sa manje teškom povredom glave [97, 98]. Takođe, u radu Michael-a i saradnika iz 2005. godine pokazano je da geni koji kontrolišu transkripciju, transdukciju kao i međucelijske veze su najčešće pogođeni i van regulacije nakon povrede glave [99].

Barnett i saradnici su 1986. godine ukazali da hronična zapaljenska reakcija uzrokovana postojanjem stranih tela, kao što je slučaj kod povreda vatrenim oružjem, ili postojanja granulomskih formacija mogu dovesti do hronične iritacije moždanih ovojnica, ćelijske atipije i eventualne neoplastične formacije. To se može objasniti sa mogućom neoplastičnom transformacijom moždanica tokom procesa reparacije pošto arahnoidalne ćelije pokazuju reakciju na iritaciju. Oni su sugerisali da postoji snažna uzročno-posledična veza i da hronična zapaljenska reakcija može biti odgovorna za razvoj tumora [100].

Francois sa saradnicima je 2010. godine objavio rad u kome je opisana pojava meningeoma, kod tri pacijenta nakon povrede glave, na mestu radiološki potvrđenog postojanja prethodne povrede kostiju svoda lobanje i moždanog tkiva. Histološki radilo se o meningotelijalnom meningeomu kod jednog pacijenta, dok se kod druga dva pacijenta radilo o atipičnom meningeomu gradus II i anaplastičnom meningeomu gradus III. Prva dva pacijenta su imala zatvorenu povredu glave sa prelomom kostiju svoda lobanje i bez oštećenja moždanog tkiva i kod kojih je do pojave tumora došlo 15 godina nakon povrede, dok se kod trećeg pacijenta radilo o ustrelnoj povredi glave koja je lečena konzervativno i kod koga je tumor dijagnostikovao 3 godine nakon povrede. Kod ova tri pacijenta teorija o hroničnoj zapaljenskoj reakciji nije podržana obzirom da specifično histološko bojenje na zapaljenje to nije potvrdilo. Period latence odnosno vreme proteklo od povrede je bilo dovoljno dugo da umanji mogućnost postojanja tumora ranije odnosno u vreme povrede glave što je i potvrđeno CT i MR glave [101]. Interesantno je da su pacijenti kod kojih je do razvoja meningeoma došlo nakon povrede glave uglavnom muškarci i da se radi o meningeomima višeg gradusa [102].

## **1.5 EVOLUCIJA MENINGEOMA**

Jedna od karakteristika biološkog ponašanja meningeoma je njihov promenljiv proliferativni potencijal, koji se može meriti najčešće preko određivanja bromodezoksiuridinskog (BUdR) proliferativnog indeksa [103]. Studija Hoshino-a i saradnika iz 1986. godine pokazala je da se maligni meningeomi mogu razlikovati od nemalignih prema vrednosti proliferativnog indeksa. Proliferativni indeks daje mogućnost određivanja kinetike tumorskog rasta kao i mogućnost predviđanja pojave eventualnog recidiva. U tom pogledu meningeomi su svrstani u tri grupe. Prvu grupu čine meningeomi sa vrednostima proliferativnog indeksa većim od 5%, koji se odlikuju brzim rastom i čestom pojavom recidiva koja se može očekivati već u prvih četiri meseca nakon hirurške intervencije. U drugoj grupi su meningeomi sa vrednostima proliferativnog indeksa od 3% do 5%, koji takođe brzo rastu i kod kojih se pojava recidiva može očekivati između godinu i dve dana nakon kompletne hirurške resekcije. U trećoj grupi su meningeomi sa vrednostima proliferativnog indeksa između 1% i 3%, koji pokazuju umerenu brzinu rasta i kod kojih se pojava recidiva tumora može

očekivati između druge i sedme godine nakon hirurške intervencije. Vrednosti proliferativnog indeksa koje su manje od 1% ukazuju na veoma nizak potencijal pojave mogućeg recidiva osnovnog procesa [104].

Većina meningeoma su biološki benigni i imaju spor rast. Obično se oni kao takvi otkriju slučajno i kliničko praćenje meningeoma pokazuje da neki od njih ne rastu čak i kada već dostignu velike razmere. Nasuprot tome, neke druge studije su pokazale povećanje stope rasta ili malignih promena kod recidivantnih meningeoma. Ti nalazi ukazuju na činjenicu da meningeomi ne zadržavaju konstantnu brzinu rasta, obzirom na to da se generalno smatra da tumori rastu eksponencijalno. Postoji nekoliko studija koje se odnose na kinetiku rasta meningeoma [17, 105-107]. Stopa rasta je pokazana kroz uvećanje zapremine tumora u odnosu na vreme, promene u prečniku ili kroz promenu prečnika tumora na godišnjem nivou. Međutim, nije sa sigurnošću ustanovljeno da li meningeomi zadržavaju konstantnu eksponencijalnu stopu rasta ili ne, zbog nedostatka dugovremenskog uzastopnog radiološkog praćenja.

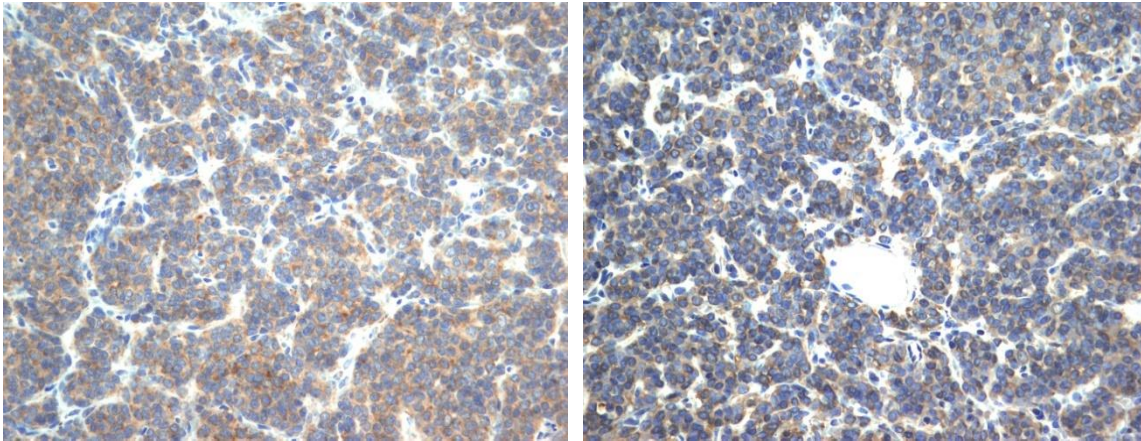
Ekstenzivni napor su načinjeni da se odredi kliničko ponašanje i maligni potencijal meningeoma. Ti napor su fokusirani na različite aspekte patologije meningeoma: histologija, označavanje, genetika i kariotip, radiologija i hormonski receptori. Neke histološke karakteristike nagoveštavaju agresivno ponašanje. Te karakteristike uključuju: hipercelularnost, gubitak normalne arhitekture, postojanje fokalnih nekroza, jedarni pleomorfizam, hipervaskularnost, depozite hemosiderina kao i prisustvo fokusa sitnih ćelija [108]. Tehnika označavanja je zamišljena da kvantitativno odredi brzinu mitozu kod meningeoma i da se na taj način predvidi njihovo ponašanje. BUdR označavanje omogućava ispitivaču da odredi procenat ćelija u S fazi ćelijskog ciklusa. Alternativa BUdR označavanju je imunohistohemijsko bojenje za PCNA. Takođe, na parafinskim preparatima kao i na svežim isečcima može biti primenjena i tehnika označavanja monoklalnog antitela Ki-67 [109]. Visoke vrednosti Ki-67 označavajućeg indeksa ukazuju na postojanje više agresivnog tumora a takođe su zabeležene i kod tumora koji su prethodno ozračeni [91].

Novije imunohistohemijske metode za merenje potencijala rasta meningeoma postale su primenljive. Mnoge studije koje se odnose na meningeome koriste MIB-1 antitelo i omogućile su lakše razumevanje kinetike rasta meningeoma [109-114]. Međutim, ukoliko meningeomi i ne zadrže konstantnu eksponencijalnu stopu rasta,

proliferativni indeks može da se promeni. Nekoliko autora su saopštili protivrečne rezultate bez obzira na promene u proliferativnom indeksu. Ohta i saradnici su u svom radu iz 1994. godine saopštili da je kod 14 od 15 recidivantnih meningeoma zabeleženo povećanje u njihovom MIB-1 indeksu (Sis) [115]. Matsuno i saradnici su u svom radu iz 1996. godine saopštili da je kod 15 od 20 rekurentnih meningeoma zabeležen visok MIB-1 Sis u odnosu na primarne tumore [112]. Suprotno njima Madsen i saradnici su u radu iz 1997. godine zapazili pad vrednosti MIB-1 Sis u odnosu između prve i ponovne operacije kod 14 od 15 rekurentnih meningeoma, dok Abramovich i saradnici 1999. godine i Prayson i saradnici 1999. godine nisu uočili značajnu razliku u vrednostima MIB-1 SIs između inicijalno resekovanih meningeoma i recidiva istih [109, 110, 116].

Proliferativni indeks za meningeome obično se meri sa prisustvom MIB-1 antitela, čija je meta proliferativni marker Ki-67. Proliferativni marker Ki-67 je jedarni protein koji je prisutan jedino i samo tokom aktivne faze ćelijskog ciklusa (G1, S, G2 i M). MIB-1 antitelo prepoznaje Ki-67 antigen i može biti korišćen na parafinskim presecima. Porast vrednosti MIB-1 označavajućeg indeksa je udružena sa povećanim rizikom od pojave recidiva. Srednja vrednost MIB-1 indeksa kreće se od 0,7% do 2,2% za Gradus I meningeome, od 2,1% do 9,3% za atipične meningeome i od 11% do 16,3% za anaplastične meningeome. Predloženo je da porast vrednosti MIB-1 indeksa preko 5% ukazuje na veću mogućnost pojave recidiva odnosno da je granična vrednost za pojavu atipije 4,2% [117-119]. MIB-1/Ki-67 imunohistohemija je sada u upotrebi od strane dosta patologa u proceni vrednosti proliferativnog indeksa meningeoma. Mada apsolutne vrednosti variraju između različitih laboratorija, procenat pozitivnih ćelija se kreće od najnižih vrednosti kod meningeoma gradus I ka višim kod gradus II, odnosno visokim kod meningeoma gradus III. Vrednosti MIB-1/Ki-67 indeksa od 5% do 10% u odsustvu histoloških karakteristika gradus II tumora ukazuju na mogućnost ranog recidiviranja tih tumora [120].

Imunohistohemija olakšava postavljanje dijagnoze meningeoma. Većina meningeoma imunohistohemijski pokazuje ekspresiju za epithelial membrane antigen (EMA) koja je pozitivna u više od 80% meningeoma (Slika 1.4 A). Sekretorni meningeomi su pozitivni za karcinoembrijski antigen dok su intracitoplazmatske mase rabdoidnih meningeoma su pozitivne na vimentin (Slika 1.4 B) [121].



Slika 1.4: Atipični meningeom SZO gradus II: A) Pozitivna imunoreaktivnost na EMA (anti EMA x 400); B) Tumorske ćelije su vimentin pozitivne (anti vimentin x 400).

Načinjen je pokušaj da se unapredi preciznost u brojanju mitotskih figura kod meningeoma. To je izvedeno imunohistohemijskim bojenjem koje je specifično za fosforilizovani histon H3 (PHH3). Antitelo koje specifično prepoznaje, fosforilizovani histon H3 koristi kao pomoć u gradiranju meningeoma. Fosforilacija Ser-10 rezidue histona H3 dostiže svoj maksimum za vreme mitoze ali ostaje nefosforilizovan tokom apoptoze [122]. U studiji Ribalta-e i saradnika iz 2004. godine upotreba ovog modaliteta odnosno načina u brojanju mitozna rezultovala je u povećanju broja identifikovanih mitotskih figura kao i u povećanju gradusa za oko 17% tumora [122]. Međutim, ova imunohistohemijska metoda još uvek nije ušla u rutinsku praksu.

Merenje rasta meningeoma je pokušavano na različite načine. Jääskeläinen i saradnici su objavili 1985. godine da su vršili procenu promene dijametra tumora kod recidivantnih meningeoma. Oni su izračunavali zapreminu tumora kod recidivantnih meningeoma na osnovu CT skenova ili na osnovu tumorske težine. Ostale studije su koristile imidžing metode za dokazivanje da promene dijametra tumora variraju tokom perioda praćenja od 19 dana do 10 godina. Ove studije su pretpostavile ali nisu dokazale da je tumorski rast eksponencijalan ili linearan. Većina tih tumora je posmatrana u relativno kratkom periodu, manjem od 10 godina a njihov volumen je meren u samo dve tačke [17]. Van Havenbergh i saradnici su 2003. godine saopštili krive rasta tumora kod 21 petroklivalnog meningeoma sa periodom praćenja od 4



godine do 10 godina (srednje vreme praćenja je iznosilo 82 meseca). Oni su zauzeli stav da je radiološki verifikovano uvećanje odnosno rast tumora u 76% slučajeva i da je srednja stopa rasta iznosila  $0,81 \text{ cm}^3$  na godišnjem nivou. Mada oni nisu opisali tok rasta meningeoma, kriva rasta tumora, tokom uzastopnih imidžing studija, izgledala je tako da uključuje i linearni i eksponencijalni rast. Nažalost, bilo je teško da se adekvatno izmeri zbog toga što su oni vršili procenu zapremine tumora u odnosu na prečnik istog. Oni su zaključili da je rast ovih tumora nepredvidljiv i varijabilan kao i to da su egzaktni faktori koji utiču na rast tumora ostali i dalje nejasni. Takođe promena u brzini rasta ovih tumora obično dovodi do funkcionalnog pogoršanja [123].

Studija Nakasu-a i saradnika iz 2005. godine je prva koja je istraživala dugovremenske promene u kinetici rasta meningeoma na bazi egzaktnog merenja zapremine tumora kroz uzastopne imidžing studije. Oni su pokazali da meningeomi pokazuju tri načina rasta označenih kao eksponencijalni, linearni i bez rasta. Pod eksponencijalnim rastom podrazumevalo se da tumor raste sa konstantnom frakcijom rasta, ćelijskog ciklusa i gubitka ćelija. Kao linearni rast je označen onaj sa postepenim smanjenjem u brzini rasta tumora odnosno smanjenjem stope proliferacije ćelija (frakcija rasta) i/ili povećanje smrti ćelija ili produženja vremena ćelijskog ciklusa. Kod pacijenata sa atipičnim meningeomima je pokazan eksponencijalni rast tumora. Nasuprot njima, benigni meningeomi su pokazali različit način rasta. Većina benignih meningeoma u ovoj studiji je imala krivu rasta koja se kretala od linearne ka eksponencijalnoj. Ti rezultati su ukazali da benigni meningeomi inicijalno pokazuju eksponencijalni rast ali da neki od njih u određenom trenutku uspore svoj rast u dužem vremenskom periodu. Iako su zabeležili smanjenje MIB-1 Sis, usporeenje frakcije rasta može da bude uzrok usporenja rasta. Ukoliko se rast tumora menja u dužem vremenskom periodu, godine i zapremina tumora mogu korelirati sa načinom rasta. U ovoj seriji to nije moglo biti pokazano, verovatno, zbog malog broja slučajeva, svega 13 operisanih pacijenata [124].

Nakamura i saradnici su u svom radu iz 2005. godine saopštili postojanje povezanosti između stope rasta tumora i vremena slučajnog otkrivanja meningeoma. U toj studiji je pokazano da kalcifikacije koje su prisutne u tumoru viđene na CT mozga korespondiraju odnosno povezane su sa linearnim načinom rasta. Pored toga, progresija kalcifikacija je povezana sa smanjenjem promene dijametra tumora u odnosu na vreme

a zapaženo je da kod veoma kalcifikovanih tumora nije došlo do uvećanja istih tokom vremena [125]. Takođe, Nakamura i saradnici 2003. godine i Nakasu sa saradnicima 2005. godine, su pokazali da srednja stopa rasta tumora na godišnjem nivou pokazuje smanjenje odnosno usporavanje kod tumora sa kalcifikacijama. Ovi rezultati ukazuju na to da prisustvo veće količine kalcifikata u tumorima može biti znak da se brzina rasta menja. Mada su tumori u ovoj seriji sa odustvom kalcifikacija pokazali linearan rast, mikroskopske kalcifikacije su viđene i u ovim tumorima [107, 124].

Leith sa saradnicima 1994. godine je pretpostavio da stopa rasta tumora opada kako se veličina tumora povećava. Ova pretpostavka je bazirana na činjenici da maligni meningeomi u jednom trenutku prerastu potrebu za hranećom podrškom, koju dobijaju i ne mogu da se uvećavaju tako brzo kao što se uvećavaju manji tumori. Hirurška intervencija je očekivana u slučajevima ubrzanja rasta tumora [126]. Studija Nakasu-a i saradnika iz 2005. godine je otkrila da neki meningeomi pokazuju usporenje rast kada se masa tumora smanji nakon reoperacije i oni ne misle da je usporenje rasta tumora uzrokovano hirurškim zahvatom obzirom da vrednosti MIB-1 indeksa obično predviđaju postoperativni rast. Usporenje rasta praćeno je i kod netretiranih, slučajno otkrivenih tumora. Iako krvni sudovi koji hrane tumor mogu biti prekinuti nakon hirurške intervencije, snabdevanje krvlju najčešće omogućava da tumor i dalje raste kod benignih meningeoma koji generalno imaju spor rast. Prema tome, efekti hirurgije na rast meningeoma mogu biti prolazni, mada usporenje rasta viđeno u ovoj studiji nije potvrđeno [124].

Nekoliko studija o meningeomima je pokazalo da MIB-1 SIs korelira dobro sa histološkim gradusom, prognozom i brzinom rasta tumora [109, 111, 112, 114, 127, 128]. Ukoliko MIB-1 Sis ostane stabilan u dužem vremenskom periodu, to verovatno može biti dobar prognostički pokazatelj. Međutim, nekoliko autora je saopštilo da promene u vrednostima MIB-1 Sis u posledičnom recidiviranju mogu biti povećane, smanjene ili nepromenjene [109, 112, 127]. Ovi protivurečni rezultati mogu se delimično objasniti i pripisati greškama uzrokovanih sa heterogenom distribucijom MIB-1 pozitivnih ćelija kod meningeoma. Nije sasvim jasno zašto se proliferativni status meningeoma menja. Jedan mogući uzrok je promena u nivou rasta je povezan sa humoralnim faktorima po Arena-i i saradnicima 2004. godine, Mc Cutcheon-u i saradnicima 2001. godine, Nagashima-i i saradnicima 1995. godine [71, 129, 130].

Mada progesteron može biti kandidat odgovoran za te promene, u studiji Nakasu-a i saradnika iz 1995. godine nekoliko tumora kod žena u menopauzi pokazali su eksponencijalni način rasta [113]. Rast povezan sa skraćanjem dužine telomere može takođe uticati na potencijal rasta, mada benigni meningeomi obično ne pokazuju aktivnost telomerase [131-134]. Za sada je saopšteno da je dužina telomere kod nekih benignih meningeoma skraćena. Mada je to verovatno uzrok usporenja brzine rasta, to još uvek nije dokazano.

Neki autori, kao Lamszus-ova i saradnici 2004. godine, smatraju da učestalost atipičnih i anaplastičnih meningeoma nije povećana kod NF2 pacijenata dok Perry i saradnici u svom radu iz 2002. godine saopštavaju veći procenat gradus II i gradus III tumora kod pacijenata sa NF2 [135, 136].

## **1.6 GENETIKA MENINGEOMA**

Genetski aspekt meningeoma je intenzivno proučavan poslednjih petnaestak godina. Većina meningeoma su benigni tumori i sastoje se uglavnom od tranzicionalnih i fibromatoznih ćelija, sa meningoteliomatoznim koje se nalaze u relativno malom broju benignih meningeoma. Kao i većina drugih tumora, meningeomi se ne manifestuju kao jednolični kliničko-patološki entiteti već se češće prikazuju kroz raznolike i različite forme i graduse koji se razlikuju po svojim histološko-morfološkim karakteristikama, kliničkom i biološkom ponašanju, reagovanju na primenjenu terapiju i lečenje kao i na sklonosti da daju recidive.

Histološki kriterijumi predstavljaju najradije korišćene i najdostupnije kako za klasifikaciju tako i za predviđanje ponašanja meningeoma. Međutim molekularne i genetske klasifikacione šeme mogu dati jednako tačne podatke u predviđanju malignog ponašanja i progresije meningeoma i što je još značajnije mogu obezbediti uvid u patogenezu tumora i terapiju istih. Broj mitoza i Ki-67 indeks su često povezani sa brzim rastom i u tesnoj su korelaciji sa promenom gradusa tumora. U histološkoj proceni karakteristike jedra i povećan odnos jedro/citoplazma ukazuju na malignu transformaciju [137].

Iako ove metode za ocenu pomažu u predviđanju gradusa tumora, gradus I tumori imaju u nizak nivo Ki-67, mali broj mitoza i nizak odnos jedro/citoplazma dok

tumori gradus III imaju visok nivo Ki-67, veliki broj mitozna kao i visok odnos jedro/citoplazma, one pokazuju jedino šta se zbiva u tumorskoj ćeliji u momentu ispitivanja. Ove metode za ocenu ne mogu predvideti moguće potencijalno ponašanje tumora posebno kada se taj tumor smatra benignim. Štaviše, varijacije u histološkoj klasifikaciji koje se koriste u literaturi u opisivanju meningealnih tumora čine veoma teškim i otežavaju poređenje između različitih serija. Na bazi sopstvenog istraživanja Sawyer i saradnici iz 2000. godine sugerisali su da su histološke karakteristike benignih meningeoma neprecizne u predviđanju njihovog biološkog ponašanja [138]. Ostali pokazatelji koji služe za procenu potencijalno maligne transformacije su: stepen resekcije tumora na operaciji, mesto insercije meningeoma, da li tumor zahvata koštane strukture ili ne, kao i njegova multifokalnost. Međutim, studije su pokazale da nijedan od ovih faktora koji služe za predviđanje biološkog ponašanja tumora nije precizan već da je potrebno da se sagledaju i inicijalni uzročnici tumorigeneze kao i mehanizmi koji prethode sporadičnoj transformaciji benignih meningeoma u maligne. Genetske promene na hromozomskom nivou rezultuju u proteinskim promenama koje utiču na promenu ponašanja i izgled ćelije. Zbog toga procena citogenetike tumorskih ćelija može biti od pomoći u otkrivanju važnih pokazatelja malignih promena. Genetski ili hromozomski markeri mogu predskazati moguće ponašanje i budući patološki tok razvoja tumora. Štaviše, razumevanje genetskih aberacija i povezanost molekularnih mehanizama u pozadini maligne progresije mogu biti od pomoći u kreiranju terapijskih agenasa koji mogu korigovati te abnormalnosti.

Genetske alteracije prisutne kod meningeoma zahtevaju značajnu pažnju, koja vodi povećanom razumevanju kompleksnosti samih alteracija, koje mogu biti viđene kod benignih, atipičnih i anaplastičnih formi meningeoma. Fenomen da se niskogradusni gliomi transformišu u više agresivne tumore je povezana sa akumulacijom genetskih promena koje nisu postojale kod niskogradusnih formi glioma. Isto tako više autora smatra da vremenom, tokom rasta meningeoma, dolazi do postepene akumulacije genetskih alteracija paralelno sa povećanjem agresivnosti samog tumora [139].

Citogenetskim studijama o meningeomima postignuta je saglasnost da delimičan gubitak dugog kraka hromozoma 22 ili monozomija 22 predstavlja početnu hromozomsku aberaciju koja prethodi progresiji normalne meningealne ćelije u ćeliju

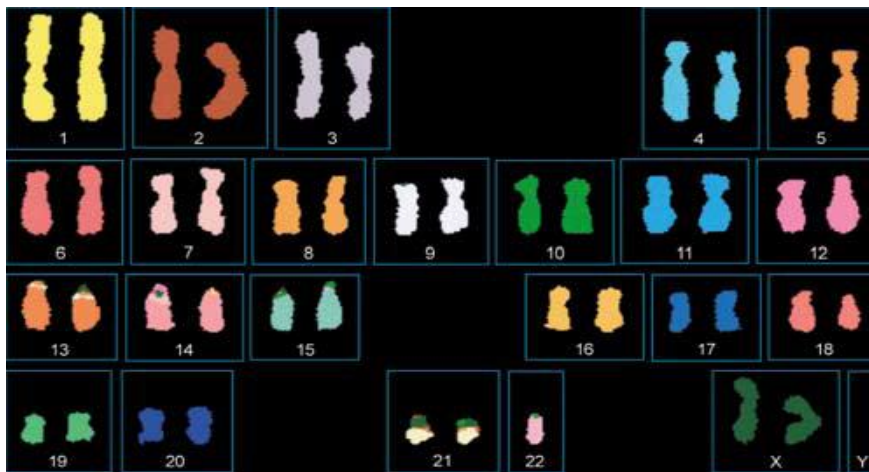
benignog meningeoma. Osim toga, nekoliko studija je pokazalo da abnormalnosti koje zahvataju hromozom 1, uglavnom gubitak kratkog kraka, označavaju sledeći korak u evoluciji benignog meningeoma u maligniju varijantu. Druge hromozomske aberacije koje su ili istovremene sa ili koje slede gubitak na hromozomu 1 obuhvataju dodavanje ili deleciju na daleko većem broju hromozoma, mada podaci koji se tiču ovih poslednjih aberacija koje obuhvataju niz hromozoma su manje konzistentni i dosledni kroz studije [136, 140, 141].

### **1.6.1 ABERACIJE HROMOZOMA 22**

U radovima Kleihues-a i saradnika iz 2000. godine kao i Wilson-a iz 1994. godine saopšteno je da gubitak genetskog materijala na hromozomu 22q12, između lokusa za mioglobin i c-sis proto-onkogen dovodi do početka rasta meningeoma. To mesto predstavlja tumor supresor gen. Oba alela moraju biti zahvaćena pre nego što arahnoidalne "cap" ćelije ne postanu meningeomske [9, 13]. Protein kodiran tim genom, poznat kao merlin odnosno švanomin, je strukturalni protein smešten u plazma membrani i koji povezuje citoskeleton sa citoplazmatičnom membranom [135]. To je isti genski lokus koji je patološki izmenjen u neurofibromatozi tip II (NF2). Gubitak merlina vodi ka gubitku ćelijskog polariteta, povećane pokretljivosti i invazivnosti, smanjenju kontaktne inhibicije ali sam mehanizam primenjenog tumor supresivnog efekta nije u potpunosti razjašnjen. Benigni meningeomi su monoklonalni i do 70% njih ima mutaciju 22q12. Druge mutacije kao što su 18p11 i 1p35 takođe su zabeležene kod benignih meningeoma [142]. Sa akumulacijom više drugih mutacija oni mogu postati atipični odnosno anaplastični. Gubitak alela ima za posledicu malignu progresiju. To može imati ulogu u de novo meningeomima ili se može desiti i tokom recidiviranja. Weber i saradnici su 1997. godine analizirali genetske alteracije kod meningeoma i koristeći kriterijume SZO iz 1993. godine klasifikovali meningeome u benigne (gradus I), atipične (gradus II) i anaplastične (gradus III). Oni su primetili postepene promene u genetskim karakteristikama benignih tumora isto kao i kada oni postaju atipični odnosno anaplastični [143]. Gubitak na 22q, pojačanje na 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, i 20 i gubitak na 1p, 6q, 10, 14q i 18q viđeni su kod atipičnih meningeoma.

Dalje mutacije sa amplifikacijom na 17q i gubitkom na 9p (CDKN2A, CDKN2B i ARF geni) rezultuju u nastanku anaplastičnih meningeoma [136, 142, 143].

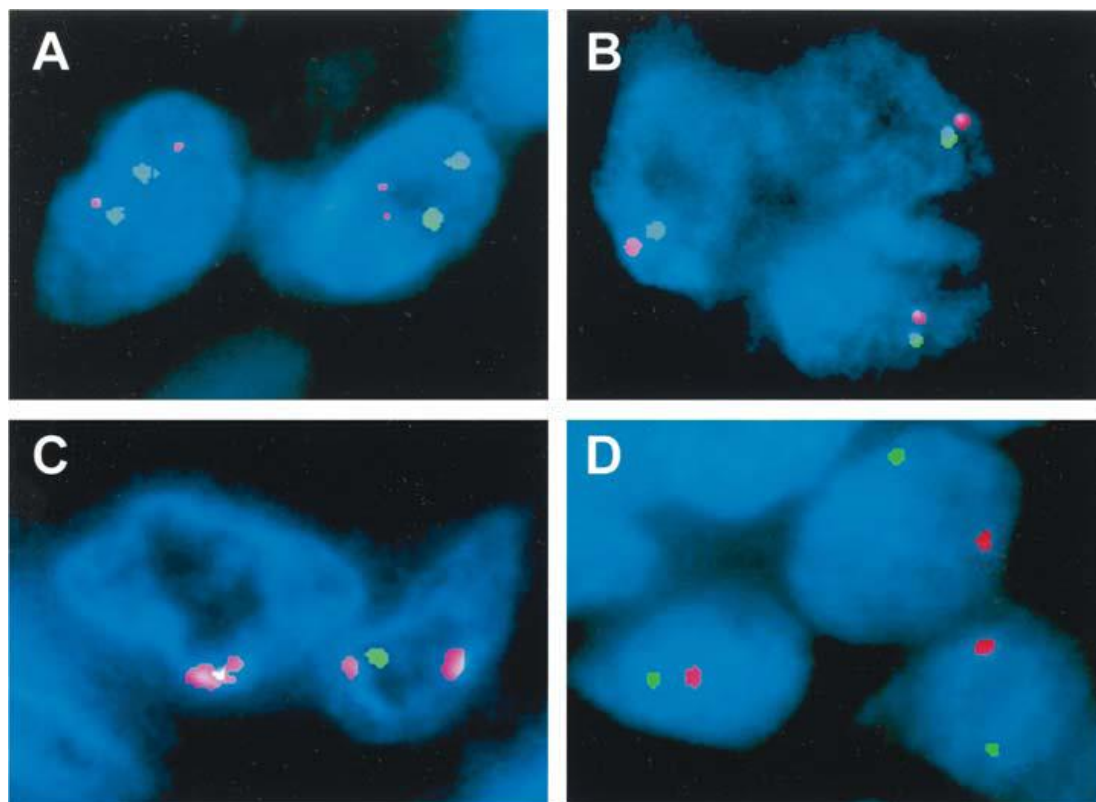
Meningeomi su prve solidne neoplazme povezane sa karakterističnom citogenetskom alteracijom, monozomijom 22 (Slika 1.5) [144]. Genetske alteracije na dugom kraku hromozoma 22 često su povezane sa mutacijom i/ili delecijom NF2 gena, što je najčešća genetska abnormalnost koja se nalazi kod meningeoma, i čini rani tumorigeni događaj u približno 50% sporadičnih meningeoma i kod svih NF2 povezanih meningeoma (Slika 1.6). Neki autori saopštavaju da je inaktivacija NF2 gena ređa kod meningotelijalnih meningeoma nego kod tranzicionalnih i fibromatoznih posebno kod onih koji se nalaze u prednjoj lobanjskoj jami [145-148]. Monozomija hromozoma 22 je zapažena u više od 50% pacijenata sa meningeomima i jedna je od najčešćih hromozomskih aberacija viđenih kod benignih, atipičnih i anaplastičnih meningeoma [149-151].



Slika 1.5: Kariotip meningeoma gradus I sa monozomijom 22. (Preuzeto iz Haddad GH et al.: Meningiomas. In: Winn RH (ed.) Youman's Neurological Surgery 4<sup>th</sup> edition 2004; pp: 1099-1131). [4]

U studiji Lamzus-ove i saradnika iz 1999. godine o gubitku alela povezanih sa progresijom meningeoma, zabeležena je monozomija hromozoma 22 u 70% do 80% tranzicionalnih i fibroblastičnih meningeoma gradus I i od 60% do 100% kod atipičnih i anaplastičnih formi ovih tumora. Proporcija monozomije 22 ćelija između atipičnih i benignih meningeoma prema anaplastičnim meningeomima je ista što ukazuje na to da

monozomija hromozoma 22 nije faktor koji pravi moguću razliku između benignih i malignih meningeoma. Štaviše, monozomija hromozoma 22 ili gubitak 22q su retko jedine hromozomske aberacije bilo kod atipičnih bilo kod anaplastičnih meningeoma a pošto je to, najčešće, jedina aberacija kod benignih meningeoma evidentno je da je to inicijalna genetska aberacija koja vodi u progresiju ka malignitetu [152].



Slika 1.6: Uobičajen genetski izgled meningeoma analizom FISH. A) Sačuvana dizomija tj. dve kopije hromozoma 22q (BCR na 22q11 zeleni signal i NF 2 na 22q12 crveni signal). B) 22q delecija sa samo jednim zelenim (BCR) i jednim crvenim (NF2) signalom po jedru. C) Delecija za Protein 4.1 B gen na 18p11 (zeleni signal) sa zadržavanjem na centromerama oba hromozoma 18 (crveni signal). D) Kodelecija hromozomalnog regiona 1p32 (zeleni signal) i 14q32 (crveni signal) kod anaplastičnog meningeoma. (Preuzeto iz: Perry A et al.: Molecular pathogenesis of meningiomas. J Neuro-Oncology 2004; 70: 183-202) [10].

Interesantno je da čak ni svi benigni meningeomi ne pokazuju aberaciju hromozma 22. Neki benigni meningeomi prikazuju se potpuno bez hromozomskih aberacija [153].

Kod meningeoma višeg gradusa često se nalazi aberacija hromozoma 22. Prisustvo ove aberacije ukazuje na to da se aberacija hromozoma 22 inicijalno događa u nižim gradusima meningeoma, sa većom verovatnoćom za ekspresijom u višim gradusima zbog toga što ta aberacija zahteva duže vreme da se manifestuje. Abnormalnosti povezane sa hromozomom 22 nisu pojedinačne i nisu same za sebe odgovorne za progresiju benignih u maligne forme meningeoma. Činjenica je da su jedino gubitak 22q ili monozomija hromozoma 22 tesno povezani sa gradus I meningeomima, što ukazuje na to da su druge abnormalnosti, koje zahvataju druge hromozome, neopohodne za malignu transformaciju [16].

NF2 je gen koji kodira protein merlin odnosno švanomin. On je tumor supresor gen zato što njegova inaktivacija mutacijom, metilacijom na 5' regionu ili proteolizom rezultuje u fenotipskom ispoljavanju periferne neurofibromatoze i pojavom višestrukih meningeoma [148, 151]. Sporadična inaktivacija merlina je najčešća kod fibroblastnih i sekretornih meningeoma [148, 154]. Mada je inaktivacija NF2 gena dokumentovana u svim gradusima meningeoma, postoji još dosta dodatnih, kompleksnih genetskih abnormalnosti kod tumora viših gradusa. To vodi ka hipotezi da NF2 inaktivacija inicira pojavu tumora niskog gradusa praćenu sa dodatnim genetskim anomalijama koje su odgovorne za progresiju u tumore višeg gradusa [151]. Hromozomalni region za meningeome je smešten na sredini dugog kraka hromozoma 22 u trakama 22q12.3-qter. To je isto polje koje je odgovorno za tumor supresor gen za neurofibromatozu tip II. Takođe, taj region je odgovoran za SIS, PDGF beta lokus koji je homolog sa SIS onkogenom. Meningeomi mogu nastati kao rezultat mutacija u tumor supresor genu ili od SIS onkogenom. Oba su lokalizovana na dugom kraku hromozoma 22. Da li je tumor supresor gen odgovoran za nastanak meningeoma isti onaj koji je NF2 tumor supresor gen ili su to različite forme još uvek je predmet razmatranja. Dokazi pokazuju da i druge genske alteracije na hromozomu 22 mogu dovesti do rasta odnosno nastanka meningeoma [155].

Leone i saradnici su pronašli tri gena te kategorije unutar regiona 22q: NF2, BAM22 i MN1 [156]. Čak 70% sporadičnih meningeoma pokazuje mutaciju NF2 gena.



Mutacija je ograničena na egzone 2, 7 i 11. Kao što je pomenuto ranije u diskusiji o aberacijama koje zahvataju hromozom 22, inaktivacija tog gena nije izgleda jedina anomalija koja dovodi do progresije u malignitet, zato što mnoge tumorske ćelije koje pokazuju NF2 mutaciju su gradus I. Dakle, alteracije u drugim genomskim regionima moraju dati objašnjenje transformacije ka malignitetu kao što su delecija 1p, 6q, 10, 14q i 18q [140, 152, 157].

Merlin pripada grupi 4.1 proteina ćelijske membrane, jer je veoma sličan sa nekoliko proteina uključenih u ulančavanje citoskeletonskih komponenti i proteina u samoj ćelijskoj membrani. Alteracije na ovom genu su pronađene u četiri primarne kulture meningeoma (tri od četiri pacijenta su imali pozitivnu porodičnu anamnezu za neurofibromatozu) [158].

Kimura i saradnici su 2000. godine napredovali u drugačijem objašnjenju uloge merlina u patogenezi meningeoma. Oni su pokazali da čak iako gubitak merlina dovodi do razvoja meningeoma, nizak nivo ovog proteina može biti rezultat mutacije u NF2 genu ili visokom gubitku merlina kao posledice mehanizma posredovanog od calpaina (calcium-dependent neutral cystein proteasa), koja dovodi do degradacije odnosno razgradnje merlina kod ovih tumora [159]. Još jedan protein, član familije 4.1 proteina, je DAL 1 koji je lokalizovan na hromozomu 18p11.3 otkriven je od strane Guttman-a i saradnika 2001. godine. Ovi istraživači su pokazali da je gubitak DAL 1 bio prisutan u 60% sporadičnih meningeoma. Oni su zaključili da je, analogno gubitku merlina, gubitak DAL 1 rani događaj u tumorigenezi odnosno nastanku meningeoma, sugerišući na to da su ova dva proteina, koji su članovi 4.1 familije proteina, kritični u kontroli rasta u patogenezi meningeoma. Isti autori su pokazali da nema ekspresije merlina kod nekih švanoma i ependimoma [160].

Neke aberacije hromozoma 22 se viđaju samo u višim gradusima meningeoma i na taj način su od koristi kao značajan prognostički faktor. Maillo i saradnici su, u svom radu iz 2001. godine, konstatovali da su pojačanja na hromozomu 22 odnosno trizomija i tetrazomija bile povezane sa nepovoljnim tipovima tumora odnosno atipičnim i anaplastičnim formama. Takođe, trizomija hromozoma 22 i tetrazomija hromozoma 22 bile su povezane sa značajno kraćim periodom slobodnog preživljavanja od 3 godine [161].

Ovi rezultati podržavaju prethodno zapažanje da su kompleksni kariotipovi sa hromozomalnim pojačanjima povezani sa manje povoljnim tipovima meningeoma i više agresivnim kliničkim tokom. Gubitak hromozoma 22 je česta hromozomska aberacija među pacijentima sa meningeomima ali ona nema uticaja na njihov klinički ishod. Međutim, pojačanja na hromozomu 22 uvek nisu povezana sa nepovoljnim kliničkim tokom. Procena kariotipa ćelija meningeoma može biti od pomoći u predviđanju verovatnoće kliničke prognoze. Yakut i saradnici su 2002. godine istraživali povezanost aneuploidije hromozoma 22 i delecije gena p53 i patoloških tipova 34 meningeoma od kojih su 23 bili tipični a 11 agresivni meningeomi. Rezultati su pokazali da je aneuploidija hromozoma 22 zabeležena kod 7 tipičnih i kod 4 agresivna meningeoma dok delecija p53 nije zabeležena kod tipičnih meningeoma a jeste kod 3 agresivna meningeoma koji su recidivirali. Takvi nalazi ukazuju na to da delecija hromozoma 22 može biti uključena u tumorigenezu kod tipičnih i agresivnih formi meningeoma dok delecija p53 može biti uključena u malignu progresiju i recidiviranje kod agresivnih meningeoma [162].

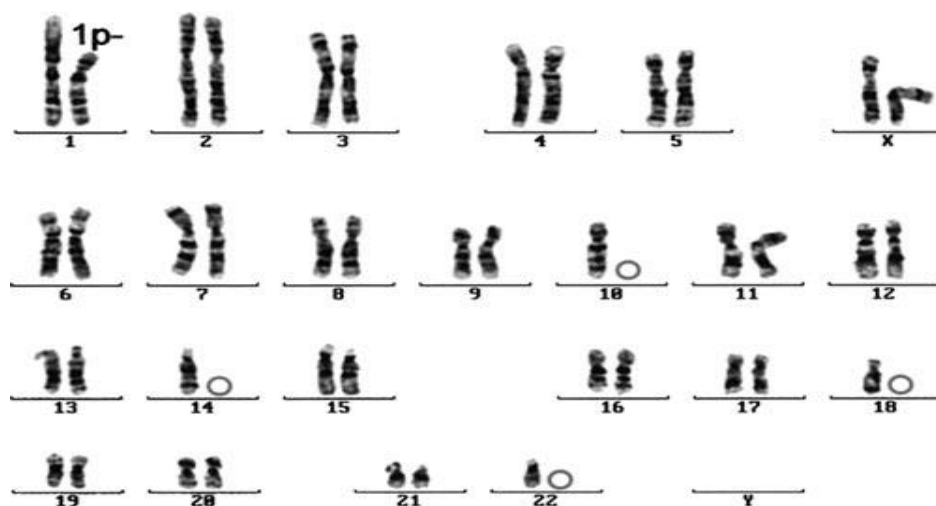
### **1.6.2 ABERACIJE HROMOZOMA 1**

Gubitak heterozigotnosti za lokuse na hromozomu 1p je relativno čest kod meningeoma i povezan je sa povećanom stopom pojave recidiva i kod meningeoma gradus I i kod meningeoma viših gradusa (Slika 1.7).

Stopa gubitka na 1p povećava se od niskih 25% kod meningeoma gradus I do visokih 85% kod meningeoma gradus III [154]. Meningeomi sa gubitkom 1p takođe nose i visok rizik za pojavu recidiva [33]. Kritičan region hromozomalnog gubitka je u blizini regiona 1p32, 1p34 i 1p36 [163-165]. Mada nekoliko gena u tim regionima uključujući i p18, CDKN2C, p73, GADD45A i EPB41 su ispitivani zbog mutacija i polimorfizma i nijedan nije detektovan kao odgovoran. Nekoliko studija je pokazalo da pokretač odnosno izazivač metilacije p73 i RASSF1A nagoveštava da gubitak regulacije ovih gena može igrati ulogu u progresiji meningeoma [166, 167].

Međutim, različiti geni su obuhvaćeni u različitim tumorima, dajući na taj način veću mogućnost postojanja nekoliko tumor supresor gena na 1p, čija inaktivacija može biti od značaja u patogenezi meningeoma [163]. Analizirajući slučajeve pacijenata sa

meningeomima nakon primenjene zračne terapije, Shoshan i saradnici su 2000. godine u svom radu našli da je delecija 22q mnogo ređa u tim tumorima i da ostale hromozomske lezije, posebno gubitak na 1p (moguće indukovano zračenjem) mogu biti važnije u razvoju ovih tumora [52]. Müller je sa svojim saradnicima 1999. godine, našao da je progresija abnormalnosti na hromozomu 1p u skladu sa patološkim gradusom samog tumora i da je kod 27% benignih, kod 70% atipičnih i u 100% anaplastičnih meningeoma zabeležena delecija 1p36 [140].



Slika 1.7: Tipični kariotip za meningeom gradus III koji pokazuje deleciju 1p i karakteristične gubitke na drugim hromozomima. (Preuzeto iz: Haddad GH et al.: Meningiomas. In: Winn RH (ed.) Youman's Neurological Surgery 4<sup>th</sup> edition 2004; pp: 1099-1131) [4].

Aberacije hromozoma 1, mada su najčešće povezane sa meningeomima višeg gradusa, mogu postojati i kod gradus I tumora. Sawyer i saradnici su 2002. godine zabeležili da neki benigni tranzicionalni meningeomi pokazuju translokaciju između hromozoma 1 i 19 umesto klasičnog gubitka 22q. Tranzicionalni tumori sa translokacijom između hromozoma 1 i 19 pokazuju normalni kariotip hromozoma 22. Dakle, ta translokacija nije samo specifična za meningotelijalne meningeome jer se isto tako može javiti kod tranzicionalnih meningeoma gradus I. Ovo otkriće je u suprotnosti sa prethodno iznetom teorijom da svi nemeningotelijalni tumori nastaju zbog gubitka 22q ili monozomije 22 [168]. Saopšteni su slučajevi histološki benignih tipova

meningeoma sa 1p delecijom. Na primer, u studiji Sawyer-a i saradnika iz 2003. godine o fuziji telomere, kao mehanizmu za gubitak 1p kod meningeoma, oni su registrovali i izvestan broj benignih meningeoma sa citogenetskim karakteristikama koje se viđaju kod meningeoma višeg histološkog gradusa kao što su delecija 1p i 14q [141].

Leone i saradnici su 1999. godine utvrdili da delecija na tri posebna mesta na 1p ukazuje na prisustvo tumor supresor gena u tim regionima. Samo slučajevi koji zajedno sa inaktivacijom NF2 gena, akumuliraju gubitak heterozigotnosti na 1p i 14q korespondiraju sa gradus II i gradus III meningeomima [156]. Dakle, alteracije na hromozomu 1p uz dodatak početnog gubitka na 22q su neophodni za progresiju meningeoma gradus I u meningeome višeg gradusa.

Kliničke implikacije su značajne jer rano citogenetsko otkrivanje hromozomskih abnormalnosti povezanih sa progresijom tumora ka malignitetu može biti od pomoći u predviđanju mogućeg toka benignih tumora. Ponovna fuzija telomere hromozoma 1p i posledično formiranje dicentričnih hromozoma sa 1p, 19q i 22q pokazuje da ta povezanost nije slučajna i da uključuje nepotpunu ili oštećenu funkciju telomere. Nestabilnost telomere inicijalno cilja hromozom 22 ali ona dalje kreće da kreira dodatne hromozomske aberacije, koje mogu da rezultuju malignom progresijom [141]. Međutim, dodavanje na 1q nije prognostički faktor od značaja za tumorsku progresiju zato što je takođe zabeleženo i kod benignih tumora dok su dodavanje na 1p i/ili delecija na 1p, 14q i 22 više prisutni kod atipičnih odnosno anaplastičnih meningeoma.

Ishino i saradnici su 1998. godine primetili gubitak heterozigotnosti na 1p u 60% slučajeva meningeoma gradus II odnosno u 85,7% slučajeva meningeoma gradus III. Ova studija je obuhvatila 17 pacijenata sa gradus I tumorom, 11 pacijenata sa gradus II dok ih je 9 bilo sa gradus III meningeomima. Ovi nalazi, zajedno sa ostalim citogenetskim podacima, ukazuju na postojanje jednog ili više tumor-supresor gena na 1p koji može biti presudni faktor za progresiju meningeoma iz gradus I u gradus II. Ova teorija zasnovana je na zapažanju da delecija 1p više preovladava kod tumora gradus II nego što je ona prisutna kod gradus I meningeoma [169].

Sulman i saradnici su 1998. godine su ustanovili lokus 1p32 kao često mesto delecije kod atipičnih i malignih meningeoma. Oni su u seriji od 157 pacijenata sa meningeomima zabeležili gubitak heterozigotnosti za 1p u 34% slučajeva dok je na 1q

opažen samo u 8% slučajeva. Ista anomalija je zapažena i kod nekoliko drugih vrsta malignih tumora sugerirajući na taj način na moguće prisustvo jednog ili više tumor supresor gena koji su bitni za njihov nastanak. Drugi hromozomalni regioni za "skrivanje" tumor supresor gena za koje se misli da su uključeni u gubitak 1p sa višim gradusima meningeoma uključuju regione 1p36.1-p34 i 1p22-p13 [170].

Predmet rada koji su objavili Chang i saradnici 2010. godine bila je procena gubitka heterozigotnosti na nekoliko mesta na različitim hromozomima: 1p32, 17p13, 7q21, 7q31 i 22q13, kod 40 isečaka različitih tipova meningeoma. Pokazano je da je ovaj poremećaj na 1p32 zabeležen u 24% benignih, i kod po 60% atipičnih odnosno anaplastičnih meningeoma. Ova anomalija je nađena na lokusu 7q21 (kod samo jednog atipičnog meningeoma) i na lokusu 7q31 (kod jednog benignog i kod jednog atipičnog meningeoma). Na 17p13 ova genetska anomalija je zabeležena kod 4% benignih, dok je kod atipičnih i anaplastičnih meningeoma registrovana u 40% odnosno u 80% slučajeva. Gubitak heterozigotnosti na 22q13 viđen je kod 48% benignih i kod po 60% atipičnih i anaplastičnih meningeoma dok je postojanje ovog poremećaja na 1p32 i 17p13 pokazalo postojanje statistički značajne razlike između benignih i meningeoma višeg gradusa odnosno povezanost sa tumorskom progresijom dok sa druge strane ova hromozomalna aberacija na lokusima 7q21 i 7q31 nema udela u razvoju meningeoma [171].

### **1.6.3 ABERACIJE HROMOZOMA 14 I 17**

Gubitak na 14q i pojačanje na 17q mogu biti zabeleženi i u gradus I tumorima, a njihova incidenca raste sa tumorskim gradusom. Dakle, benigni tumori sa dodatkom na 17q imaju niži nivo alelskog pojačanja nego atipični meningeomi, koji imaju niži nivo alelskog pojačanja od anaplastičnih meningeoma [137]. Korišćenjem metode uporedne genomske hibridizacije identifikovano je pojačanje na 17q21-qter kao česta aberacija kod anaplastičnih meningeoma ali ne i kod atipičnih. Za određivanje pojačanog genomskog regiona analizirano je 44 meningealna tumora od kojih su 7 bili benigni meningeomi dok su 19 odnosno 18 bili atipične i anaplastične forme meningeoma. U liniji sa komparativnom genomskom hibridizacijom nađeni su dokazi za povećan broj alela na 17q. Incidenca je rasla sa porastom gradusa tumora do najviše 61% u grupi sa

anaplastičnim meningeomima. Nalaz Büschges-a i saradnika je važan zbog identifikacije gena u regionima 17q22-17q23 koji su meta za povećan broj kopija kod anaplastičnih meningeoma a vrlo moguće i drugih tipova tumora [172].

U saopštenju koje su dali Tse i saradnici 1997. godine a koje se odnosilo na gubitak heterozigotiteta na 14q kod nisko i visoko gradusnih meningeoma, u seriji od 41 sporadičnog meningeoma različitih histoloških podtipova i gradusa. Ukupno 37% pokazalo je gubitak heterozigotnosti za jedan ili više alelskih markera, 30% benignih tumora (10 od 33) pokazali su gubitak alela dok je 62,5% visokogradusnih meningeoma (5 od 8) pokazalo gubitak heterozigotnosti na 14q. Sve zajedno bilo je 8 slučajeva delimične delecije i 7 slučajeva monozomije 14q. Gubitak alela 14q je češće viđen kod recidivantnih tumora u čak 100% slučajeva (3 od 3). Među tumorima sa gubitkom alela na 14q svi su pokazali gubitak heterozigotnosti za markere na 22q. Oni su odredili dve grupe regiona za deleciju na hromozomu 14q: 14q24.3-31 i 14q32.1-32.2. Tse i saradnici sugerišu da se više od jednog supresor gena nalazi na posebnim regionima za deleciju na hromozomu 14q koji su značajni za nastanak atipičnih i anaplastičnih promena kod meningeoma. Takođe su uočili da postoji snažna povezanost između pojave atipičnih i anaplastičnih meningeoma i obima 14q delecije [173].

Gubitak 14q takođe može biti rani pokazatelj za rano recidiviranje gradus I meningeoma i lošijim ishodom lečenja gradus III meningeoma [174-176]. Identifikovan je tumor-supresor gen, NDRG2 koji se nalazi na 14q11.2. Smanjenje ekspresije njegove kopije i proteina koji proizvodi zabeležen je kod meningeoma nižeg gradusa sa agresivnim kliničkim ponašanjem [177].

Geni koji mogu da budu odgovorni za inicijaciju rasta meningeoma su BAM 22, član b-adaptin genske familije i MN1 gen koji je nađen prekinut kod meningeoma [26, 178]. Wada i saradnici su 2005. godine pronašli amplifikaciju odnosno pojačanje MSH2 u 51% i deleciju GSCL u 41% kao i HIRA u 22% slučajeva kod 31 analiziranog meningeoma [179]. Maillo i saradnici su 2003. godine otkrili da je gubitak dugog kraka na hromozomu 14 povezan sa pojavom meningeoma kod muškaraca i višom stopom pojavom recidiva tumora kod pacijenata sa histološki benignim formama meningeoma [180] a samim tim i nepovoljnim uticajem na prognozu ishoda lečenja [176].

#### **1.6.4 OSTALE HROMOZOMSKE ABERACIJE KOD ATIPIČNIH I ANAPLASTIČNIH MENINGEOMA.**

Lamszus-ova i saradnici su 1999. godine izučavali genetske alteracije kod 5 agresivnih recidivirajućih meningeoma i kod 4 maligna nemeningotelijalna tumora (3 nediferentovana meningealna sarkoma i 1 hemangiopericitom). Gubitak heterozigotnosti na 22q je otkriven i potvrđen kod svih meningeoma u najranijoj fazi razvoja. Gubitak alela na 22q, čini se, predstavlja rani pokazatelj za agresivne meningeome. Postoji jasna korelacija delecija na kracima hromozoma 1p, 9q, 10q i 14q sa histopatološkom i kliničkom progresijom. Nijedan od ovih genetskih nalaza nije bio prisutan kod nemeningotelijalnih ekstracerebralnih tumora, ukazujući na to da meningotelijalne ćelije imaju sopstveno poreklo odnosno specifičan genetski put ka kliničkom malignitetu [152].

Perry i saradnici su u svom radu iz 1996. godine identifikovali najčešće kariotipske abnormalnosti povezane sa agresivnom histopatologijom i biološkim ponašanjem tumora. Oni su analizirali 8 intrakranijumskih tumora koji su pokazali histološke karakteristike atipičnih meningeoma. Hromozomske abnormalnosti zabeležene su u 6 slučajeva (75%), od kojih su 5 (63%) bile kompleksne. Gubitak hromozoma 22 zabeležen je u 2 slučaja i bio je povezan sa dodatnim abnormalnostima. Najčešće kariotipske abnormalnosti zabeležene su na hromozomu 1 (63%), hromozomu 3 (50%) i hromozomu 6 (63%). U 4 slučaja (50%) zabeleženi su dicentrični ili ring hromozomi. U poređenju sa 47 kariotipova atipičnih i anaplastičnih meningeoma koji su saopšteni u literaturi kao i kariotipovi 200 histološki benignih meningeoma, došli su do zaključka da povećana učestalost kompleksnih kariotipova, abnormalnosti hromozoma 1, 3, 6 kao i pojava telomeričnih hromozoma je povezana sa meningeomima višeg gradusa. Takođe su zaključili da je naizgled normalan kariotip isto kao i monozomija hromozoma 22 mnogo češće povezani sa benignim meningeomima [181].

Menon i saradnici su 1997. godine analizirali 58 meningeoma i našli su da je gubitak na hromozomu 22q viđen u oko polovine pacijenata sa ovim tumorima bez obzira na stepen maligniteta. Sa druge strane najčešće viđen hromozomalni gubitak kod atipičnih i anaplastičnih formi tumora bio je na dugom kraku 14 hromozoma. Najčešće

druge aberacije podrazumevale su deleciju na hromozomima 1p, 14q i 10q [182]. Gubitak na 14q je povezan sa višim gradusima meningeoma [152, 156, 165, 174, 182].

Teorija o malignoj progresiji je podržana činjenicom da benigni meningeomi kada recidiviraju mogu da se jave i u atipičnoj ili u anaplastičnoj formi. Drugi tumori, kao što su gliomi, mogu da mutiraju u malignu formu iako su primarno bili nižeg stepena maligniteta nakon akumulacije genetskih abnormalnosti. Al-Mefty i saradnici su 2004. godine pokušali da prate malignu progresiju kod recidivantnih meningeoma i pronašli su da su kompleksne genetske alteracije često povezane sa malignim tumorima već bile prisutne u tumorskim ćelijama još u ranijim stadijumima dok su ti meningeomi bili benigni. Oni su dokumentovali deleciju na hromozomima 22, 1p i 14q u tri od četiri tumorska uzorka i nakon inicijalne patološke procene i u vreme pojave recidiva. Međutim njihovi podaci osporavaju postepenu progresiju genetskih alteracija koje su prethodno opisane, obzirom da su izučavana samo četiri uzorka i samo su tri hromozoma analizirana: 1, 14 i 22 [16].

Kodelecija 1p i 22q je viđena kod oko 67% meningeoma. Tranzicija odnosno prelaz ka atipičnim meningeomima je povezan sa gubitkom na hromozomima 1q, 6q, 10, 14q i 18q i pojačanjem na hromozomima 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, i 20q. Anaplastični meningeomi su povezani sa pojačanjem na 17q23 i gubitkom na 9p. Takođe mogu pokazati i veći stepen učestalosti gubitka na 6q, 10 i 14q u poređenju sa atipičnim meningeomima [183].

Učestalost delecije hromozoma 9p21 se proporcionalno povećava sa prelaskom u viši gradus [136, 142] i može biti potpuno nezavistan prediktor lošeg ishoda lečenja anaplastičnih meningeoma [136]. Nekoliko tumor supresor gena se nalazi na 9p uključujući i CDKN2a koji je regulator G1/S faze ćelijskog ciklusa, CDKN2b koji je uključen u G1 fazu ćelijskog ciklusa i p14ARF koji je regulator aktivnosti p53. Uloga ovih gena na 9p povezanih sa progresijom meningeoma za sada ostaje nejasna. Mada u studiji objavljenoj od strane Boström-a i saradnika 2001. godine, homozigotna delecija sva tri gena je nađena u malom procentu kod meningeoma gradus II i u oko polovine meningeoma gradus III dok u drugom jednom radu koji su objavili Tse i saradnici 1998. godine, saopšteno je da je jedino izazivač odnosno pokretač metilacije ne tako dosledno povezan sa promenama u genskoj ekspresiji [142, 184].



Abnormalnosti na hromozomu 10 su takođe povezane sa progresijom meningeoma gradus I u meningeome gradus II i III. Ove abnormalnosti uključuju gubitak heterozigotnosti [165, 185, 186], trizomiju [187] i homozigotnu deleciju 10q [152, 188].

Fluorescentna i hromogenska hibridizacija in situ pokazuju pojačanje na hromozomu 17 [187, 189]. Polimorfizam skraćanja dužine fragmenta pokazan je na 17p kod malignih meningeoma [190]. Komparativna genomska hibridizacija sužava ovaj region na traku 17q22-23 [172].

Stabilnost telomere tokom ćelijskog ciklusa je uključena u normalnu regulaciju ćelijskih deoba i starenja. Obrnuto, održavanje dužine telomere sa telomeraza reverznom transkriptazom je česta karakteristika tumora. Aktivnost telomeraze je zabeležena u nekoliko meningeoma gradus I i u najvećem broju slučajeva meningeoma gradus II i gradus III [134, 191, 192].

Retki meningeomi su takođe viđeni i kod pacijenata sa Cowden-ovim sindromom, Gorlin-ovom sindromu bazalnih ćelija, Li-Fraumeni sindromu, Turcot-Gardner-ovom sindromu i kod bolesti von Hippel-Lindau. Još uvek nije determinisano da li je ta povezanost slučajna ili uzrokovana, mada je od interesa da je mutacija gena za bolest von Hippel-Lindau (VHL) na 3p odnosno gubitak heterozigotnosti na lokusu za gen VHL, opisana od strane Kanno-a i Yamamoto-a i saradnika 2003. godine, kod meningeoma kod pacijenta sa bolešću von Hippel-Lindau [193].

## **1.7 PREŽIVLJAVANJE I PROGNOŠTIČKI FAKTORI**

Većina meningeoma ima dobru dugovremensku prognozu. Talback i saradnici su 2004. godine u svom radu pokazali da je sveukupno petogodišnje preživljavanje iznosilo više od 80%, desetogodišnje od 74% do 79% dok je 15 godina od postavljanja dijagnoze preživelo 70% pacijenata [194]. Nakamura i saradnici su u svom radu iz 2005. godine analizirali stopu spontanog rasta meningeoma kod 33 bolesnika kod kojih je urađena subtotalna resekcija tumora. Pokazali su da gradus I meningeomi rastu 1,513 cm godišnje dovodeći do udvostručavanja tumorske mase za 5,2 godine. Kod mlađih pacijenata stopa rasta je bila viša dok je značajno niža stopa rasta zabeležena kod pacijenata sa meningeomima kod kojih su bile prisutne kalcifikacije [125].

Asimptomatski meningeomi pokazuju nižu stopu rasta i čak oko 60% njih uopšte ne pokazuje tendenciju ka rastu i uvećavanju. Konzervativni tretman uz strogo praćenje takvih pacijenata može biti najbolja strategija u lečenju takvih slučajeva [195].

Godine starosti, muški pol i značajan komorbiditet su po rezultatima Sankila-e i saradnika u radu objavljenom 1992. godine bili loši prognostički faktori [196]. Sigurnost operacije meningeoma kod starijih varira između institucija u kojima se ti pacijenti operišu dok radiokirurgija može biti realna zamena za hirurgiju kod tih pacijenata [197]. Atipični i maligni meningeomi nose značajno lošiju prognozu u odnosu na klasične meningeome. Visok histološki gradus, papilarna i hemangiopericitična morfologija, veliki tumori kao i visok mitotski indeks povezani su sa većom stopom pojave recidiva tumora [198]. Odsustvo progesteronskih receptora je povezano sa visokim mitotskim indeksom, povećanom apoptozom i ranom pojavom recidiva [58, 199]. Hromozomske abnormalnosti kao što je delecija na različitim hromozomima kao i gubitak heterozigotnosti čini se da su povezani sa kratkim vremenom preživljavanja i visokom stopom pojave recidiva tumora [150, 180].

## **1.8 KLASIFIKACIJA MENINGEOMA**

Pod meningeomima, kao grupom tumora, najčešće se podrazumevaju benigne lezije čije je biološko ponašanje veoma široko i ponekad teško predvidljivo. Iako su mnogi od njih spororastući i hirurški izlečivi i po tome pripadaju, po klasifikaciji SZO, gradus I tumorima. Posebna podgrupa ovih tumora je povezana sa povećanim mortalitetom i morbiditetom. To su atipični i anaplastični meningeomi, koji po klasifikaciji SZO pripadaju tumorima gradus II odnosno gradus III, koji su agresivniji u svom biološkom ponašanju od benignih varijanti, mada i neki histološki benigni meningeomi mogu da recidiviraju krajnje neočekivano i da na taj način dodatno da ugroze pacijenta, zatim mogu da invadiraju i komprimuju važne anatomske strukture dovodeći na taj način do značajnog pogoršanja neurološke funkcije. Nekoliko činjenica važnih za prognozu ishoda lečenja je prepoznato do sada, od kojih su tri najvažnije a to su histološki gradus i ekstenzivnost hirurške resekcije kao i primena zračne terapije nakon operacije kod meningeoma višeg gradusa. Sveukupna stopa pojave recidiva nakon 5 godina je oko 12% za tumore kod kojih je načinjena totalna resekcija tumora u

odnosu na stopu od 39% za tumore kod kojih je načinjena subtotalna resekcija [200]. U kombinaciji sa histološkim gradusom predviđena tačnost se dalje povećava, tako da petogodišnja stopa pojave recidiva za tumore gradus I kod kojih je načinjena totalna resekcija tumora iznosi 5% u poređenju sa petogodišnjom stopom od 41% kod tumora gradus II kod kojih je načinjena kompletna resekcija tumora [201]. Neke benigne forme mogu čak da recidiviraju nakon prividno kompletne resekcije, mada neke studije sa dužim vremenom praćenja operisanih bolesnika sugerišu da stopa recidiviranja može biti i do 19% za 20 godina [18].

Meningeomi čine od 13% do 19% svih primarnih intrakranijalnih tumora od kojih su većina benigne lezije i smatra se da imaju dobru prognozu [18, 21, 196, 202, 203]. Tendencija ka malignitetu je zabeležena od 2% do 10% slučajeva [204]. Ove lezije se mogu javiti u bilo kom uzrastu ali su češće prisutne u srednjim godinama.

Većina meningeoma su benigni "klasični" gradus I, dobro ograničeni, spororastući i hirurški izlečivi u zavisnosti od lokalizacije. Međutim, drugi meningeomi su klinički agresivni i mogu dovesti do značajnih komplikacija čak i do smrtnog ishoda. Većina, ali ne i svi, od ovih agresivnih tumora su histološki gradus II (atipični) i čine između 4,7% i 7,2% svih meningeoma ili gradus III (anaplastični ili maligni) tumori koji čine između 1,0% i 2,8% [11-13, 15]. Neke serije su pokazale da se do 2% svih benignih meningeoma transformišu u maligne varijante [16, 19], a do 28,5% svih recidivantnih benignih meningeoma se mogu javiti u formi atipičnih ili anaplastičnih meningeoma [16-18]. Autori nekih studija su pronašli da približno 20% ovih lezija ima agresivne histološke karakteristike i što je interesantno, predominacija incidence javljanja benignih meningeoma kod žena se ne zadržava kod ovih agresivnih formi tumora [201].

Russell i Rubinstein 1977. godine u svojoj knjizi "Pathology of Tumors of the Nervous System" nisu uključili oznaku za atipične meningeome. Mada su ovi autori ostali na stanovištu da meningeomi koji invadiraju moždano tkivo i/ili daju metastaze su verovatno maligni [19]. SZO je 1979. godine grupisala meningeome kao benigne i kao anaplastične/maligne. Kasnije uključuju sve meningeome koji pokazuju "anaplastične karakteristike" ali da se nisu razvili u sarkome. Ova definicija nije baš sasvim jasna i nije od velike pomoći jer ne pravi razliku između atipičnih i anaplastičnih formi meningeoma.

Nekoliko drugih klasifikacionih šema i sistema koje su publikovane kasnije od strane Jääskeläinen-a i saradnika iz 1985. godine i 1986. godine, Rohringer-a i saradnika iz 1989. godine, Maier-a i saradnika iz 1992. godine i Mahmood-a i saradnika iz 1993. godine, bile su pokušaj da se razvije gradacioni sistem koristeći specifične patološke karakteristike u proceni tumora. Međutim, u tim klasifikacionim sistemima bilo je dosta mesta za potencijalnu subjektivnost u kriterijumima i ocenjivanju, od jednog do drugog patologa. Štaviše, benigne forme tumora kao što su mikrocistični i angiomatozni meningeomi pre su klasifikovani kao atipični zbog prisustva degenerativne atipije i jedarnog pleomorfizma [14, 17, 18, 199, 205]. Nedostatak sistema preporučenog od strane Maier-a i saradnika uključivao je i greške adresirane na označavanje stepena moždane invazije i građu samog tumora kao i na tačno imenovanje pojmova šta je hipercelularnost i "visoka" mitotska aktivnost [199]. Klasifikaciona šema predložena od strane Mahmood-a i saradnika takođe je u sebi sadržavala izvestan stepen subjektiviteta posebno kada je u pitanju bilo opisivanje hipercelularnosti i jedarnog pleomorfizma. Pored toga ova klasifikaciona šema daje na značaju nekrozi, karakteristici viđenoj kod svih meningeoma [14].

Klasifikaciona šema SZO iz 1979. godine, koja klasifikuje meningeome kao benigne, atipične i anaplastične (maligne) bazira se na gubitku ćelijske arhitekture, hipercelularnosti, jedarnom pleomorfizmu, broju mitotskih figura, fokalnoj nekrozi i moždanoj invaziji. Mikroskopske studije mogu biti od pomoći u određivanju bioloških tendencija i histopatološki nalazi omogućavaju predviđanje malignog potencijala meningeoma.

Kriterijumi klasifikacije SZO iz 1979. godine za procenu malignog potencijala meningeoma uzimaju u obzir šest histopatoloških karakteristika [13]:

1. hipercelularnost
2. gubitak ćelijske arhitekture
3. jedarni pleomorfizam
4. mitotski indeks
5. fokalnu nekrozu
6. moždanu infiltraciju

Jääskeläinen i saradnici su u svojim radovima iz 1985. godine i 1986. godine predložili da se svaki od parametara, koji je dala SZO 1979. godine, oceni od 0 do 3 sa

izuzetkom moždane infiltracije koja je jednostavno predstavljena kao prisutna ili odsutna. Ovaj sistem ocenjivanja je prihvaćen kao kvantitativan metod za klasifikovanje meningeoma po kriterijumima SZO iz 1979. godine [17, 18].

Hipercelularnost je ocenjivana sa jasnom spiralnom formacijom i izgledom, približnim iznosom spirala po polju velikog uveličanja (PVU) i prepunim odnosno pretrpanim i preklapljenim jedrima.

Gubitak ćelijske arhitekture je ocenjen kao delimičan ili kompletan gubitak rasporeda i to na sledeći način:

- očuvana ćelijska građa (0).
- početni gubitak lobularnog ili fascikularnog rasporeda (1).
- prepoznatljiv gubitak normalnog rasporeda u 1 do 2 susedna PVU (2).
- veliki multipli i konfluentni neprekinuti gubici normalnog ćelijskog rasporeda u nekoliko susednih PVU (3).

Jedarni pleomorfizam je ocenjivan na sledeći način:

- neoplastične ćelije koje pokazuju prisustvo uniformnih jedara sa gustim hromatinom i bez nukleolusa je ocenjena sa (0).
- predominacija grozdova ćelija u neoplastičnom tkivu sa dva ili tri puta većim jedrom i "naboranom" ili "zarezanom" jedarnom konturom je ocenjena sa (1).
- dominacija tipičnih neoplastičnih ćelija sa svetlim velikim jedrima, svetlim hromatinom, izrazitom jedarnom membranom i malim ili neistaknutim nukleolusima ili sa odsustvom istih je ocenjena sa (2).
- prisustvo vezikularnih jedara sa varijabilnom količinom hromatina i prisustvom jasno izraženih nukleolusa je ocenjena sa (3).

Stopa mitoze je ocenjena brojem mitotskih figura na 10 PVU:

- bez mitozata je ocenjena sa (0).
- jedna do dve mitotske figure je ocenjena sa (1).
- tri do četiri mitotske figure je ocenjeno sa (2).
- više od pet mitotskih figura je ocenjeno sa (3).

Nekroza je procenjivana evaluacijom nekrotičnih polja na PVU:

- bez karakteristika nekroze je ocenjeno sa (0)
- retke nekroze na  $\leq 1$  PVU u svakom obuhvaćenom sloju je ocenjeno sa (1)
- učestali nekrotični fokusi koji zahvataju  $\leq 1$  PVU je ocenjeno sa (2)

- površine nekroze veće od 1 PVU je ocenjeno sa (3).

Pojedinačne ocene su sabirane i dodavane za totalni skor. U skladu sa sistemom ocenjivanja Jääskeläinen-a i saradnika a baziranih na kriterijumima SZO, meningeomi sa ukupnim zbirom poena između 0 do 2 klasifikovani su kao benigni. Menigeomi sa totalnim zbirom između 3 do 6 su klasifikovani kao atipični dok su meningeomi sa zbirom poena između 7 i 11 klasifikovani kao anaplastični odnosno maligni. Kada je ukupan zbir poena iznosio 12 i više ti tumori su klasifikovani kao sarkomatozni.

Dva najvažnija faktora koji određuju prognozu pacijenata sa meningeomima su obim hirurške resekcije i histološki gradus tumora. Kod viših histoloških gradusa postoji manja mogućnost potpunog uklanjanja tumora a čak i kada se ona postigne ti tumori mogu da recidiviraju [206, 207]. Tumor kada jednom recidivira, šanse su veće da se to ponovo dogodi što na kraju za posledicu može imati gubitak lokalne kontrole rasta i veoma retko pojavu metastaza [11, 12, 41].

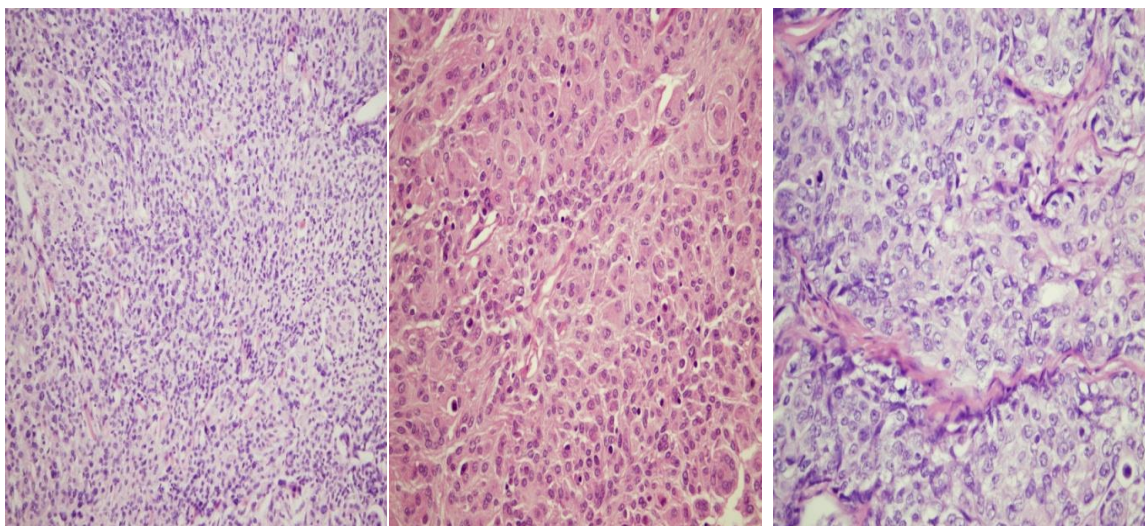
U kasnim devedesetim godinama prošloga veka u upotrebi je bio veći broj gradacionih šema za meningeome. To je činilo težim poređenje rezultata dobijenih iz različitih izvora. Pored toga, različiti gradacioni sistemi trpe zbog različitih slabosti uključujući i nejasnoće i subjektivnost kriterijuma.

Jedan od tih gradacionih sistema bila je klasifikaciona šema SZO objavljena 1993. godine. Dve značajne komponente bile su značajne u tom gradacionom sistemu. Prva je bila šema sa kojim je sigurnim histološkim znacima odnosno karakteristikama vršena procena i odluka da se neki meningeomi svrstavaju uglavnom u gradus I ili u meningeome višeg gradusa. Atipični meningeomi gradus II meningeomi su definisani kao oni kod kojih su nekoliko sledećih karakteristika bile prisutne: prisustvo čestih mitozu, povećana celularnost, prisustvo sitnih ćelija sa visokim nukleo/citoplazmatskim odnosom i/ili prominentnim nukleolusima, neprekinutim difuznim rastom i fokusima spontane ili geografske nekroze. Anaplastični ili maligni meningeomi gradus III su definisani kao oni tumori koji pokazuju više izražene histološke abnormalnosti nego one koje su viđene kod atipičnih meningeoma [208].

Krajnje slabosti i subjektivnost kriterijuma klasifikacionog sistema SZO iz 1993. godine, za atipične i anaplastične meningeome, u ovoj šemi bile su primetne. Koliko je to "učestalo"? Koliko je to više "povećana"? Koliko tačno iznosi "nekoliko"? Istraživači sa Klinike Mayo delimično su objasnili te probleme u dve velike studije, iz

1997. godine i 1999. godine, sa dva glavna cilja: objašnjavanjem značaja moždane invazije i razvoja objektivnih kriterijuma koji omogućavaju lako primenljivo gradiranje meningeoma. Ove dve studije, Perry-ja i saradnika, prva iz 1997. godine i druga iz 1999. godine, zaslužuju posebnu pažnju zato što pokušavaju da dizajniraju jednostavnu i lako primenljivu gradacionu šemu za meningotelijalne neoplazme [108, 201]

U njihovoj prvoj retrospektivnoj studiji iz 1997. godine, oni su analizirali 581 pacijenta sa primarnim meningeomima i ponudili su predlog gradiranja baziranog primarno na onim slučajevima kod kojih je načinjena totalna resekcija tumora (463 pacijenta). Histološke karakteristike korišćene za procenu obuhvatale su: prisustvo ćelijskog pleomorfizma, jedarne atipije, prisustvo makronukleolusa, fokusa sitnih ćelija, difuzan rast, atipične mitoze, nekrozu, maksimalnu mitotsku aktivnost, nivo celularnosti kao i prisustvo moždane invazije (Slika 1.8). Primenom ovih predloženih kriterijuma u ovoj seriji, 81% meningeoma je bilo klasično, 15% meningeoma je bilo atipično, dok je preostalih 4% meningeoma pokazalo znake moždane invazije [201].

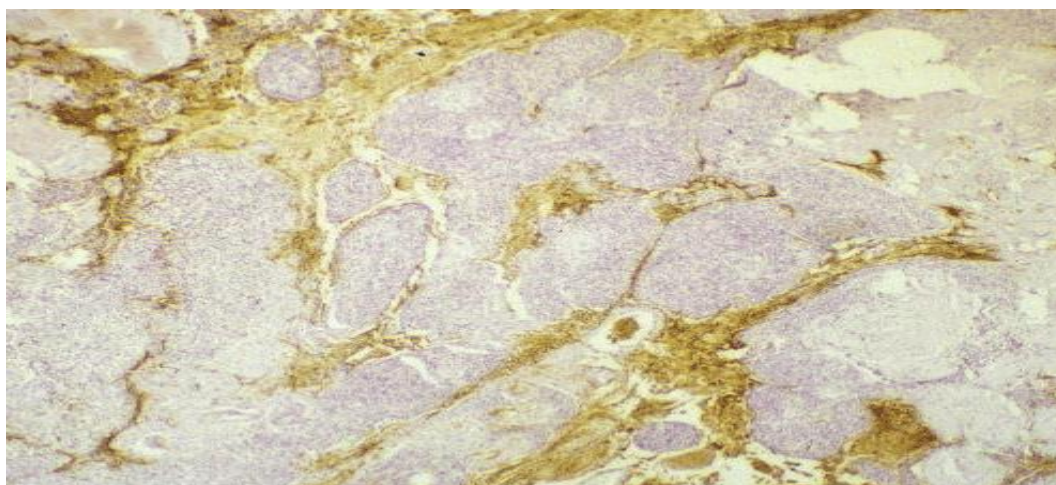


Slika 1.8: Atipični meningeom SZO gradus II A) Izražena celularnost i dufuzan rast tumorskih ćelija uz retke formacije vrtloga (HE x 200); B) Brojne formacije vrtloga i povećana mitotska aktivnost (HE x 400); C) Tumorske ćelije sa istaknutim jedarcima i mitozama (HE x 400).

Većina meningeoma pritiska moždano tkivo i u najvećem broju slučajeva ne probijaju pia mater. Sa druge strane, neki meningeomi pokazuju znake moždane

invazije koji se karakterišu sa nepravilnom granicom između tumorskog i moždanog tkiva bez zahvatanja mekih moždanica. Moždano tkivo može da pokaže gliozan odgovor i često se mogu naći ostrvca moždanog tkiva koja su obuhvaćena tumorom. U vreme kada je rađena prva studija sa Klinike Mayo moždana invazija se izjednačavala sa malignitetom ne obazirući se na druge histopatološke karakteristike samog tumora [201].

Moždana invazija, difuzan rast, odsustvo ili izostanak jedarne atipije ili ćelijskog pleomorfizma i maksimalna mitotska aktivnost od  $\geq 4$  mitoze/10 PVU ( $\geq 2,5/\text{mm}^2$ ) su univarijantno povezani sa skraćanjem perioda slobodnog preživljavanja odnosno vremenom do pojave recidiva tumora kod svih pacijenata iz ove grupe. U podgrupi pacijenata koji su bili podvrgnuti totalnoj resekciji tumora, nekroza i prisustvo makronukleolusa bili su statistički značajni u dužini vremena do pojave recidiva tumora. Samo hipocelularnost ( $\geq 53$  jedra/10 PVU;  $\geq 118/\text{mm}^2$ ) pokazala se značajnom u podgrupi pacijenata kod kojih je načinjena subtotalna resekcija tumora [201]. Slika 1.9 pokazuje znake moždane invazije od strane benignih meningeoma.

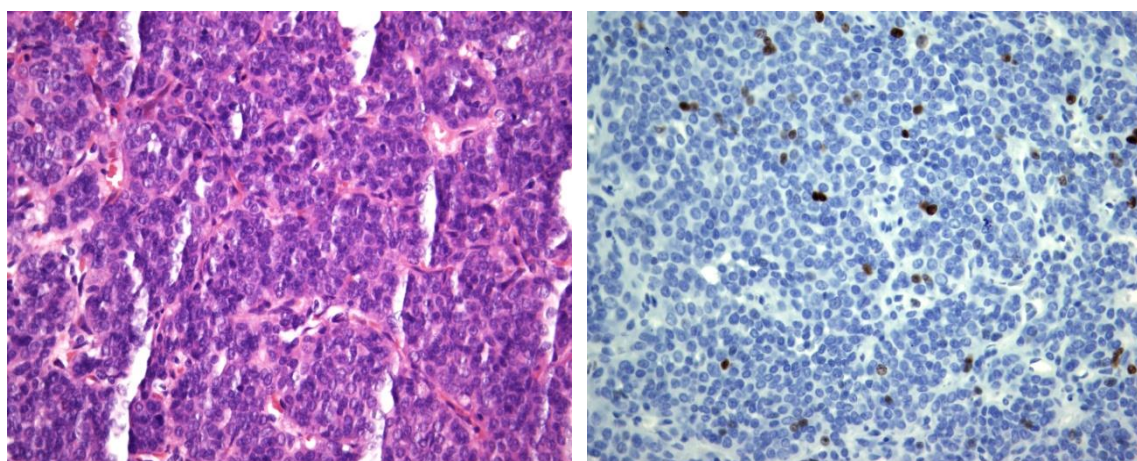


Slika 1.9: Imunohistochemijsko bojenje za glial fibrillary acidic protein (GFAP) ukazuje na meningeome sa moždanom invazijom. Moždani parenhim se prebojava pozitivno (braon) dok meningeomsko tkivo ostaje negativno (ružičasto). (Preuzeto iz: Commins D et al.: Review of meningioma histopathology. Neurosurg Focus 2007; 23 (4): E3) [209].



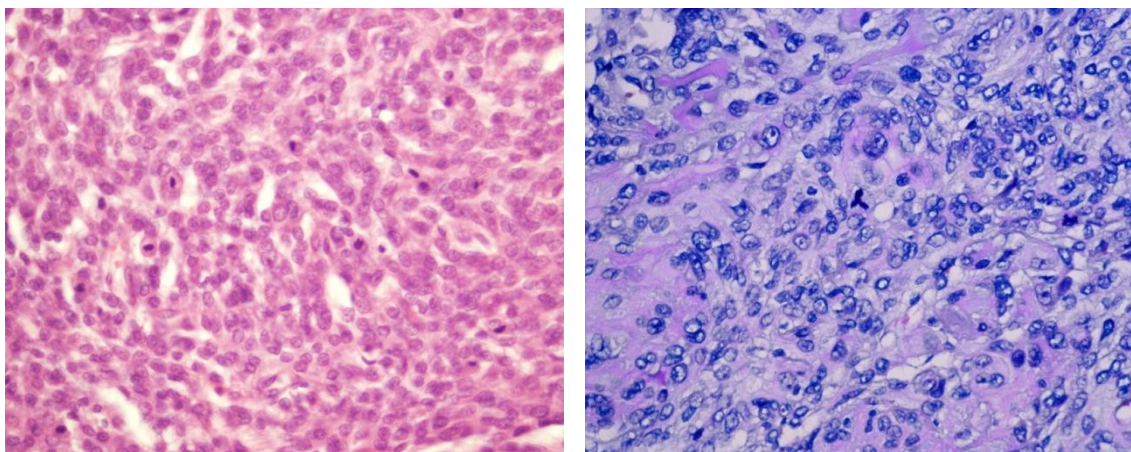
U multivarijantnoj analizi, mikroskopska moždana invazija se izdvaja kao najznačajniji pokazatelj skraćenja slobodnog vremenskog intervala do pojave recidiva. Od svih moždano invazivnih tumora, 43% su imali klasične histološke karakteristike dok je 57% bilo atipičnih. Nije bilo statistički značajne razlike u stopi recidiviranja između grupe moždano invazivnih tumora, bilo da su oni bili benigni ili atipični, i moždano neinvazivnih atipičnih tumora. Zapravo, ni jedna druga histološka varijabla ne doprinosi značajno u variranju vremena slobodnog preživljavanja do pojave recidiva u podgrupi moždano invazivnih meningeoma [201]. Kada se moždana invazija izuzme iz razmatranja, nezavisna i posebno snažna povezanost je zabeležena između skraćenja vremenskog perioda slobodnog preživljavanja do pojave recidiva i maksimalnog broja mitoza od  $\geq 4/10$  PVU ( $\geq 2.5/\text{mm}^2$ ).

Odsustvo ćelijskog pleomorfizma, kao daleko najviše subjektivnog kriterijuma, ostaje nezavisno značajan kao što i sve ostale histopatološke karakteristike kada se nađu u kombinaciji. Od najvećeg statističkog značaja, i prognostički značajnije nezavisno od broja mitoza, bilo je prisustvo tri od sledeća četiri parametra: difuzan rast, makronukleolusi, postojanje fokusa sitnih ćelija i hipercelularnost. Autori predlažu da kao "atipični" meningeomi mogu biti definisani oni koji pokazuju prethodne histološke karakteristike i imaju najmanje 4 mitoze/10 PVU [201]. Slika 1.10 ilustruje te histološke karakteristike.



Slika 1.10: Atipični meningeom SZO gradus II: A) Pojačana celularnost i povećana mitotska aktivnost (HE x 400); B) Izražena proliferativna aktivnost u tumoru (anti Ki-67 x 400).

U njihovoj drugoj studiji, iz 1999 godine, Perry i saradnici fokusirali su se na značaj moždane invazije i ostalih tradicionalnih pokazatelja maligniteta kod meningeoma, vršeći analizu 116 bolesnika, koji su označeni kao "maligni" na osnovu postojanja sledećih histoloških kriterijuma: postojanje moždane invazije, postojanja ekstrakranijalnih metastaza, prisustva znakova jasne morfološke anaplazije označene sa postojanjem  $\geq 20$  mitotskih figura/10 PVU ili ispoljavanjem gubitka meningotelijalne diferencijacije nalik histološkoj slici koja se viđa kod karcinoma, sarkoma ili melanoma, bilo fokalno ili difuzno. Slika 1.11 pokazuje te karakteristike kod anaplastičnih meningeoma. Dijagnoza maligniteta je bazirana, u najvećem broju slučajeva, na prisustvu moždane invazije (86%) dok su ekstrakranijalne metastaze bile prisutne u samo 5% slučajeva. Zapravo, samo je 17% meningeoma koji invadiraju moždano tkivo pokazalo znake jasne anaplazije; 23% je bilo i dalje benigno u svom izgledu dok je većina, 61% klasifikovano kao atipično, na osnovu kriterijuma koji su autori naveli u njihovoj prethodnoj studiji iz 1997. godine [108].



Slika 1.11: Anaplastični (maligni) meningeom SZO gradus III. A) Brojne mitoze na jednom PVU (HE x 400); B) Izražen jedarni pleomorfizam i brojne aberantne mitoze (HE x 400).

Iako je moždana invazija dokazana kao glavni pokazatelj u skraćanju vremenskog perioda do pojave recidiva, najlošija prognoza se vezuje za meningeome koji pokazuju znake jasne histološke anaplazije odnosno  $\geq 20$  mitotskih figura/10 PVU, bilo da je moždana invazija prisutna ili ne, prisustvo jedarne atipije kao i oni kod kojih

je načinjena subtotalna redukcija tumora. Naprotiv, statistički značajne razlike u preživljavanju za "moždano invazivne, inače benigne" meningeome i "moždano invazivne, inače atipične" meningeome praktično i da nema. Nije zabeleženo ni postojanje statistički značajne razlike između ovih grupa u odnosu na grupu sa atipičnim meningeomima bez znakova moždane invazije u smislu dužine sveukupnog preživljavanja ili vremenskog perioda do pojave recidiva tumora [108]. Saopštavajući ove rezultate, Perry i saradnici su u svom radu iz 1999. godine predložili da imenovanje "atipični" obuhvati i one meningeome sa prividno benignim morfološkim aspektom koji infiltruju moždani parenhim.

Krajnja gradacija, predložena od grupe autora sa Klinike Mayo je prikazana u Tabeli 1.1. Treba istaći da povećani rizik od ekstrakranijalnih metastaza, koji je povezan sa histološki anaplastičnim meningeomima veoma retko se događa po ovim autorima. Pored toga, u jednom slučaju, pronađena je metastaza benignog meningeoma.

Tabela 1.1: Gradiranje meningeoma: Šema Klinike Mayo (Preuzeto od: Modha A, Gutin PH: Diagnosis et treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. Neurosurgery 2005; 57 (3): 538-550) [139].

#### **Gradiranje meningeoma: Šema Mayo Klinike**

##### **Histopatološki kriterijumi za postavljanje dijagnoze atipičnih meningeoma:**

$\geq 4$  mitoze/10 PVU ( $\geq 2,5/ \text{mm}^2$ )

ili prisustvo najmanje tri od sledećih karakteristika:

Difuzan rast

Makronukleolusi

Hipercelularnost ( $\geq 53$  nukleusa/PVU;  $\geq 118/\text{mm}^2$ )

Moždana invazija

##### **Histopatološki kriterijumi za postavljanje dijagnoze anaplastičnih meningeoma:**

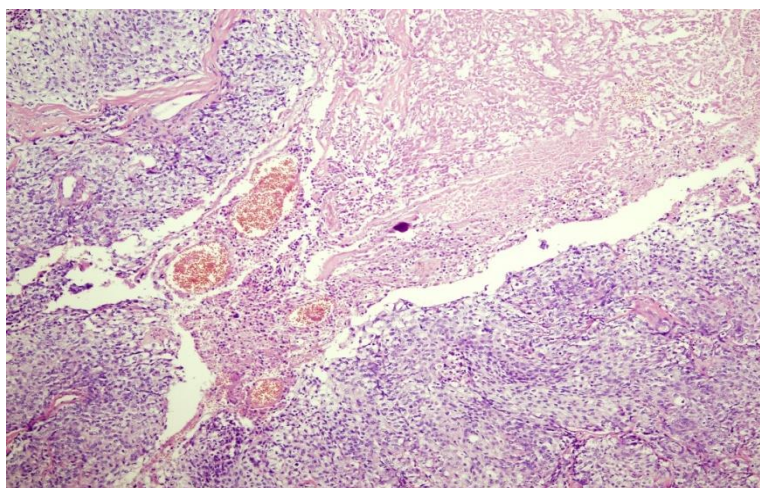
$\geq 20$  mitotskih figura/10 PVU ( $\geq 12,5 \text{ mm}^2$ )

ili

Fokalni ili difuzni gubitak meningotelijalne diferencijacije pri čemu viđeni na svetlosnom mikroskopu tumori liče na karcinom, sarkom ili melanom

SZO je 2000. godine izvršila reviziju u gradaciji podtipova meningeoma što je prikazano u Tabeli 1.2. Kriterijumi Klinike Mayo za postavljanje dijagnoze atipičnih i anaplastičnih meningeoma su prihvaćeni sa manjom modifikacijom. SZO nije posebno predložila termin atipičan za te inače benigne lezije koje invadiraju mozak ali priznaju da moždana infiltracija povećava rizik za pojavu recidiva. Uz to, nekroza je navedena kao kriterijum za atipične meningeome kada se nađe u kombinaciji sa ostalim karakteristikama (Slika 1.12). Oni posebno sugerišu da meningeomi koji ne pokazuju povećanu mitotsku aktivnost mogu biti označeni kao atipični ukoliko pokažu najmanje tri od sledećih pet histoloških karakteristika:

1. povećanu celularnost
2. istaknute nukleoluse
3. fokuse sitnih ćelija
4. difuzan rast
5. spontanau ili geografsku nekrozu (tj. zonalnu kao suprotnost pojedinačnoj ćelijskoj nekrozi koja se viđa u odsustvu prethodne embolizacije tumora).



Slika 1.12: Atipični meningeom SZO gradus II. Velika zona nekroze u tumoru (HE x 100).

Klasifikacija SZO iz 2000. godine posebno prepoznaje povećanje biološkog potencijala meningeoma svetlih ćelija, hordoidnih, rabdoidnih i papilarnih meningeoma. Povećana proliferativna aktivnost je pokazatelj agresivnog ponašanja

meningeoma i najčešće je određena imunohistochemijskom detekcijom Ki-67 antigena što može predstavljati dokaz o agresivnom kapacitetu meningeoma bilo kog histološkog podtipa i gradusa.

Tabela 1.2: Razvrstavanje meningeoma na osnovu verovatnoće recidiviranja i klasifikacije meningeoma po SZO iz 2000. godine. (Preuzeto iz: Modha A, Gutin PH: Diagnosis et treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. Neurosurgery 2005; 57 (3): 538-550) [139].

<b>Menigeomi sa malim rizikom od recidiviranja i agresivnog rasta</b>	
Menigotelijalni meningeom	WHO gradus I
Fibroblastični meningeom	WHO gradus I
Tranzicionalni (miksni) meningeom	WHO gradus I
Psamomatozni meningeom	WHO gradus I
Angiomatozni meningeom	WHO gradus I
Mikrocistični meningeom	WHO gradus I
Sekretorni meningeom	WHO gradus I
Limfoplazmocitini meningeom	WHO gradus I
Metaplastični meningeom	WHO gradus I
<b>Menigeomi sa većom mogućnošću za recidiviranjem i/ili agresivnim ponašanjem</b>	
Atipični meningeom	WHO gradus II
Svetloćelijski (intrakranijalni) meningeom	WHO gradus II
Hordoidni meningeom	WHO gradus II
Rabdoidni meningeom	WHO gradus III
Papilarni meningeom	WHO gradus III
Anaplastični (maligni) meningeom	WHO gradus III
Menigeomi bilo kog podtipa ili gradusa koji pokazuju visok proliferativni indeks ili moždanu invaziju	WHO gradus III

Kod meningeoma, postoji zadovoljavajuća korelacija između histološkog gradiranja i ekspresije Ki-67 antigena i utvrđivanja imunoreaktivnosti sa MIB-1 monoklinalnim antitelom. Iako loša prognoza može biti udružena sa visokim MIB-1 indeksom (tj. procenat pozitivno označenih nukleusa tumorskih ćelija), značajno preklapanje postoji u vrednostima MIB-1 indeksa kod benignih, atipičnih i anaplastičnih meningeoma. To zahteva opreznost u interpretaciji vrednosti pojedinačnih vrednosti MIB-1 indeksa, po Abramovich-u i saradnicima iz 1998. godine [127]. Ovi zaključci su proistekli iz studija koje su koristile klasifikacioni sistem koji se razlikuje od klasifikacije koju je dala SZO 2000. godine ili od Perry-ja i saradnika iz 1997. godine i 1999. godine u gradiranju njihovih lezija. Stoga, Perry i saradnici koriste svoje kriterijume za početno patološko gradiranje meningeoma, i da nakon toga određuju MIB-1 indeks. Oni su pokazali da je vrednost MIB-1 indeksa jedino korisna kada se koristi u procenjivanju tumora sa graničnom atipijom. U takvom slučaju, vrednost indeksa  $\geq 4,2\%$  klasifikuje takav tumor kao atipičan [200]. Međutim, druge studije su pokazale da nema korelacije između kliničkog ishoda i vrednosti tog indeksa [114, 210].

Upotrebljivost MIB-1 indeksa je takođe ograničena činjenicom na razlike u rezultatima dobijenim u različitim laboratorijama zbog razlike u tehnikama bojenja, metodama brojanja i interpretaciji rezultata [119]. Takođe, nijedan od ovih autora ne sugeriše da MIB-1 indeks može da zameni upotrebu i korišćenje rutinskih histoloških metoda u gradiranju meningeoma. Većina studija je pokazala postojanje značajnih razlika u vrednostima MIB-1 indeksa kod benignih, atipičnih i anaplastičnih meningeoma (Tabela 1.3) [114, 139]. Drugi markeri mogu takođe biti od pomoći u razgraničavanju između benignih i potencijalno agresivnih meningeoma. Nagashima i saradnici istraživali su 2001. godine, ekspresiju c-myc proteina i mRNA. U njihovoj seriji od 20 meningeoma, 10 benignih nije pokazalo ekspresiju proteina i mRNA dok su svih 10 atipičnih i anaplastičnih to pokazali. Pored toga, oni su pokazali da je učestalost c-myc imunosupresivnih ćelija u pozitivnoj korelaciji sa Ki-67 proliferativnim indeksom [85].

Postavljen je problem u literaturi oko mogućnosti posebnog gradiranja meningeoma koji su embolizovani pre hirurške ekscizije. Perry i saradnici su taj problem obradili u svojoj korelativnoj studiji iz 2001. godine, koja je obuhvatila 64

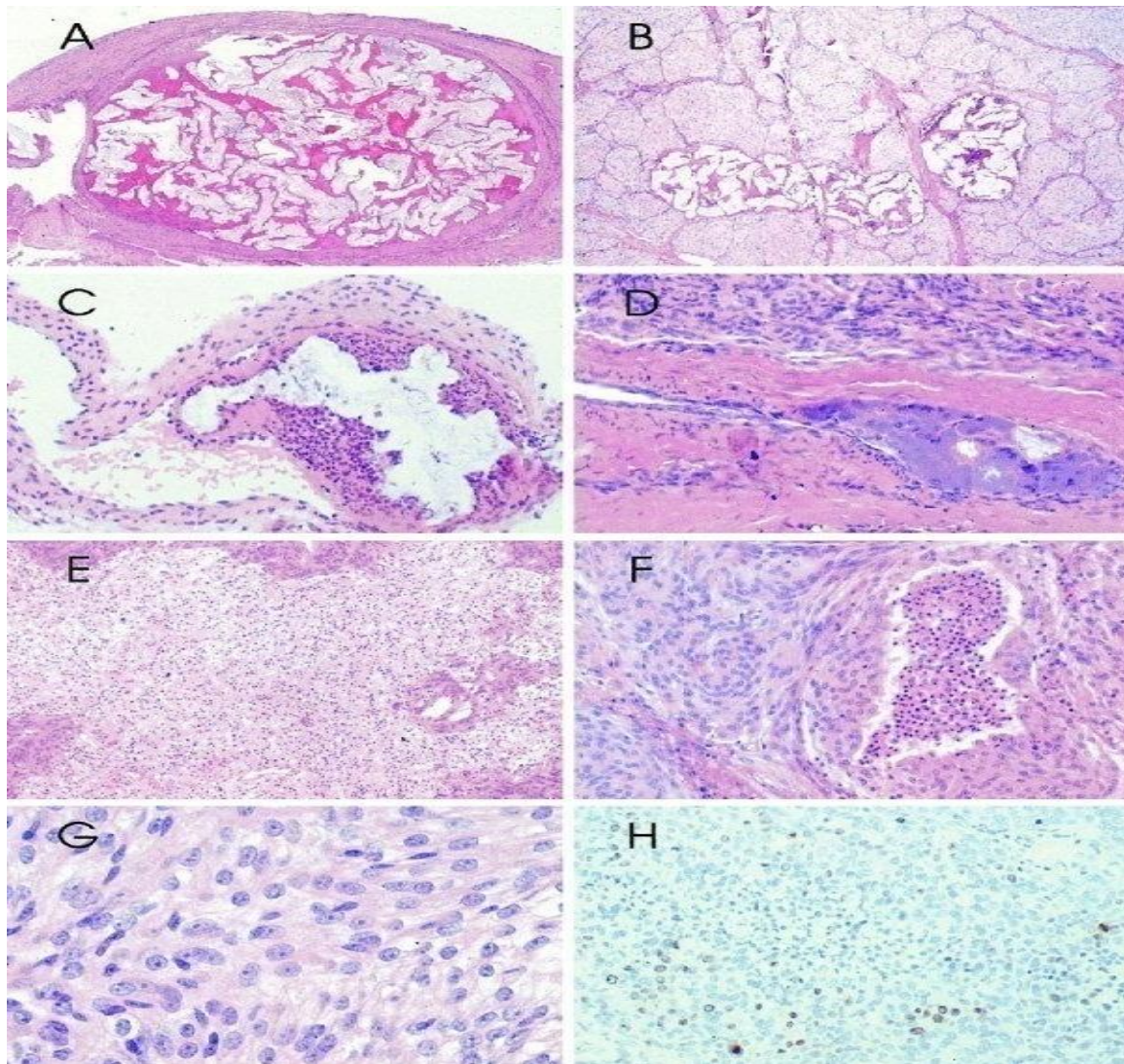
embolizovana meningeoma, od kojih su 27 bili gradus II odnosno gradus III meningeomi, u periodu između 1989. godine i 1997. godine sa srednjim vremenom praćenja od 3,2 godine a koji su klasifikovani prema šemi SZO iz 2000. godine i gde je moždana invazija definisana kao probijanje tumora kroz piu mater pre nego jednostavno širenje tumora duž Virchow-Robin-ovih prostora. Totalna hirurška resekcija je postignuta u 73% svih slučajeva, mada je subtotalna redukcija načinjena kod 41% atipičnih odnosno anaplastičnih meningeoma za razliku od 17% kod benignih formi ovih tumora. Štaviše, veći procenat atipičnih odnosno anaplastičnih meningeoma je recidivirao, 26% u poređenju sa 9% benignih meningeoma. Tokom perioda praćenja pojava recidiva je zabeležena u 5% benignih i kod 41% atipičnih odnosno anaplastičnih meningeoma. Histološki nalazi kod 64 embolizovana meningeoma se visoko značajno razlikuju od histološkog nalaza u prethodno saopštenim rezultatima kod neembolizovanih meningeoma u radovima istih autora iz 1997. godine i iz 1999. godine. Nekroza je zabeležena u 89% slučajeva bilo kao velika sastavljena, geografska zona bilo kao fokusi mikronekroze unutar pojedinačnih meningotelijalnih gnezda u poređenju sa 16% u seriji neembolizovanih meningeoma (Slika 1.13) [211].

Naredna razlika viđena u najvećem broju embolizovanih meningeoma bilo je prisustvo degenerisanih, piknotičkih, jedara u svim fokusima nekroze dajući na taj način izgled "akutnog" infarkta stvarajući na taj način utisak kao da se sva nekroza dogodila u isto vreme. Embolizovani atipični meningeomi čine veliku proporciju u ovoj studijskoj grupi i bili su udruženi sa značajnim povećanjem pojave recidiva i stope smrtnosti. Razlog zašto je bilo više atipičnih meningeoma je taj što su oni češće određivani za embolizaciju. Embolizacija dovodi do nekroze, jedarne atipije, pojave makronuleolusa i povećane proliferacije i stoga do povećanog mitotskog indeksa. Ove karakteristike su više izražene nego kod neembolizovanih meningeoma. Nekroza i jedarna atipija nisu korišćeni kao kriterijumi za gradiranje prema šemi Klinike Mayo i stoga nemaju uticaja na gradiranje prethodno embolizovanih tumora. Ukoliko je proliferacija zabeležena u embolizovanom tumoru, ne-nekrotična polja su uzimana za procenu broja mitoze. Ukoliko su viđene  $\geq 4$  mitoze/10 PVU tumor je gradiran kao atipičan. Otuda je i izveden zaključak da iako embolizacija uzrokuje promene u tim tumorima, one su retko dovoljne da dovedu do klasifikovanja u viši gradus ukoliko se koristi šema Perry-ja i saradnika i Klinike Mayo [211].

Tabela 1.3: Histološki podtipovi meningeoma grupisani na osnovu verovatnoće recidiviranja i gradusa u skladu sa klasifikacijom SZO iz 2000 godine (Kleiheus 2000 godine). (Preuzeto od: Hassler M et al.: M: Meningioma. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 67 (2): 153-171 [212].

Podtipovi meningeoma	SZO gr.	Imunohistohemija	Stopa prolif.
Meningotelijalni	I	EMA, Vimentin	MIB 3,8 %
Fibroblastični	I	EMA, Vimentin	MIB 3,8 %
Tranzicionalni	I	EMA, Vimentin	MIB 3,8 %
Psamomatozni	I	EMA, Vimentin	MIB 3,8 %
Angiomatozni	I	EMA, Vimentin	MIB 3,8 %
Mikrocistični	I	EMA, Vimentin	MIB 3,8 %
Sekretorni	I	+PAS pozitivni materijali,+CEA +Citokeratini	MIB 3,8 %
Limfoplazmocitima bogati	I	Isto+hronična inflamatorna infiltracija	MIB 3,8 %
Metaplastični	I	Isto+fokalna mezenhimalna diferencijacija	MIB 3,8 %
Atipični	II	Manje izražena EMA, bojenje na Vimentin	MIB 7,2 %
Svetloćelijski	II	Glikogenom bogata citoplazma	MIB 7,2 %
Hordoidni	II	Hordoidna polja sa eozinofilnim, vakuolizovanim ćelijama i sluzi bogatom pozadinom	MIB 7,2 %
Rabdoidni	III	Mrljasti ili izduženi slojevi rabdoidnih ćelija	MIB 14,7 %
Papilarni	III	Perivask. pseudopap. izgled	MIB 14,7 %
Anaplastični	III		MIB > 15 %





Slika 1.13: Tipičan "tigroidan" izgled embolizacionog materijala i ugrušci viđeni na duralnim (A) i na intratumorskim (B) krvnim sudovima. Plavo-sive providne partikule PVA uglavljene u fibrinskom ugrušku (C). Hronične promene u isečcima tumora nakon embolizacije uključuju organizaciju odnosno rekanalizaciju sa delimičnom razgradnjom/retrakcijom (C) i fagocitozom embolizacionog materijala od strane makrofaga (D). Izgled akutne nekroze nakon embolizacije u velikim, sastavljenim, zonama (E) i fokusi mikronekroze (F). Nekroza povezana sa reparativnim karakteristikama kod embolizovanih meningeoma uključujući i makronukleoluse (G) perinekrotično naglašavanje MIB-1 proliferativne aktivnosti (H). (Preuzeto iz: Perry A et al.: Clinicopathologic assessment and grading of embolized meningiomas: A correlative study of 64 patients. *Cancer* 2001; 92: 701-11) [211].

Prisustvo polja nekroze zajedno sa vidljivim embolizacionim materijalom, u istom stadijumu degeneracije tumora na svim delovima ili u svim poljima i jedarne piknoze unutar tih polja su konzistentni sa promenama uzrokovanim embolizacijom. To ukazuje da je postignuta zadovoljavajuća embolizacija i da gradiranje meningeoma mora biti pažljivo razmotreno. Samo prisustvo makronukleolusa u embolizovanom tumoru ima osrednji značaj bez prisustva difuznog rasta, hipercelularnosti ili fokusa sitnih ćelija i stoga ima malog uticaja na gradiranje [211].

Zbog ograničenja da se rutinskim histološkim ispitivanjima predvidi ponašanje tumora u upotrebi je veliki broj dodatnih tehnika za procenjivanje, uključujući citogenetiku i upotrebu imunohistohemijskih markera. Do sada većina ovih tehnika ostala je samo u literaturi i nije ušla u rutinsku upotrebu i primenu kod pacijenata sa meningeomima. Dva izuzetka uključuju imunohistohemiju za proliferativni marker Ki-67 (MIB-1) i za progesteronske receptore (PR). Nijedan od ova dva markera nije uključen u šemu gradiranja za meningeome SZO iz 2007. godine, iako je njihov značaj naveden. Merenje Ki-67 imunohistohemijski za MIB-1 antigen nije često u upotrebi kao dodatni način za procenu potencijalnog agresivnog ponašanja meningeoma. Testovi za prisustvo ili odustvo receptora za progesteron su još ređe u upotrebi ali su od posebnog interesa zbog kliničke primene antagonista receptora za progesteron koji se koriste u pokušaju kontrole rasta meningeoma [209].

Klasifikacija meningeoma SZO iz 2000. godine predstavlja značajan napredak u odnosu na prethodne sisteme gradiranja i malo je promenjena u verziji iz 2007. godine. Uzimanje u obzir i moždane invazije, kao kriterijuma za atipiju, je jedina značajna promena u šemi gradiranja meningeoma po SZO iz 2007. godine (Tabela 1.4).

Međutim, neka ograničenja i zamke u gradiranju meningeoma ostaju i dalje. Mikroskopska spoljašnost ili izgled meningeoma se izuzetno razlikuju tako da je evidentirano 13 varijanti koji su svrstani u tri gradacione kategorije po klasifikacionoj šemi SZO iz 2000. godine.

Za razliku od prethodnih klasifikacionih šema (SZO iz 1993. godine) po kojima je samo papilarni meningeom klasifikovan kao gradus III, u ovoj poslednjoj klasifikacionoj šemi SZO iz 2007. godine i rabdoidni meningeom je prepoznat kao gradus III tumor. Takođe, u revidiranoj klasifikaciji svetloćelijski i hordoidni sada su klasifikovani kao gradus II tumori. Ostalih 9 histoloških varijanti se smatraju benignim

odnosno gradus I tumorima: meningotelijalni, tranzicionalni, fibroblastični, mikrocistični, sekretorni, metaplastični, psamomatozni, limfoplazmocitima bogati i angiomatozni. Klasifikacija tumora CNS-a koju je objavila SZO 2007. godine svrstala je meningeome u poglavlje "tumori porekla meninga" odnosno u podgrupu "tumori porekla meningotelijalnih ćelija". SZO priznaje tri gradusa baziranih na patološkim kriterijumima i njihovom riziku od mogućeg recidiviranja i progresivnog rasta.

Tabela 1.4: Rezime gradiranja meningeoma po šemi SZO iz 2007. godine. (Preuzeto iz: Commins D et al.: Review of meningioma histopathology. Neurosurg Focus 2007; 23 (4): E3) [209].

Gradus SZO	Histološki podtip	Histološke karakteristike
I (benigni)	Meningotelijalni, fibroblastični, tranzicionalni, angiomatozni, mikrocistični, sekretorni, metaplastični, limfoplazmocitni, psamomatozni	Ne ispunjavaju kriterijume za Gradus II odnosno za Gradus III meningeome.
II (atipični)	Hordoidni, svetloćelijski	$4 \geq$ mitoza/10 PVU i/ili 3 ili više od sledećih karakteristika: povećana celularnost, sitne ćelije, nekroza, istaknuta jedarca, difuzan rast i/ili moždana invazija.
III (anaplastični)	Papilarni, rabdoidni	$20 \geq$ mitoza/10 PVU i/ili jasni znaci anaplazije ćelija koje liče na ćelije karcinoma, sarkoma ili melanoma.

Većina meningeoma su po klasifikacionoj šemi SZO iz 2007. godine gradus I meningeomi zasnovano na njihovoj benignoj histologiji i mogućem odnosno potencijalnom izlečenju nakon hirurške intervencije. Manji broj su klasifikovani kao gradus II odnosno atipični i kao gradus III odnosno anaplastični. Meningeomi višeg

gradusa pokazuju veću sklonost ka recidiviranju i metastaziranju nego gradus I meningeomi [213]. Atipični meningeomi (SZO gradus II) predstavljaju srednje rizičnu grupu između benignih (SZO gradus I) i anaplastičnih meningeoma (SZO gradus III). Iako su gradus II meningeomi tradicionalno prepoznavani u samo 5% svih slučajeva, nakon promena u dijagnostičkim kriterijumima sa sadašnjim standardima koje je predložila i dala SZO 2007. godine, oni danas čine od 25% do 35% svih meningeoma. Atipični meningeomi su povezani sa visokom stopom recidiviranja i agresivnog rasta. Kriterijumi koji se koriste za dijagnozu atipičnih meningeoma su nezavisni od podvrste meningeoma.

## **1.9 HISTOLOŠKI PODTIPOVI MENINGEOMA**

Meningeomi su makroskopski obično loptasti, okruglasti, inkapsulirani tumori koji pokazuju sklonost da budu gumaste, žilave konzistencije. Oni su pripojeni za duru i vrše kompresiju na okolno moždano tkivo bez invazije istog. Invazija tvrde moždane opne, okolnih koštanih struktura, mekih tkiva i kože isto je česta kao i zahvatanje drugih susednih struktura u neposrednoj blizini tumora kao što su venski sinusi, orbita i kavernozi sinus. Invazija kosti je često udružena sa hiperostozom koja se lako vidi na nativnim rentgenskim snimcima lobanje kao i na snimcima kompjuterizovane tomografije (CT) glave. Koštana invazija je česta kod meningeoma i povezana je sa hiperostozom, posebno kod onih koji imaju pripoj na bazi lobanje i na duri konveksiteta. Mada i osteolitične promene mogu biti viđene, hiperostoza je više tipična i skoro uvek ukazuje na koštanu invaziju [214]. Heick i saradnici u svom radu iz 1993. godine sugerisu da meningeomi luče osteoblastne stimulišuće faktore sa alkalnom fosfatazom kao jednim potencijalnim kandidatom, pošto je ona često povećana kod tumora sa hiperostozom i/ili sa brojnim psamomatoznim telašcima [215]. Hiperostoza je karaktersitičan nalaz kod meningeoma posebno kod en plaque meningeoma. U najvećem broju slučajeva, histološke studije, hiperostotične kosti pokazuju tumorske ćelije u diploë i u Haversovim kanalima.

Moždana invazija je izuzetak čak i u slučajevima kod malignih meningeoma i ima tendenciju da bude ograničena na nekoliko milimetara ispod površine pia mater. Okolni krvni sudovi su često obuhvaćeni meningotelijalnim tumorima ali su zidovi

ovih krvnih sudova retko probijeni [213]. Čak iako je invazija tvrde moždane opne i duralnih sinusa česta, meningeomi se uglavnom lako odvajaju od pia mater. Takođe, klivaž ponekad ne okružuje celu cirkumferenciju tumora.

Meningeomi se takođe mogu javiti kao pločasti tumori, prateći oblik okolne kosti. Takvi meningeomi su označeni kao en plaque. Oni su naročito česti u predelu sfenoidalne kosti. Retko, meningeomi mogu da se jave na mestima gde ne postoji kontakt sa durom kao što je slučaj kod intraventrikularnih meningeoma.

Presečena površina meningeoma je obično bleđa, svetla odnosno prozirna ili homogena i crvenkasto-brončane boje u zavisnosti od stepena prokrvljenosti. Zrnasta konzistencija ukazuje na prisustvo kalcifikata u samom tumoru i nije tako retka. Intratumorska krvarenja kao i nekroza u tumoru se ređe viđaju. Veličina meningeoma može da varira i oni kao takvi mogu dostići enormne proporcije u zavisnosti od njihove lokalizacije. Cushing je, svojevremeno, u svom radu iz 1932. godine opisao jedan slučaj recidivantnog meningeoma ukupne težine od 1464 gr, a Davidoff je u svom radu iz 1940. godine tumor od čak 2300 gr.

Sličnosti između villi arachnoidales i ovih tumora doveli su do toga da Cushing i Eisenhardt uvedu termin meningeomi u njihovoj monografiji o meningeomima iz 1938 godine. Hiperplastični grozdovi arahnoidalnih "cap" ćelija su često histološki identični na mikroskopskim poljima sa gradus I meningeomima. Oni imaju bleđu, kružna jedra sa jednako raspoređenim hromatinom i povremenim, jasnim svetlim citoplazmatskim invaginacijama. Granice između ćelija su nejasne zbog interdigitacija susednih ćelijskih membrana koje mogu dati ćelijama sincicijalni izgled. Grupe ćelija formiraju spiralne centre koji mogu biti mineralizovani formirajući na taj način psamozna tela.

Mikroskopski pored izgleda normalnih villi arachnoidales, upečatljive su njihove ultrastrukturalne karakteristike koje su viđene na elektronskoj mikroskopiji: istaknute interdigitacije plazma membrane, bogate citoplazmom umetnute filamente, imunohistohemijski potvrđene primenom vimentina, čestim hemidesmosomima sa kojima se umetnuti filamenti vezuju, kao i fokalni međućelijski depoziti elektronski gustog granularnog materijala [216].

Meningeomi najčešće imaju pripoj na tvrdoj moždanoj opni i često se mogu naći u blizini venskih sinusa. Intraventrikularni meningeomi najverovatnije vode poreklo od ostataka arahnoidalnih ćelija koje su ostale zarobljene unutar komorskog

sistema tokom razvoja. Retko se meningeomi mogu naći izvan centralnog nervnog sistema, posebno u plućima ponovo kao zaostatak arahnoidalnih ćelija tokom razvoja [217]. Metastaski tumori koji se javljaju u 0,1% slučajeva mogu biti nađeni u plućima isto kao u jetri i kostima [116, 218].

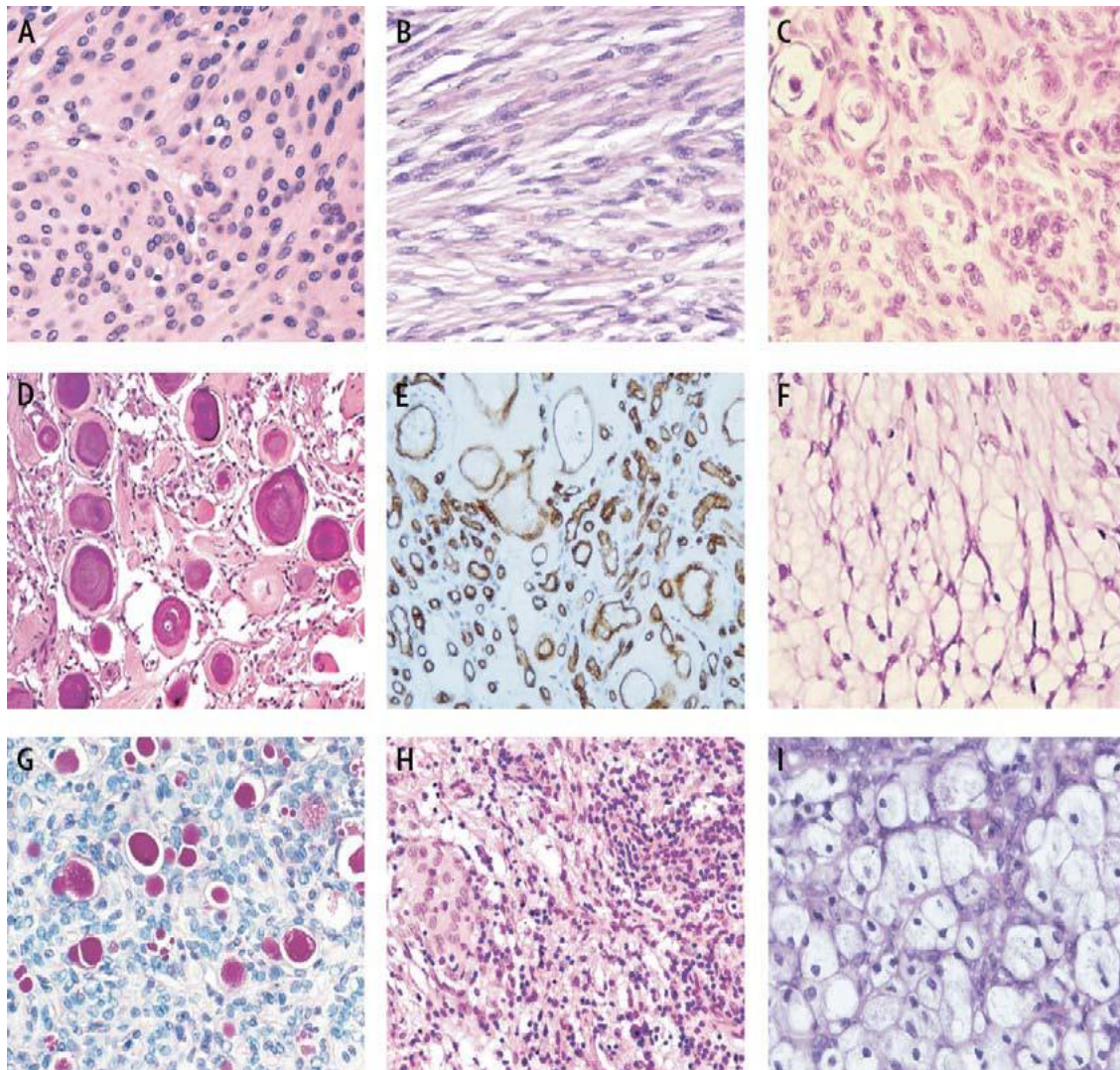
### **1.9.1 BENIGNI MENINGEOMI GRADUS I**

Približno 80% ekscidiranih meningeoma su histološki su histološki benigni i nisu povezani sa visokim mortalitetom u slučajevima potpunog odstranjenja tumora.

Još su Cushing i Eisenhardt, 1938 godine, skicirali 9 glavnih tipova i 22 podtipa meningeoma. Sadašnja klasifikaciona šema SZO prepoznaje 15 tipova meningeoma od kojih su 9 gradus I (Slika 1.14). Oni se među sobom razlikuju po njihovom histološkom izgledu ali imaju približno isto ili jednako biološko ponašanje.

Benigni meningeomi su oni koji ne ispunjavaju uslove za gradiranje u atipične odnosno anaplastične i sastavljeni su predominantno od histoloških uzoraka različitih u odnosu na rabdoidne, svetloćelijske, anaplastične, hordoidne i papilarne. Invazija tvrde moždane opne, kosti, mekih tkiva, paranazalnih sinusa čak i venskih sinusa nije tako retka i nije razlog za gradiranje u viši histološki gradus. Moždana invazija se smatra izuzetno retkom. Ona utiče na prognozi jedanko kao i kod atipičnih meningeoma, čak i kada tumor izgleda inače benigno [10].

Meningotelijalni meningeomi su više sincicijalni u svom izgledu, fibroblastični imaju elongirane fascikularne ćelije dok tranzicionalni sadrže elemente oba ova prethodna tipa. Psamomatozni meningeomi su bogati sa lamelarnim kalcifikacijama dok su angiomatozni bogati sa malim krvnim sudovima. Mikrocistični meningeomi su značajni zbog prisustva vakuolizovane pozadine. Hronični zapaljenski infiltrati i limfoplazmocitima bogati tumori mogu učiniti nejasnim meningotelijalne karakteristike otežavajući na taj način postavljanje dijagnoze. Metaplastični meningeomi pokazuju fokalno prisustvo mezenhimalnih elemenata kao što su kost, hrskavica i mast dok sekretorni imaju jasne eozinofilne intracelularne inkluzije koje su označene kao pseudopsamozna tela. Poslednja dva tipa se biološki razlikuju od prethodnih podtipova meningeoma jer su više povezani sa edemom okolnog moždanog tkiva koje koje se nalazi okolo samog tumora [219, 220].



Slika 1.14: Histologija različitih varijanti SZO gradus I meningeoma: A) Meningotelijalni; B) Fibrozni; C) Tranzicionalni; D) Psamozni; E) Angiomatozni; F) Mikrocistični; G) Sekretorni; H) Limfoplazmocitima bogati i I) Metaplastični (A-D, F, H i I hematoksilin-eozin bojenje; E imunohistohemijsko bojenje za endotelijalne ćelije sa anti-CD 34 antitelom). Uočiti: A) Sincicijalni rast meningotelijalnih ćelija; B) Fascikularan raspored fibroblastima nalik vretenastih ćelija; C) Formacije višestrukih meningealnih spirala; D) Prisustvo brojnih kalcifikovanih psamoznih tela; E) Brojne, gusto smeštene krvne sudove; F) Znake izražene mikrocistične degeneracije; G) Pseudopsamozna tela; H) Ekstenzivne hronične zapaljenske infiltrate; I) Ksantomatozne promene u tumorskim ćelijama (Preuzeto iz: Riemenschneider M et al.: Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurology* 2006; 5 (12): 1045-1054) [221].

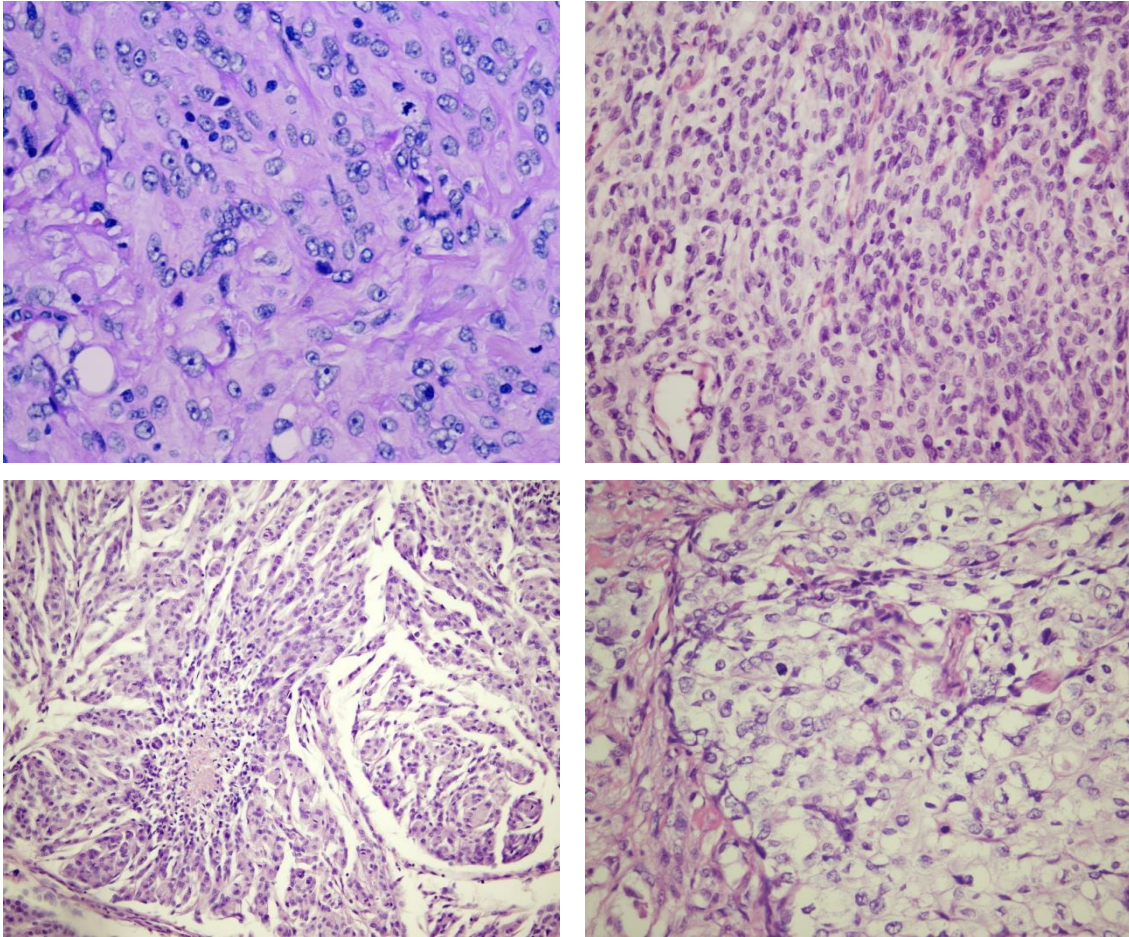
## 1.9.2 ATIPIČNI MENINGEOMI GRADUS II

Koristeći definiciju koju je dala SZO 2000. godine, atipični meningeomi čine približno od 15% do 20% slučajeva i povezani su sa, primetno, povećanim rizikom za pojavom recidiva i malim ali statistički značajno povećanim rizikom od smrtnog ishoda. Čak i u situacijama kada je postignuta totalna resekcija tumora očekuje se stopa pojave recidiva od 40% unutar 5 godina. Statistički, najjači, pojedinačni kriterijum povezan sa pojavom recidiva je povišena vrednost proliferativnog indeksa, označena kao prisustvo  $\geq 4$  mitoza/10 PVU, bez obzira da li je nalaz fokalni ili difuzan [201]. Takođe, važno je napomenuti da uprkos nazivu atipični meningeom, jedarna atipija nije posebno pouzdana kao znak, obzirom na to da degenerativna atipija može biti prisutna i kod ostalih benignih meningeoma. Pored toga, ponekad mitotska aktivnost menigeoma može izgledati izuzetno blaga ukazujući na disocijaciju u pojedinim slučajevima između abnormalnosti u ćelijskom ciklusu i prepoznatljivog gubitka ćelijske diferencijacije. Hipercelularnost je više difuzno nakupljanje odnosno akumulacija ćelija gde su makronukleolusi dovoljno veliki da budu vizualizovani (Slika 1.15 A). Dvodimenzionalni slojevi sa gubitkom normalnog vrtložnog i/ili fascikularnog izgleda označavaju difuzan rast, dok su sitne ćelije slične limfocitima sa visokim odnosom jedro/citoplazma (Slika 1.15 B). Mikronekroze sa pojavom pseudopalisada su verovatno najznačajniji obrazac nekroze, budući da je ona najsnažnije povezana sa pojavom recidiva odnosno recidiviranjem (Slika 1.15 C).

U slučaju odsustva povećane mitotske aktivnosti, dijagnoza atipičnih meningeoma se postavlja ili na osnovu moždane invazije ili na osnovu prisustva najmanje tri od sledećih pet faktora koji su prikazani u Tabeli 1.5. Nasuprot neinvazivnim meningeomima koji su sa širokom tumorskom površinom u kontaktu sa leptomeningealnim slojem, moždano invazivni meningeomi pokazuju iregularnu odnosno nepravilnu granicu prema moždanom tkivu sa prstolikim tumorskim projekcijama u okolni moždani parenhim. Kada je jednom moždano invazivni fenotip postignut i kod benignih meningeoma, kao definitivan odnosno konačni znak maligniteta, pokazano je da je povezanost slobodnog vremena do pojave recidiva i sveukupnog preživljavanja ista kao i kod atipičnih meningeoma [108]. Ove karakteristike odnose se na gubitak ćelijske diferencijacije, dok peti kriterijum



spontana, embolizacijom neizazvana, nekroza sugerije na superponirajuću hipoksiju. [201].



Slika 1.15: Atipični meningeom SZO gradus II: A) Prisustvo makronukleolusa i povišena mitotska aktivnost (HE x 400); B) Difuzni tip rasta (HE x 200); C) Fokus manje nekroze (HE x 200); D) Fokus svetlih ćelija i brojne mitoze (HE x 400).

Tri podtipa meningeoma su klasifikovani kao gradus II odnosno kao atipični po klasifikacionoj šemi SZO zbog njihove visoke sklonosti ka recidiviranju nakon hirurške resekcije.

Hordoidni meningeomi su nazvani zbog njihovog izgleda nalik hordomima. Termin hordoidni meningeom prvi put je upotrebljen od strane Kepes-a i saradnika 1987. godine da bi opisali meningealni tumor kod mladog pacijenta udruženog sa

mikrocističnom anemijom i/ili disgamaglobulinemijom. Ti tumori su sačinjeni od vretenastih ili epiteloidnih ćelija raspoređenih u hordomima-nalik grozdovima ili trakama u miksoidnom matriksu i koji se često karakterišu sa izraženim limfoplazmocitnim infiltratima. Te tumore karakterišu zone sa miksno odnosno mešovitom pozadinom koja sadrži trabekule eozinofilnih ćelija sa vakuolizovanom citoplazmom. Te zone su pomešane sa drugim zonama koje ispoljavaju više tipične meningotelijalne karakteristike [222-224].

Svetloćelijske meningeome karakterišu ćelije glikogenom bogate citoplazme i često nedostatkom najčešćih sekundarnih struktura meningeoma, posebno karakterističnog spiralnog modela (Slika 1.15 D) [225].

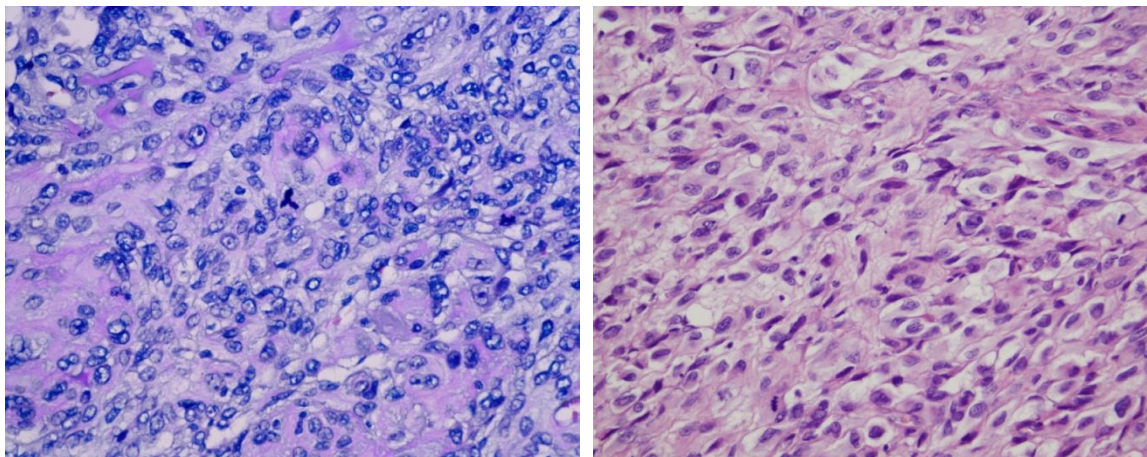
Tabela 1.5: Gradacioni kriterijumi SZO za meningeome (Louis 2000. godine) (Preuzeto iz: Perry A et al.: Molecular pathogenesis of meningiomas. J Neuro-Oncology 2004; 70: 183-202) [10].

<p><b>Benigni meningeomi gradus I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Histološke varijante osim svetloćelijskog, hordoidnog, anaplastičnog, papilarnog i rabdoidnog</li> <li>– Nedostatak kriterijuma za atipične i anaplastične meningeome</li> </ul>
<p><b>Atipični meningeomi gradus II (bilo koji od kriterijuma)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mitotski indeks <math>\geq 4/10</math> PVU</li> <li>– Najmanje tri od sledećih pet parametara:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Difuzan rast</li> <li>2. Prisustvo sitnih ćelija (visok odnos jedro/citoplazma)</li> <li>3. Makronukleolusi</li> <li>4. Hipercelularnost</li> <li>5. Spontana nekroza (koja nije indukovana embolizacijom ili zračenjem)</li> </ol> </li> <li>– Moždana invazija</li> </ul>
<p><b>Anaplastični (maligni) meningeomi gradus III (jedan od dva kriterijuma)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mitotski indeks <math>\geq 20/10</math> HPF</li> <li>– Jasna anaplazija (histologija nalik sarkomima, karcinomima ili melanomima)</li> </ul>

Meningeomi bez karakteristika ova tri podtipa mogu takođe biti klasifikovani kao gradus II ukoliko imaju 4 mitotske figure/10 PVU, mikroskopski evidentne znake moždane invazije ili sledeće karakteristike: difuzan rast, hipercelularnost, fokuse malih ćelija sa visokim odnosom jedra i citoplazme, istaknute nukleoluse i polja nekroze [201].

### 1.9.3 ANAPLASTIČNI (MALIGNI) MENINGEOMI GRADUS III

Anaplastični (maligni) meningeomi su definisani sa histološkim znacima jasnog maligniteta više izraženim nego što su te abnormalnosti prisutne kod atipičnih meningeoma i pokazuju više agresivan klinički tok (Tabela 1.5) [13]. Anaplastični ili maligni meningeomi su retki, agresivni tumori koji čine od 1% do 7% svih hirurški resekovanih meningeoma [26, 108, 226]. Oni pokazuju veći stepen disregulacije odnosno gubitka kontrole ćelijskog ciklusa i gubitak diferencijacije sa fokalnim ili difuzno ekscesivno povišenim mitotskim indeksom  $\geq 20$  mitozama/10 PVU i/ili jasnom anaplazijom. Ovaj poslednji kriterijum je dosta subjektivan. Tumorske ćelije, po svojoj morfologiji, mogu da liče na sarkome, karcinome ili melanome (Slika 1.16).

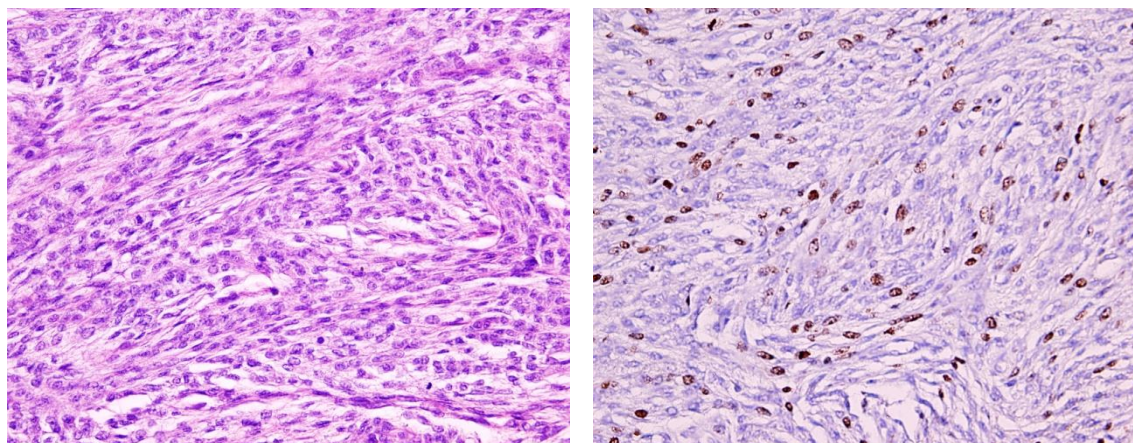


Slika 1.16: Anaplastični (maligni) meningeom SZO gradus III. A) Izražen jedarni pleomorfizam i brojne aberantne mitoze (HE x 400); B) Zona svetlih ćelija i brojne mitotske figure na jednom PVU (HE x400).

Sa druge strane stvarni anaplastični fokusi su teški za prepoznavanje kao meningotelijalni po svom poreklu i kada su difuzni (Slika 1.17 A) mogu da, za postavljanje tačne dijagnoze, zahtevaju imunohistohemiju, elektronsku mikroskopiju a nekad čak i genetska ispitivanja. U najvećem broju slučajeva pokazuju EMA imunoreaktivnost, visok proliferativni indeks, koji može biti vizualizovan Ki-67 markerom (Slika 1.17 B), kao i nedostatak progesteronskih receptora. Srednje sveukupno vreme preživljavanja je kraće od 2 godine sa svim modalitetima lečenja [108].

Papilarni meningeomi se karakterišu sa perivaskularnim pseudopapilarnim modelom ili načinom rasta. Imaju tendenciju da se javljaju kod pacijenata mlađe uzrasne dobi, češće pokazuju znake moždane invazije, češće recidiviraju i mogu da metastaziraju i unutar subarahnoidalnog prostora i izvan granica centralnog nervnog sistema [227].

Rabdoidni meningeomi su nazvani zbog prisustva intracitoplazmatskih eozinofilnih masa međufilamenata istih onih koji su nađeni u rabdoidnim tumorima drugih organa posebno u bubrezima. Najveći broj rabdoidnih meningeoma imaju visok proliferativni indeks i sve ostale histološke karakteristike značajne za malignitet [228].

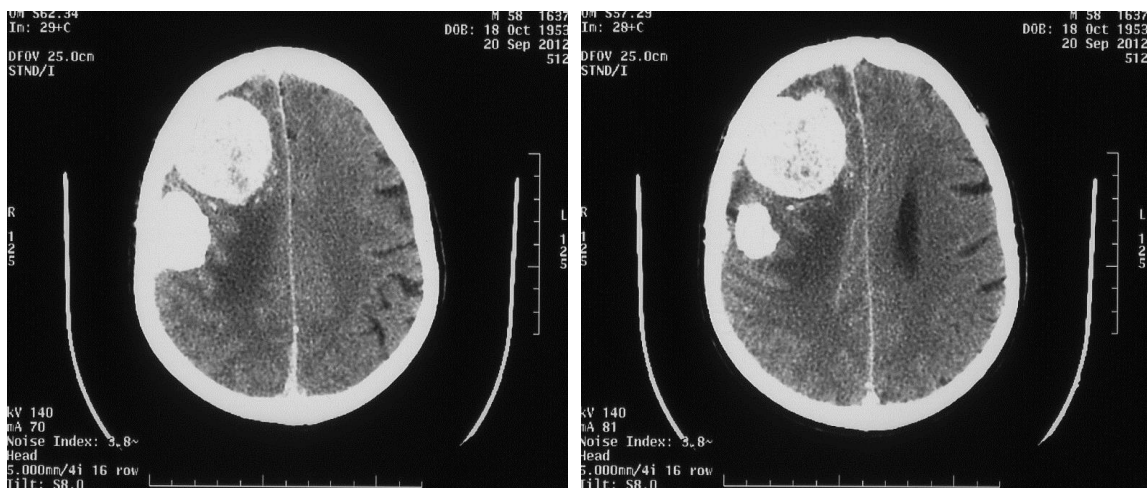


Slika 1.17: Anaplastični (maligni) meningeom SZO gradus III: A) Difuzni i snopovni tip rasta sa brojnim mitozama (HE x 400); B) Izražena proliferativna aktivnost u tumoru vizualizovana Ki-67 markerom (anti Ki-67 x 400).

Kao i u slučaju atipičnih meningeoma, tumori ne moraju da pokažu papilarne odnosno rabdoidne karakteristike da bi bili klasifikovani kao anaplastični. Citološki nalaz maligniteta ili  $\geq 20$  mitotskih figura/10 PVU su dovoljni za dokazivanje maligniteta [108].

## 1.10 VIŠESTRUKI (MULTIPLI) MENINGEOMI

Višestruki odnosno multipli meningeomi su definisani kao pojava dva ili više meningeoma koji se javljaju istovremeno ili uzastopno kod istog pacijenta [229]. Prisustvo višestrukih meningeoma je relativno često i iznosi približno 3% za pacijente iz hirurških serija i oko 8% za autopsijske serije dok su od 60% do 90% pacijenata sa višestrukim meningeomima žene [200, 203, 229]. Njihovo češće otkrivanje omogućila je šira primena i veća dostupnost imidžing tehnikama kao što su CT i MR (Slika 1.18).



Slika 1.18: Višestruki meningeomi na konveksitetu (CT sa kontrastom; aksijalni presek).

Pojavljivanje višestrukih meningeoma povezano je sa neurofibromatozom tip II (NF2), mada su opisani i u porodicama gde nije evidentirana neurofibromatoza [230]. Višestruki meningeomi mogu biti i uzgredni kada dođe do pojave recidiva na ivici prethodne hirurške resekcije ili kada dođe do postoperativnog rasejavanja duž toka moždane tečnosti. Potencijalno objašnjenje za pojavu višestrukih meningeoma uključuje: genetske faktore i/ili faktore vezane za spoljašnju sredinu odnosno

jonizujuće zračenje koji predisponiraju odnosno povećavaju sklonost velikih površina moždanica ka neoplastičnoj transformaciji dovodeći do poliklonalnog razvoja tumora kao i prividno odvojenih depozita tumora na duri koji vode poreklo od jednog "roditelja" tumora tj. monoklonalni proces. Podaci iz literature ukazuju na činjenicu da su oba prethodno navedena objašnjenja odgovorna za nastanak višestrukih meningeoma.

U studiji koja je obuhvatila 39 meningeoma koji su se javili kod 12 pacijenata sa višestrukim meningeomima i koji nisu bili povezani sa NF2, Stangl i saradnici su u svom radu iz 1997. godine, pronašli da 6 od 10 slučajeva su imali identičnu NF2 gensku mutaciju kod svih meningeoma koji su poticali od istog pacijenta. Sa druge strane više od polovine slučajeva je bilo monoklonalno uprkos multifokalnoj lokalizaciji. Autori su sugerisali na mogućnost širenja duž toka cerebrospinalne tečnosti [231]. Umesto toga, često se viđa kod meningeoma da se oni mogu širiti intraduralno zrakastim putem od mesta njihovog pripoja na tvrdoj moždanoj opni, ponekad i na isprekidan način. Intraduralni mehanizam invazije i migracije podržan je od strane Borovich-a i saradnika 1986. godine, koji su našli uniformna meningotelijalna gnezda u zrakastom rasporedu na tvrdoj moždanoj opni u neposrednoj blizini meningeoma ali ne i u kontrolnim isečcima tvrde moždane opne na konveksitetu. Sa druge strane to može objasniti iznenađujući nalaz kod recidivantnih benignih meningeoma koji su prethodno radikalno hirurški odstranjeni. Međutim, oni takođe sugerišu da multifokalni meningeomi mogu nastati od tumorskih depozita rasejanih intraduralnim širenjem i njihovim rastom dalje od najbližeg regiona koji okružuje primarni tumor. Takođe, može se očekivati da neki meningeomi mogu povećati invazivne i migratorne sposobnosti, uprkos njihovoj često benignoj histologiji [232].

Cushing je u svom radu iz 1922. godine naveo postojanje preko 30 tumorskih nodusa kod jednog pacijenta [1]. Otkrivanje višestrukih meningeoma je olakšano sa pojavom imidžing tehnika kao što su kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR). Incidenca javljanja višestrukih meningeoma se kreće u opsegu od 1% do 16% svih meningeoma. Višestruki meningeomi mogu biti i sekundarni u vidu recidiva koji se javljaju po obodu hirurške resekcije primarnog tumora ili kao posledica postoperativnog rasejavanja kroz cerebrospinalnu tečnost. Ova mogućnost je dalje

potvrđena činjenicom da su rekurentni meningeomi koji su pronađeni isti po histološkom tipu kao i primarni tumori [233].

### **1.11 CITOLOŠKI PROLIFERATIVNI POTENCIJAL**

Proliferativni potencijal meningeoma je proučavan korišćenjem nekoliko različitih proliferativnih markera, uglavnom primenom monoklonalnih antitela protiv antigena povezanih sa proliferacijom kao što su: monoklonalni anti Ki-67 antigen klon MIB-1 [92], proliferating cell nuclear antigen (PCNA) [234], topoizomeraza II-alfa [235, 236] i mitosin [237]. Meningeomi su jako dobro vaskularizovani tumori što se može videti na angiografskim snimcima sa snažnim vezivanjem odnosno prebojavanjem nakon datog kontrastnog sredstva što se može videti na snimcima CT i MR glave. Povećana ekspresija vascular endothelial growth factor (VEGF) je u značajnoj korelaciji odnosno značajno je povezana sa vaskularizacijom odnosno prokrvljenošću samog tumora, peritumoralnim edemom i sa proliferacijom [238]. Povećana ekspresija VEGF i vascular permeability factor (VPS) povezana je sa povećanom gustinom malih hranećih krvnih sudova i mikrocističnom morfologijom meningeoma [239].

Pronađen je još jedan peptid koji koji stimuliše neoangiogenezu kod meningeoma a to je endotelin 1, takođe je pokazan i visok afinitet vezivanja za selektivne antagoniste endotelinskih receptora nudeći na taj način još jedan potencijalni put u lečenju meningeoma [240]. Mesta vezivanja za citokine transforming growth factor beta (TGF beta) su opisani kod meningeoma i u in vitro uslovima meningeomske ćelije su pokazale inhibitorni efekat na rast na TGF beta 1 [241].

Roessler i saradnici su u svom radu iz 1999. pronašli smanjenje ekspresije anti-apoptotičnog proteina bcl-2 sa porastom gradusa samog tumora [242]. Na kraju, aktivacija telomerase može biti kritičan korak u patogenezi atipičnih i anaplastičnih meningeoma [243]. Dokazano je da meningeomi pokazuju ekspresiju za PDGF beta i da PDGF-BB stimuliše rast ćelija meningeoma delimično preko aktivacije RAF-1 MEK-1-MAPK/ERK puta [244-246]. Drugi put aktivacije rasta kod meningeoma gradus I po klasifikacionoj šemi SZO je P13K-akt/protein kinaza B-7056 [247].

Niedermayer sa saradnicima je 1997. godine pokazao da je gubitak aktivnosti alkalne fosfataze u korelaciji sa gubitkom distalnog dela 1p hromozoma i pokazali su da to može biti nezavistan prediktor za ranu pojavu recidiva meningeoma [248]. Okuducu i saradnici su 2006. godine pokazali da atipični i anaplastični meningeomi pokazuju povećanu imunohistohemijsku ekspresiju za transkripcioni faktor ETS-1 i matriks-metalo proteinaze 2 i 9, potencijalno odgovornih za invazivno ponašanje meningeoma. Još uvek je nejasno i nepozanto zašto neki gradus I meningeomi recidiviraju nakon resekcije dok drugi ne [249].

Nekoliko grupa autora pokušavalo je da istraži i identifikuje biološke markere koji su povezani sa pojavom recidiva kod benignih meningeoma. Pokazano je da su kod recidivantnih meningeoma vrednosti pokazujućih indeksa za proliferaciju kao što su Ki-67, PCNA, hTERT (human telomerase reverse transcriptase) značajno povišene [250, 251]. U seriji od 35 meningeoma od kojih je 10 pokazalo ekspresiju za HER-2 protein, od kojih su 5 bili gradus I a 5 gradus II meningeomi, stopa recidiviranja je bila značajno viša kod meningeoma koji su pokazali ekspresiju za HER-2 protein nego kod HER-2 negativnih tumora [252].

Receptori za holocistokinin (CKK) su bili prisutni u 66% meningeoma u kulturi ćelija meningeoma pokazujući od doze zavisnu stimulaciju rasta kada su bili izloženi dejstvu CKK [253]. Štaviše, kod atipičnih meningeoma nivo proteina katepsin B i L značajno su bili viši nego kod benignih meningeoma dok su nivoi vrednosti za proteine i mRNK za njihove inhibitore stefin i cystatin C bili značajno niži, što može biti iskorišćeno u dijagnostičke i prognostičke procedure za određivanje potencijalnog invazivnog i progresivnog ponašanja kod meningeoma [254].

## **1.12 DIJAGNOSTIKA MENINGEOMA**

### **1.12.1 SIMPTOMATOLOGIJA**

Interpretacija odnosno tumačenje simptomatologije meningeoma prema njihovoj lokalizaciji jedna je od najinteresantnijih tema koja je skoro u potpunosti razjašnjena uz korišćenje svih mogućnosti kliničkih i neuroloških ispitivanja. Međutim, raspoloživost i upotrebljivost savremenih radioloških tehnika i metoda koje olakšavaju



postavljanje dijagnoze meningeoma još u ranijem stadijumu bolesti, onemogućavaju da se svi simptomi povezani sa različitim lokalizacijama samih tumora vide i ispolje [105].

Kako je anatomska distribucija meningeoma povezana sa mestima gde se nalaze villi arachnoidales, meningeomi se mogu naći na svim delovima lobanje, najčešće u parasagitalnom regionu, zatim na velikomoždanom falksu, kavernožnom sinusu, tuberkulumu sele (od 5% do 10%), na kribriformnoj lamini, velikom potiljačnom otvoru i u zoni torkulara. Meningeomi u kičmenom kanalu se najčešće nalaze u predelu grudnog dela kičmenog stuba. Fokalna hiperostoza kosti koja se nalazi u neposrednoj blizini tumora nije retka i karakterističan je nalaz za meningeome i najčešće je, po pravilu, znak invazije kosti ćelijama tumora. To za posledicu može imati fokalno bubrenje kosti dajući na taj način osećaj bola u tom predelu [212].

U radu Sanai-a i saradnika iz 2010. godine, objavljeni su rezultati hirurškog lečenja 141 bolesnika sa meningeomima konveksiteta. Najčešći simptom bolesti bila je glavobolja (48%), epileptički napadi (34%), slabost jedne polovine tela (21%) a u 14% slučajeva bolesnici nisu imali nikakve tegobe [255].

Parasagitalni meningeomi čine najveću podgrupu meningeoma (od 17% do 20%) i najčešće su lokalizovani u čeono-temenom predelu. Pokazuju spor rast i dobro su tolerisani od strane samih pacijenata [256]. Tumori koji se nalaze u srednjoj trećini gornjeg sagitalnog sinusa u odnosu su sa medijalnim motornim korteksom, mogu imati nagao početak bolesti sa fokalnim ili generalizovanim napadima, oduzetošću odnosno slabošću noge i glavoboljom. Oni mogu izrasti do značajne veličine pre nego što daju bilo kakve simptome, uglavnom Jackson-ove napade donjih ekstremiteta ili glavobolju pre nego što postanu očigledni. Edem papile vidnog živca i homonimna hemianopsija su karakteristični znaci za uznapredovale čeone parasagitalne meningeome. U visokom procentu, gde se bolest oglasi sa hemiplegijom i smetnjama u vidu, ukazuje da se tumor nalazi u projekciji zadnje trećine gornjeg sagitalnog sinusa i da pritiska motorni i vizuelni korteks [256].

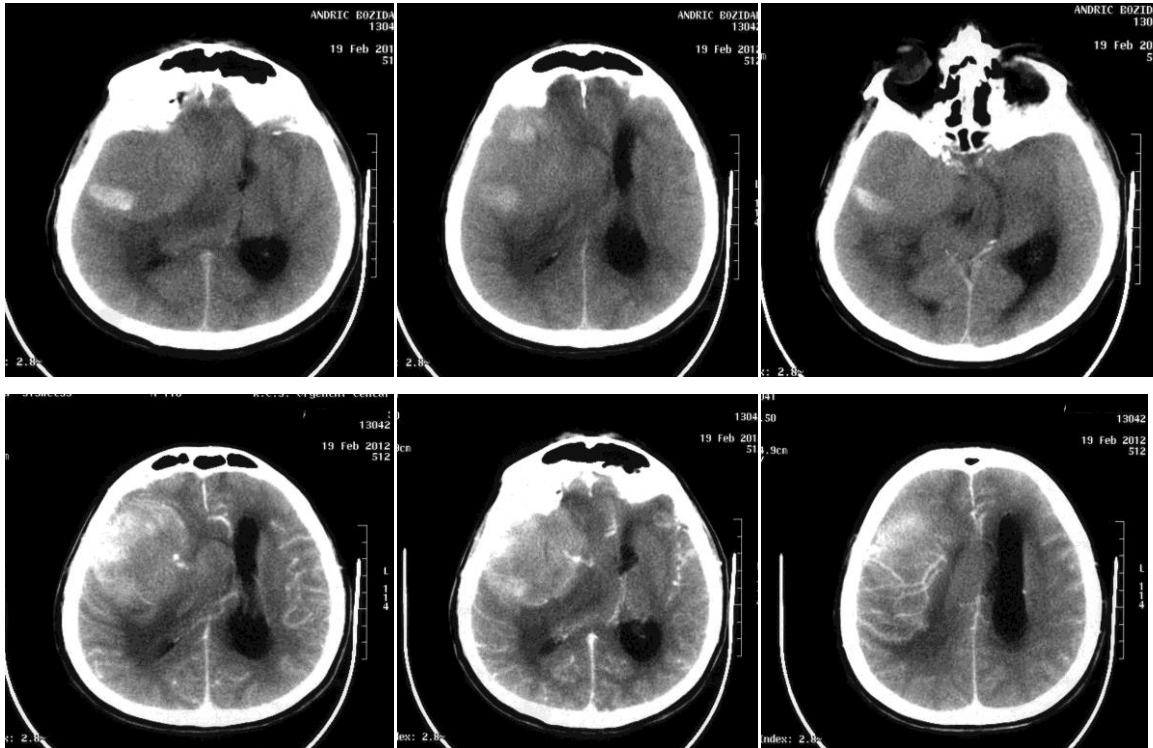
Kod falksnih meningeoma klinički znaci variraju u zavisnosti od lokalizacije na samom falksu i od veličine tumora. Meningeomi prednjeg dela velikomoždanog falksa najčešće uzrokuju dugotrajnu glavobolju, atrofiju očnog živca isto kao i postepenu psihičku izmenjenost odnosno psihičke promene praćene sa apatijom i demencijom [212].

Pacijenti sa meningeomima koji imaju inserciju na bazi prednje lobanjske jame najčešće se žale na poremećaj vida (54%), glavobolju (48%), gubitak čula mirisa (40%), mentalne promene (34%) i krize svesti (20%) [257]. Kod meningeoma koji imaju inserciju na tuberculum sellae najizraženiji znak je podmukao gubitak vida na jednom oku sa pojavom skotoma na drugom oku [258]. Lateralni sfenoidalni meningeomi često uzrokuju bezbolan unilateralni egzoftalmus praćen sa jednostranim gubitkom vida odnosno sluha. Tumori koji imaju inserciju na bazi srednje lobanjske jame i koji pritiskaju slepoočni režanj mogu uzrokovati pojavu kriza svesti. Kod najvećeg broja pacijenata sa supraselarnim meningeomima, jedino minorni hormonski poremećaji mogu biti pronađeni. Klinoidalni meningeomi mogu uzrokovati široki spektar poremećaja funkcije vida, ispada kranijalnih nerava i egzoftalmus. Meningeomi koji se nalaze oko torkulara manifestuju se sa neurološkim simptomima usled pritiska na potiljačni režanj ili na hemisfere malog mozga, kao što su glavobolja sa bolom lokalizovanim u potiljačnom delu glave, edemom papile vidnog živca kao i homonimnim ispadima u vidnom polju isto kao i ataksijom, dismetrijom, hipotonijom i nistagmusom [205].

Epileptički napadi se kao prvi simptom javljaju u 20% do 50% pacijenata sa meningeomima [205]. Lieu i saradnici su 2000. godine u anketi sprovedenoj kod 222 bolesnika sa hirurški tretiranim meningeomima pokazali da je kod 26,6% ispitanika epileptički napad bio inicijalni simptom bolesti. Incidenca javljanja preoperativne epilepsije u temporalnom režnju je osam puta veća nego u potiljačnom režnju i dva puta je češća nego u čeonom i temenom režnju. Visoko značajna povezanost je nađena sa peritumorskim edemom ali ne i sa histološkim tipom tumora. Hirurško uklanjanje tumora rezultuje u prestanku epileptičkih napada kod 62,7% koji su preoperativno imali epileptičke napade. Kod oko 20% pacijenata koji nisu imali preoperativno krize svesti, dolazi do razvoja epilepsije u postoperativnom periodu od kojih u 70% slučajeva može biti uspešno kontrolisana uz pomoć lekova [259].

Meningeomi se kao tumori retko oglašavaju naglo, apoplektiformno, sa znacima krvarenja u samom tumoru kao što je prikazano na Slici 1.19. Povećana tendencija ka krvarenju zabeležena je u dve uzrasne grupe, kod bolesnika mlađih od 30 godina i kod onih koji imaju više od 70 godina. Stopa mortaliteta povezana sa znacima krvarenja u

samom tumoru je visoka i iznosi 21% za sve pacijenjte isto kao i 75% kod pacijenata koji nisu bili svesni pre hirurške intervencije [260, 261].



Slika 1.19: CT mozga bez kontrasta (gornji red) i sa kontrastom (donji red) kod meningeoma sa znacima krvarenja u tumoru (aksijalni presek).

Klinička prezentacija pacijenata sa atipičnim meningeomima je slična pacijentima sa benignim meningeomima uključujući simptome povezane sa intrakranijumskom hipertenzijom i fokalnim znacima kao rezultat kompresivnog efekta tumora na okolno moždano tkivo. Međutim, brzina kojom rastu meningeomi višeg gradusa je mnogo veća nego kod benignih meningeoma tako da pacijenti sa atipičnim meningeomima imaju relativno kratak klinički tok, prosečno 10,5 meseci, za razliku od benignih meningeoma gde taj period iznosi od 2 do 4 godine [262].

### 1.12.2 IMIDŽING (RADIOLOŠKE) TEHNIKE

Do današnjeg dana nema utvrđene metode za rano otkrivanje meningeoma. Sadašnja klinička praksa je da svaka osoba sa nedavnim početkom odnosno pojavom

epileptičkih napada ili fokalnog neurološkog ispada, što može biti povezano sa prisustvom intrakranijalne mas lezije, treba da bude podvrgnuta nekoj od imidžing tehnika, kompjuterizovana tomografija (CT) ili magnetna rezonanca (MR) mozga. Na svakom imidžing modalitetu meningeomi pokazuju takve karakteristike koje omogućavaju postavljanje tačne dijagnoze a danas čak i daju mogućnost i histološke diferencijacije tumora. Najveći broj fokalnih, ekstraaksijalnih promena, koje zauzimaju intrakranijalni prostor su meningeomi.

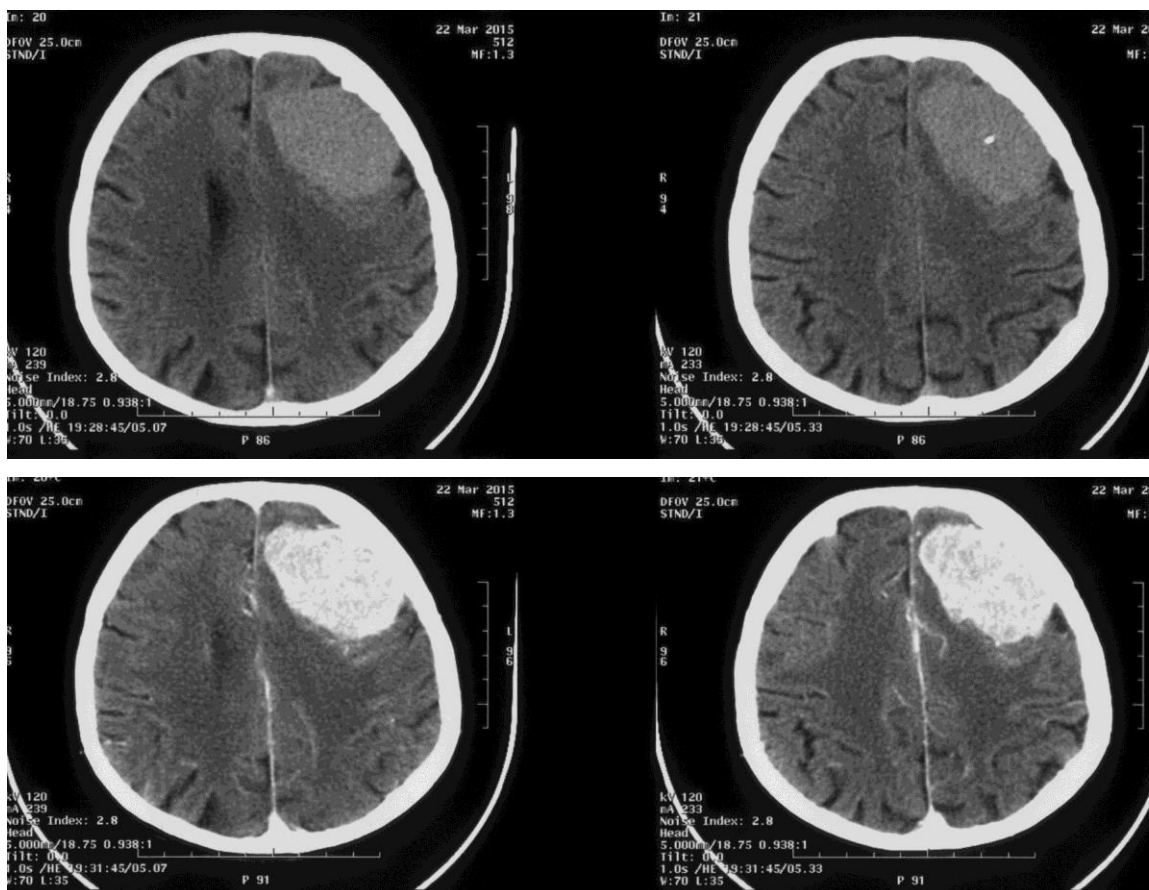
Na običnim, nativnim rentgenskim snimcima lobanje karakteristični su znaci hiperostoze (25%), povećane odnosno izražene vaskularne šare kao i prisustvo kalcifikata [263]. Na snimcima CT ili MR glave meningeomi izgledaju kao sesilne ili pedunkularne promene, retko nalik tepihu sem na bazi lobanje, uglavnom kao izodenzne ili hiperdenzne lezije povezane sa površinom tvrde moždane opne sa karakterističnom "išaranom" strukturom zbog izražene vaskularizacije. Kod atipičnih i anaplastičnih meningeoma može biti prisutna izražena perifokalna reakcija u smislu postojanja hipo i izodenznih zona oko tumora (Slika 1.20) [264].

Atipični i anaplastični meningeomi mogu biti prezentovani sa bilo kojom od sledećih karakteristika na skenovima kompjuterizovane tomografije: kao promene heterogene gustine, kao promene homogene gustine prebojene nakon davanja kontrastnog sredstva, nodularne ili iregularne moždane površine, pečurkastog izgleda duž spoljašnje ivice lezije, sa prisutnom destrukcijom kosti, odsustvom kalcifikacija i primetnog odnosno značajnog edema [9, 13, 14, 17, 18, 265]. Mada nijedna od ovih karakteristika nije jedinstvena samo za ove tumore i mogu biti viđene i kod benignih formi meningeoma.

Meningeomi, takođe, pokazuju karakterističan "dural tail" znak odnosno znak duralnog repa koji predstavlja pojačano vezivanje kontrastnog sredstva duž ivice tumora koja zahvata meke moždanice na mestu pripoja sa tvrdom moždanom opnom (Slika 1.21). Neke histološke studije sugerišu da celokupan duralni rep predstavlja meningeom dok druge studije sugerišu da on predstavlja reaktivne promene u blizini neoplazme [266].

U prospektivnoj studiji Rokni-Yazdi i saradnika iz 2006. godine, u seriji od 98 histološki ispitanih intrakranijalnih tumora "znak duralnog repa" pokazao je senzitivnost u 58% i specifičnost u 98% slučajeva. Skoro svi meningeomi imaju

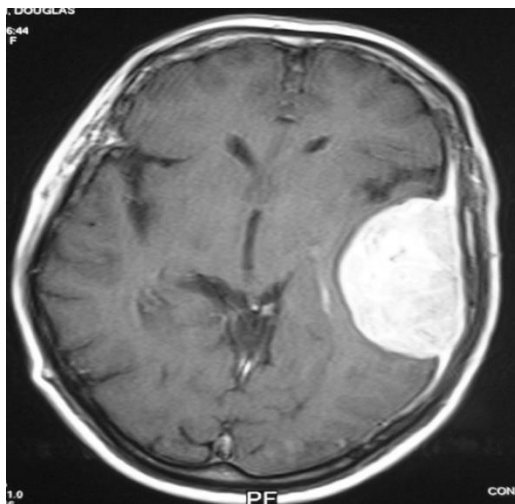
svojstvo da snažno vezuju kontrastno sredstvo odnosno da se dobro prebojavaju sa agensima na bazi joda na CT-u ili agensima na bazi gadolinijuma na MR. Na CT-u bez kontrasta karakteristika meningeoma je da su izodenzni ili neznatno hiperdenzni u poređenju sa okolnim moždanim tkivom [267].



Slika 1.20: CT atipičnog SZO gradus II meningeoma konveksiteta sa prisutnom hipodenznom reakcijom oko tumora (aksijalni presek): bez kontrasta (gornji red); sa kontrastom (donji red).

Kalcifikacije unutar tumorskog tkiva, bilo sitne tačkaste ili kao veće, konfluentne, takođe mogu biti videne. Ukoliko su meningeomi ekstenzivno kalcifikovani prebojavanje kontrastnim sredstvom može biti manje evidentno. Meningeomi se često homogeno i intenzivno prebojavaju nakon datog kontrastnog sredstva. Oni su jasno ograničeni tumori i često sa širokom insercijom prema koštanim strukturama ili prema duri. Oko 15% benignih meningeoma imaju i nekarakterističan

izgled uključujući i centralnu nekrozu ili prisustvo cističnih šupljina kao kod cističnih meningeoma [268].



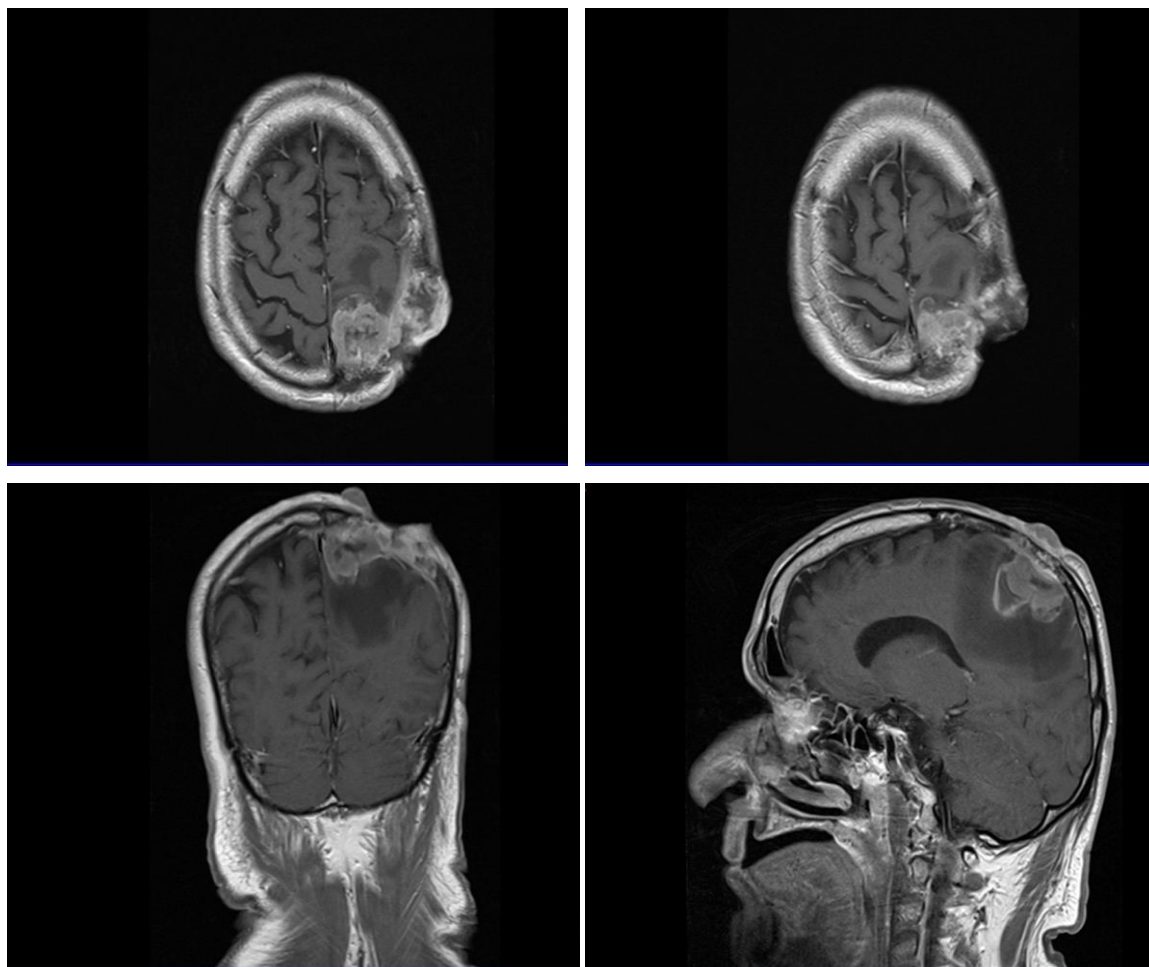
Slika 1.21: MR meningeoma konveksiteta i znak duralnog repa (aksijalni presek).

Razaranje kosti može se videti u približno 30% pacijenata sa meningeomima. Gledanje snimaka na prozoru za kost na CT-u, kod pacijenata sa meningeomima, može biti od koristi u otkrivanju povećane gustine kosti ili u prekomernom rastu i zadebljanju kosti u neposrednoj blizini tumora. Mada većina ovih promena predstavlja reakciju osteoblasta i samog tumora, u nekim slučajevima, meningeomi mogu prožimati kost celom njenom debljinom odnosno mogu probiti istu (Slika 1.22) [269].

Spektroskopske karakteristike meningeoma na proton spektroskopiji uključuju odsustvo N-acetilaspargata sa elevacijom vrednosti holina. Visina vrednosti N-acetilaspargata i kreatina može biti značajno smanjena. Alanin je označen kao specifičan marker odnosno pokazatelj za meningeome ali njegovo prisustvo može da varira [270, 271]. Mada ovaj pristup može biti od pomoći u diferencijaciji odnosno razlikovanju meningeoma od ostalih ekstraaksijalnih promena i neki drugi ekstraaksijalni tumori mogu imati slične spektroskopske karakteristike kao meningeomi.

Meningeomi mogu odstupiti od svog karakterističnog izgleda na više različitih načina, uključujući prisustvo nekroze kao i prisustva cističnih promena u samom

tumoru, masne degeneracije, infiltraciju moždanog parenhima i koštanih struktura kao i prisustvo značajnog vazogenog edema [272].

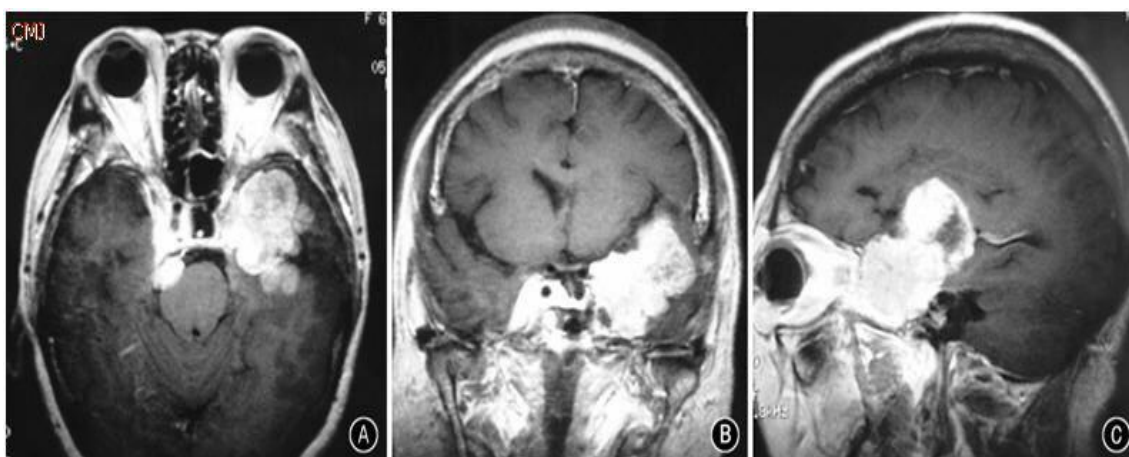


Slika 1.22: Snimak MR anoplastičnog meningeoma SZO gradus III u aksijalnoj (gornji red), koronarnoj i sagitalnoj ravni (donji red levo i desno) koji je razorio kost i i infiltrisao kožu.

Dobro je poznato da morbiditet i mortalitet povezan sa meningeomima nije samo zbog mas efekta nastalog od samog tumora već i od moždanog edema povezanog sa njima. Psihičke smetnje su specifično povezane sa povećanim edemom posebno kod meningeoma čeonih režnjeva mozga [273]. Prisustvo ili odsustvo peritumorskog edema i njegova ekstenzivnost može veoma da varira i zavisi od veličine tumora, njegovog odnosa sa pijalnim krvnim sudovima, ukoliko je insercija tumora na konveksitetu i/ili na bazi srednje lobanjske jame, ukoliko postoji nejasna i iregularna granica između

tumora i moždanog tkiva, prisustva moždane invazije, kod visokogradusnih meningeoma, sekretornih, mikrocističnih, i angiomatoznih meningeoma [274, 275]. Neki autori saopštavaju da je povećana ekspresija VEGF povezana sa većom količinom edema [238, 276].

Magnetna rezonanca je neophodna, esencijalna, dijagnostička procedura za postavljanje dijagnoze kod meningeoma. Mada, atipični ili anaplastični meningeomi ne mogu uvek biti diferentovani pouzadno, sigurno u odnosu na svoje benigne kopije, kontrastno snimanje na bazi gadolinium-MR, karakteristike kao što su moždana invazija, pečurkama nalik projekcije kao i ekstenzivna zahvaćenost mekih tkiva može da govori u prilog dijagnoze biološki agresivnog tumora (Slika 1.23).



Slika 1.23: Karakterističan pečurkast izgled atipičnog meningeoma na MR: A) Aksijalna projekcija; B) Koronarna projekcija i C) Sagitalna projekcija. (Preuzeto od: Haddad GH et al.: Meningiomas. In: Winn RH (ed.) Youman's Neurological Surgery 4<sup>th</sup> edition 2004; pp: 1099-1131) [4].

Količina edema koja okružuje tumor može da varira. Vazogeni edem koji se javlja kod meningeoma u korelaciji je sa veličinom samog tumora i njegovim odnosom sa duralnim venskim sinusima. Prisustvo značajnog peritumorskog edema i koštane destrukcije na snimcima kompjuterizovane tomografije može biti od pomoći u diferentovanju atipičnih i anaplastičnih formi meningeoma u odnosu na benigne varijante istih. Histološki više agresivni meningeomi mogu pokazati nejasne ili nepravilne ivice i mogu imati pečurkastu ili pečurki nalik projekciju izvan glavne



tumorske mase. Trijas koji čine prisustvo ekstrakranijalne tumorske mase, koštana destrukcija kao i prisustvo tumora intrakranijalno udruženi su i ukazuju na maligne, više agresivne varijante meningeoma [10].

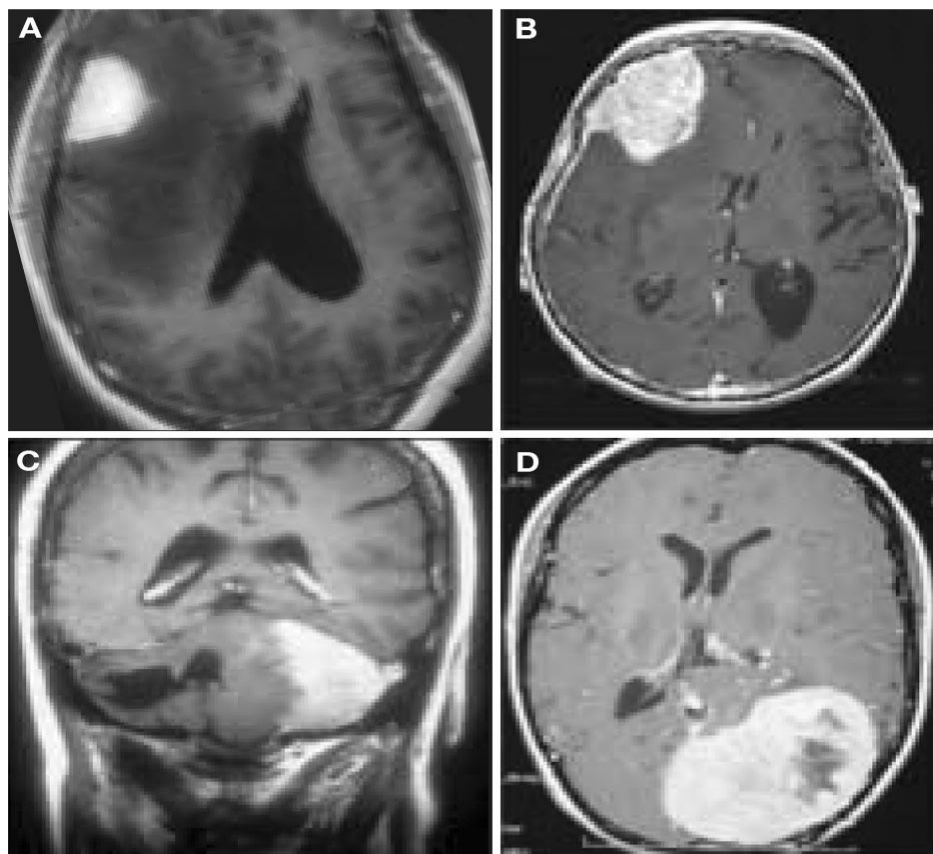
Na T1 sekvenci MR, oko 60% meningeoma su izointenzni i 30% blago hipointenzni u poređenju sa sivom masom. Na T2 sekvenci MR 50% meningeoma je izointenzno ili blago do umereno hiperintenzno, oko 40%. Hiperintenznost na T2 sekvenci ukazuje na veći sadržaj vode u tumoru, označavajući na taj način meningotelijalne, vaskularne ili agresivne meningeome. Meningeomi se na MR nakon primene gadolinijuma, prebojavaju intenzivno i jednoobrazno [4].

Peritumorski edem je varijabilan i može biti značajan kod sekretornih ili kod meningeoma višeg gradusa (Slika 1.24). Atipična gustina tumora je viđena kod 10% do 15% slučajeva i može da ukaže na retke histološke karakteristike [277]. Primena dvodimenzionalne MR substrakcione digitalne arteriografije omogućuje prikazivanje hranećih krvnih sudova bez kateterizacije krvnih sudova [278].

Perfuziona MR i studije difuzije omogućavaju kvantifikaciju regionalnog krvnog protoka i pokazuju da pacijenti sa značajnim peritumorskim edemom imaju visoko značajno smanjen regionalni protok krvi u delu mozga koji se nalazi neposredno uz sam tumor u poređenju sa pacijentima bez edema oko tumora [279]. Detaljna istraživanja izgleda i oblika površine tumor/mozak uz pomoć T1W1, T2W1 sekvenci kao i FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) isto kao vaskularizacija tumora viđena uz pomoć primene digitalne substrakcione arteriografije (DSA) u tesnoj su korelaciji sa stepenom prisustva tumor-mozak adhezija viđenih prilikom hirurškog odstranjenja tumora prikazana su u radu Takeguchi-ja i saradnika iz 2003. godine kojim je obuhvaćeno 36 pacijenata [280].

Perfuziona MR je takođe bila predmet istraživanja u poslednje vreme u smislu toga da li postoje razlike u karakteristikama između benignih i histološki agresivnih formi meningeoma. U seriji Zhang-a i saradnika iz 2008. godine, kod 33 pacijenta sa meningeomima od kojih su 25 bili benigni i 8 maligni, preoperativni perfuzioni MR snimci su pokazali relativan odnosno sličan krvni volumen i relativno odnosno slično srednje vreme prebojavanja tumorskog parenhima i peritumoralnog edema. Značajna razlika je zabeležena između benignih i malignih formi meningeoma sa posebnom pažnjom na relativno srednje vreme za prebojavanje i relativan moždani krvni volumen

u peritumorskom edemu, sugerišući na taj način da perfuziona MR može biti od koristi u preoperativnoj diferencijaciji između benignih i malignih meningeoma [281].



Slika 1.24: MR mozga T1 sekvenca sa kontrastom pokazuje odlike atipičnih meningeoma povezanih sa radiografskim karakteristikama. A) Izražen peritumorski edem sa mas efektom i pomeranjem preko srednje linije; B) Pečurkast izgled; C) Prisustvo kontrastnog sredstva unutar moždanog parenhima ukazuje na moždanu invaziju; D) Nekroza. (Preuzeto iz: Modha A, Gutin PH: Diagnosis et treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery* 2005; 57 (3): 538-550) [139].

Karakteristike diffusion-weighted imaging (DWI) su izučavane sa posebnom pažnjom kod meningeoma. Značajna razlika je pokazana između prosečnog difuzionog koeficijenta kod benignih tumora u poređenju sa istima kod atipičnih i anaplastičnih formi tumora. Srednji difuzioni koeficijent za atipične ili anaplastične meningeome je

niži nego za normalno moždano tkivo i ove histološke varijante su hiperintenzne na DWI snimcima.

Meningeomi pokazuju specifičan profil na MR spektroskopiji sa alaninom, visokim vrednostima holina i glutamina i niskim koncentracijama kreatina, N-acetil aspartata i lipida omogućavajući na taj način tačnu klasifikaciju čak i kod radiološki nejasnih slučajeva [282-284]. Cho i saradnici su 2003. godine, takođe pokušali da naprave razliku između podtipova meningeoma u seriji od 19 meningeoma ali nisu definisali neku spektralnu karakteristiku [285]. Međutim, Shino i saradnici su 1999. godine, sugerisali da meningeomi višeg gradusa imaju povećane vrednosti laktata kao i odnos holin/kreatin i da pokazuju signal za metilen [286].

Osim toga kada se namerava opisivanje intrakranijumskih tumora bez prethodne histološke verifikacije, preliminarni rezultati objavljeni su od strane Dorenbeck-a i saradnika u njihovom radu iz 2005. godine, koji su saopštili da intrakranijumski tumori koji dobro vezuju kontrastno sredstvo kao što su meningeomi, švanomi, metastaze i limfomi mogu se diferencirati odnosno razlikovati jedni od drugih uz primenu difuzione MR [287].

Uloga pozitron emisije tomografije (PET)-CT u preoperativnoj evaluaciji kod pacijenata sa meningeomima je još uvek nejasna. Mada su benigni meningeomi često hipermetabolični sa poštovanjem korteksa, tumori višeg gradusa pokazuju mnogo veću upotrebu glukoze. Zračenjem indukovani meningeomi takođe pokazuju viši stepen korišćenja glukoze, mada su ti tumori histološki benigni. Dalje studije pomoći će definisanju uloge PET-CT u preoperativnoj diferencijalnoj dijagnostici meningeoma. Radiološke tehnike se koriste u pokušaju da se odredi histološki podtip tumora ili biološko ponašanje meningeoma. Rezultati su još uvek preliminarni mada se čini da agresivni meningeomi imaju višu stopu metabolizma u odnosu na benigne varijante, sa stopom metabolizma merenoj PET koristeći fluoro-2-deoxy-d-glikozu (FDG). Druge istraživačke grupe su usmerile svoju pažnju u pravcu izučavanja različitih tumorskih supstrata koristeći MR spektroskopiju [183].

Uloga i mogućnost funkcionalnog ispitivanja uz korišćenje Tehnecijuma-99 SPECT (single photon emission tomography) je procenjivana u prospektivnoj studiji kod 18 pacijenata sa meningeomima od kojih je 14 bilo sa benignim odnosno gradus I a 4 sa anaplastičnim odnosno gradus III, od strane Fotopoulos-a i saradnika 2008. godine.

Oni su procenjivali vezivanje (99m) Tc-TF u korelaciji sa ćelijskom proliferativnom aktivnošću i gradusom tumora. U odstranjenim tumorskim isečcima ocenjivana je ekspresija Ki-67 antigena. Preoperativni SPECT primenjivan je 7 dana pre hirurške intervencije pokazao značajno povećanje intenziteta vezivanja (99m) Tc-TF kod 4 pacijenta sa agresivnim meningeomima u poređenju sa 14 pacijenta sa benignom varijantom kao i vezivanja (99m) Tc-TF i ekspresije Ki-67 antigena. Zabeležena je značajna korelacija između intenziteta vezivanja (99m) Tc-TF i recidiviranja tumora godinu dana nakon operacije. Ova pilot studija može se pokazati korisnom u diferencijaciji benignih od meningeoma višeg gradusa kao i potencijalnih indikatora njihove proliferativne aktivnosti [288].

Angiografija može biti od koristi u preoperativnoj pripremi i proceni. Ona omogućava hirurgu da sagleda vaskularizaciju tumora kao i mogućnost izvođenja embolizacije. Takođe, dobija se informacija o mogućem kontaktu i obuhvaćenosti važnih vaskularnih struktura samim tumorom. Mada nema nekih patognomoničnih angiografskih znakova kod meninegoma neki od tipičnih nalaza i nalaze se u Tabeli 1.6.

Tabela 1.6: Neki patognomonični angiografski znaci za meningeome. (Preuzeto iz: Haddad GH et al.: Meningiomas. In: Winn RH (ed.) Youman's Neurological Surgery 4<sup>th</sup> edition 2004; pp: 1099-1131 [4].

1. Meningeomi se snabdevaju krvlju iz normalnih meningealnih arterija koje snabdevaju krvlju meždance na strani tumora.
2. Produžena venska faza se veoma često viđa.
3. Produženi homogeni vaskularni "blush" vidi se na početku kasne arterijske faze i koji se nastavlja u kasnoj venskoj fazi.
4. En plaque meningeomi, posebno oni koji imaju pripoj na sfenoidalnom planumu, klinoidu i podu prednje lobanjske jame su generalno slabije prokrvljeni.
5. Nakon ulaska u tumorsko tkivo hraneći krvni sud se grana u vidu sunčevih zraka.
6. Parcijalni tumorski "blush" može poticati od istog glavnog hranećeg krvnog suda.

Meningeomi dobijaju ishranu iz krvnih sudova tvrde moždane opne. To znači da grane spoljašnje karotidne arterije uključujući i srednju moždaničnu arteriju ili stilomastoidne grane potiljačne arterije najčešće snabdevaju krvlju meningeome. Međutim, tentorijalne grane od petroznog dela unutrašnje karotidne arterije snabdevaju krvlju tentorijalne meningeome. Slično tome meningeomi koji se nalaze u blizini kavernoznog sinusa mogu biti snabdeveni krvlju direktno od grana unutrašnje karotidne arterije. Meningeomi koji se nalaze u blizini velikog potiljačnog otvora dobijaju krv ili preko vertebralne arterije ili preko zadnje donje malomoždane arterije. To saznanje omogućava hirurgu ranu kontrolu krvarenja iz arterijskih krvnih sudova tokom hirurške intervencije [269].

### **1.13 PROGNOZA**

Najveći broj meningeoma, njih oko 80% može biti izlečeno hirurški [130]. McCarthy i saradnici su 1998. godine objavili rezultate preživljavanja preko 9000 pacijenata sa meningeomima koji su dijagnostikovani i lečeni u 1000 bolnica u Sjedinjenim Američkim Državama. Ukupno petogodišnje preživljavanje je iznosilo 69%, i opadalo je sa godinama starosti; 81% za pacijente koji su bili mlađi od 65 godina i 56% za pacijente koji su bili stariji od 65 godina. Prognostički faktori za benigne meningeome uključivali su godine starosti postavljanja dijagnoze, veličinu tumora, da li su tretirani hirurški, primenu zračne terapije i tip bolnice dok su za atipične i anaplastične forme tumora prognostički faktori uključivali godine starosti postavljanja dijagnoze, da li su tretirani hirurški i primenu zračne terapije. Ti faktori bili su statistički značajni. Bez obzira na primenjeni način lečenja, petogodišnja stopa ponovne pojave simptoma iznosila je 19,2% za pacijente sa benignim meningeomima i 34,2% kod pacijenata sa meningeomima višeg gradusa. Kod pacijenata, sa benignim meningeomima, kod kojih je načinjena radikalna hirurška intervencija petogodišnja stopa pojave recidiva iznosila je 20,5%. Uzimajući u obzir i histološki tip i gradus tumora, očekivano petogodišnje preživljavanje za benigne meningeome je iznosilo 70%, 75% za bolesnike sa atipičnim meningeomima i 55% za bolesnike sa anaplastičnom formom ovih tumora [289].

U opštoj populaciji petogodišnje preživljavanje je iznosilo blizu 90% i ti bolji rezultati se mogu objasniti sa smanjenjem stope intrahospitalnog mortaliteta od 4,5% iz 1988. godine na 1,8% u 2000. godini [290]. Jääskeläinen i saradnici su 1986. godine, objavili podatke o dugovremenskom preživljavanju 936 pacijenata sa meningeomima uzimajući u obzir histološki gradus tumora. Nakon kompletne hirurške resekcije stopa recidiviranja, posle 5 godina iznosila je 3% za benigne tumore, 38% za atipične i 78% za anaplastične forme meningeoma [18].

Noviji podaci na velikoj seriji meningeoma tretiranih radioterapijom, sa ili bez prethodne hirurške resekcije pokazuju mnogo bolji ishod čak i kod pacijenata sa teško pristupačnim tumorima [291, 292]. Debus i saradnici su u seriji od 189 pacijenata sa meningeomima baze lobanje tretiranih sa frakcionisanom zračnom terapijom (srednja doza zračenja od 56,8 Gy) gde je postignuto petogodišnje preživljavanje od 97% dok je desetogodišnje preživljavanje iznosilo 96% [291].

### **1.13.1 PROGNOŠTIČKI FAKTORI ZA ATIPIČNE I ANAPLASTIČNE MENINGEOME**

Histopatološki prognostički faktori su diskutovani ranije i korišćeni su za gradiranje atipičnih i anaplastičnih meningeoma. Perry i saradnici su u studiji iz 1997. godine, pokazali da su osobe mlađe od 40 godina, meningeomi baze lobanje kao i muški pol su povezani sa većim stepenom recidiviranja kod benignih meningeoma koji su subtotalno odstranjeni. Mada ovi podaci nisu primenjivi za atipične i anaplastične meningeome, Perry i saradnici generalno se slažu da su ti faktori verovatno slični i za ove forme meningeoma. Koristeći sopstvene kriterijume, u svom radu iz 1997. godine, oni su utvrdili da 81% od 581 uzoraka meningeoma su bili benigni sa stopom pojave recidiva od 12% nakon 5 godina, 15% su bili atipični sa stopom pojave recidiva od 41% nakon 5 godina dok su 4% bili moždano invazivni sa stopom pojave recidiva od 56% nakon 5 godina iako je sprovedena totalna ekscizija tumora [201].

Visoka stopa recidiviranja za moždano invazivne tumore verovatno je posledica mikroskopskih ostataka tumora unutar moždanog parenhima ili tumorom invadiranog moždanog tkiva koje nije resekovano zbog potencijalnog morbiditeta. Srednje vreme preživljavanja za anaplastične lezije u studiji Perry-ja i saradnika iz 1999. godine,

iznosilo je 1,5 godinu sa petogodišnjom stopom mortaliteta od 68%. Za moždano invazivne anaplastične lezije u studiji Perry-ja i saradnika iz 1999. godine, petogodišnja stopa mortaliteta je 83% sa srednjim vremenom preživljavanja od 1,4 godine. Benigne i atipične moždano invazivne lezije pokazale su sličnu stopu petogodišnjeg mortaliteta od približno 25% a srednje vreme preživljavanja je bilo od 10 do 14 godina [108].

Slično benignim meningeomima, po Dziuku i saradnicima u radu objavljenom 1998. godine, totalna resekcija kod atipičnih meningeoma je povezana sa nižom stopom recidiviranja nego kod subtotalne resekcije (17% prema 87%) [11].

Smanjena stopa pojave recidiva i produženje perioda preživljavanja takođe je povezana sa totalnom resekcijom i kod anaplastičnih meningeoma po Perry-ju i saradnicima u radu objavljenom 1999. godine [108]. Slično su zaključili i Palma i saradnici u svom radu iz 1997. godine, u seriji od 71 meningeoma gde resekcija gradus I po Simpsonovoj skali za atipične i anaplastične meningeome dovodi do produženja vremena preživljavanja. Štaviše, kada su sprovedli retrospektivnu studiju 1997. godine, Palma i saradnici su zaključili da se recidiviranje atipičnih i anaplastičnih meningeoma smanjuje kada ti tumori imaju inserciju na duri konveksiteta. Međutim, rezultati ovih analiza pokazuju različite kliničke tokove: 50% od 108 pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima reagovali su dobro baš kao i pacijenti sa benignim tumorima, 25% su sporo evoluirali iz atipične u anaplastičnu formu do smrtnog ishoda dok je 25% pokazalo relativno brz tok [293]. Dziuk i saradnici su u svom radu iz 1998. godine, analizirali i objavili rezultate kod recidivantnih atipičnih i anaplastičnih formi meningeoma. Oni su pronašli da je kod lezija sa insercijom na falksu i parasagitalnoj duri prisutna visoka stopa pojave recidiva što se može objasniti reziduama tumora, koje mogu da zaostanu nakon hirurške intervencije, duž gornjeg sagitalnog sinusa [11]. Modha i saradnici kao autori studije iz 2005. godine, kao i mnogi drugi brojni autori, su takođe zaključili da totalna resekcija produžava period do pojave recidiva odnosno slobodni interval do ponovnog javljanja tumora [11, 294] Jednom kada dođe do pojave recidiva tumora, prognoza je loša zbog moguće visoke verovatnoće neuspeha lečenja [11, 41].

Zračenjem indukovani meningeomi su takođe veoma agresivni i mogu da recidiviraju rano nakon hirurške intervencije. Oni mogu takođe da zahvate i kost u većem stepenu i da na taj način onemoguće totalnu resekciju tumora [295]. Molekularni

markeri za prognozu pojave recidiva su takođe opisani. Perry i saradnici su u svom radu iz 2002. godine, označili da CDKN2A delecija, zajedno sa 9p21 delecijom, je prediktor za malignu progresiju, jako loše vreme preživljavanja i povećanu stopu pojave recidiva [136]. Kao što je već napomenuto, povećana vrednost MIB-1 indeksa može da korespondira sa povećanjem maligniteta.

## **1.14 LEČENJE**

### **1.14.1 HIRURŠKO LEČENJE**

Hirurško odstranjenje meningeoma je standardna opcija u lečenju ove vrste tumora. Hirurška ekscizija sama po sebi dovodi do izlečenja najvećeg broja bolesnika sa meningeomima. Kod meningeoma, kao i kod bilo koje druge vrste tumora, postoji mogućnost pojave recidiva ukoliko izvesne ćelije zaostanu na mestu prve operacije. Ta mogućnost može biti primarni uslov za nastanak recidiva, međutim problem je mnogo kompleksniji. Jedino definitivno izlečenje od ove vrste tumora je kompletna hirurška resekcija meningeoma. Što je operacija radikalnija to su manje šanse za nastanak odnosno pojavu recidiva. Međutim, i kod kompletnog hirurškog uklanjanja može biti načinjen previd, pre svega iz dva razloga:

- lokalna infiltracija, ukoliko ista postoji, koja nije pristupačna oku hirurga
- postojanje više fokusa tumorskih ćelija koje su bliže ili dalje od mesta glavnog tumorskog čvora i koje ponekad mogu biti u direktnom kontaktu ili su udaljene od mesta primarne lokalizacije

Uzastopne operacije mogu podstaknuti ponovni tumorski rast kao i zaostajanje nekih infiltriranih delova koji mogu da se ponašaju agresivnije [296].

Cushing je prvi hirurg koji je uočio nepredvidljivost u ponašanju i rastu meningeoma, mada su sklonost meningeoma ka recidiviranju nakon hirurškog uklanjanja uočili i opisali još ranije Horsley 1883. godine i Krause 1910. godine. Dobro su poznati slučajevi iz literature Timothy Donovan-a koji je 11 puta operisan od meningoma u levom precentralnom regionu u periodu od 1919. godine do 1931. godine kao i slučaj Dorothy Rusell koja je operisana 16 puta u periodu od 1919. godine do 1932. godine od meningeoma u levom precentralnom regionu. Kod iste bolesnice je



obdukcioni nalaz pokazao postojanje recidiva tumora čeonu sa leve strane kao i tri manje meta promene u plućima [297].

Simpson je autor koji je 1957. godine objavio prvu studiju koja je u celini bila posvećena recidivantnim meningeomima. Radikalna hirurška ekscizija vodi ka nižoj stopi pojave recidiva u skladu sa gradacionim sistemom predloženim od strane Simpson-a [298]. Nekoliko saopštenja pokazuju povezanost između Simpson-ovog gradacionog sistema i mogućnosti pojave recidiva tumora [14, 17, 18, 299]. On je naveo da je problem recidiviranja meningeoma prilično nejasan obrazlažući tu tvrdnju sa tri glavne postavke:

1. da nema usklađenog stava o učestalosti odnosno značaju recidiva
2. da ne postoji dovoljna definisanost uzroka pojave recidiva i njihov relativni značaj
3. da ne postoji jednoglasan stav o korelaciji biološkog značaja pojave recidiva i histoloških osobina samog tumora.

Napredak u lečenju meningeoma je posledica napretka neurohirurgije, koja predlaže maksimalnu upotrebu savremenih načina lečenja. Što je veća resekcija odnosno uklanjanje tumora veće, manja je mogućnost za pojavu recidiva a samim tim se povećava šansa za izlečenjem i dužim preživljavanjem. Nakon postavljanja dijagnoze većina pacijenata se odlučuje za hirurško uklanjanje tumora očekujući nestanak simptoma ili umanjeње istih i izlečenje.

Sve tehnike moderne neurohirurgije, mikroneurohirurgija, neuronavigacija, neuromonitoring, imaju svoj doprinos u mogućem zadovoljavajućem uklanjanju tumora koji su prethodno smatrani teškim za hiruršku resekciju kao što je slučaj sa meningeomima kavernoznog sinusa, meningeomima klivusa, petroklivalnim meningeomima kao i kod ostalih manje pristupačnih meningeoma kao i kod onih koji su u bliskom kontaktu sa vitalnim neurovaskularnim strukturama, koji infiltrišu zidove magistralnih venskih sinusa i invadiraju kosti baze lobanje. Primarni cilj hirurškog lečenja je uklanjanje kako tumora tako i mesta pripoja tumora na tvrdoj moždanoj opni i tumorom zahvaćene kosti. Međutim, ponekad, odluka o hirurškom lečenju je vođena kliničkom istorijom bolesti pacijenta, izraženošću i težinom tegoba koje bolesnik ima, prirodnom istorijom meningeoma, pristupačnosti tumoru kao i od procene kliničkog poboljšanja i koristi po pacijenta koje mogu biti postignute hirurškom intervencijom

[105, 300-302]. Mikrohrurška tehnika, upotreba antiedematozne i antikonvulzivne terapije omogućile su zadovoljavajući napredak u hirurškom lečenju meningeoma.

Simpson je 1957. godine predložio ocenjivanje kvaliteta hirurške resekcije na osnovu procene samog hirurga o stepenu resekcije tumora. On je u kliničku praksu uveo petostepeni gradacioni sistem koji je prikazan u Tabeli 1.7. Gradacioni sistem predložen od strane Simpson-a je od tada u upotrebi i manjan je i prilagođavan kako su nove dijagnostičke tehnike postajale dostupne.

Prva dva stepena Simpson-ove skale su označena kao radikalna dok su preostala tri označena kao manje radikalna u lečenju meningeoma. Predložen je i Gradus 0 po Simpson-ovoj skali koji podrazumeva resekciju dure u prečniku od 2 cm do 4cm oko ivice tumora da bi se smanjila mogućnost za pojavu recidiva tumora [232]. Ova ideja može biti primenjena samo u izuzetnim slučajevima.

Tabela 1.7: Simpson-ova skala gradacije hirurške resekcije meningeoma iz 1957. godine. (Preuzeto od: Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1957; 20: 22-39) [298].

<b>Gradus I</b>	Kompletno makroskopsko uklanjanje tumora sa ekscizijom mesta insercije odnosno zahvaćene dure i kosti
<b>Gradus II</b>	Kompletno makroskopsko uklanjanje tumora sa koagulacijom mesta insercije meningeoma
<b>Gradus III</b>	Kompletno makroskopsko uklanjanje intraduralnog tumora bez resekcije ili koagulacije mesta insercije ili ekstraduralne ekstenzije tumora
<b>Gradus IV</b>	Subtotalno uklanjanje tumora
<b>Gradus V</b>	Jednostavna dekompresija tumora

Stopa recidiviranja za gradus I resekciju po Simpson-ovoj skali je 10% što se može pripisati ili objasniti razlozima kao što su mikroskopske rezidue, biološkim malignim tendencijama i regionalnom multicentritetu. Mikroskopske rezidue se mogu razviti ili nastati tokom hirurške intervencije bilo diseminacijom tumorskih ćelija bilo iz ostataka tumorskih ćelija koje se mogu naći ili zaostati između dva duralna sloja. Pored toga, tumor se može razviti i iz prstolikih invazija moždanog parenhima

tumorem što može povećati rizik od postojanja rezidua tumorskih ćelija. Kod resekcije gradus II po Simpson-ovoj skali stopa recidiviranja dvostruko je viša i iznosi 20%. Stopa recidiviranja je razumljivo viša kod viših gradusa po Simpson-ovoj skali [303].

Anatomska lokalizacija samog tumora ima uticaja na stopu recidiviranja meningeoma. Tumori koji su teži za potpuno uklanjanje odnosno gde postoji manja mogućnost za totalnu eksciziju, kao što su neki meningeomi krila sfenoidalne kosti, češće recidiviraju. Meningeomi koji invadiraju duralne sinuse, kao što su parasagitalni meningeomi, imaju takođe visoku stopu recidiviranja. Stopa recidiviranja meningeoma razlikuje se od jedne do druge serije. Najviša stopa recidiviranja, viša od 20% nađena je kod pacijenata operisanih od meningeoma sa insercijom na krilima sfenoidalne kosti, slede zatim operisani od meningeoma sa insercijom na parasagitalnoj duri sa učestalošću pojave recidiva od 8% do 24%. Stopa recidiva meningeoma sa insercijom na duri konveksiteta i supraselarnih meningeoma kreće se od 5% do 10% [4].

Radikalna hirurška ekscizija, u skladu sa Simpson-ovim gradacionim sistemom vodi ka nižoj stopi pojave recidiva. Nekoliko saopštenja u literaturi pokazuju povezanost između Simpson-ovog gradiranja i predviđanja stope pojave recidiva [204, 304].

Mada, kao dobro ograničeni tumori mogu biti u potpunosti odstranjeni, meningeomi sa tankom ekstenzijom u subduralni prostor (10% meningeoma) mogu biti teški za kompletnu resekciju isto ako i en plaque meningeomi. Stopa recidiviranja je takođe visoka za meningeome sa agresivnim patološkim karakteristikama kao što je invazija tvrde moždane opne ili infiltracija moždanog tkiva. Ćelijski kriterijumi nagoveštavaju moguće agresivno ponašanje meningeoma uključujući prisustvo mitozu, povećanje celularnosti, jedarnog polimorfizma i prisustvo polja fokalne nekroze. Visok mitotski indeks je takođe loš znak u smislu agresivnog ponašanja meningeoma [4].

U seriji Yamasaki-ja i saradnika iz 2000. godine kojom je obuhvaćeno 54 pacijenata operisanih od meningeoma sa insercijom na duri konveksiteta sa periodom praćenja od najmanje 3 godine nakon hirurške intervencije ili do pojave recidiva tumora. Pacijenti sa višestrukim meningeomima, neurofibromatozom i atipičnim i anaplastičnim meningeomima nisu uključivani u ovu studiju. Kod svih pacijenata postignuta je resekcija tumora gradus I po Simpson-ovoj skali. Kao predisponirajući faktori za pojavu recidiva tumora izdvojeni su: godine starosti i pol pacijenata,

zapremina tumora, oblik tumora, promene na kostima svoda lobanje, edem moždanog tkiva, prokrvljenost tumora, histološki podtip, vredosti MIB-1 indeksa i vrednosti VEGF. Visok nivo VEGF je označen kao najkorisniji prediktor za procenu pojave recidiva tumora, sledi ga zatim MIB-1 [305].

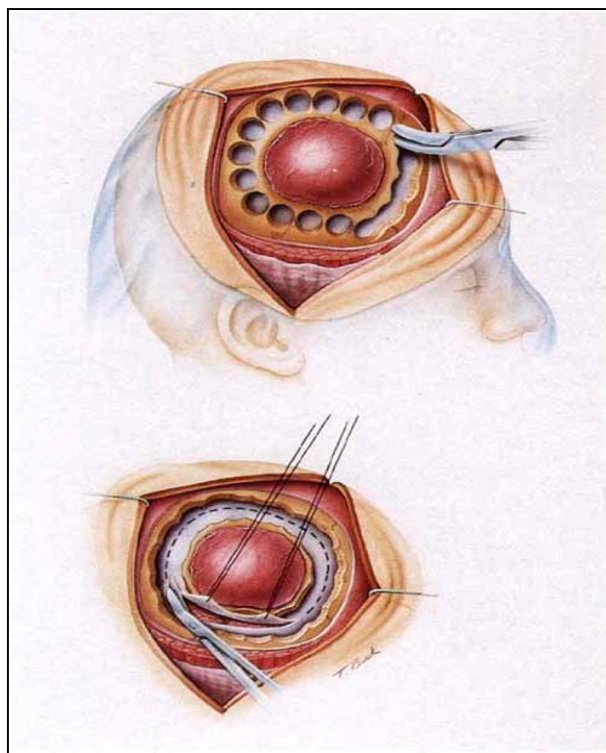
Kobayashi i Okudera su 1992. godine revidirali Simpson-ov gradacioni sistem i predložili su klasifikaciju zasnovanu na ekstenzivnosti mikroskopske resekcije meningeoma (Tabela 1.8).

Tabela 1.8: Modifikovana Kobayashi-Okudera skala iz 1992. godine. (Preuzeto iz: Kobayashi K, Okudera H, Tanaka Y: Surgical considerations on skull base meningioma. Presented at the First International Skull Base Congress. Hanover, Germany. June 18, 1992) [306].

<b>Gradus I</b>	Kompletno mikroskopsko ukljanjanje tumora i zahvaćene dure i izmenjene kosti.
<b>Gradus II</b>	Kompletno mikroskopsko uklanjanje tumora i koagulacija mesta insercije meningeoma.
<b>Gradus III a</b>	Kompletno mikroskopsko uklanjanje intraduralnog i ekstraduralnog dela tumora bez resekcije zahvaćene dure ili koagulacije mesta insercije.
<b>Gradus III b</b>	Kompletno mikroskopsko uklanjanje intraduralnog dela tumora bez resekcije zahvaćene dure ili koagulacije mesta insercije ili resekcije ekstraduralnog dela tumora.
<b>Gradus IV a</b>	Namerna subtotalna resekcija tumora radi očuvanja kranijalnih nerava ili krvnih sudova sa kompletnom mikroskopskom resekcijom mesta insercije tumora.
<b>Gradus IV b</b>	Delimično uklanjanje tumorske mase ostavljajući manje od 10% zapremine tumora.
<b>Gradus V</b>	Delimično uklanjanje tumorske mase ostavljajući više od 10% tumorske zapremine ili dekompresija sa ili bez biopsije tumora.

Al-Mefty sa saradnicima 1993. godine je objavio da uključivanje u eksciziju dodatna 2 cm tvrde moždane opne okolo mesta insercije može biti označeno kao gradus

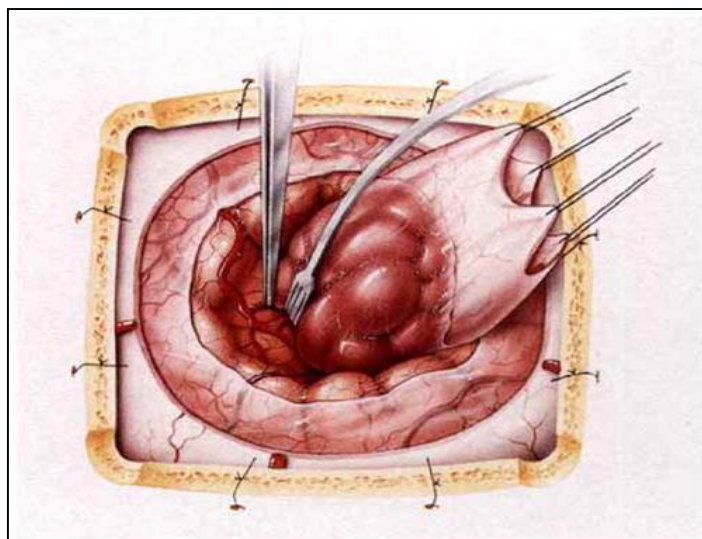
0 uklanjanje. U njihovoj studiji, recidiviranje meningeoma nije zabeleženo kod 37 bolesnika operisanih od meningeoma konveksiteta u periodu od 1982. godine do 1997. godine kod kojih je postignuta gradus 0 resekcija. Srednje vreme praćenja je bilo 5 godina i 8 meseci od čega je 19 bolesnika praćeno duže od 5 godina. Al-Mefty i saradnici su mišljenja da stopa pojave recidiva kod meningeoma može biti smanjena ukoliko se izvrši resekcija ta dodatna 2 cm tvrde moždane opne oko insercije tumora jer ona može da bude "zaklon" za tumorske ćelije (Slika 1.25, 1.26 i 1.27) [307].



Slika 1.25: Gradus 0 uklanjanje supratentorijalnog konveksitetnog meningeoma. Gornja slika: linearni rez kože poglavine i trepanjski otvori okolo tumora koji je infiltrirao kost. Donja slika: incizija tvrde moždane opne na 2 cm od ivice tumora. (Preuzeto iz: Al-Mefty O, Kinjo T, Kanaan I: Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. Neurosurgery 1993; 33: 394-99) [307].

Möller i Braendstrup sa saradnicima su 1997. godine pokazali da PCNA i Ki-67 imaju manju ulogu kao prediktori za pojavu recidiva benignih meningeoma [308]. Nakasu i saradnici su 1999. godine analizirali rezultate kod 101 pacijenta koji su

podvrgnuti makroskopski kompletnom uklanjanju meningeoma i koji su praćeni najmanje 5 godina nakon operacije, maksimalno 18 godina ili do pojave recidiva. Kod 15 pacijenta došlo je do pojave recidiva tumora tokom perioda praćenja. Multivarijantna analiza je pokazala da je jedino oblik tumora bio značajan za pojavu recidiva odnosno da meningeomi koji imaju pečurkast izgled i lobularni meningeomi imaju veću mogućnost za recidiviranjem nego oni koji su pravilnog, kružnog oblika [128].

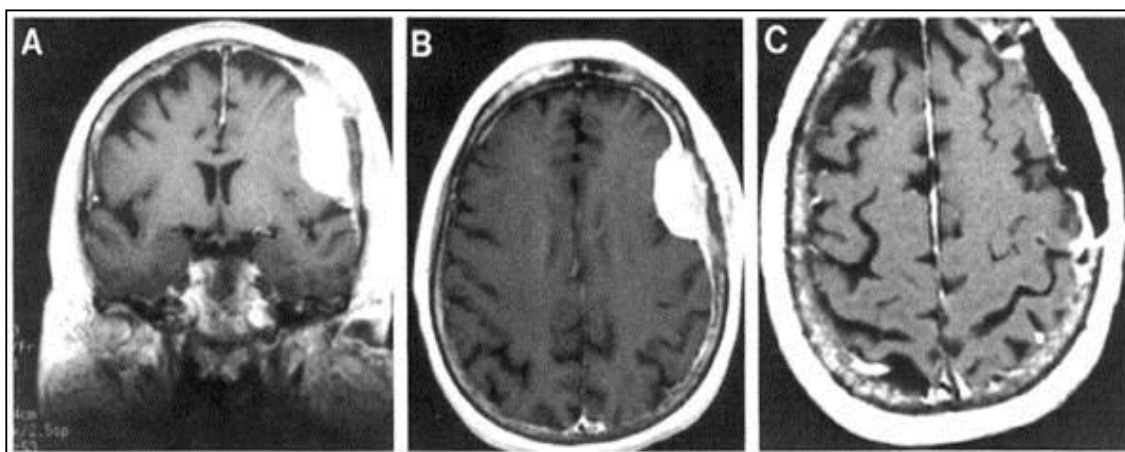


Slika 1.26: Uklanjanje tumora *en bloc*. Ekstenzivna resekcija tvrde moždane opne okolo insercije tumora na duri. (Preuzeto iz: Al-Mefty O, Kinjo T, Kanaan I: Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. *Neurosurgery* 1993; 33: 394-99) [307].

Somatostatinski receptori su nađeni u *in vitro* uslovima kod svih meningeoma. Intraoperativna radiodetekcija uz korišćenje ručne gama sonde za somatostatinske receptore može biti od pomoći u resekciji meningeoma koji pokazuju ekspresiju receptora za somatostatin. Validnost ove ideje je dokazana u pilot studiji na 18 pacijenata sa en plaque meningeomima krila sfenoidalne kosti i meningeomima konveksiteta [309].

Drugi način za poboljšanje mogućnosti za odvajanje meningeoma od okolnog normalnog moždanog tkiva je i procena tkivne autofluorescencije sa laserom indukovanom fluorescentnom spektroskopijom [310] kao i primenom sononavigacije

[311] i ukoliko je dostupno uz primenu intraoperativnog MR [312]. Oko 12% svih meningeoma recidivira unutar 5 godina nakon velike, totalne resekcije dok 19% recidivira za 20 godina [17, 200]. Četvrtina, odnosno 25%, meningeoma koji imaju inserciju na bazi lobanje ne mogu biti uklonjeni u potpunosti. Tumori koji invadiraju duralne sinuse, vitalne neurovaskularne strukture kao što su kavernozi sinus i kranijalni nervi mogu takođe biti operabilni sa značajnim rizikom od morbiditeta. Meningeomi gradus II po klasifikacionoj šemi SZO pokazuju stopu recidiviranja od 29% do 40% unutar 5 godina od totalne resekcija tumora [201, 245].



Slika 1.27: Gradus 0 uklanjanje tumora. Preoperativna MR mozga sa kontrastom meningeoma konveksiteta sa ekstenzivnim pojačavanjem dure oko tumora koji zahvata kost i širi se u meka tkiva. A) koronarni presek; B) aksijalni presek i C) tumor u potpunosti uklonjen zajedno sa okolnom tvrdom moždanom opnom. (Preuzeto iz: Al-Mefty O, Kinjo T, Kanaan I: Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. Neurosurgery 1993; 33: 394-99). [307]

Uzimajući u obzir značajan morbiditet i stopu recidiviranja meningeoma nakon resekcije na manje pristupačnim mestima neke grupe autora su predložile predviđajući sistem za ocenjivanje uzimajući u obzir i procenu stanja samog pacijenta. Jedan takav sistem predložen je od grupe autora iz Salamanke 2005. godine, koji su testirali isti primenom njihovog algoritma na 85 pacijenata:

- Gradus I: meningeomi baze lobanje koji obuhvataju nijedan ili jedan kranijalni nerv ili arteriju.
- Gradus II: meningeomi baze lobanje koji obuhvataju jedan kranijalni nerv i do dve arterije.
- Gradus III: meningeomi baze lobanje koji obuhvataju više kranijalnih nerava i arterija.

Kod gradus I pacijenata kompletna resekcija je postignuta kod 98,5% pacijenata dok je 96% pacijenata dostiglo postoperativno Karnofsky indeks od najmanje 70. Kod gradus II meningeoma stopa kompletne resekcije je smanjena i iznosila je 83% i verovatnoća odnosno mogućnost da pacijenti dostignu Karnofsky indeks od 70 postoperativno je iznosila 70%. Kod gradus III meningeoma kompletna resekcija je iznosila 43% a mogućnost dostizanja vrednosti Karnofsky indeksa postoperativno od 70 je iznosila 60% [313]. Ova gradaciona šema obuhvata manje varijabli nego Levine-Sekhar gradacioni sistem [314, 315].

#### **1.14.1.1 HIRURŠKI TRETMAN ATIPIČNIH I ANAPLASTIČNIH MENINGEOMA**

Hirurgija je primarni način u tretmanu odnosno lečenju svih tipova meningeoma. Hirurška resekcija meningeoma omogućava postavljanje definitivne dijagnoze, smanjenje mas efekta a dovodi i do umanjena znakova i simptoma bolesti. Hirurški principi su isti kao i kod benignih meningeoma. Ekscizija bi trebala da bude kompletna kadgod je moguće istu izvesti jer dovodi do produženja perioda slobodnog preživljavanja do pojave recidiva. Na mogućnost da se postigne sigurna odnosno bezbedna kompletna resekcija celog tumora utiče i zahvaćenost tumorom glavnih duralnih venskih sinusa, povezanost sa elokventnim neurovaskularnim strukturama, veličinom i lokalizacijom samog tumora kao i prethodnom hirurškom intervencijom i eventualno, postoperativno sprovedenom zračnom terapijom. Ukoliko je moguće potrebno je odstraniti i deo tvrde moždane opne oko mesta pripoja tumora. Ukoliko je zahvaćena i okolna kost, ista takođe mora biti totalno resekovana i odstranjena. Kao što je prethodno pomenuto, subtotalna resekcija atipičnih i anaplastičnih meningeoma može dovesti do brze pojave recidiva tumora. Tumori baze lobanje mogu biti teški za



totalnu eksciziju zbog potencijalnog morbiditeta ili iz tehničkih i hirurških razloga. Meningeomi koji su čvrsto srasli sa moždanim korteksom takođe mogu biti komplikovani za totalnu eksciziju bez značajne stope morbiditeta. Ovakvi tumori često zahtevaju adjuvantnu terapiju i/ili ponovno hirurško lečenje zbog česte i brze pojave recidiva. Takođe anaplastični i/ili invazivni meningeomi su često adherentni i upleteni između krvnih sudova moždanog korteksa što za posledicu ima otežanu eksciziju koja može dovesti do povećanog rizika od pojave postoperativnih komplikacija kao što su moždani infarkt i edem odnosno razvoj posledičnog neurološkog deficita [139].

Relativno retke agresivne forme meningeoma kao takve, u kombinaciji sa razvojem patološke klasifikacije i standarda u lečenju, čine analizu ishoda lečenja za agresivne forme meningeoma teškom za razmatranje i prihvatanje. Uprkos ograničenom broju podataka, većina autora se slaže da postizanje resekcije gradus I po Simpson-ovoj skali i postoperativno sprovedena adjuvantna zračna terapija u dozi od 54 do 60 Gy dovode do poboljšanja u ishodu lečenja pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim formama meningeoma. U svojoj studiji koja je obuhvatila 33 pacijenta, Dziuk i saradnici su u svom radu iz 1998. godine, pokazali da pacijenti koji su primili zračnu terapiju nakon inicijalne hirurške resekcije imali petogodišnju stopu preživljavanja bez znakova bolesti od 80% za razliku od 15% kod onih pacijenata kod kojih zračna terapija nije primenjena. Uz to, nije bilo pacijenata koji su podvrgnuti subtotalnoj resekciji tumora da su postigli petogodišnje slobodno preživljavanje bez pojave recidiva [11].

Palma i saradnici su u svom radu iz 1997. godine, pokazali više nego skroman napredak u preživljavanju pacijenata kod kojih je primenjena postoperativna adjuvantna zračna terapija ili radiohirurgija i kod kojih je srednje vreme preživljavanja iznosilo 5,7 godina u poređenju sa srednjim vremenom preživljavanja od 5,3 godine kod pacijenata koji nisu bili podvrgnuti zračenju. Oni su takođe zaključili da resekcija tumora gradus I po Simpson-ovoj skali dovodi do produženja vremena preživljavanja [293].

U poslednjoj multicentričnoj studiji za atipične i anaplastične meningeome načinjenoj ili izvedenoj od strane Rare Cancer Network iz 2008. godine, autori su izučavali ishod lečenja pacijenata kod kojih je primenjena spoljašnja zračna terapija nakon hirurške intervencije ili u vreme pojave recidiva tumora. Oni su pokazali da

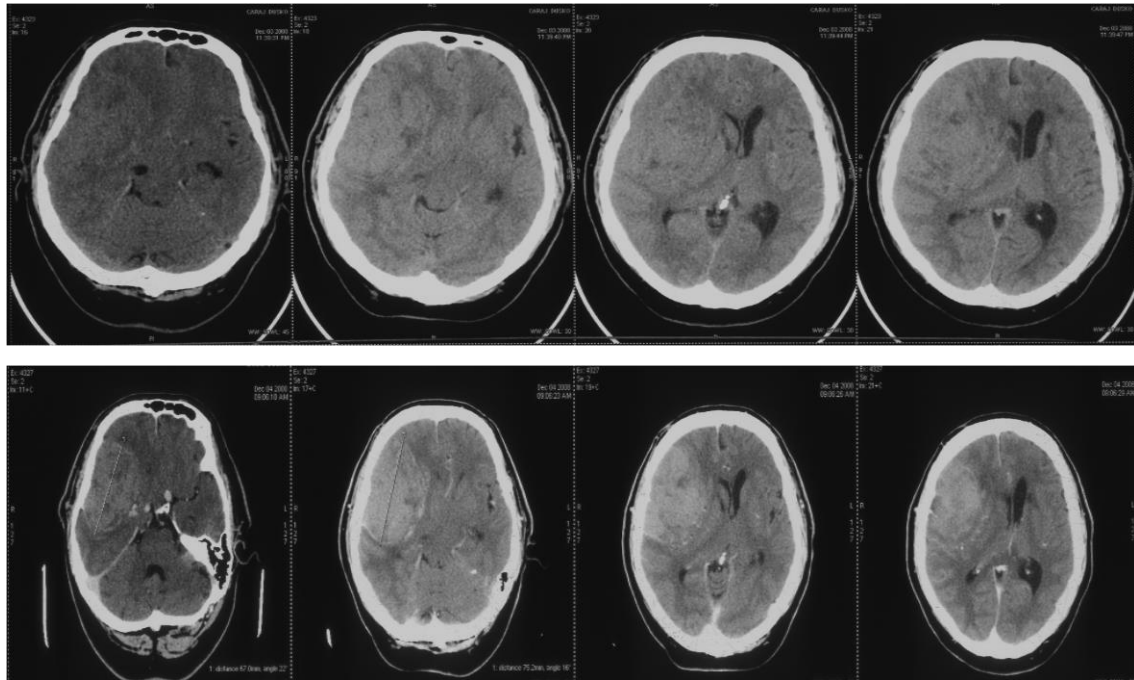
stopa sveukupnog petogodišnjeg preživljavanja iznosi 65% za pacijente sa atipičnim i malignim meningeomima a da stopa desetogodišnjeg preživljavanja iznosi 51%. Univarijantna analiza je pokazala da na sveukupno preživljavanje značajno utiču godine starosti bolesnika, preko 60 godina, Karnofsky skor i visok mitotski indeks. Multivarijantna analiza je pokazala da su godine starosti, preko 60 godina i visok mitotski indeks visoko značajni prognostički faktori. Takođe studija je pokazala da petogodišnja odnosno desetogodišnja stopa perioda slobodnog preživljavanja bez znakova pojave recidiva iznosi 58% odnosno 48% i da je univarijantna analiza pokazala da je pod značajnim uticajem vrednosti Karnofsky skora i visokog mitotskog indeksa dok je multivarijantna analiza pokazala da je samo visok mitotski indeks imao značajan uticaj [316].

Ojemann i saradnici su u svom radu iz 2000. godine analizirali 22 slučaja sa malignim meningeomima tretiranih radiohirurgijom kao i udarnom dozom zračne terapije ili u vreme pojave recidiva. Oni su saopštili petogodišnju stopu tumorske progresije-slobodno preživljavanje od 40% odnosno 26% [317].

#### **1.14.2 PREOPERATIVNA EMBOLIZACIJA MENINGEOMA**

Preoperativna embolizacija meningeoma je podesna metoda za individualnu kliničku upotrebu. Hirurško uklanjanje meningeoma zahteva njihovo odvajanje od dobro vaskularizovanih tkiva kao što su mozak, tvrda moždana opna i kost. Pored toga i veliki broj meningeoma je dobro vaskularizovan, sam za sebe, tako da preoperativna embolizacija olakšava uklanjanje tumora omogućavajući nastajanje centralne nekroze u samom tumoru, smanjenjem vaskularizacije i smanjenjem gubitka krvi tokom same hirurške intervencije što može biti od velike pomoći i koristi u poboljšanju ishoda lečenja (Slika 1.28).

Hraneći krvni sudovi za meningeome uglavnom vode poreklo od spoljašnje karotidne arterije, uglavnom kod meningeoma konveksiteta ali mogu imati i pijalno poreklo posebno kod meningeoma baze lobanje. Mogućnost stvaranja "opasnih anastomoza" mora biti veoma pažljivo proučena pre početka bilo kakvog pokušaja devaskularizacije tumora jer može dovesti do pojave neurološkog deficita ili ekstrakranijalne nekroze [212].



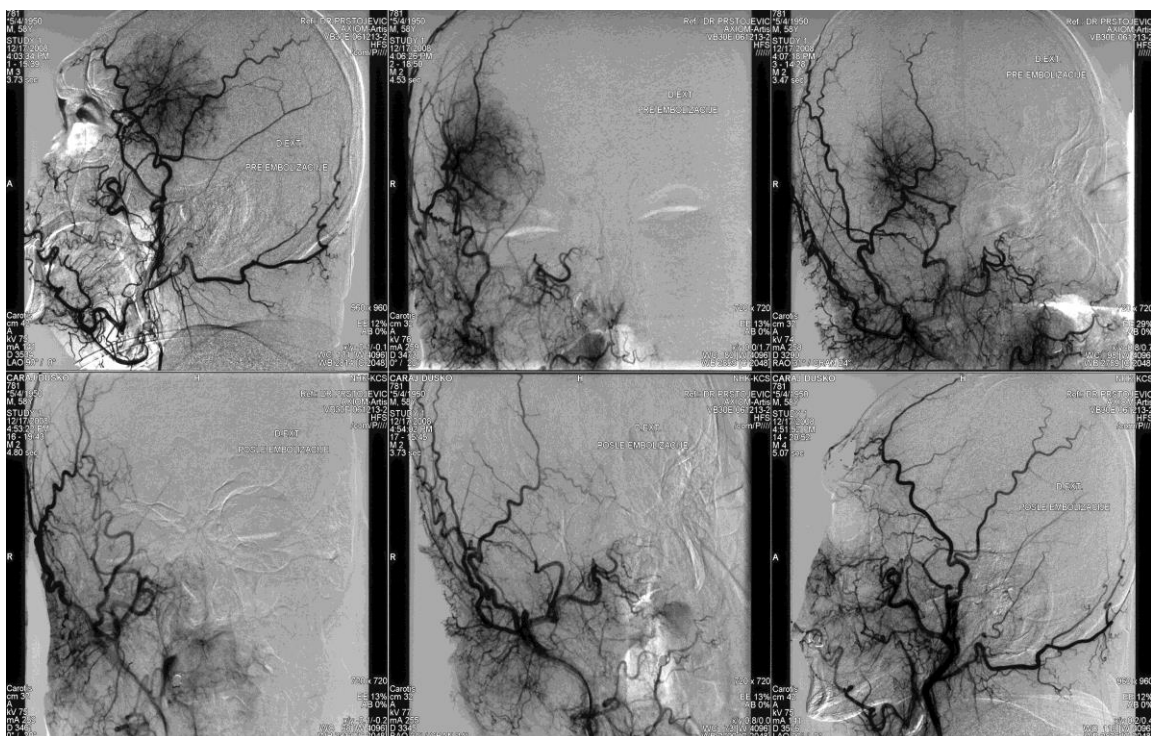
Slika 1.28: MSCT sfenoidalnog atipičnog SZO Gradus II meningeoma (aksijalni presek): bez datog kontrastnog sredstva (gornji red); sa datim kontrastnim sredstvom (donji red).

Cilj endovaskularnog pristupa je dearterizacija kapilarne mreže samog tumora pri čemu treba voditi računa da se sačuvaju arterije koje hrane normalno moždano tkivo i na taj način obezbeđuju dobro zarastanje tokom postoperativnog perioda [318, 319]. Embolizacija, takođe, može biti iskorišćena kao palijativna metoda u lečenju [320]. Međutim, ova procedura nosi sa sobom i rizik od mogućeg nastanka ishemijskih i hemoragijskih komplikacija. Bendszus je sa svojim saradnicima, u radu iz 2005. godine saopštio stopu od 3,2% i za ishemijske i za hemoragijske komplikacije u seriji od 185 pacijenata koji su bili podvrgnuti preoperativnoj embolizaciji meningeoma [321].

Preoperativna embolizacija meningeoma je relativno skoro popularisana kao tehnika za smanjenje intraoperativnog gubitka krvi što olakšava na taj način hirurški zahvat i smanjuje rizik od mogućih komplikacija koje nosi i transfuzija krvi kao i sam gubitak veće količine krvi tokom hirurške intervencije [322-324].

U kliničkoj praksi primena embolizacije varira značajno u zavisnosti od individualne sklonosti i afiniteta samog neurohirurga, iskustva i stručnosti interventnih neuroradiologa. Međutim, ima ustanova u kojima se ne radi ili se ređe primenjuje

preoperativna embolizacija tumora dok se u nekim koristi u tretmanu velikog broja meningeoma. Meningeomi kod kojih se embolizacija najčešće primenjuje uključuju one koji su veliki, hipervaskularni, predominantno se hrane iz spoljašnje karotidne arterije (Slika 1.29), lokalizovani na mestima gde je resekcija jako teška kao što je baza lobanje odnosno u situacijama gde je mogućnost ekspozicije tumora i kontrola krvarenja tokom samog operativnog zahvata ograničena okolnim strukturama, kod meningeoma praćenih ekstenzivnim edemom i lošom ravni resekcije ili kod onih koji očigledno zahvataju duralne sinuse [211].



Slika 1.29: Digitalna subtraktivna arteriografija (DSA) krvnih sudova kod atipičnog sfenoidalnog meningeoma SZO gradus II: pre (gornji red) i posle embolizacije (donji red).

Embolizacija se u nekim situacijama izvodi i kao palijativna primarna procedura ili metoda kada postoje kontraindikacije za hirurško lečenje kako zbog opšteg stanja bolesnika tako i zbog lokalizacije i veličine tumora, kao i u situacijama kada bolesnik odbije hirurško lečenje. U zavisnosti od agensa koji se koristi za embolizaciju,

zapremina tumora može biti smanjena kao rezultat nekroze unutar tumora tako i likvefakcije samog tumora [211].

Embolizacione metode i agensi koji se koriste za embolizaciju razvijali su se tokom vremena. Agensi koji se koriste za embolizaciju uključuju platinske mikrosajle, partikule (komadići ili čestice) kao što je polivinil alkohol (PVA), kolagen, gelfoam i tečnosti kao što je dehidratirani alkohol. Perry i saradnici su, u svom radu iz 2001. godine, saopštili rezultate kod 64 meningeoma koja su preoperativno embolizovana u periodu od 1989. godine do 1997. godine gde je ekstenzivnost smanjenja vaskularnog blush-a na angiografiji nakon embolizacije veoma varirao, tako da više od 50% smanjenja postignuto u 77% slučajeva dok je više od 75% smanjenja postignuto u 52% slučajeva [211].

Postoje takođe i različiti nivoi embolizacije koji mogu biti izvedeni kod meningeoma. Tehnike koje se koriste za embolizaciju tumora nose i moguć rizik za pacijenta u manjem ili većem stepenu u zavisnosti od toga šta se embolizacijom želi postići. Učestalost komplikacija zavisi od tog izbora [325-327].

U rutinskoj superselektivnoj embolizaciji posebno distalnih grana srednje meningealne arterije u slučajevima gde one ne snabdevaju krvlju orbitu, rizik od permanentnog neurološkog deficita je vrlo nizak i kreće se od 1% do 2%. Komplikacije, u slučajevima gde se materijal za embolizaciju plasira preko mikrokatertera u granu spoljašnje karotidne arterije koja ne snabdeva krvlju oko ili elokventni korteks, mogu biti povezane sa disekcijom karotidne arterije, embolijom ili refluksom materijala za embolizaciju u druge arterije. U veoma retkim slučajevima meningeomi mogu da prokrvare nakon embolizacije, dovodeći do značajnog pogoršanja neurološkog nalaza i stanja svesti kod pacijenta. Kod meningeoma koji dobijaju značajnu ishranu preko unutrašnje karotidne arterije ili oftalmične arterije i koji moraju biti embolizovani da bi se omogućila bezbedna resekcija tumora, rizik od komplikacija nakon embolizacije je značajno viši. U takvim situacijama materijal za embolizaciju se može direktno naći u kavernožnom delu unutrašnje karotidne arterije zato što tumorske grane mogu biti tako male za kateterizaciju mikrokaterterima. Embolizacija oftalmične arterije distalno od mesta odvajanja a. centralis retinae nosi sa sobom 25% rizika u smislu nastanka smetnji sa vidom uključujući i slepilo, dok embolizacija kavernožnog segmenta unutrašnje karotidne arterije sa alkoholom nosi

rizik od pojave kranijalne neuropatije od oko 33%. Generalno gledano, ukoliko se koriste manje partikule efekat embolizacije koji se postiže je bolji ali postoji veći rizik od nekroze drugih tkiva i mogućeg prolaska partikula kroz kolateralnu cirkulaciju [325-327].

Alkohol i drugi tečni agensi koji se koriste za embolizaciju kao što je cijanoakrilatni lepak čak su više efikasniji nego male partikule ali pokazuju veću verovatnoću prolaska kroz male komunikantne krvne sudove u druge veće arterije izazivajući na taj način posledičnu nekrozu u samom moždanom tkivu. Agresivnost embolizacije i rizici koji su povezani sa različitim tehnikama moraju biti dobro izvagani u odnosu na korist od devaskularizacije tumora u datom slučaju [211].

U radu koji su objavili Perry i saradnici 2001. godine, komplikacije su zabeležene u 5% slučajeva i koje su po svojoj prirodi, uglavnom, bile prolaznog karaktera, nisu bile brojne i uključivale su mučninu, vaskularni spazam koji je rešen primenom papaverina, nekrozu kože i prolazan bol u grudima. Kod tri pacijenta su zabeležene i teške komplikacije kao što su paraliza n. VI, disekcija unutrašnje karotidne arterije sa posledičnim infarktom mozga i težak moždani edem. Nekroza u tumoru, koja je izazvana embolizacijom viđena je u 89% slučajeva, često se sastojala bilo iz velikih, konfluentnih, geografskih zona ili iz fokusa mikronekroze unutar pojedinačnih meningotelijalnih gnezda. To je značajno više nego od 16% zabeležene nekroze kod tumora koji nisu embolizovani u seriji istih autora iz 1997. godine. Evidentirana je još jedna značajna razlika, kod najvećeg broja embolizovanih meningeoma, a to su degenerativna odnosno piknotička jedra viđena u svim fokusima nekroze, dajući na taj način izgled akutnog ishemijskog infarkta stvarajući na taj način utisak kao da se sva nekroza dogodila u isto vreme. U 56% svih slučajeva, embolizacija je bila povezana sa manje od 10% tumorske nekroze dok je ekstenzivna nekroza zabeležena u više od 50% tumorske mase, zabeležena samo u 13% slučajeva. To sugeriše da neokludirani kolateralni krvni sudovi koji hrane tumor obezbeđuju na taj način značajnu perfuziju tumorskog tkiva [211].

Ostale karakteristike koje su mnogo češće viđene kod embolizovanih tumora u odnosu na neembolizovane meningeome odnosile su se na jedarnu atipiju u 72% u odnosu na 55% slučajeva, na prisustvo makronukleolusa u 58% u odnosu na 27% slučajeva, na difuzan rast u 31% u odnosu na 18%, kao i na visok mitotski indeks od

30% u odnosu na 8%, na visok MIB-1 proliferativni indeks u iznosu od 28% u odnosu na 7%, kao i prisustvo fokusa sitnih ćelija u 25% u odnosu na 14% kao i na prisustvo znakova moždane invazije viđenih u 14% embolizovanih u odnosu na 4% kod neembolizovanih meningeoma [211].

Embolizacija meningeoma polivinil alkoholom, alkoholom, želatinskom pastom, sajlama i mikrosajlama, između ostalih sredstava, mogu biti korišćeni kao dopuna hirurgiji u budućim dekadama. Ove procedure smanjuju gubitak krvi, mogu dovesti do smanjenja volumena tumora i omogućiti hiruršku eksciziju lakše izvodljivom. Bilo kako, primena embolizacije u široj praksi kao obrasca u lečenju varira jer nisu svi neurohirurzi saglasni i složni sa tom opcijom. Odluka o embolizaciji često se, još uvek, donosi od slučaja do slučaja. Obe vrste meningeoma, kako benigni tako i meningeomi višeg gradusa, pokazuju jednaku sklonost ka krvarenju. Atipični i anaplastični, kao histološki i klinički agresivniji meningeomi ne moraju, pod obavezno, biti bolje i više vaskularizovani od benignih formi. Tumori koji moraju biti embolizovani su oni koji pokazuju hipervaskularizaciju na angiografiji. Meningeomi koji dobijaju ishranu iz grana unutrašnje karotidne arterije najčešće nisu pogodni za embolizaciju zbog povećanog rizika od moždanog udara. Rizik od nastanka ishemijskih promena, povezan sa tumorima koji imaju inserciju na konveksitetu odnosno na parasagitalnoj duri, je nizak zbog toga što ti tumori dobijaju ishranu iz distalnih grana srednje moždanične arterije. Ostale komplikacije i rizici uključuju disekciju karotidne arterije, širenje embolusa iz karotidne arterije u mozak, kao i akutno pogoršanje stanja svesti i neurološkog nalaza koji mogu biti uzrokovani krvarenjem unutar nekrotično izmenjenog tumora [322, 326].

Zbog svega prethodno navedenog, neki hirurzi, embolizaciju kao opciju ne uzimaju u razmatranje preoperativno, već krvarenje odnosno snabdevanje krvlju meningeoma rešavaju prilikom same hirurške intervencije odnosno pre ili prilikom ekscizije tumora [211].

U našoj ustanovi kao sredstvo za embolizaciju koristi se Onyx, koji je kao sredstvo za embolizaciju kreiran za tretman arterio-venskih malformacija i preoperativnu embolizaciju dobro vaskularizovanih tumora. Onyx je neadhezivan tečni polimer načinjen od ethylene-vinil-alcohol (EVOH) kopolimera u rastvoru dimetilsulfoksida (DMSO) i suspenzije čestica tantalum praha mikronske veličine.

DMSO je odličan rastvarač za distribuciju ili raznošenje EVOH-a kroz tečnost dok tantalumov prah omogućava kontrast za fluoroskopsku vizualizaciju tokom izvođenja same procedure. U kontaktu sa krvlju, Onyx formira glatku opnu koja očvršćava od spolja put unutra. DMSO kao rastvarač se rasipa po krvi i međucelijskoj tečnosti, uzrokujući da EVOH kao kopolimer i rastvoreni tantalumov prah precipitiraju in situ u sunderastu, koherentnu supstancu.

Pošto je Onyx neadhezivan i zbog njegovih jedinstvenih svojstava očvršćavanja, veliki broj embolizujućih agenasa može biti isporučen u jednoj sporoj injekciji. Onyx ne protiče nekontrolisano, ali "guran" napred od strane lekara koji može zaustaviti i ukoliko je to potrebno ponovo nastaviti njegovo davanje. To omogućava odličnu kontrolu tokom izvođenja same embolizacije. Onyx je jedino tečno sredstvo za embolizaciju koje omogućava angiografsku kontrolu stepena okluzije krvnih sudova tokom izvođenja same procedure embolizacije. U upotrebi su Onyx 18, Onyx 20 i Onyx 34 u zavisnosti od njihove gustine ili viskoziteta. Onyx je deo porodice arteficialnih sredstava za embolizaciju koji uključuje partikulisane agense za embolizovanje kao i sajle i balone.

## **1.15 RADIOTERAPIJA**

Primena zračne terapije nakon operacije meningeoma višeg gradusa, posebno kod bolesnika sa atipičnim meningeomima ostaje slabodefinisana. Zbog malog broja i varijacija u histopatološkoj klasifikaciji atipičnih i anaplastičnih meningeoma, podaci o primeni zračne terapije su veoma teški za analizu. Interpretacija rezultata je dodatno otežana faktorima kao što je nepoznata ekstenzivnost resekcije tumora i prisustvo moždane invazije.

Mada neke retrospektivne studije sugerišu da je primena zračne terapije preporučljiva nakon kompletne resekcije tumora, neke druge studije predlažu suprotno kada se radi o atipičnim meningeomima. Kod bolesnika sa anaplastičnom formom ovih tumora, nema nikakve dileme među neuroonkolozima o primeni zračne terapije nakon operacije. Određen broj autora se zalaže za obaveznu primenu kako konvencionalne zračne terapije tako i stereotaksične radiohirurgije kod bolesnika sa meningeomima



gradus II u slučaju delimičnog uklanjanja tumora, obzirom da dovode do poboljšanja stope lokalne kontrole rasta tumora, kao i nakon operacije recidiva,

Nehirurška terapija odnosno tretman meningeoma se koristi kod recidiva ili nekompletne resekcije meningeoma, odnosno u situacijama kada kompletno odstranjenje tumora nije moguće. Može se koristiti standardna, konvencionalna, zračna terapija ili stereotaksična zračna terapija [328, 329].

### **1.15.1 KONVENCIONALNA FRAKIONISANA ZRAČNA TERAPIJA**

Saznanja o potencijalnoj koristi od primene zračne terapije u lečenju meningeoma još uvek se vagaju imajući u vidu njene neželjene efekte i moguće komplikacije. Guthrie i saradnici su 1991. godine, zaključili da, dok je hirurška resekcija terapija izbora, primena zračne terapije se razmatra u slučajevima kod:

1. nakon hirurškog rešavanja atipičnih i anaplastičnih meningeoma.
2. kod meningeoma kod kojih je postojao veliki rizik od kompletne resekcije te je načinjena nekompletna resekcija.
3. kod pacijenata sa višestrukim recidivima kod kojih bi eventualna ponovna(e) hirurška intervencija, procenjena od strane hirurga, bila isuviše rizična.
4. kao jedina terapija kod progresivno simptomatskih pacijenata sa meningeomima koji su procenjeni od strane hirurga kao inoperabilni [328].

Uloga zračne terapije u tretmanu meningeoma je dugo vremena bila kontroverzna. Uobičajeno mišljenje je bilo da je većina meningeoma radiorezistentna. Niske doze zračenja od 30 Gy i 40 Gy koje su primenjivane u starijim studijama, Simpson-a iz 1957. godine i Bouchard-a iz 1966. godine, mogle su da doprinesu lošijim rezultatima [298, 330]. U novije vreme primenom modernijih tehnika i davanjem jedne dnevne doze od 1,8 Gy do 2 Gy do ukupne doze od 45 Gy do 60 Gy, u najvećem broju slučajeva većom od 54 Gy imalo je efekta kod pacijenata sa nekompletnom resekcijom meningeoma popravljajući petogodišnji period bez pojave recidiva tumora jednako kao i kod pacijenata sa kompletno uklonjenim tumorom [291, 331-333].

Primenom 3D tehnika i stereotaksički vođenom konformalnom zračnom terapijom (SCRT) omogućilo je smanjenje zapremine ozračenog okolnog normalnog moždanog tkiva u poređenju sa konvencionalnom, two field tehnikom što je dovelo do

smanjenja dugovremenske toksičnosti. Noel i saradnici 2005. godine kao i Sajja i saradnici 2005. godine, pokazali su da primena podesive jačine zračenja i 3D komformalne zračne terapije uz korišćenje kombinacije protona i fotona, dovodi do veće uspešnosti u lečenju meningeoma sa veoma niskom stopom toksičnosti [334, 335]. Savremene radiološke tehnike kao što su CT, MR ili PET koriste se za određivanje ciljane zone zračenja. Planirani ciljani volumen (planning target volume (PTV)) definiše se kao klinički ciljani volumen (clinical target volume (CTV)) tj. kao makroskopski tumor plus subkliničko širenje plus sigurnosna ivica odnosno granica [336]. Sigurnosna granica zavisi od gradusa tumora odnosno od stepena njegovog maligniteta kao i od obima resekcije tumora. U praksi, ivica od 0,5 cm do 1 cm se dodaje na CTV [337]. Mada, Borovich sa saradnicima u radu iz 1998. godine opisuje prisustvo tumorskih ćelija meningotelijalnog meningeoma u moždanicama čak na 3 cm od mesta resekcije insercije tumora, s'toga oni predlažu postavljanje granice zračnog polja na 4 cm od ivice resekcije pripoja tumora na duri. Međutim njihov pristup nije prihvaćen u uobičajenoj odnosno standardnoj praksi [232].

Pored toga, istraživanje Mc Carthy-ja i saradnika iz 1998. godine pokazalo je petogodišnju stopu preživljavanja za pacijente kod kojih je nakon hirurške resekcije bila sprovedena i zračna terapija i to u 58% nakon kompletnog uklanjanja tumora i u 65% slučajeva nakon delimične resekcije. Autori su objasnili da se lošije prognostičke karakteristike kod pacijenata kod kojih su tumori u potpunosti odstranjeni mogu uzeti kao paradoksalne [289]. Ovakvi rezultati su u potpunoj suprotnosti od onih koje je objavio Debus sa saradnicima u radu iz 2001. godine. Oni su objavili odlične rezultate preživljavanja kod pacijenata sa delimičnom resekcijom tumora kod kojih je sprovedena zračna terapija od 97% nakon 5 godina i 96% nakon 10 godina [291].

Upotreba zračne terapije nakon prve radikalne operacije kod benignih formi meningeoma još uvek je kontroverzna ali se u poslednje vreme koristi kod tumora koji su delimično resekovani kao i u slučajevima progresije rasta tumora. Slično je i u slučaju šire primene zračne terapije kod meningeoma gradus II i gradus III po klasifikaciji SZO iz 2000. godine ili u slučaju prisustva NF2 mutacije gde su uputsva za primenu još uvek relativno oskudna. Obzirom na prihvaćene prednosti primene modernih formi zračne terapije još uvek nije jasno koliko je moguć štetan uticaj

neurotoksičnosti na kvalitet života, na primer na hipofizu, kranijalne nerve i kognitivne funkcije [338].

Korisni efekti zračne terapije u prevenciji pojave simptomatskog recidiva mogu takođe biti posmatrani i iz saopštenja o primeni adjuvantne radioterapije nakon nekompletne resekcije tumora nakon prve hirurške intervencije gde adjuvantna radioterapija poboljšava petogodišnji period slobodnog preživljavanja do pojave progresije rasta tumora od 63% na 78% do 98% u serijama pacijenata sa inoperabilnim, neresektabilnim, meningeomima (Tabela 1.9) [291, 339, 340].

Tabela 1.9: Stopa progresije slobodnog preživljavanja (od 2 do 8 godina) kod pacijenata sa meningeomima nakon pojave prvog recidiva. (Preuzeto iz: Hassler M et al.: Meningioma. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 67 (2): 153-171) [212].

Autor	God.	Broj	Simpson I i II	Simpson $\geq$ III	Simpson $\geq$ III+zračna terapija
Stafford	1998	46	54%		76% (2 god.)
Miralbell	1992	16		11 %	78% (8 god.)
Taylor	1988	25	45%		88% (5 god.)
Neresekovani tumori					Zračna terapija
Bloom	1982	35			44%
Carella	1982	11			80% (4 god.)
Glaholm	1990	32			53%
Debus	2001	77			98%

Po rezultatima objavljenim u radu Mirimanoff-a i saradnika iz 1985. godine meningeomi kada jednom recidiviraju pokazuju tendenciju za ponovnim recidiviranjem u sve kraćim vremenskim intervalima [332]. Tehnički, druga intervencija je često više zahtevna i teže izvodljiva nego prva. U slučaju pojave recidiva ili kod primarno anaplastičnih formi meningeoma primena spoljašnje zračne terapije sa ukupnom

dozom, obično od 54 Gy (od 45 do 70 Gy) ima efekta i u daljem toku usporava pojavu recidiva tumora [332, 341].

Nove, sofisticirane, metode i tehnike zračne terapije pomažu u kontroli progresije rasta tumora u oko 80% do 90% slučajeva. Prospektivne, komparativne studije nisu dostupne i objavljeni podaci su relativno retki, nekoliko serija pacijenata sa recidivantnim tumorima sadrže relativno mali broj pacijenata od 16 do 46. Verovatnoća preživljavanja od dve do pet godina bez pojave recidiva odnosno slobodnog intervala do pojave prvog recidiva iznosi oko 50% i oko 80% nakon druge operacije ukoliko usledi i zračna terapija [200, 333, 342].

Nedavno objavljene studije pacijenata sa meningeomima koji su tretirani sa frakcionisanom zračnom terapijom pokazuju lokalnu kontrolu rasta po stopi većoj od 90% čak i u serijama sa periodom praćenja dužim od 5 godina naglašavajući efikasnost ovog tretmana [343, 344].

Dugoročna toksičnost se javila u manje od 10% slučajeva. U seriji pacijenata od kojih su 27 bili sa atipičnim meningeomima i 9 sa anaplastičnom formom tumora tretiranih korišćenjem 1,5 Gy u dnevnoj dozi davanoj dva puta do ukupne doze od 60 Gy koja je dovela do visoke stope toksičnosti od čak 55% kod kojih je gradus toksičnosti iznosio od 3 do 5 i koja nije dovela do poboljšanja u lokalnoj kontroli rasta koja je iznosila blizu 50% za period od pet godina za atipične i anaplastične meningeome [345].

U situacijama kao što se javlja kod meningeoma omotača vidnog živca, postoje podaci koji govore o tome da primena frakcionisane stereotaksične zračne terapije može obezbediti stabilizaciju i ponekad i poboljšanje funkcije vida [346-348].

Goldsmith i saradnici su 1994. godine objavili seriju od 140 pacijenata sa meningeomima kod kojih je načinjena subtotalna resekcija tumora nakon čega je u nastavku sprovedena frakcionisana zračna terapija. Ova serija je uključila i 23 pacijenta sa atipičnim odnosno anaplastičnim meningeomima. Ta grupa je imala stopu od 58% petogodišnjeg preživljavanja i stopu od 48% petogodišnjeg slobodnog preživljavanja do pojave recidiva. Autori su preporučili da je potrebno da pacijenti prime, najmanje, 53 Gy što omogućava bolji ishod i zabeležen je trend ka dužoj remisiji kada je zračna terapija primenjena neposredno nakon hirurške intervencije. Ovi autori, stoga, preporučuju primenu adjuvantne frakcionisane zračne terapije nakon subtotalne

resekcije tumora kod pacijenata sa atipičnim odnosno anaplastičnim meningeomima. Takođe su došli do istih zaključaka i kod pacijenata sa subtotalno odstranjenim benignim meningeomima [349].

Do sličnog zaključka došli su i Milošević i saradnici 1996. godine, čije je istraživanje sprovedeno na 59 pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima kod kojih je frakcionisana zračna terapija sprovedena neposredno nakon hirurške intervencije dovela do poboljšanja ishoda lečenja sa produženjem perioda progresije rasta tumora odnosno preživljavanja bez tegoba kao i sveukupnog preživljavanja. Međutim, preporučena minimalna doza zračenja od najmanje 50 Gy sa 3 cm do 4 cm granicom koja okružuje tkivo unutar polja zračenja [294].

Dziuk i saradnici su 1998. godine objavili petogodišnju stopu bez prisustva znakova bolesti od 80% nakon primenjene frakcionisane zračne terapije odmah nakon hirurške resekcije tumora u poređenju sa 15% stopom bez primenjene postoperativne zračne terapije. Oni su analizirali 48 pacijenata sa atipičnim odnosno anaplastičnim meningeomima. Ukoliko su pacijenti sa recidivantnim atipičnim i anaplastičnim meningeomima tretirani zračnom terapijom dvogodišnji period bez znakova prisustva bolesti se povećao sa 50% na 89% (unutar 5 godina svi pacijenti su imali ponovne znake osnovne bolesti). Ova grupa autora je zaključila da primena rane, postoperativne zračne terapije je nezavistan pokazatelj produžetka slobodnog perioda bez znakova prisustva bolesti. Oni preporučuju minimum od 60 Gy čak i kod pacijenata kod kojih je načinjena totalna ekscizija tumora [11]. Pourel i saradnici u svom radu iz 2001. godine takođe predlažu primenu frakcionisane zračne terapije odmah nakon završene hirurške intervencije kod pacijenata sa atipičnim odnosno anaplastičnim meningeomima [15]. Mada je postignuti konsenzus koji podržava primenu rane zračne terapije kod pacijenata sa atipičnim odnosno anaplastičnim meningeomima, kod kojih bilo da je načinjena subtotalna odnosno totalna resekcija tumora, ne postoje još uvek prospektivne, kontrolne, studije koje podržavaju to.

### **1.15.2 STEREOTAKSIČNA RADIOHIRURGIJA**

Stereotaksična radiohirurgija (SRS) je metoda u razvoju u tretmanu intrakranijumskih meningeoma. Preciznost, tačnost kao i mogućnost odeđivanja

gradijenta doze date putem SRS čini je veoma pogodnom u lečenju meningeoma. Stereotaksična radioterapija se podrazumeva kao standard u lečenju atipičnih, anaplastičanih i recidivantnih meningeoma. Precizno određivanje pozicije za planiranje ciljane zapremine za zračenje kao i moguće postepeno smanjivanje doze su karakteristični za stereotaksičnu radioterapiju. Terapija može biti data u nekoliko seansi upotrebom linearnog akceleratora ili u jednom aktu kao radiohirurška metoda upotrebom gamma-noža ili linearnog akceleratora. Zbog lokalizacije samog tumora data srednja granična doza je 14 Gy. U radiohirurgiji moguće je jako smanjivanje doze zračenja blizu granice zadate zapremine za zračenje (smanjenje do 30% na mm). To omogućava tretman tumora koji su smešteni blizu osetljivih struktura kao što je optički put, koji obično toleriše manju dozu nego što je terapijska doza za sam tumor. Takođe, moguće je i smanjenje zapremine ozračenog dela tumora kada deo tumora treba da ostane netretiran zbog njegovog bliskog odnosa sa važnim neurovaskularnim strukturama [350]. Zbog svega toga, radiohirurgija je poslednjih godina postala pogodan i veoma poželjan modalitet u lečenju jasno ograničenih, malih, benignih intrakranijalnih meningeoma manjih od 3 cm u prečniku i/ili onih koji nisu hirurški dostupni [331, 351]. Obzirom da se meningeomi krvlju najčešće snabdevaju iz tvrde moždane opne i ona mora biti uključena u planirani ciljani volumen za zračenje što u daljem toku može uzrokovati infarkciju i nekrozu samog tumora.

U retrospektivnoj studiji od 198 odraslih pacijenata sa meningeomima, koji su bili podvrgnuti bilo hirurškom lečenju ili radiohirurgiji kao prvom načinu lečenja, Pollock i saradnici su u svom radu iz 2003. godine pronašli da radiohirurgija obezbeđuje kontrolu rasta tumora jednako kao hirurška resekcija gradus I po Simpson-ovoj skali kao i višu stopu kontrole rasta kada su pacijenti podvrgnuti hirurškoj resekciji gradus II i višim po Simpson-ovoj skali [352].

Hirurgija gama nožem je veoma atraktivna za pacijente, obzirom na to da može biti izvedena u jednom danu kao i to da je stopa javljanja neželjenih efekata i komplikacija veoma niska. Postiradijacione neurološke posledice nakon tretmana meningeoma baze lobanje sastoje se od edema mozga praćenog glavoboljom, prolaznog pogoršanja već postojećih tegoba uglavnom osetljivim na terapiju kortikosteroidima, problemi sa n. trigeminusom kao i povremenih ili stalnih ispada u vidnom polju [292]. Stvarna stopa razvoja bilo koje postiradijacione reakcije je 9%

nakon 5 i 10 godina. Radiohirurgija je dokazano sigurna i efikasna metoda posebno u onim situacijama kada su tumori lokalizovani u zonama koje su teško dostupne za hiruršku resekciju kao što su meningeomi kavernoznog sinusa, petroklivalni meningeomi bilo kao primarna terapija bilo nakon nekompletne resekcije [292, 351].

Peritumorski edem je prepoznat kao komplikacija koja prati primenu SRS kod meningeoma sa pojavom simptomatskog edema u 3% do 17% slučajeva neselektovanih pacijenata [353-355]. Promene na neuroimidžing procedurama (CT i MR) se dešavaju od 6 do 8 meseci nakon tretmana sa srednjom dužinom trajanja od 11 do 14 meseci [353, 356]. Simptomi se obično povuku kod većine pacijenata mada mogu da budu i stalni i teški zahtevajući davanje glukokortikoida ili čak i hiruršku intervenciju kod selektovanih pacijenata [353, 356, 357]. Rizik od edema nakon tretmana SRS povezan je sa prethodno datom dozom, edemom koji je bio prisutan pre tretmana, zapreminom i lokalizacijom samog tumora [354, 358]. Primena SRS u lečenju parasagitalnih meningeoma povezana je sa povećanim rizikom od pojave simptomatskog edema u 16% do 50% tih pacijenata [353, 356, 359]. Zato primena konvencionalne, frakcionisane, zračne terapije na velikom polju rezultuje u niskoj incidenci postiradijacionog edema [344].

U radu koji su objavili Unger-ova sa saradnicima 2012. godine, analizirana su 173 pacijenta, koji su u periodu od 2002. godine do 2008. godine bili podvrgnuti SRS od kojih je sa atipičnim meningeomima bilo njih 13. U ispitivanoj grupi srednje godine starosti bile su 60 godina dok je srednja vrednost zapremine tumora iznosila 4,7 ml. Prethodna hirurška intervencija je bila izvedena u 49% slučajeva (84 pacijenta) dok je kod 7% (12 pacijenata) prethodno već bila sprovedena zračna terapija. Srednja prepisana doza je iznosila 15 Gy (opsega od 9 Gy do 40 Gy) dok je srednja prepisana biološki ekvivalentna doza (biologically equivalent dose) iznosila 67 Gy (opsega od 14 Gy do 116 Gy). Srednje vreme praćenja je iznosilo 21 mesec. Jedna frakcija SRS primenjena je kod 97 pacijenata dok je 74 pacijenta primilo od 2 do 5 frakcija a samo 2 pacijenta su primili više od 5 frakcija. U ovoj analiziranoj grupi kod 22 pacijenta (13%) došlo je do razvoja edema nakon tretmana SRS a kod njih 13 (8%) razvio se simptomatski peritumorski edem. Svi su lečeni glukokortikoidima. Srednje vreme nastanka simptomatskog edema nakon primenjene SRS iznosio je 4,5 meseca (opsega od 0,2 do 9,5 meseci). Univarijantna analiza je pokazala da tumori sa velikom

zapreminom kao i SRS data u jednoj frakciji su značajno povezane sa pojavom postiradijacionog edema i da ih treba uzeti u razmatranje prilikom lečenja meningeoma [360].

Osim toga, stopa javljanja komplikacija, na primer edema je viša za meningeome sa insercijom na konveksitetu, za parasagitalne meningeome kao i za meningeome falksa, koji na taj način vrše pritisak na značajne regione na korteksu nego što to rade meningeomi baze lobanje [357, 361]. Stopa kontrole rasta tumora kod pacijenata koji su tretirani radiohirurgijom je viša od 90% u većini serija pacijenata objavljenih u poslednje vreme dok je stopa javljanja komplikacija manja od 5% gde doza zračenja na ivici tumora ne prelazi 15 Gy.

Flickinger je sa svojim saradnicima 2003. godine, objavio seriju od 219 pacijenata sa meningeomima tretiranih radiohirurgijom bez prethodne histološke potvrde. Progresija rasta tumora zabeležena je kod 8 pacijenata od kojih su 3 imali druge tumore (1 hondrosarkom i 2 metastaze). Međutim stopa kontrole rasta tumora je iznosila 93% nakon 5 i 10 godina [292]. Kako su metode radiološke tehnike, kao što je MR spektroskopija, nalazile svoje mesto u široj primeni odnosno gde god je to bilo moguće došlo je do širenja primene SRS kao primarne opcije u lečenju malih meningeoma [352]. U nekim ustanovama se kombinuje hirurgija i radiohirurgija u tretmanu pacijenata sa meningeomima baze lobanje u želji da se postigne bolja kontrola rasta čak i nakon nekompletne resekcije i radi očuvanja ili poboljšanja neurološkog nalaza odnosno funkcije [362].

Nedavno, nekoliko istraživača je pokušalo da definiše ulogu SRS kao terapijskog modaliteta u lečenju meningeoma svih gradusa. Svakako, benigni meningeomi su inkapsulirani, neinvazivni, laki za prikazivanje i imaju jasno određenu tumorsku granicu. Otuda su oni prilično pogodni za tretman SRS. Ova metoda se može uzeti kao izbor u tretmanu malih ili inoperabilnih lezija kao i za rezidue odnosno recidive tumora nakon hirurške intervencije. Međutim, za atipične i anaplastične meningeome situacija je mnogo komplikovanija.

Hakim i saradnici su 1998. godine, objavili analizu 127 pacijenata sa svim tipovima meningeoma koji su tretirani linearnim akceleratorom na bazi SRS. U ovoj studiji korišćena je doza od 15 Gy kao srednja granična tumorska doza koja je ekvivalentna dozi od 50 Gy kod frakcionisane zračne terapije, koja je rezultovala u



kontroli rasta tumora po stopi od 89,3% tokom 5 godina. Komplikacije, uključujući slepilo, odnosno gubitak sluha, gubitak kose, razvoj hemipareze i smrtni ishod zabeleženi su u 4,7% slučajeva dok je kod oko 15% pacijenata zabeležena progresija bolesti. Na osnovu ovih podataka, autori su zaključili da je stereotaksična radiohirurgija sigurna i efikasna metoda u lečenju meningeoma. U ovoj seriji bilo je 26 pacijenata sa atipičnim i 18 pacijenata sa anaplastičnim meningeomima. Za ove pacijente srednja stopa slobodnog preživljavanja do pojave recidiva bila je 24,4 meseca odnosno 13,9 meseci, sa trogodišnjom stopom preživljavanja od 83,3% za pacijente sa atipičnim odnosno 43,1% za pacijente sa anaplastičnim meningeomima [363].

Grupa autora sa Univerziteta u Pittsburgh-u je 1999. godine, je takođe objavila rezultate od 99 pacijenata sa benignim meningeomima koji su tretirani SRS sa srednjom graničnom dozom od 9 Gy do 25 Gy. Kondziolka i saradnici su saopštili stopu od 88% smanjenja tumora u periodu od 8 do 10 godina nakon tretmana. Stopa neuspeha je iznosila približno 5% u periodu praćenja od 53 do 120 meseci nakon tretmana SRS. To je ujedno i najduži period praćenja zabeležen u literaturi i odnosi se samo na benigne meningeome. Ova grupa autora, stoga je preporučila radiohirurgiju kao uspešan način u tretmanu nakon subtotalne resekcije tumora, pojave recidiva istih kao i za neoperisane, asimptomatske, male lezije. Međutim, oni se slažu da lezije veće od 3 cm u prečniku mogu primiti konformalnu zračnu terapiju [331].

Grupa autora na čelu sa Harris-om je 2003. godine saopštila rezultate lečenja agresivnih meningeoma kod 30 pacijenata od kojih je 18 bilo sa atipičnim a 12 sa anaplastičnim meningeomima i koji su prethodno bili podvrgnuti hirurškom tretmanu. Srednja granična doza je iznosila približno 15 Gy sa srednjom maksimalnom graničnom dozom od približno 30 Gy. Oni su utvrdili da su rana radiohirurgija nakon hirurške intervencije i mala zapremina tumora bile povezane sa dužim slobodnim periodom preživljavanja bez pojave recidiva odnosno progresije tumora. Atipični meningeomi imali su petogodišnju i desetogodišnju stopu preživljavanja od 59% dok su anaplastični imali stopu od 59% odnosno 0%. Slobodni interval bez pojave recidiva odnosno progresije tumora za 5 godina iznosio je 83% za atipične odnosno 72% za anaplastične meningeome. Zbog njihovih, veoma pozitivnih, rezultata rana radiohirurgija je predložena za lečenje rezidua tumora nakon hirurške intervencije kao i za recidive koji se javljaju tokom perioda praćenja. Ovi autori su takođe mišljenja da je

teško odrediti optimalno rešenje za ove tumore zbog malog broja pacijenata i zbog nedostatka jednolikosti populacije pacijenata te zbog toga oni predlažu prospektivno multicentrično ispitivanje [364].

Ojemann i saradnici su 2000. godine objavili rezultate lečenja kod 22 pacijenta sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima koji su podvrgnuti hirurgiji gamma nožem, od kojih je 19 tretirano nakon pojave recidiva. U toj grupi, 37 lezija je tretirano sa SRS sa dvogodišnjom i petogodišnjom stopom progresije od 48% odnosno 34%. Stopa nekroze moždanog tkiva nakon primenjene zračne terapije iznosila je 23% u celoj grupi, sa nekoliko pacijenata koji su zahtevali hiruršku intervenciju. Kao što je bilo i očekivano, veliki i veći tumori nisu tako dobro odgovorili, na primenjenu zračnu terapiju, kao mali tumori, dok je zapremina tumora manja od 8 cm<sup>3</sup> označena kao značajan faktor. Takođe, mlađi pacijenti pokazali su bolji ishod lečenja odnosno bolje su odreagovali na primenjenu zračnu terapiju nego stariji [317].

Neki podaci odnosno istraživanja ne podržavaju primenu SRS kao favorizujuću u literaturi. U seriji Stafforda i saradnika iz 2001. godine, kojom je obuhvaćeno 13 pacijenata sa atipičnim i 9 pacijenata sa anaplastičnim meningeomima koji su tretirani SRS pokazali su petogodišnju stopu lokalne kontrole od 68% za atipične odnosno 0% za anaplastične tumore kao i petogodišnju stopu preživljavanja od 76% atipične odnosno 0% za anaplastične forme tumora. Studijom nije tačno navedeno da li je SRS primenjena odmah nakon hirurške resekcije za rezidualne tumore ili tek nakon pojave recidiva. Štaviše, anaplastične lezije dale su veoma loš odgovor na primenjenu SRS. Ova serija pacijenata obuhvatila je još i 168 pacijenata sa benignim meningeomima koji su takođe tretirani SRS i pokazala je viši rizik od pojave, zračenjem, uzrokovanih komplikacija u odnosu na pacijente koji su primili konvencionalnu zračnu terapiju pre SRS [355].

Najveći broj studija saopštava mali broj komplikacija i prilično dobre rezultate u pozadini lake terapijske primene i ambulantno tretiranih pacijenata, tako da je SRS sada postala ili postaje deo oružja kada je u pitanju tretman atipičnih i anaplastičnih meningeoma. Moguće je da bude ponuđena pacijentima što je pre moguće postoperativno za bilo koju otkrivenu reziduu tumora zajedno sa frakcionisanom zračnom terapijom primenjenu na samo ležište tumora. Svakako, invazivna priroda ovih tumora je takođe razmatrana, tako da SRS nema efekta na moždano tkivo

infiltrisano tumorskim a takođe nije zahvalna za primenu tokom perioda planiranja lečenja. Njena uloga primene, nakon kompletne resekcije atipičnih i anaplastičnih meningeoma takođe je manje jasna za razliku od primene frakcionisane zračne terapije čija se primena sugerise na osnovu prethodno iznetih podataka [139].

### **1.15.3 PROTONSKO ZRAČENJE**

Uloga i primena protonskog zračenja je takođe razmatrana u lečenju primarnih i recidivantnih atipičnih i anaplastičnih meningeoma od strane Goldsmith-a i saradnika 1994. godine kao i od strane Nakasu-a sa saradnicima 2001. godine [114, 349]. Terapija protonskim zračenjem dopušta odnosno dozvoljava primanje visokih doza zračenja koje se oslobađa tom prilikom u regionima blizu kritičnih moždanih struktura. To takođe obezbeđuje tretman tumora sa nepravilnim, iregularnim ivicama. Hug i saradnici 2000. godine kao i Noel sa saradnicima 2005. godine, su pokazali da proton boost doza u kombinaciji sa dozom većom od 60 Gy foton terapijom, može poboljšati i produžiti period preživljavanja kao i lokalnu kontrolu rasta tumora. U tim studijama saopšteno je da petogodišnju stopu preživljanja od 89% imaju pacijenti sa atipičnim a 51% sa anaplastičnim lezijama [41, 334]. Mada se rezultati čine obećavajućim, terapija protonskim zračenjem nije lako dostupna, veoma je skupa za primenu, takođe njeno ograničenje u primeni je sadržano i u veličini tumora koga treba tretirati. To čini ostale modalitete zračne terapije kao što je Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) više praktičnom u primeni.

### **1.15.4 BRAHITERAPIJA**

Ware i saradnici, sa Univerziteta California u San Francisku 2004. godine, su objavili seriju od 22 pacijenta sa recidivantnim atipičnim ili anaplastičnim meningeomima koji su tretirani hirurški i brahiterapijom. Recidivantni tumori ukazuju na lošiju prognozu u smislu ishoda lečenja zbog čega oni zahtevaju agresivniji pristup u tretmanu. Stoga, nakon sigurno izvedene resekcije celokupnog odstranjivog dela tumora implantira se J-125 u samo ležište tumora. Ova studija je obuhvatila sa jednakom distribucijom i atipične i anaplastične meningeome, sa sličnim periodom

preživljavanja za obe grupe lezija. Srednje vreme do pojave recidiva odnosno do pojave tegoba kod 15 pacijenata, koji su pažljivo praćeni, iznosilo je 10,4 meseca, dok je srednje vreme preživljavanja iznosilo 2,4 godine za pacijente i sa recidivantnim atipičnim i anaplastičnim meningeomima nakon primene brahiterapije. Kod 27% pacijenata tegobe su prestale međutim, kod visokog procenta pacijenata, od oko 33% razvile su se komplikacije u smislu pojave postiradijacione nekroze moždanog tkiva kao i problema sa samom operativnom ranom, dok je 13% zahtevalo ponovljenu resekciju zbog pojave recidiva kao i zbog pojave nekroze moždanog tkiva nakon primenjene zračne terapije [365]. Ove komplikacije su slične onima koje opisuju, u svom radu iz 2000. godine, Ojemann i saradnici nakon primene SRS [317].

Iako brahiterapija može imati ulogu u lečenju, ipak dalje studije zahtevaju veći broj obuhvaćenih pacijenata. Ova vrsta terapije je za spasavajuće svrhe i može biti upotrebljena jedino kada pacijent nije više kandidat za dalju primenu spoljašnje zračne terapije.

## **1.16 TERAPIJA LEKOVIMA**

Nakon ponovljene hirurške resekcije i radioterapije broj pacijenata kod kojih se javljaju progresivni, recidivantni i simptomatski meningeomi je svakako mali ali takvi pacijenti predstavljaju pravi izazov za lečenje.

### **1.16.1 HORMONSKA TERAPIJA**

Postoji dovoljno dokaza da je ekspresija progesteronskih receptora (PR) na ćelijama meningeoma prognostički povoljan znak i da je smanjenje njihovog prisustva povezan sa više agresivnim ponašanjem samih tumora. Mifepriston je snažan antigestagen, ustanovljen i prihvaćen još tokom osamdesetih godina prošlog veka, koji je uglavnom korišćen za prekidanje rane trudnoće. Mifepriston inhibira transkripcionu aktivnost PR kompleksnim mehanizmima u koncentracijama koje su značajno niže nego prilikom upotrebe progestina [366].

Upotreba progesteronskih antagonista u palijativnom lečenju meningeoma u više navrata je razmatrana u poslednjih dvadeset godina. Postoje neke male serije koje

daju, uglavnom, zadovoljavajuće rezultate u lečenju pacijenata sa meningeomima upotrebom mifepristona [367, 368]. U istraživanju objavljenom od strane Newfield-a i saradnika 2001. godine, pokazano je da kod značajnog broja pacijenata ženskog pola došlo do razvoja endometrijalne hiperplazije nakon duže primene mifepristona [369]. Neke druge studije procenjivale su efikasnost antiprogesteronskog agensa Mifepristona (RU486) u lečenju meningeoma. Mifepriston ima progesteron-blokirajuću i kortizol-blokirajuću aktivnost, nakon čije primene veliki broj pacijenata se žalio na početnu mučninu, povraćanje ili opštu slabost. Iako su prvi rezultati primene RU486 u lečenju meningeoma ohrabrujući, suviše je rano da se govori o efikasnosti primene istog. Pokušana je primena, u medicinskom tretmanu meningeoma i sa drugim antiprogesteronskim agensima kao što su Gestrinon [370] i drugih antineoplastičnih lekova kao što su hidroksiurea [371] i interferon  $\alpha$ -2 B [372].

Mifepriston, antiprogesteronski agens, se koristi u tretmanu neresektabilnih benignih meningeoma [373]. Grunberg i saradnici u svom radu iz 2001. godine saopštili su negativne rezultate u korišćenju mifepristona, faze III dvostruko slepe, randomizirane studije, placebo-kontrolisanog ispitivanja koje je obuhvatilo 193 pacijenta u tretmanu neresektabilnih meningeoma [374]. Interferon  $\alpha$ -2 B je korišćen od strane Kaba-e i saradnika 1997. godine, u maloj seriji od šest pacijenata sa rekurentnim, neresektabilnim benignim, atipičnim i anaplastičnim meningeomima od čega je pet pacijenata pokazalo pozitivan odgovor i veličina tumora je očitno stabilizovana u periodu od 6 do 14 meseci [372]. Mifepriston (RU486) je blokator PR, pokazao je inhibitorna svojstva u rastu kultura tkiva humanog meningeoma kao i kod modela na životinjama. Dugovremenska primena mifepristona kod bolesnika sa hirurški neresektabilnim meningeomima se pokazala kao srednje klinički korisna kod 8 od 28 pacijenata u radu objavljenom 2006. godine od strane Grunberg-a i saradnika. Srednje vreme primene mifepristona je iznosilo 35 meseci (opsega od 2 meseca do 157 meseci). Ponavljana oralna primena ovog preprata dobro je tolerisana od strane pacijenata. Od neželjenih, sporednih efekata zabeleženi su blagi umor kod 22 bolesnika, kod 13 bolesnika su registrovani valunzi odnosno napadi vrućine dok je kod 6 bolesnika registrovana ginekomastija. Međutim, registrovana je endometrijalna hiperplazija kod 3 bolesnice i kod jednog bolesnika je došlo do pojave peritonealnog adenokarcinoma 9 godina nakon sprovedene terapije. Manji odgovor u smislu regresije tegoba odnosno

smanjenja tumora na CT ili MR glave zabeležen je kod 8 bolesnika od kojih su 7 bili muškarci i žena u premenopauzalnom periodu [375].

Prisustvo hormonskih receptora kod meningeoma podstaklo je istraživanja u pravcu primene hormona u terapiji ovih tumora. Tamoxifen, estrogenski antagonist, je pokazao da stimulise rast ćelija meningeoma u kulturi, moguće zbog njegovih parcijalnih estrogen-agonističnih svojstava. Bromokriptin, dopaminski antagonist, ima značajna inhibitorna svojstva na rast ćelija meningeoma u in vitro uslovima. Trepidil, lek sa poznatim antagonističkim delovanjem PDGF, pokazuje dozno zavisna inhibitorna svojstva na proliferaciju ćelija meningeoma. Trepidil ima značajno inhibitorno dejstvo na EGF stimulisanu proliferaciju meningeoma isto kao i netumorski fibroblasti. Tu je i dodatni inhibitorni efekat Trepidila na rast ćelija meningeoma kada se koristi zajedno sa Bromokriptinom. Inhibitorni efekat je mnogo izraženiji nego kada se Trepidil ili Bromokriptin koriste sami za sebe [376].

### **1.16.2 HEMIOTERAPIJA**

Postoji samo nekoliko saopštenja o primeni hemioterapijskih sredstava u lečenju pacijenata sa meningeomima. Teret neželjenih efekata koji nosi davanje citotoksičnih lekova čini ih neopravdanim za davanje u dužem vremenskom periodu. Do dana današnjeg nije pronađena uspešna hemioterapija. Bilo je do sada nekakvih pokušaja sa antraciklinima, cisplatinom i irinotecanom (CPT-11) ali definitivno odnosno konačan odgovor nije dobijen [377].

Schrell i saradnici su 1998. godine u svom radu opisali da hidroksiurea sprečava rast ćelija meningeoma u in vitro uslovima i indukuje apoptozu. Oni su bili u mogućnosti da opišu doze zavisnog smanjenja meningeoma kod 4 pacijenta sa recidivantnim meningeomima nakon primenjene radioterapije uključujući i stabilizaciju rasta tumora tokom 2 godine kod pacijenata sa malignim meningeomima [378]. Postoji nekoliko malih serija pacijenata sa recidivantnim ili progresivnim meningeomima tretiranih sa hidroksiuerom oralno u dnevnoj dozi od 20 mg/kg [379-383].

Newton i saradnici su saopštili da je kod 18 od 20 evaluiranih pacijenata reagovalo na hidroksiureu u srednjem vremenu dužem od 3 godine (176 nedelja) dok su preostala 2 pacijenta delimično reagovali u srednjem vremenu dužine trajanja od 80

nedelja. Samo kod nekoliko pacijenata je registrovana manja hematološka toksičnost koja se uglavnom ispoljavala kao neutropenija [381, 382]. Mason i saradnici su primetili da je kod 12 od 20 pacijenata postignuta stabilizacija bolesti nakon srednjeg vremena trajanja tretmana od 2 godine dok je samo kod jednog pacijenta zabeležen slab odgovor na datu terapiju. Oni su takođe spomenuli i postojanje srednje izražene mijelosupresije kod nekih pacijenata [380]. Rosenthal i saradnici su opisali kliničko poboljšanje kod većine pacijenata tretiranih hidroksiureom. Kod 11 od 15 bolesnika je postignuta stabilizacija bolesti u srednjem vremenu trajanja od 11 meseci dok je kod 2 pacijenta terapija prekinuta zbog pojave osipa na koži [383]. Hahn i saradnici su kombinovali istovremeno i zračnu terapiju u dozi od 55,8 do 59,4 Gy sa hidroksiureom tokom 3 meseca. Oni su zabeležili stabilizaciju bolesti kod 14 od 21 bolesnika sa radiološki slabim odgovorom kod 3 pacijenta. Srednje vreme reagovanja odnosno odgovora bilo je 13 meseci [379]. Prema tome, hidroksiurea izgleda kao podesan i aktivan lek u tretmanu recidivantnih meningeoma koji omogućava kliničko poboljšanje odlaganjem progresije rasta tumora.

Nema jasne i dostupne evidencije koja pokazuje uspešnost primene hemioterapijskih agenasa u lečenju agresivnih formi meningeoma, mada je određen broj agenasa u fazi ispitivanja što je prikazano u Tabeli 1.10.

Tabela 1.10 Tradicionalna citotoksična hemioterapija za maligne meningeome (Preuzeto od: Viswanathan A, DeMonte F: Malignant meningiomas: management and outcomes. Contemporary Neurosurgery 2008; 30 (25): 1-7) [183].

Nivo korisnosti	Hemioterapijski agensi
Ograničen ili sporedan	Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Hydroxyurea
Slučajan	Ifosfamid, Dacarbazin, Adriamycin, Liposomal doxorubicin
Bez efekta	Irinotecan, Temozolomid

Temozolomid, alkilirajući agens, koji se koristi u lečenju pacijenata sa gliomima višeg stepena maligniteta, nije se pokazao kao koristan u lečenju refraktarnih meningeoma, je u fazi II ispitivanja [384].

Irinotecan (CPT-11), inhibitor topoisomerase-1, pokazao je inhibitorna svojstva, u in vitro uslovima, na tkivnim kulturama ćelija humanog meningeoma kao i u in vivo uslovima koristeći potkožni tumorski model. Međutim, u fazi II studijskog ispitivanja CPT-11 kod pacijenata sa recidivantnim meningeomima, kod svih pacijenata evidentirana je tumorska progresija unutar 6 meseci [385]. Slično i u ostalim serijama pacijenata, kada je kombinovana hemioterapija sa cyclophosphamidom, adriamycinom i vincristinom rezultovala u stabilizaciji ili redukciji veličine tumora kod 11 od 14 pacijenata. Srednje vreme progresije tumora iznosilo je 4,8 godina [386].

Nekoliko studija su ispitivale ulogu hidroksiuree u tretmanu recidivantnih meningeoma. Schrell i saradnici su u svom radu iz 1997. godine, pokazali da hidroksiurea inhibiše rast tumorskih ćelija u in vitro uslovima izazivajući apoptozu. Sledstveno tome lek je korišćen u tretmanu četiri pacijenta sa recidivantnim, neresektabilnim tumorima od kojih su tri imali benigni a jedan malignu varijantu meningeoma. Došlo je do smanjenja tumorske mase kod sva četiri pacijenta unutar 6 do 24 meseca [387].

Mason i saradnici su 2003. godine koristili hidroksiureu u nešto većoj grupi pacijenata kojih je jedan imao anaplastičnu, tri atipičnu formu meningeoma dok je 16 imalo benigne meningeome. Svi tumori su bili ili neresektabilni ili recidivantni. Autori su saopštili da nije bilo promena kod 12 pacijenata i kliničkog napretka kod dva pacijenta tokom perioda praćenja od 8 do 151 nedelje. Anaplastični tumor je progredirao. Prema tome, zaključak koji se može izvesti iz ove ograničene grupe pacijenata je taj da benigni meningeomi mogu reagovati na hidroksiureu, dok anaplastični meningeomi, ne [380].

U nešto novijoj studiji Loven-a i saradnika iz 2004. godine, objavljeni su rezultati kod 12 pacijenata sa meningeomima od kojih su 8 bili benigni a 4 atipična, tretiranih sa hidroksiureom. Oni nisu našli nikakav dokaz da ovaj agens ima efekta u tretmanu meningeoma [388]. Slično njima i Newton i saradnici su 2000. godine, saopštili da nema koristi od primene hidroksiuree [381]. Do sada, nijedan od ovih hemioterapijskih agensa nije pokazao ubedljiv i značajan efekat u tretmanu atipičnih i anaplastičnih meningeoma.

Sadašnji, novi, aktuelni lekovi koji utiču na faktore rasta meningeoma i drugih tumora proizvedeni su i testirani su. PDGF podjedinice i njihovi receptori; posebno



PDGF-A, PDGF-B i PDGF- $\beta$ -receptor su izraženi kod meningeoma [389]. PDGF-BB i aktivirani PDGF- $\beta$ -receptor su posebno izraženi kod meningeoma. Čak šta više, Yang i Xu su saopštili 2001. godine značajno veće prisustvo PDGF-BB i PDGF- $\beta$ -receptora kod atipičnih i anaplastičnih formi nego kod benignih formi meningeoma [390]. Mada povećanje interakcije između ova dva molekula može dovesti do pojave malignog meningeoma te stoga anti-PDGF jedinjenje može biti testirano u tretmanu ovih tumora. Trenutno je u Fazi I protokola testiranje Gleevac (STI751), PDGF antagonist u North American Brain Tumor Consortium.

VEGF i njegovi receptori su takođe prisutni kod meningeoma gde imaju ulogu u angiogenezi [391]. VEGF ekspresija se povećava 10 puta kod anaplastičnih i 2 puta kod atipičnih formi meningeoma u poređenju sa benignim [392].

Peritumoralni edem kao i mikrovaskularna gustina je u korelaciji sa ekspresijom VEGF. I PDGF i EGF pojačavaju VEGF ekspresiju [391]. Stoga, anti-VEGF, anti-EGF ili anti-PDGF jedinjenja mogu biti od pomoći u kontrolisanju tumorske proliferacije. Više inhibitora angiogeneze koji inhibišu VEGF ili receptore za VEGF su dostupni: ZD6474 (AstraZeneca, Wilmington, DE), PTK787 (Novartis, Pharmaceuticals, East Hanover, NJ), AEE788 (Novartis), Avastin (Genentech, South San Francisco, CA) i IMC-1C11 (ImClone). Svi ovi preparati su trenutno u fazi ispitivanja. Dva antagonista EGF receptora, Tarceva (OSI774) i Erlotinib (ZD1839) se ispituju na North American Brain Tumor Consortium u fazi 1 protokola [139]. Nakon što bude postignuta sigurnost, i anti-PDGF i anti-EGF jedinjenja se mogu koristiti u fazi II protokola kod pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima koji su rezistentni na ostale vidove terapije.

Modalitet tretmana prihvatljiv i primenjiv za pacijente sa agresivnim meningeomima nastaviće da se širi kako se razumevanje biologije ovih tumora bude povećavalo. Iako hirurška resekcija ostaje i dalje kao najvažniji korak u lečenju pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim formama meningeoma, napredak u ishodu lečenja zavisice i od multidisciplinarnog adjuvantnog tretmana i pristupa. Primena novih, netradicionalnih hemioterapijskih agenasa donosi novu nadu o mogućoj ulozi hemioterapije u lečenju pacijenata sa agresivnim meningeomima. To uključuje  $\alpha$  interferon, imatinib, thalidomid, erlotinib, bevacizumab i sunitinib [183].

### **1.16.3 ANTIANGIOGENEZNA TERAPIJA**

Neki meningeomi se karakterišu sa izraženom angiogenezom. Postoje ekstenzivni in vitro dokazi da je interferon (IFN) aktivan protiv proliferacije ćelija meningeoma [393, 394]. Antitumorski efekat IFN je demonstriran primenom uglavnom preko inhibicije angiogeneze. Efekti IFN na progresiju i metabolizam recidivantnih, inoperabilnih meningeoma je dokumentovan u pojedinačnim skućajevima isto kao i u studijama sa malim brojem pacijenata.

Kaba i saradnici u svom radu iz 1997. godine objavili da su postigli stabilizaciju bolesti kod 5 od 6 lećenih pacijenata [372] dok su Muhr i saradnici 2001. godine objavili stabilizaciju bolesti kod 9 od 12 pacijenata, od kojih su dva pacijenta lećena duće od 8 godina. Takoće, oni su objavili da se odgovor na IFN može biti pokazan već nakon 7 dana od početka tretmana ili sa promenom doze isto kao i smanjenjem vezivanja C-11 metionina od strane meningeoma vićenih na PET skenu [393]. IFN u kombinaciji sa 5-fluorouracilom, u in vitro uslovima, pokazuje obećavajući efekat u kulturama ćelija meningeoma [392, 395, 396]. Neželjeni efekti dejstva IFN koji su zapaćeni kod pacijenata sa meningeomima, u prethodno navedenim serijama, bili su groznica, gripu nalik simptomi, leukopenija, psihićka izmenjenost, umor i koji su bili podnošljivi za duće vreme trajanja tretmana.

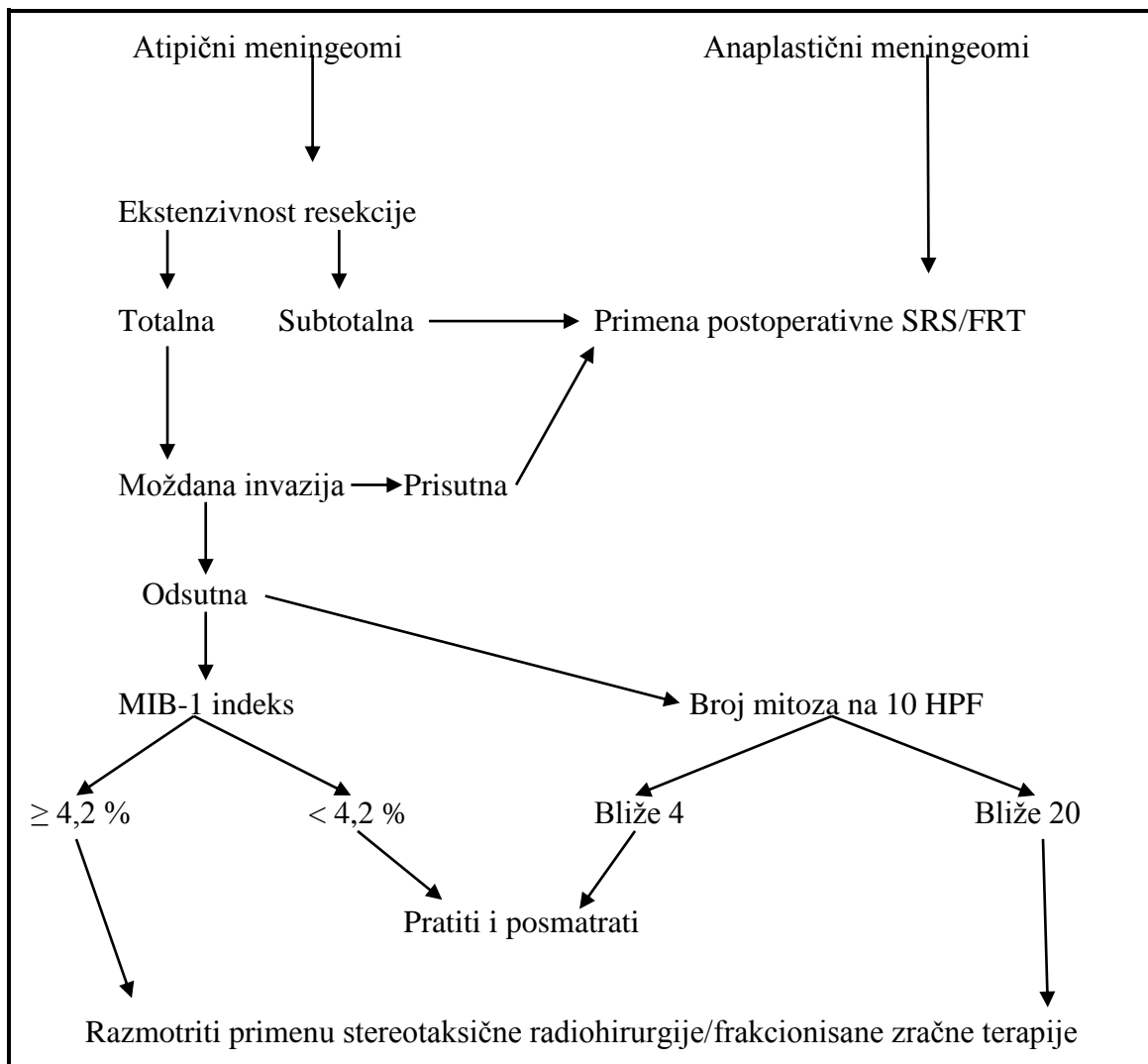
### **1.17 PREDLOĆENI ALGORITAM LEĆENJA ZA ATIPIĆNE I ANAPLASTIĆNE MENINGEOME**

Iako su anaplastićni menineomi više jasni za rećavanje, veoma je teško dizajnirati algoritam tretmana za atipićne meningeome, zato što stvarno predstavljaju širok spektar bolesti. Modha i saradnici predlaću da lećenje ovih tumora može biti bazirano na kriterijumima patoloćke klasifikacije Klinike Mayo i odgovarajućoj prognozi i prognostićkim faktorima odrećenih u radovima Perry-ja i saradnika iz 1997. godine i 1999. godine (Tabela 1.11) [108, 201].

Svi pacijenti operisani od anaplastićnih meningeoma trebalo bi da budu tretirani sa frakcionisanom zraćnom terapijom ubrzo nakon obavljene hirurćke resekcije. Ukoliko su prisutne fokalne, nodularne, rezidualne lezije treba razmotriti tretman

stereotaksičnom radiohirurgijom. Ukoliko dođe do pojave recidiva tumora, hirurška resekcija je u ponudi kao opcija, ukoliko je ista moguća. Dalja stereotaksična radiohirurgija ostaje u ponudi kao opcija, takođe.

Tabela 1.11: Algoritam tretmana za lečenje atipičnih i anaplastičnih meningeoma.  
(Preuzeto iz: Modha A, Gutin PH: Diagnosis et treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. Neurosurgery 2005; 57 (3): 538-550) [139].



Pacijenti sa subtotalno resekovanim atipičnim meningeomima takođe treba da budu podvrgnuti ranoj adjuvantnoj frakcionisanoj zračnoj terapiji. Bilo koja fokalna, nodularna, rezidualna lezija takođe može zahtevati i može biti razmatrana u smislu

primene sterotaksične radiohirurgije. Ukoliko je atipični meningeom u potpunosti odstranjen ali su nađeni elementi moždane invazije, postoperativna frakcionisana zračna terapija se primenjuje zato što oko 60% tumora sa moždanom invazijom recidiviraju u toku 5 godina sa približnom stopom smrtnosti od oko 25% [139].

Kada nije verifikovano postojanje elemenata moždane invazije kod atipičnih meningeoma koji su hirurški u potpunosti odstranjeni, ostali faktori kao što su broj mitoze, MIB-1 indeks se uzimaju u obzir za procenu. Sa najmanje 4 mitoze/10 PVU, približno polovina pacijenata koji su podvrgnuti totalnoj hirurškoj resekciji tumora dobije recidiv unutar 5 godina. Čini se potpuno razumnim da te pacijente treba pomno pratiti bez sprovedene zračne terapije ukoliko je hirurg zaista siguran da je načinio kompletnu resekciju. Ukoliko postoji mnogo više od 4 mitoze/10 PVU takav atipični meningeom može da se ponaša mnogo agresivnije i daljnji tretman se zasniva na proceni. Svakako, stopa recidiviranja za atipične meningeome sa mogućih 10, 15 ili 19 mitoze/10 PVU može biti veća od 50% za 5 godina i stoga je primena frakcionisane zračne terapije nakon hirurške resekcije apsolutno prihvatljiva. Dešava se da patolozi ne saopšte broj mitoze/10 PVU, stoga se vrednost MIB-1 indeksa uzima u obzir i koristi za određivanje načina lečenja. Ukoliko je on najmanje 4,2% potrebno je razmotriti primenu postoperativne zračne terapije.

To ostavlja "sivu" zonu za tumore koji nemaju dovoljno elemenata u kriterijumima za atipične meningeome, oni sa "blagom" histologijom i vrednostima MIB-1 indeks  $\geq 4,2$ , ili sa nekom od histoloških karakteristika atipije i na primer 2 mitoze/10 PVU. Ukoliko su takvi tumori totalno resekovani, čini se potpuno razumljivim da takve pacijente treba pomno pratiti i kontrolisati a da se primena zračne terapije ostavi kada dođe do pojave recidiva tumora.

Za moždano invazivne tumore koji nemaju drugih karakteristika atipije i pokazuju patološke karakteristike prisustva hronične glioze (benigni invazivni meningeomi), daljnji tretman može biti baziran na vrednostima MIB-1 indeksa nakon subtotalne resekcije. Ukoliko je on najmanje 4,2%, postoperativna frakcionisana zračna terapija je u ponudi. Ukoliko je tumor totalno ekscidiran, observacija i praćenje je poželjno i preporučljivo. Ukoliko meningeomi na bilo koji način progrediraju ili recidiviraju i nakon ovih tretmana potrebno ih je operisati ponovo i ekscidirati ukoliko je to moguće. Postoperativna, stereotaksična radiohirurgija može biti upotrebljena u

tretmanu bilo koje fokalne rezidualne lezije. Pacijenti koji nisu prethodno primili frakcionisanu zračnu terapiju mogu takođe biti tretirani tim modalitetom nakon hirurgije. Delotvornost hemioterapije trenutno nije poznata.

## **1.18 KASNE POSLEDICE**

### **1.18.1 DUGOVREMENSKE POSLEDICE**

Kognitivni poremećaji i fokalni neurološki deficit mogu imati velikog uticaja na dugovremensko preživljavanje kod pacijenata sa moždanim tumorima u zavisnosti od histološkog nalaza i gradusa samog tumora. Gubitak memorije, apatija, problemi sa koncentracijom i promena ličnosti mogu imati ozbiljan efekat i uticaj čak i kod onih pacijenata koji su dostigli vrednost Karnofsky indeksa od 100. Hirurško lečenje tumora u tzv. nemim zonama mozga može dovesti do pojave kognitivnih poremećaja. Manje su jasni efekti radioterapije na kognitivne funkcije. Poznato je da radioterapija uzrokuje rani somnolentni sindrom ali takođe, može uzrokovati i kasne posledice, posebno odloženu leukoencefalopatiju sa kognitivnom disfunkcijom i radionekrozom [397, 398]. Kod pojedinih pacijenata teško je objasniti direktan efekat tumora na kognitivne funkcije kao kasnog efekta lečenja. Jedino je kod pacijenata koji su bili tretirani sa dozama većim od 2 Gy zabeležena pojava kognitivnih disfunkcija. Jedina druga povezanost sa kognitivnim ispadima je bio tretman sa antiepileptičnim lekovima. Ranije studije su sugerisale da primena zračne terapije na ceo mozak može biti povezana sa većim kognitivnim oštećenjem nego što je slučaj kod primene zračne terapije na samo ležište tumora. Danas je uobičajena praksa da se zračna terapija nakon operacije meningoma, ukoliko je potrebna, primenjuje samo na polje ležišta tumora [399]. Zračna terapija, takođe, može da ošteti kranijane nerve ili da izazove endokrine poremećaje čak i kod tumora koji su udaljeni od hipotalamusno-hipofiznog regiona [400].

Pojava kriza svesti može imati velikog uticaja na kvalitet života čak i kod pacijenata sa dobro kontrolisanim tumorima. Noviji antiepileptički lekovi mogu imati manje neželjene efekte što treba uzeti u razmatranje posebno kod pacijenata koji uzimaju više lekova. Hemioterapija može indukovati pojavu kasnih posledica kao što

su: limfomi, leukemija, pojava solidnih tumora, fibroza pluća, neplodnost, poremećaj rada bubrega i neurotoksičnost.

Za ocenu krajnjeg ishoda lečenja pacijenata odnosno za procenu neurološkog nalaza na otpustu korišćen je modifikovan Glasgow Outcome Score (GOS) koji ima 7 kategorija ishoda i koji bolje procenjuje neurološki deficit i poremećaj kognitivnih funkcija u odnosu na standardnu Glasgow Outcome Scale (Tabela 1.12).

**Tabela 1.12: Modifikovan Glasgow outcome score (GOS).**

Modifikovan Glasgow outcome score (GOS)	
Karakteristike bolesnika	Skor
Potpuni oporavak Bolesnik se vraća prethodnom zanimanju i nastavlja sa normalnim životom.	7
Laka onesposobljenost Bolesnik nije sposoban da se vrati prethodnom zanimanju ali obavlja svakodnevne aktivnosti bez tuđe pomoći, mogući su manji neurološki deficit i psihološki poremećaji.	6
Umerena onesposobljenost bez zavistnosti od tuđe pomoći Bolesnik je nezavistan od tuđe pomoći sa manjim neurološkim deficitom.	5
Umerena onesposobljenost uz zavistnost od tuđe pomoći Bolesnik nije sposoban da obavlja svakodnevne aktivnosti bez tuđe pomoći ali uglavnom zbog kognitivnih oštećenja.	4
Teška onesposobljenost Bolesnik je svestan, ali u potpunosti zavistan od tuđe pomoći i nege za svakodnevne aktivnosti uz težak neurološki deficit.	3
Vegetativno stanje Perzistentno vegetativno stanje.	2
Smrtni ishod	1

## 2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteze na osnovu kojih je preduzeto istraživanje bile su sledeće:

1. Atipični i anaplastični meningeomi su sa kliničkog i patološkog stanovišta dva različita entiteta sa različitom prognozom.
2. Ove dve forme biološki agresivnih meningeoma zahtevaju različite terapijske protokole u zavisnosti od opsega izvedene hirurške intervencije i od patoloških indikatora njihove biološke agresivnosti.

Na osnovu dosadašnjih saznanja i iznetih hipoteza formulisana su dva glavna cilja ovog istraživanja:

1. Da se istraže faktori koji utiču na tok bolesti i ishod lečenja kod atipičnih i anaplastičnih meningeoma:
  - a) Karakteristike vezane za bolesnika (pol, godine starosti, prisustvo drugih bolesti, neurološki nalaz pre i posle operacije).
  - b) Karakteristike vezane za tumor (lokalizacija odnosno mesto insercije na duri, veličina, infiltracija dure i susednih koštanih struktra i moždanog parenhima, histopatološke karakteristike primarnog tumora i recidiva).
  - c) Karakteristike vezane za hiruršku intervenciju: radikalnost (stepen radikalnosti uklanjanja samog tumora, obim ekscizije infiltrisane dure ili samo koagulacija mesta pripoja odnosno insercije tumora, resekcija tumorom zahvaćenih koštanih struktura) i komplikacije tokom hirurške intervencije kao i u postoperativnom toku.
  - d) Primena radioterapije nakon operacije.
  - e) Vreme proteklo od operacije primarnog tumora do pojave asimptomatskog odnosno simptomatskog recidiva.
  - f) Dugovremenska prognoza bolesti.
2. Da se sintezom dobijenih rezultata i na osnovu procene efektivnosti primenjenih terapijskih postupaka i procedura, definiše optimalni terapijski protokol u lečenju atipičnih i anaplastičnih meningeoma.

### 3 MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

Istraživanje je bilo retrospektivnog a delimično i prospektivnog karaktera u koje su bili uključeni bolesnici sa atipičnim i anaplastičnim intrakranijalnim meningeomima koji su bili podvrgnuti hirurškom lečenju na Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu u periodu od 01. januara 1995. godine do 31. decembra 2006 godine. U ovom periodu operisano je 190 bolesnika sa primarno atipičnim i anaplastičnim meningeomima. Bolesnici su razvrstani u dve grupe:

1. Grupa bolesnika sa atipičnim meningeomima
2. Grupa bolesnika sa anaplastičnim meningeomima.

Kriterijumi za histopatološku dijagnostiku meningeoma u opšte, a naročito atipičnih i anaplastičnih formi, često su se menjali tokom prethodnih decenija. Pojedini od ovih kriterijuma su i u najnovijim klasifikacijama podložni subjektivnoj proceni patologa. Budući da su kriterijumi za histopatološko gradiranje meningeoma Klinike Mayo iz 1999. godine pokazali kao mnogo objektivniji od drugih prethodnih klasifikacionih sistema, oni su skoro u celini uključeni u revidiranu klasifikaciju tumora SZO iz 2000. godine i iz 2007. godine. U ovom radu, u uvodnom delu i u rezultatima rada, korišćeni su originalni snimci histopatoloških preparata kao i snimci CT, MR i DSA operisanih bolesnika iz analizirane grupe.

U cilju statističke obrade podataka formiran je upitnik, sa svim relevantnim podacima vezanim za pacijente i sam tumor, koji su navedeni u ciljevima istraživanja. Podaci dobijeni kroz upitnik iz medicinske dokumentacije (istorije bolesti i kontrolni ambulantni pregledi) su potom iskorišćeni za formiranje kompjuterske baze podataka u programu SPSS v.17.0 uz dodatno korišćenje Windows Office 2007 Pro paketa.

Određene su i analizirane sledeće varijable: pol, godine starosti, dužina trajanja tegoba, prethodne odnosno prateće bolesti, dominantni znaci bolesti, dijagnostičke procedure, lokalizacija odnosno mesto insercije tumora, obim resekcije tumora, obim resekcije mesta pripoja tumora kao i plastika defekta istog, obim resekcije tumorom zahvaćene kosti kao i plastika defekta istog, intraoperativne komplikacije, ograničenost tumora prema moždanom tkivu odnosno stepen očuvanosti arahnoidne, histološki tip tumora, prisustvo opštih i neurohirurških komplikacija u postoperativnom toku, ishod lečenja i neurološki nalaz na otpustu, nakon primarne operacije, prema modifikovanoj



Glasgow Outcome Scale (GOS), primenjena zračna terapija nakon primarne operacije, neurološki deficit nakon perioda praćenja, ukupna dužina perioda praćenja, operacija recidiva kao i broj operacija recidiva, obim resekcije tumora i tvrde moždane opne kod operacije recidiva, plastika defekta dure kod operacije recidiva, obim resekcije tumorom zahvaćene kosti kod operacije recidiva, ishod i neurološki nalaz na otpustu nakon operacije recidiva po modifikovanoj GOS, primenjena zračna terapija nakon operacije recidiva, vreme proteklo od primarne operacije do pojave asimptomatskog odnosno simptomatskog recidiva, dužina perioda praćenja nakon operacije recidiva kao i uzrok smrti kod bolesnika koji su umrli tokom perioda praćenja.

### 3.1 STATISTIČKA METODOLOGIJA

Dobijeni podaci su obrađeni i prikazani tabelarno i grafički uz propratnu diskusiju istih a u zavisnosti od prirode posmatranih varijabli.

Za deskripciju numeričkih obeležja u ovom radu korišćene su mere centralne tendencije odnosno metode klasične opisne statistike i to: aritmetička sredina i medijana od srednjih vrednosti a od mera varijabiliteta korišćene su standardna devijacija, koeficijent varijacije i standardna greška, kao i minimalna i maksimalna vrednost. Relativni brojevi su korišćeni u svim tabelama.

Distribucija numeričkih varijabli u ovom radu proverena je Kolmogorov-Smirnov testom a testirana je normalna raspodela. Kod varijabli koje su zadovoljile ovaj kriterijum, odnosno koje su imale normalnu raspodelu, u njihovoj daljoj analizi su korišćene parametarske metode.

U analizi rezultata, u zavisnosti od prirode samih varijabli, korišćeni su Pearson-ov  $\chi^2$  test i to u obliku testova slaganja i tablica kontigencije za poređenje razlike između učestalosti kod neparametarskih obeležja i to za jedno odnosno dva obeležja. Kod numeričkih ograničenja tablice dva puta dva primenjen je Fisher-ov test tačne verovatnoće. U tablicama kontigencije većim od dva puta dva korišćena je ANOVA (analiza varijanse) za proporcije (F količnik).

Za poređenje prosečnih vrednosti parametarskih obeležja korišćen je Student-ov t test za dve grupe podataka. Kao neparametarske dopune kod nezavisnih uzoraka primenjen je Mann Whitney-ev U test sume rangova a kod zavisnih uzoraka Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova.

Kod analize povezanosti karakteristika upotrebljene su metode jednostruke parametarske korelacije i regresije, kao i neparametarska korelacija, naravno, u zavisnosti od raspodele podataka.

U identifikaciji prediktora rezultujućih obeležja primenjena je logistička regresija za binomne i multiple ishode. Analiza vremena preživljavanja kod bolesnika koji su obuhvaćeni i analizirani u ovom radu urađena je po Kaplan-Meier metodi i Log rank testom a otkrivanje prediktora ishoda lečenja korišćena je Cox-ova proporcionalno hazardna regresiona metoda kao i metod logističke regresije sa Wald-ovim koeficijentom.

U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti je bio 0,05.

Za pravljenje baze i obradu podataka korišćen je program Institut, Katedre za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta u Beogradu.

## 4 REZULTATI RADA

### 4.1 DEMOGRAFSKA ANALIZA

Ovim radom obuhvaćeni su pacijenti koji su operisani u Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu u periodu od 1. januara 1995. godine do 31. decembra 2006. godine od atipičnih, gradus II i anaplastičnih (malignih), gradus III meningeoma. U ovom periodu operisano je ukupno 190 pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima, od kojih su 98 bili muškarci a 92 žene (odnos 1,06:1 u korist muškaraca). Od tog broja, u ovom radu, analizirano je 90 pacijenata, čija je dokumentacija bila kompletno dostupna. Tokom tog perioda u Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu operisano je i 2356 pacijenata sa meningeomima gradus I od kojih su 1532 bile žene a 824 muškarci (odnos 1,86:1 u korist žena). Od ukupnog broja operisanih meningeoma svih gradusa, atipični i anaplastični meningeomi su činili 7,46% (6,36% atipični i 1,10% anaplastični).

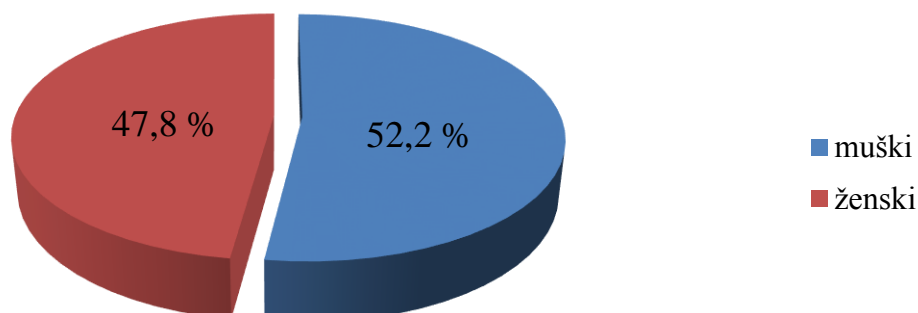
U grupi analiziranih pacijenata koji su operisani od atipičnih i anaplastičnih meningeoma, u distribuciji po polu, uočava se skoro jednaka zastupljenost pacijenata muškog (47) i ženskog pola (43) (Tabela 4.1) što je prikazano i na Grafikonu 1. Prosečna starost svih ispitivanih pacijenata iznosila je nešto više od 56 godina ( $56,32 \pm 11,493$ ). Najmlađi pacijent je imao 17 godina dok je najstariji operisani pacijent imao 75 godina. Prosečna starost pacijenata muškog pola bila je oko 58 godina ( $57,53 \pm 9,461$ ). Najmlađi muški pacijent imao je 22 godine, a najstariji 75 godina. Prosečna starost kod pacijenata ženskog pola iznosila je 55 godina ( $55,00 \pm 13,358$ ). Najmlađa bolesnica je imala 17 godina dok je najstarija imala 72 godine.

**Tabela 4.1: Distribucija pacijenata po polu.**

Distribucija po polu	Broj	Procenat (%)
Muški	47	52,2
Ženski	43	47,8
Ukupno	90	100,0

**Grafikon 4.1: Distribucija pacijenata po polu.**

### Distribucija pacijenata po polu



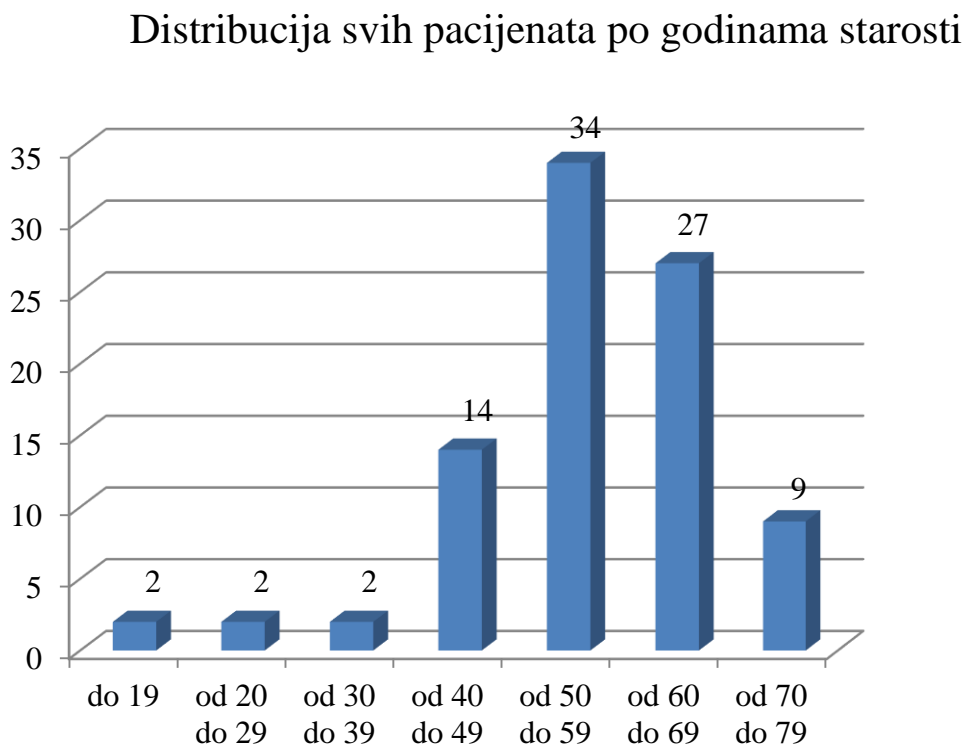
Svi pacijenti koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem bili su podeljeni u sledeće starosne grupe: do 19 godina starosti, od 20 do 29 godina, od 30 do 39 godina, od 40 do 49 godina, od 50 do 59 godina, od 60 do 69 godina i od 70 do 79 godina starosti (Tabela 4.2 i Grafikon 4.2).

**Tabela 4.2: Distribucija svih pacijenata po starosnim grupama.**

Distribucija po godinama	Broj	Procenat (%)
do 19	2	2,2
od 20 do 29	2	2,2
od 30 do 39	2	2,2
od 40 do 49	14	15,6
od 50 do 59	34	37,8
od 60 do 69	27	30,0
od 70 do 79	9	10,0
Ukupno	90	100,0

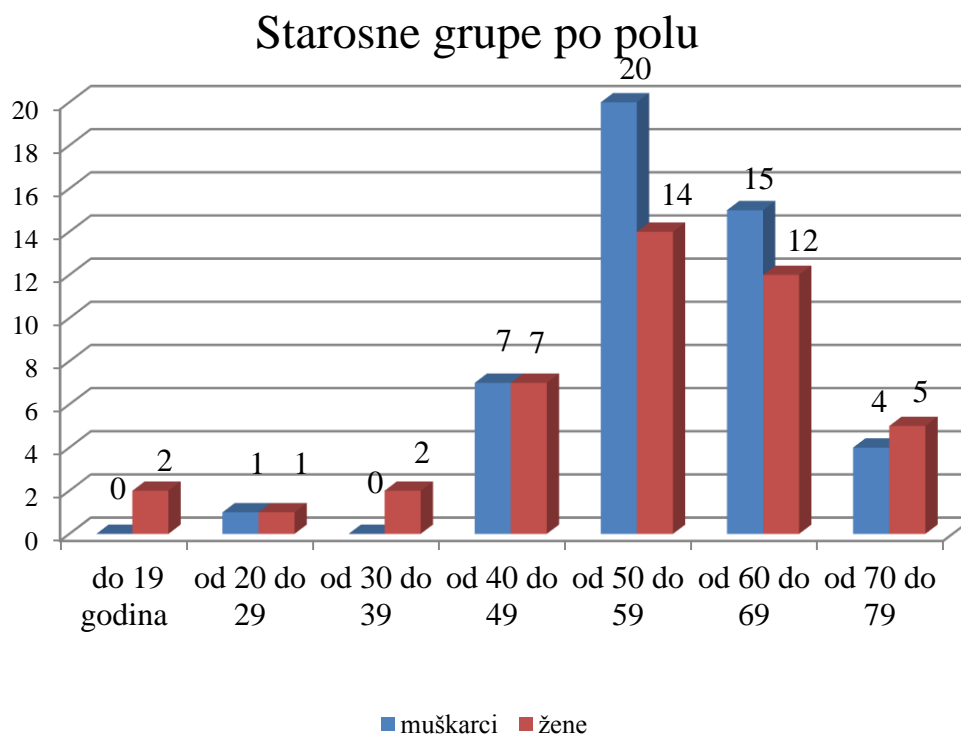
Iz Tabele 4.2 se vidi postepeni porast broja pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima od mlađih ka starijim uzrasnim grupama i naglo opadanje učestalosti u grupi pacijenata starijih od 70 godina. Takođe, iz tabele se vidi da je najveći broj pacijenata, njih 34 (37,8%) bilo u starosnoj grupi od 50 do 59 godina i u starosnoj grupi od 60 do 69 godina, njih 27 (30%) što je prikazano i na Grafikonu 4.2. Iz ovoga se može zaključiti da je 2/3 pacijenata bilo između 50 i 69 godina starosti odnosno u šestoj i sedmoj deceniji života.

**Grafikon 4.2: Distribucija pacijenata oba pola po godinama starosti.**



Ista podela dodatno je načinjena i prema polu pacijenata gde je uočeno da je, u ovoj analiziranoj grupi, najveći broj pacijenata muškog pola, njih 20 (42,6%) bilo u grupi od 50 do 59 godina starosti i u grupi od 60 do 69 godina njih 15 (31,9%) dok je najveći broj žena njih 14 (32,6%) bilo u grupi od 50 do 59 godina starosti i 12 (27,9%) u grupi od 60 do 69 godina starosti (Grafikon 4.3).

**Grafikon 4.3: Distribucija starosnih grupa bolesnika po polu.**



## 4.2 KLINIČKA SLIKA

U Tabeli 4.3 prikazana je distribucija pacijenata u odnosu na neurološki nalaz na prijemu.

**Tabela 4.3: Distribucija pacijenata u odnosu na neurološki nalaz na prijemu.**

Neurološki nalaz na prijemu	Broj	Procenat (%)
Bez neurološkog deficita	25	27.8
Lak neurološki deficit	34	37.8
Umeren neurološki deficit	22	24.4
Težak neurološki deficit	9	10.0
Ukupno	90	100.0

Uočava se da je najveći broj pacijenata imao lak neurološki deficit, 38% (34) dok kod skoro 28% slučajeva (25) nije konstatovan neurološki deficit na prijemu. Umeren neurološki deficit zabeležen je kod nešto više od 24% slučajeva (22) a kod 10% pacijenata (9) je registrovan težak neurološki deficit.

Za ocenu krajnjeg ishoda lečenja pacijenata odnosno za procenu neurološkog nalaza na otpustu korišćen je modifikovan Glasgow Outcome Score (GOS) koji ima 6 odnosno 7 kategorija ishoda i koji bolje procenjuje neurološki deficit i poremećaj kognitivnih funkcija (Tabela 4.4).

**Tabela 4.4: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije.**

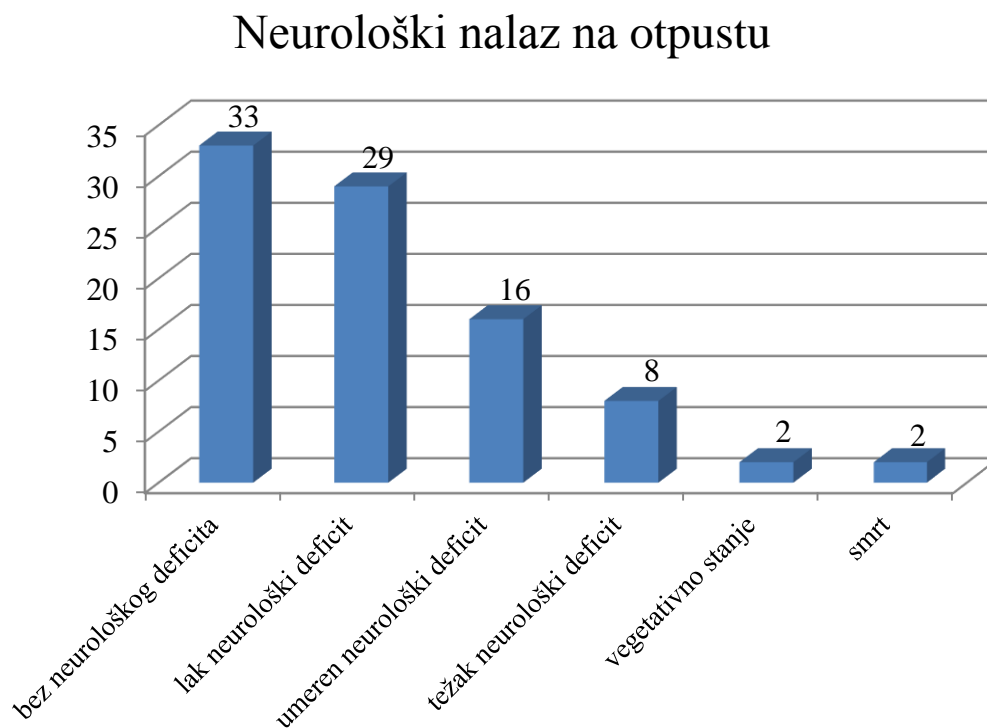
Neurološki nalaz na otpustu	Broj	Procenat (%)
Bez neurološkog deficita	33	36,7
Lak neurološki deficit	29	32,2
Umeren neurološki deficit	16	17,8
Težak neurološki deficit	8	8,9
Vegetativno stanje	2	2,2
Smrtni ishod	2	2,2
Ukupno	90	100,0

U ovoj seriji operisanih pacijenata njih 33 (36,7%) je bilo bez neurološkog deficita na otpustu, dok je kod 29 pacijenata (32,2%) zabeležen lak neurološki deficit. Sa umerenim neurološkim deficitom otpušteno je 16 bolesnika (17,8%), a težak neurološki deficit na otpustu je imalo 8 pacijenata (8,9%). Vegetativno stanje i smrtni ishod zabeleženi su kod po 2 pacijenta (po 2,2%) (Tabela 4.4 i Grafikon 4.4).

Izvršeno je i poređenje neurološkog nalaza na prijemu i na otpustu. Za potrebe analize izvršeno je bodovanje neurološkog nalaza na prijemu i otpustu, pri čemu je smrtni ishod i vegetativno stanje nosilo 0 bodova, težak neurološki deficit 1 bod, umeren neurološki deficit 2 boda, lak neurološki deficit 3 boda a bez neurološkog deficita 4 boda. Statistička analiza je pokazala da nema značajne razlike u prosečnom skor u neurološkog nalaza na otpustu u odnosu na nalaz na prijemu. Prosečan skor na

prijemu je iznosio 2,83 boda, dok je na otpustu iznosio 2,88 bodova ( $z=0,496$ ;  $p=0,620$ ;  $p>0,05$ ).

**Grafikon 4.4: Distribucija pacijenata u odnosu na neurološki nalaz na otpustu.**



Ispitivana je značajnost između različitih starosnih grupa bolesnika u odnosu na krajnji ishod operativnog lečenja (neurološki nalaz na otpustu nakon prve operacije, odnosno modifikovani GOS) (Tabela 4.5). Tom prilikom nije uočena statistički značajna razlika u ishodu lečenja, i može se reći da na ishod operativnog lečenja nisu uticale godine starosti bolesnika ( $F=2,255$ ;  $p=0,928$ ;  $p>0,05$ ).



**Tabela 4.5: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na godine starosti pacijenata.**

Godine starosti	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
Do 19	2	0	0	0	0	0	2
20 do 29	1	1	0	0	0	0	2
30 do 39	1	1	0	0	0	0	2
40 do 49	4	6	2	1	1	0	14
50 do 59	15	12	5	2	0	0	34
60 do 69	8	7	6	3	1	2	27
70 do 79	2	2	3	2	0	0	9
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

U Tabeli 4.6 prikazani su glavni simptomi bolesti u analiziranoj grupi pacijenata. Kod skoro 60% pacijenata fokalni simptomi (motorni ispadi i slabosti kranijalnih nerava i ekstremiteta i epileptički napadi) su bili vodeći odnosno glavni znak bolesti dok su znaci povišenog intrakranijumskog pritiska (glavobolja, mučnina, povraćanje, poremećaj stanja svesti) zabeleženi kao vodeći simptom kod nešto više od 40% operisanih bolesnika.

**Tabela 4.6: Glavni simptomi bolesti.**

Simptomi bolesti	Broj	Procenat (%)
Fokalni simptomi	53	58,9
Znaci intrakranijumske hipertenzije	37	41,1
Ukupno	90	100,0

Poredeći glavne simptome bolesti sa neurološkim nalazom na otpustu nije zabeležena statistički značajna razlika odnosno nije pokazano da postoji povezanost između simptoma osnovne bolesti na prijemu sa ishodom operativnog lečenja ( $F=1,397$ ;  $p=0,569$ ;  $p>0,05$ ) (Tabela 4.7).

**Tabela 4.7: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na glavne simptome bolesti.**

Simptomi bolesti	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
Fokalni simpt.	17	16	11	6	2	1	53
Znaci intrakran. hipertenzije	16	13	5	2	0	1	37
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

U ovoj analiziranoj grupi pacijenata fokalni simptomi su bili zastupljeni u 62,2% slučajeva dok su znaci povišenog intrakranijumskog pritiska bili zastupljeni u 55,5% slučajeva. Zbir je preko 100% obzirom da je 16 bolesnika imalo oba glavna simptoma bolesti. Poređenjem grupe pacijenata sa oba glavna simptoma bolesti, sa grupom pacijenata koji su imali samo jedan glavni simptom bolesti (fokalni simptomi ili znaci povišenog intrakranijumskog pritiska) u odnosu na ishod lečenja nije pokazano postojanje statistički značajne razlike ( $F=1,945$ ;  $p=0,604$ ;  $p>0,05$ ) (Tabela 4.8).

**Tabela 4.8: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na prisustvo oba ili jednog glavnog simptoma bolesti.**

Oba simpt.	Neurološki nalaz na otpustu						Ukup.
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
Da	8	3	4	1	0	0	16
Ne	25	26	12	7	2	2	74
Ukup.	33	29	16	8	2	2	90

U Tabeli 4.9 prikazana je učestalost prisustva pojedinačnih dominantnih znakova bolesti. Oni su obuhvatali pojavu epileptičnih napada (parcijalni, sekundarno generalizovani i generalizovani), motornih ispada (različiti ispadi kranijalnih nerava i slabost gornjih i donjih ekstremiteta), potom poremećaja stanja svesti (somnia encija, sopor i koma) kao i prisustvo različitih oblika psihoorganskog sindroma.

**Tabela 4.9: Učestalost dominantnih znakova bolesti.**

Dominantni znaci bolesti	Broj	Učestalost (%)
Nema	12	13,3
EPI	22	24,4
Motorni ispadi	41	45,6
Poremećaj stanja svesti	7	7,8
Psihoorganski sindrom	8	8,9
Ukupno	90	100

U ovoj grupi analiziranih pacijenata njih 12 (13,3%) je bilo bez dominantnih znakova bolesti na prijemu dok je jedan znak imao 41 pacijent (45,6%) a kod 37 pacijenata (41,1%) su registrovana dva dominantna znaka bolesti. Ako se posmatraju bolesnici kod kojih je registrovano više od jednog dominantnog znaka bolesti onda je

ukupna zastupljenost dominantnih znakova bolesti u ovoj grupi bila za epilepsiju 27,8%, za motorne ispade 63,3%, za poremećaje stanja svesti 10% dok je za psihoorganski sindrom 27,8%. Zbir iznosi preko 100% zato što su neki bolesnici imali po dva dominantna znaka bolesti.

U Tabeli 4.10 prikazano je poređenje grupa pacijenata bez dominantnih znakova bolesti na prijemu, sa jednim i sa dva dominantna znaka bolesti u odnosu na neurološki nalaz na otpustu. Bolesnici sa registrovanim jednim ili dva dominantna znaka bolesti su značajno češće zabeleženi, u ovoj seriji, nego bolesnici kod kojih nisu zabeleženi dominantni znaci bolesti (odnos 8:1). Statističkom analizom nije pokazana povezanost broja dominantnih znakova bolesti na prijemu i neurološkog nalaza na otpustu zato što kod svih vrsta neurološkog nalaza na otpustu postoji skoro jednaka distribucija učestalosti broja dominantnih znakova bolesti ( $F=1,334$ ;  $p=0,196$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.10: Broj prisutnih dominantnih znakova bolesti na prijemu u odnosu na neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije.**

Broj domin. znakova	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. Stanje	Smrtni ishod	
Nema	7	3	1	0	1	0	12
Jedan	17	11	9	3	1	0	41
Dva	9	15	6	5	0	2	37
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

Dužina trajanja tegoba, pre postavljanja dijagnoze, u ovoj grupi pacijenata, prikazana je u Tabeli 4.11. Iz tabele se vidi da su kod najvećeg broja pacijenata, njih 40 (44,4%) tegobe bile prisutne u trajanju do mesec dana pre prijema, zatim kod 23 pacijenta (25,6%) tegobe su bile izražene do 3 meseca pre sprovedene hirurške intervencije. U grupi pacijenata gde su tegobe trajale od 3 meseca do 6 meseci pre

prijema bio je 21 pacijent (23,3%). Kod svega 6 pacijenata (6,7%) zabeleženo je da su tegobe trajale duže od 6 meseci.

**Tabela 4.11: Dužina trajanja tegoba pre I operacije u mesecima.**

Dužina trajanja tegoba (meseci)	Broj	Procenat (%)
Do mesec dana	40	44,4
Do 3 meseca	23	25,6
Do 6 meseci	21	23,3
Od 6 do 12 meseci	5	5,6
Više od 12 meseci	1	1,1
Ukupno	90	100,0

**Tabela 4.12: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na dužinu trajanja tegoba pre I operacije.**

Dužina trajanja tegoba u mes.	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
Do 1 mesec	14	15	9	2	0	0	40
Do 3 meseca	9	7	2	3	1	1	23
Do 6 meseci	8	6	3	2	1	1	21
Do 12 meseci	2	1	1	1	0	0	5
Više od 12 m.	0	0	1	0	0	0	1
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

U Tabeli 4.12 prikazan je uticaj dužine trajanja tegoba pre operacije na krajnji ishod operativnog lečenja. Nije pokazano postojanje statistički značajne razlike između

različitih dužina trajanja tegoba pre operacije i neurološkog nalaza na otpustu ( $F=2,314$ ;  $p=0,872$ ;  $p>0,05$ ).

U Tabeli 4.13 prikazano je odsustvo odnosno prisustvo pratećih bolesti kod ove grupe bolesnika. Najveći broj pacijenata, u ovoj grupi, njih 41 (45,6%) nije imalo neku pridruženu bolest. Najzastupljenija bolest je bila neka od bolesti kardiovaskularnog sistema (povišeni arterijski pritisak, poremećaj rada srčanog ritma, kardiomiopatija) što je zabeleženo kod 33 pacijenta (36,7%), potom bolesti endokrinog sistema (diabetes mellitus, poremećaj rada štitne i nadbubrežne žlezde) i drugi metabolički poremećaji koji su zabeleženi kod 11 bolesnika (12,2%), dok su bolesti gastrointestinalnog sistema (ulkusna bolest) zabeležene kod samo 3 pacijenta (3,3%). Takođe, u ovoj grupi, kod 7 pacijenata zabeleženo je prisustvo po dve grupe pridruženih bolesti.

**Tabela 4.13: Prisustvo ili odsustvo pratećih bolesti.**

Prateće bolesti	Broj	Procenat (%)
Nema	41	45,6
Kardiovaskularna oboljenja	33	36,7
Endokrinološki poremećaji	11	12,2
Bubrežna insuficijencija	1	1,1
Respiratorni poremećaji	1	1,1
Gastrointestinalni poremećaji	3	3,3
Ukupno	90	100,0

U Tabeli 4.14 prikazan je uticaj prisustva pratećih bolesti na krajnji ishod operativnog lečenja. Nije dokazano postojanje statistički značajne razlike između grupa pacijenata bez i sa prisustvom pratećih bolesti u odnosu na ishod operativnog lečenja jer su sve pridružene bolesti bile relativno jednako zastupljene u svim kategorijama neurološkog nalaza na otpustu ( $F=0,157$ ;  $p=0,603$ ;  $p>0,05$ ). Dominiraju nalazi odsustva ili lakog neurološkog deficita kod 62 bolesnika (68,8%) i u slučaju prisustva i u slučaju odsustva pridruženih bolesti.

**Tabela 4.14: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na prisustvo ili odsustvo pratećih bolesti.**

Pridružene bolesti	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetativno stanje	Smrtni ishod	
Prisutne	16	15	11	4	1	2	49
Odsutne	17	14	5	4	1	0	41
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

### 4.3 DIJAGNOSTIČKE METODE

Radiološke metode koje su primenjene radi postavljanja dijagnoze u našoj analiziranoj grupi prikazane su u Tabeli 4.15.

**Tabela 4.15: Dijagnostičke metode.**

Dijagnostička metoda	Broj	Procenat (%)
CT	78	86,7
MR	7	7,8
CT i MR	5	5,6
Ukupno	90	100,0

Kod najvećeg broja pacijenata dijagnostička procedura koja je sprovedena radi postavljanja dijagnoze bio je CT glave koja je načinjena u 78 pacijenata, dok je kod preostalog broja pacijenata dijagnoza postavljenja uz pomoć MR glave kod 7 pacijenata. Obe dijagnostičke procedure su sprovedene kod 5 pacijenata. Digitalna substrakciona arteriografija krvnih sudova mozga je načinjena kod samo 3 bolesnika.

#### 4.4 KARAKTERISTIKE TUMORA

U Tabeli 4.16 prikazana je distribucija mesta insercije odnosno pripoja tumora na duri. Iz tabele se vidi da je kod 27 pacijenata (30%) mesto insercije tumora bilo na duri konveksiteta (čeoni, temeni, slepoočni i potiljačni), kod 31 bolesnika (34,4%) pripoj je bio na velikomoždanom falksu, zatim na parasagitalnoj duri kod 14 pacijenata (15,6%). Pripoj tumora na slepoočnoj bazi zabeležen je kod 12 bolesnika (13,3%) i samo kod 2 pacijenta (2,2%) mesto pripoja tumora bilo je na bazi prednje lobanjske jame. U zadnjoj lobanjskoj jami prisustvo tumora, u ovoj analiziranoj grupi, zabeleženo je kod 4 bolesnika (4,4%) (Grafikon 4.5).

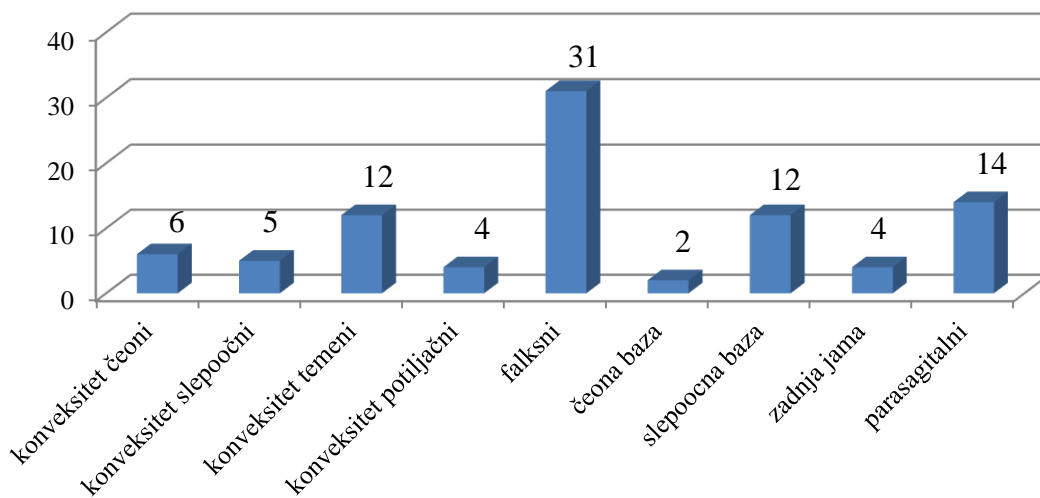
**Tabela 4.16: Distribucija tumora prema mestu pripoja na duri.**

Lokalizacija promene	Broj	Procenat (%)
Konveksitet	27	30,1
Velikomoždani falks	31	34,4
Prednja lobanjska jama	2	2,2
Srednja lobanjska jama	12	13,3
Zadnja lobanjska jama	4	4,4
Parasagitalni	14	15,6
Ukupno	90	100,0



**Grafikon 4.5: Distribucija tumora prema mestu pripoja na duri odnosno lokalizaciji promene.**

### Distribucija tumora prema mestu pripoja na duri odnosno lokalizaciji promene



**Tabela 4.17: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na lokalizaciju promene.**

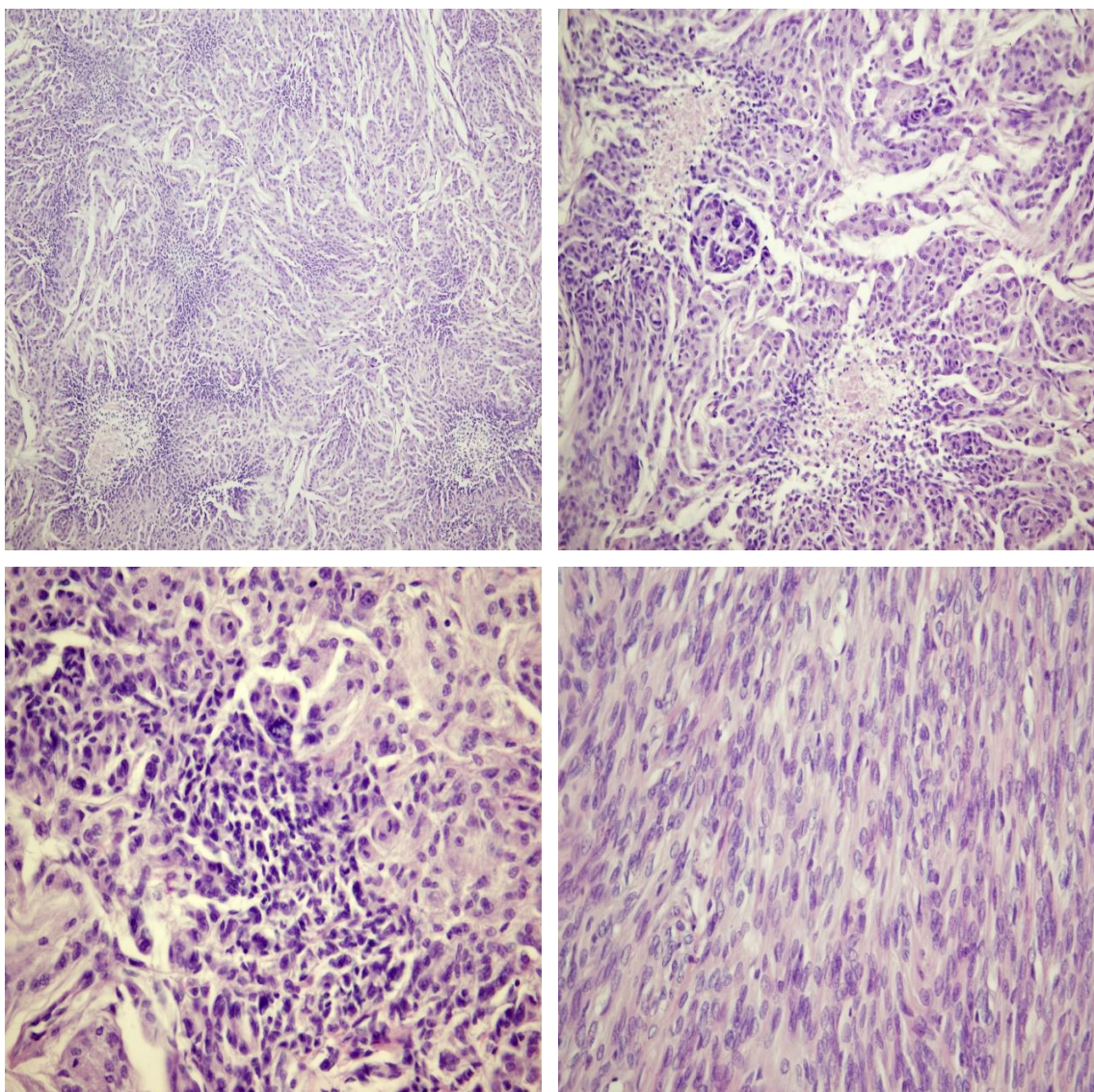
Lokalizacija promene	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
Konveksitet	14	8	3	1	0	1	27
Falks	10	11	7	1	1	1	31
Baza	5	4	3	1	1	0	14
Zadnja jama	2	2	0	0	0	0	4
Parasagitalni	2	4	3	5	0	0	14
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

U Tabeli 4.17 prikazan je uticaj lokalizacije promene na neurološki nalaz na otpustu. U ovoj analizi broj mesta pripoja tumora na tvrdoj moždanoj opni je sveden na manji broj grupa uz poštovanje anatomske lokalizacije u širem smislu. Svi pacijenti koji su imali tumor sa pripojem na nekom delu tvrde moždane opne konveksiteta su smešteni u istu grupu. Isto je urađeno i sa onim pacijentima koji su imali meningeome sa pripojem na čeonj i slepoočnoj lobanjskoj bazi. Statističkom analizom pokazano je da mesto pripoja odnosno lokalizacija operisanih meningeoma višeg gradusa nema uticaja na neurološki nalaz na otpustu ( $F=1,1994$ ;  $p=0,238$ ;  $p>0,05$ ), odnosno da je raspodela neurološkog nalaza i stanja pacijenata na otpustu relativno ravnomerno raspoređena po svim kategorijama mesta pripoja tumora.

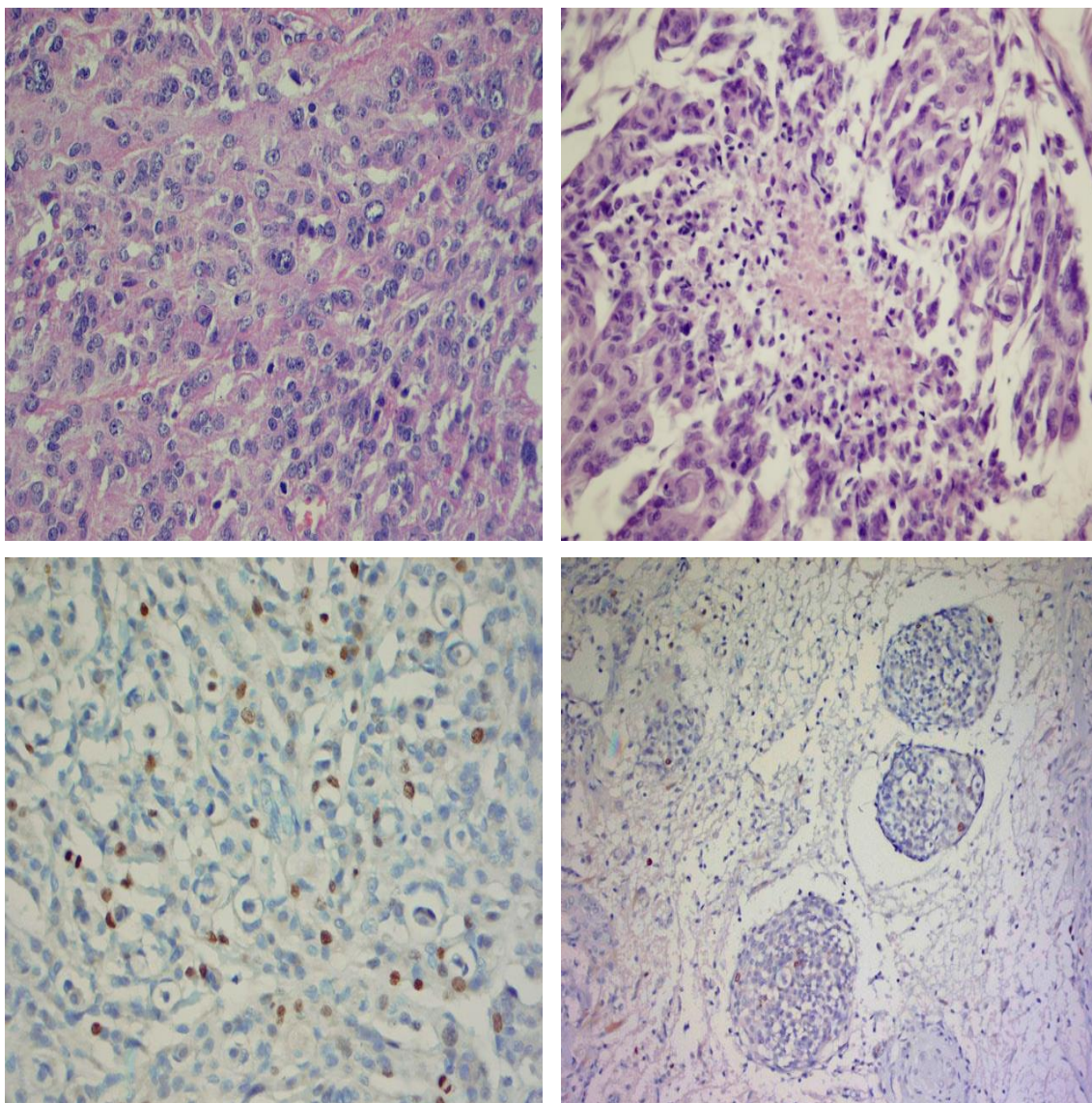
U Tabeli 4.18 prikazana je učestalost histoloških tipova tumora u grupi analiziranih pacijenata. Iz tabele se vidi da je zabeležena veća učestalost prisustva atipičnih meningeoma gradus II (Slika 4.1 i 4.2) po klasifikacionoj šemi SZO iz 2000. godine u čak 85,6% (77 pacijenata), dok je prisustvo meningeoma gradus III (Slika 4.3) registrovano kod 14,4% (13 pacijenata).

**Tabela 4.18: Učestalost histoloških tipova tumora po klasifikaciji SZO iz 2000. godine.**

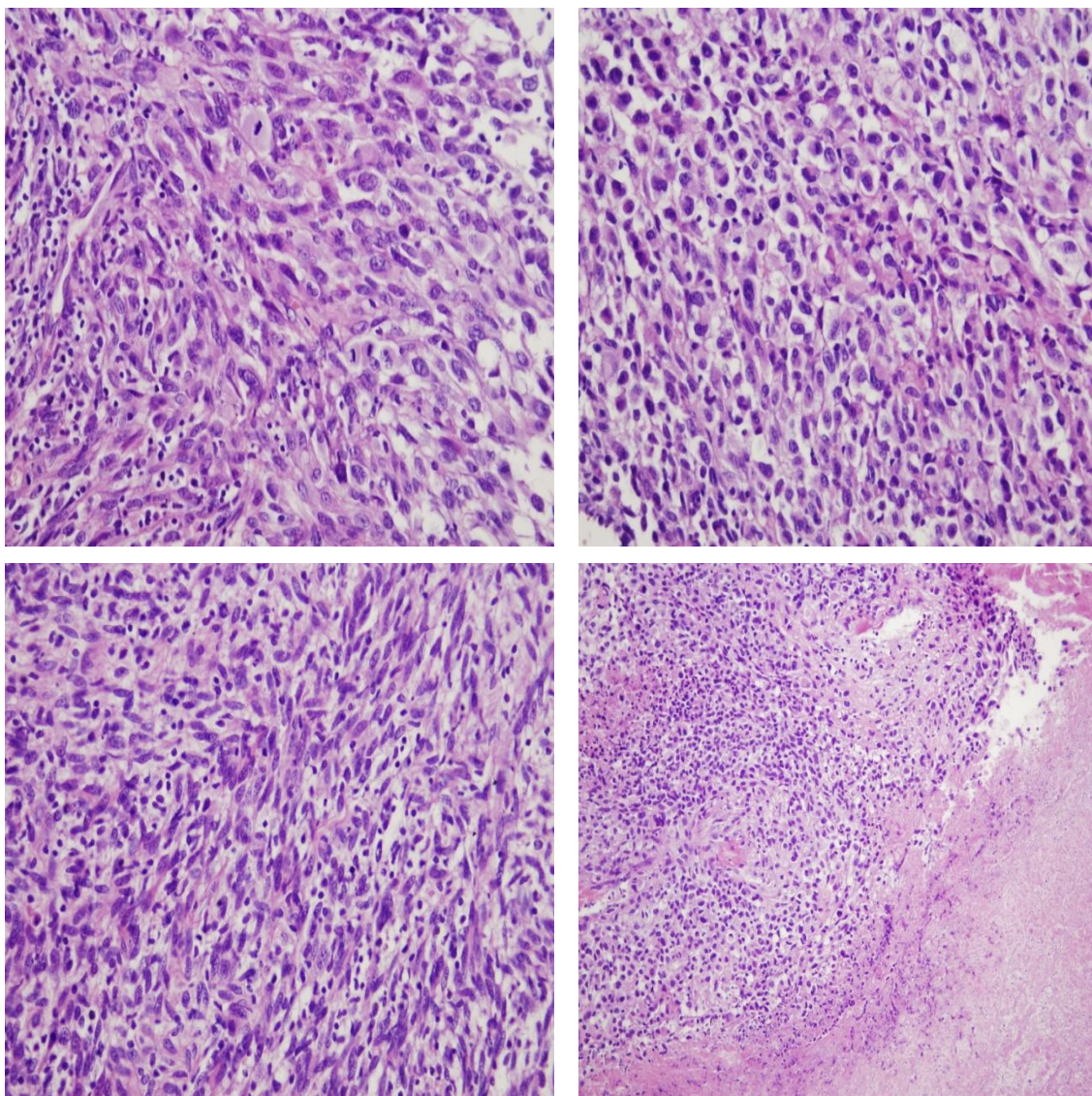
Histološki tip tumora	Broj	Procenat (%)
Atipični Gradus II	77	85,6
Anaplastični Gradus III	13	14,4
Ukupno	90	100,0



Slika 4.1: Atipični meningeom SZO gradus II. Muškarac, 59 godina; Broj istorije bolesti: 1365/06; Broj biopsije: 609/06: A) Brojni fokusi sitnih ćelija i manji fokusi nekroze (HE x 100); B) Dva manja fokusa nekroze (HE x 200); C) Fokus sitnih ćelija i pojačana mitotska aktivnost (HE x 400); D) Zona difuznog tipa rasta (HE x 400).



Slika 4.2: Atipični meningeom SZO gradus II. Muškarac, 59 godina; Broj istorije bolesti: 2419/02; Broj biopsije: 1149/02 A) Difuzan tip rasta, nejednaka jedra tumorskih ćelija, pojačana mitotska aktivnost i eozinofilna jedarca u pojedinim tumorskim ćelijama (HE x 400); B) Mali fokus nekroze (HE x 400); C) Brojna Ki-67 pozitivna jedra (anti Ki-67 x 400); D) Moždano tkivo infiltrirano plazama tumorskih ćelija (anti Ki-67 x 400).



Slika 4.3: Anaplastični menigeom SZO gradus III. Muškarac, 47 godina; Broj istorije bolesti: 1863/02; Broj biopsije: 920/02. A) Izražena celularnost, jedarni pleomorfizam i mitotska aktivnost (HE x 400); B) Zona tumora sa ćelijama epiteloidnog izgleda nalik karcinomu sa brojnim mitozama (HE x 400); C) Zona tumora sa snopovnim rasporedom tumorskih ćelija nalik sarkomu (HE x 400); D) Opsežna zona nekroze u tumoru (HE x 200).

U Tabeli 4.19 analizirana je različitih histoloških tipova meningeoma višeg gradusa, kod operisanih bolesnika, na neurološki nalaz na otpustu. Nije nađeno postojanje statistički značajne razlike u ishodu operativnog lečenja između grupe pacijenata sa gradus II i grupe sa gradus III meningeomima (**F=1,167; p=0,754; p>0,05**).

**Tabela 4.19: Neurološki nalaz na otpustu u odnosu na histološki tip tumora.**

Histološki tip tumora	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. Stanje	Smrtni ishod	
Gradus II	27	25	13	8	2	2	77
Gradus III	6	4	3	0	0	0	13
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

U Tabeli 4.20 prikazana je učestalost ograničenosti tumora prema arahnoidi. Kod čak 57,8% (52 pacijenta) tokom operacije nije registrovano postojanje očuvane arahnoidiće prema okolnom mozgu, a kod 42,2% (38 pacijenata) konstatovano je postojanje očuvane arahnoidiće u više od 2/3 površine prema okolnom moždanom tkivu.

**Tabela 4.20: Ograničenost tumora prema arahnoidi.**

Očuvanost arahnoidiće	Broj	Procenat (%)
Očuvana arahnoidića u više od 2/3	38	42,2
Nema arahnoidiće	52	57,8
Ukupno	90	100,0

U Tabeli 4.21 prikazana je statistička analiza uticaja stepena očuvanosti arahnoidiće prema okolnom moždanom tkivu u odnosu na neurološki nalaz na otpustu. Pokazalo se da postoji statistički značajna razlika između grupa pacijenata sa različitim

neurološkim nalazom na otpustu u odnosu na stepen očuvanosti arahnoidee prema moždanom tkivu ( $F=6,414; p=0,031; p<0,05$ ) a ona je posledica toga što arahnoidee nema kod 72,4% bolesnika sa lakim neurološkim deficitom, zatim u 62,5% operisanih sa težim deficitom i kod 57,6% bolesnika bez neurološkog deficita kao i kod 31,2% bolesnika sa umerenim deficitom. Nema pravilne veze između stepena očuvanosti arahnoidee i težine neurološkog deficita u našoj seriji bolesnika.

**Tabela 4.21: Neurološki nalaz na otpustu u odnosu na očuvanost arahnoidee prema mozgu.**

Očuvanost arahnoidee	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. Stanje	Smrtni ishod	
Očuvano > od 2/3 arahnoidee	14	8	11	3	1	1	38
Nema arahnoidee	19	21	5	5	1	1	52
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

**Tabela 4.22: Stepem očuvanosti arahnoidee u odnosu na histološki tip meningeoma.**

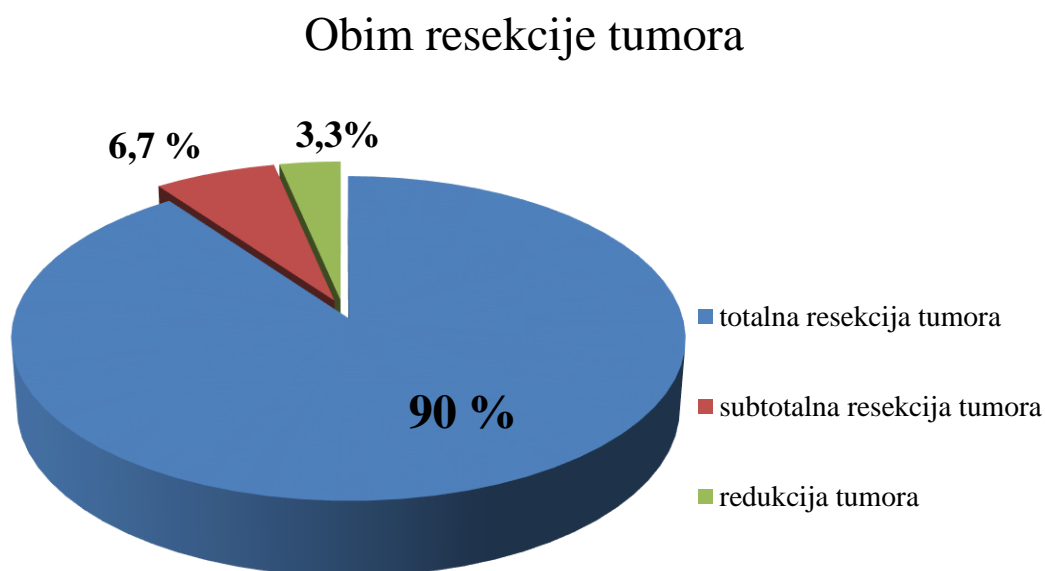
Histološki tip tumora	Stepem očuvanosit arahnoidee		Ukupno
	Očuvana arahnoidea > 2/3	Nema arahnoidee	
Atipični gradus II	35	42	77
Anaplastični gradus III	3	10	13
Ukupno	38	52	90

Nije dokazana statistička značajnost uticaja histološkog tipa meningeoma na stepen očuvanosti arahnoidee prema okolnom moždanom tkivu jer dobijena razlika u broju bolesnika nije bila statistički značajna ( $\chi^2=2,294$ ;  $p=0,401$ ;  $p>0,05$ ). Arahnoidee nema kod 54,5% bolesnika sa atipičnim i kod 76,9% bolesnika sa anaplastičnim meningeomima, ali mali broj pacijenata sa anaplastičnim meningeomima utiče na to da razlika ne bude statistički značajna.

#### 4.5 HIRURGIJA

Obim resekcije tumora odnosno stepen radikalnosti hirurške intervencije prikazan je u Grafikonu 4.6 i Tabeli 4.23. Kod 81 bolesnika (90%) načinjena je radikalna hirurška intervencija odnosno resekcija tumora gradus I i gradus II po Simpson-ovoj skali. Kod 6 operisanih (6,7%) načinjena je subtotalna redukcija tumora odnosno resekcija gradus III dok je resekcija gradus IV po Simpson-ovoj skali načinjena samo kod 3 bolesnika u ovoj analiziranoj grupi (3,3%).

**Grafikon 4.6: Obim resekcije tumora.**





**Tabela 4.23: Obim resekcije tumora na I operaciji.**

Obim resekcije tumora	Broj	Procenat (%)
Kompletna resekcija tumora	81	90,0
Subtotalna resekcija tumora	6	6,7
Redukcija tumora	3	3,3
Ukupno	90	100,0

Izvršena je analiza uticaja obima resekcije tumora na neurološki nalaz na otpustu (Tabela 4.24). Nije uočena odnosno registrovana statistički značajna razlika između stepena radikalnosti hirurške intervencije i neurološkog nalaza na otpustu (**F=2,012; p=0,690; p>0,05**) što praktično znači da obim resekcije tumora nije uticao na težinu neurološkog deficita na otpustu jer kompletna resekcija tumora dominira u svim kategorijama neurološkog nalaza na otpustu.

**Tabela 4.24: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na obim resekcije tumora.**

Obim resekcije tumora	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
TRT	31	25	14	7	2	2	81
STRT	1	4	1	0	0	0	6
RT	1	0	1	1	0	0	3
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

Napomena uz Tabelu 4.24:

- TRT: Totalna resekcija tumora
- STRT: Subtotalna resekcija tumora
- RT: Redukcija tumora

U Tabeli 4.25 prikazan je način rešavanja mesta pripoja tumora na duri. Kod 50 pacijenata (55,6 %) izvršena je resekcija mesta insercije dok kod 40 pacijenata (44,4 %) to nije bilo moguće, već je mesto pripoja meningeoma na duri samo koagulirano.

**Tabela 4.25: Obim resekcije mesta insercije tumora odnosno infiltrirane dure.**

Obim resekcije dure	Broj	Procenat (%)
Spaljena insercija	40	44,4
Resekcija infiltrirane dure	50	55,6
Ukupno	90	100,0

U sledećem koraku analiziran je uticaj intraoperativnog rešavanja mesta pripoja meningeoma na neurološki nalaz na otpustu (Tabela 4.26). Nije dokazano postojanje statističke značajnosti u načinu rešavanja mesta insercije tumora na duri na ishod operativnog lečenja ( $F=2,997$ ;  $p=0,948$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.26 Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na obim resekcije dure.**

Obim resekcije insercije	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
Spaljena insercija	13	11	9	4	2	1	40
Resekcija inf. dure	20	18	7	4	0	1	50
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

Plastika defekta tvrde moždane opne, nakon uklanjanja tumora, urađena je kod 54 bolesnika (60%) i to kod 31 bolesnika (34,4%) sa veštačkom durom, kod 17

operisanih (18,9%) sa periostom, dok je kod 6 pacijenata (6,7%) za palstiku defekta tvrde moždane opne upotrebljena fascia lata. Kod 36 bolesnika (40%) nije bilo potrebe da se plastika defekta dure radi nakon resekcije tumora (Tabela 4.27).

**Tabela 4.27: Plastika defekta dure nakon I operacije.**

Plastika defekta dure	Broj	Procenat (%)
Bez plastike dure	36	40,0
Veštačka dura	31	34,4
Periost	17	18,9
Fascia lata	6	6,7
Ukupno	90	100,0

U Tabeli 4.28 prikazan je uticaj plastike defekta tvrde moždane opne na ishod operativnog lečenja. Nije pokazano postojanje statistički značajne razlike između grupa pacijenata kod kojih je rađena plastika defekta dure i kod kojih nije u odnosu na neurološki nalaz na otpustu ( $\chi^2=1,227$ ;  $p=0,942$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.28: Neurološki nalaz na otpustu u odnosu na plastiku defekta dure.**

Plastika defekta dure	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Umeren neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
Rađena	20	19	8	5	1	1	54
Nije rađ.	13	10	8	3	1	1	36
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

U analiziranoj grupi, kod 61 pacijenata (67,8%) nakon odstranjenja tumora nije rađenja resekcija koštanih struktura. Delimična resekcija koštanog poklopca i dela

okolne kosti zahvaćene tumorom načinjena je kod 12 pacijenata (13,3%). Kompletno odstranjenje koštanog poklopca i dela okolne kosti zahvaćene tumorom nakon čega je u istom aktu načinjena i plastika nastalog defekta kosti učinjena je kod 12,2% (11 pacijenata), dok plastika tako nastalog defekta kosti nije urađena kod 6,7% (6 pacijenata) (Tabela 4.29).

**Tabela 4.29: Obim resekcije zahvaćene kosti tumorom.**

Obim resekcije kosti	Broj	Procenat (%)
Bez resekcije kosti	61	67,8
Delemično odstranjenje koštanog poklopca	12	13,3
Kompletno odstranjen poklopac sa plastikom defekta kosti	11	12,2
Kompletno odstranjen poklopac bez plastike defekta kosti	6	6,7
Ukupno	90	100,0

**Tabela 4.30: Neurološki nalaz na otpustu u odnosu na resekciju koštanih struktura.**

Resekcija kosti	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Umeren neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
Rađena	12	9	3	3	1	1	29
Nije rađ.	21	20	13	5	1	1	61
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

U Tabeli 4.30 prikazan je uticaj resekcije tumorom zahvaćenih koštanih struktura na ishod operativnog lečenja. Nije pokazana statistička značajnost razlike u neurološkom nalazu na otpustu između grupa pacijenata kod kojih je rađena resekcija tumorom zahvaćene kosti i onih kod kojih tumor nije infiltrisao koštane strukture ( $\chi^2=2,288$ ;  $p=0,808$ ;  $p>0,05$ ).

U Tabeli 4.31 prikazana je učestalost javljanja intraoperativnih komplikacija. U analiziranoj grupi kod 45 bolesnika (50%) sam tok uklanjanja tumora prošao je bez incidenata. Kod 40 bolesnika (44,4%) bilo je registrovano veće krvarenje tokom hirurške intervencije a samo kod 5 bolesnika (5,6%) registrovan je izražen edem moždanog tkiva tokom i nakon resekcije tumora.

**Tabela 4.31: Intraoperativne komplikacije.**

Intraoperativne komplikacije	Broj	Procenat (%)
Bez komplikacija	45	50,0
Krvarenje	40	44,4
Edem	5	5,6
Ukupno	90	100,0

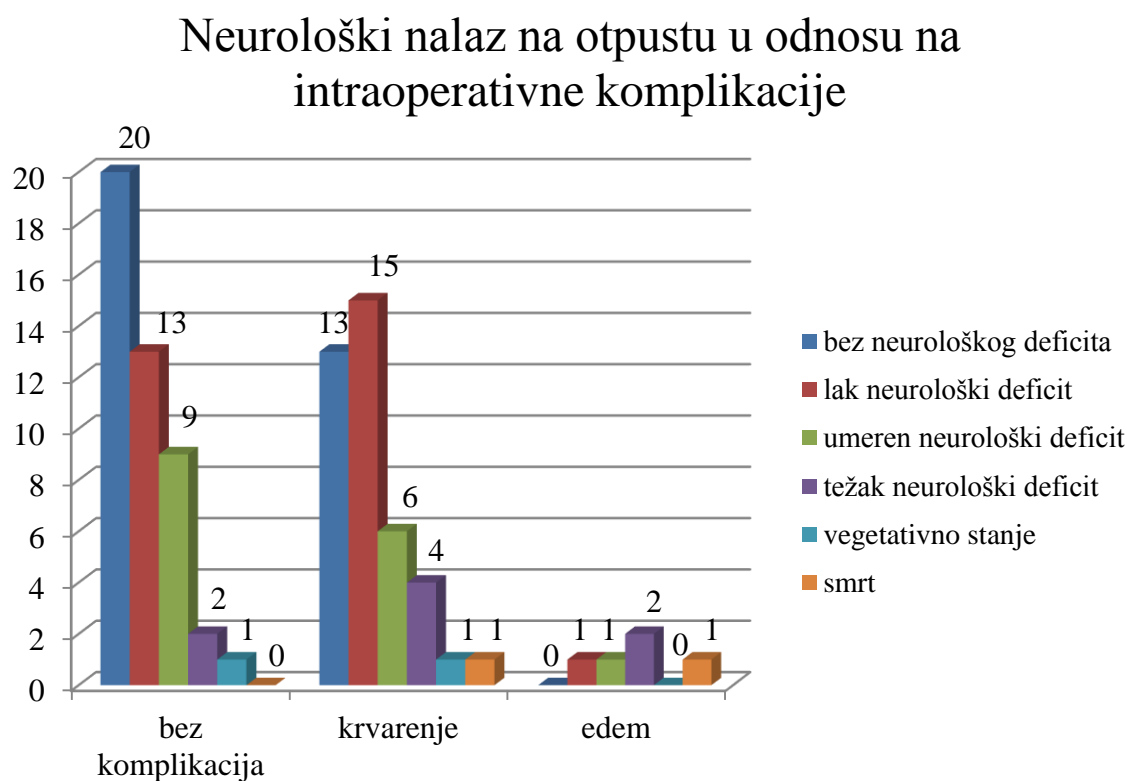
**Tabela 4.32: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na intraoperativne komplikacije.**

Intraoperativne komplikacije	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. Stanje	Smrtni ishod	
Bez komplikac.	20	13	9	2	1	0	45
Krvarenje	13	15	6	4	1	1	40
Edem	0	1	1	2	0	1	5
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

U Tabeli 4.32 prikazan je uticaj postojanja intraoperativnih komplikacija (krvarenje i edem moždanog tkiva) na neurološki nalaz na otpustu. Pokazano je postojanje statistički značajne razlike u ishodu operativnog lečenja između grupa pacijenata bez i sa intraoperativnim komplikacijama ( $F=7,112$ ;  $p=0,039$ ;  $p<0,05$ ) (Grafikon 4.7). Ovakav rezultat može se tumačiti time da je kod bolesnika bez komplikacija loš ishod (težak neurološki deficit, vegetativno stanje i smrt) registrovan samo u 6,7%, kod krvarenja tokom operacije u 15,0% slučajeva, a da je kod pojave edema moždanog tkiva kod 60,0% operisanih pacijenata zabeležen loš ishod na otpustu.

Može se zaključiti da je pojava edema moždanog tkiva tokom operacije teži oblik intraoperativne komplikacije imajući u vidu neurološki nalaz na otpustu kod tih pacijenata a da krvarenje kao komplikacija ostavlja manje posledice na ishod operativnog lečenja.

**Grafikon 4.7: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na postojanje intraoperativnih komplikacija.**



U Tabeli 4.33 je pokazano javljanje intraoperativnih komplikacija u odnosu na starosne grupe operisanih bolesnika. Nije dokazano postojanje statistički značajne povezanosti prisustva intraoperativnih komplikacija između različitih starosnih grupa pacijenata ( $\chi^2=2,848$ ;  $p=0,828$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.33: Prisustvo intraoperativnih komplikacija u odnosu na kategorije godina starosti bolesnika.**

Godine starosti	Intraoperativne komplikacije		Ukupno
	Da	Ne	
Do 19 godina	0	2	2
Od 20 do 29	1	1	2
Od 30 do 39	1	1	2
Od 40 do 49	8	6	14
Od 50 do 59	16	18	34
Od 60 do 69	15	12	27
Od 70 do 79	4	5	9
Ukupno	45	45	90

U Tabeli 4.34 prikazano je prisustvo opštih komplikacija u postoperativnom toku nakon prve operacije u našoj seriji pacijenata. Kod najvećeg broja operisanih pacijenata njih 79 (87,8%) nije došlo do pojave bilo kakve opšte komplikacije u postoperativnom toku. Kod preostalog broja operisanih pacijenata postoperativni tok je bio komplikovan pojavom respiratornih komplikacija kod 4 pacijenta (4,4%), trombozom dubokih vena donjih ekstremiteta koja je zabeležena kod 3 operisana bolesnika (3,3%), srčanim infarktom i srčanim zastojem koji su registrovani kod 2 bolesnika (2,2%), dok je kod po jednog operisanog pacijenta (1,1%) postoperativni tok bio komplikovan sa metaboličkim poremećajima i sepsom.

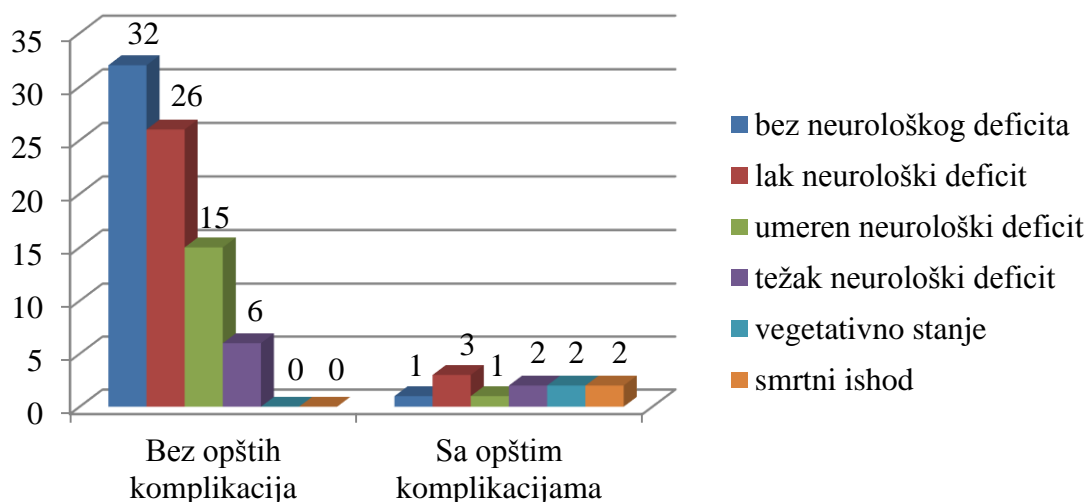
**Tabela 4.34: Broj i učestalost opštih komplikacija u postoperativnom toku.**

Opšte komplikacije	Broj	Procenat (%)
Bez komplikacija	79	87,8
Respiratorne komplikacije	4	4,4
Sepsa	1	1,1
Metaboličke komplikacije	1	1,1
Srčani infarkt i srčani zastoj	2	2,2
Tromboza dubokih vena	3	3,3
Ukupno	90	100,0

U Tabeli 4.35 prikazano je poređenje grupa operisanih pacijenata bez ili sa prisustvom opštih komplikacija, bez obzira na vrstu istih, u odnosu na neurološki nalaz na otpustu. Pokazano je postojanje statistički visoke značajnosti razlike između posmatranih grupa pacijenata odnosno registrovano je da postoji statistički visoko značajna povezanost između lošeg ishoda operativnog lečenja i prisustva opštih komplikacija ( $F=11,054$ ;  $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ) (Grafikon 4.8).

**Grafikon 4.8: Uticaj prisustva opštih komplikacija na ishod lečenja.**

### Opšte komplikacije i ishod lečenja





Ova razlika posledica je većeg broja pacijenata sa lošim nalazom na otpustu (težak neurološki deficit, vegetativno stanje i smrt) koji se javlja kod 54,5% bolesnika sa opštim komplikacijama i kod samo 7,6% bolesnika bez prisustva opštih komplikacija u ranom postoperativnom toku pri čemu u toj grupi pacijenata nije bilo onih sa vegetativnim stanjem i smrtnim ishodom.

**Tabela 4.35: Uticaj postojanja opštih komplikacija u odnosu na neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije.**

Opšte komplikacije	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
Bez komplikac.	32	26	15	6	0	0	79
Sa komplikac.	1	3	1	2	2	2	11
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

U Tabeli 4.36 prikazan je uticaj prisustva pojedinih vrsta opštih komplikacija odnosno odsustva istih u ranom postoperativnom toku na neurološki nalaz na otpustu. Dokazano je postojanje statistički visoko značajne razlike između grupa pacijenata sa opštim komplikacijama i bez njih na neurološki nalaz na otpustu (**F=15,045; p=0,001; p<0,01**). Dobijene vrednosti jasno ukazuju na to da u grupi pacijenata koji nisu imali opšte komplikacije, 79 bolesnika (87,8%), zabeleženo je odsustvo neurološkog deficita kod 32 bolesnika (40,5%), zatim lak neurološki deficit kod 26 bolesnika (32,9%) i umeren neurološki deficit kod 15 bolesnika (18,9%). Kod ovih bolesnika nije zabeleženo postojanje vegetativnog stanja i smrtnog ishoda.

**Tabela 4.36 Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na prisustvo pojedinačnih opštih komplikacija.**

Opšte komplikacije	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neurol. def.	Lak neurol. def.	Umeren neurol. def.	Težak neurol. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
I	32	26	15	6	0	0	79
II	0	1	1	0	2	0	4
III	0	0	0	1	0	0	1
IV	0	1	0	0	0	0	1
V	0	0	0	1	0	1	2
VI	1	0	0	1	0	1	3
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

Napomena uz Tabelu 4.36:

- I: Bez komplikacija
- II: Respiratorne komplikacije
- III: Sepsa
- IV: Metaboličke komplikacije
- V: Srčani infarkt i srčani zastoj
- VI: Tromboza dubokih vena

U Tabeli 4.37 prikazano je prisustvo opštih komplikacija u postoperativnom toku u odnosu na starosne grupe operisanih pacijenata. Nije dokazano postojanje statistički značajne razlike između različitih starosnih grupa bolesnika i učestalosti javljanja opštih komplikacija nakon operacije ( $\chi^2=9,647$ ;  $p=0,149$ ;  $p>0,05$ ).

**Tabela 4.37: Prisustvo opštih komplikacija u odnosu na kategorije godina starosti bolesnika.**

Godine starosti	Opšte komplikacije		Ukupno
	Da	Ne	
Do 19 godina	0	2	2
Od 20 do 29	0	2	2
Od 30 do 39	0	2	2
Od 40 do 49	1	13	14
Od 50 do 59	1	33	34
Od 60 do 69	7	20	27
Od 70 do 79	2	7	9
<b>Ukupno</b>	<b>11</b>	<b>79</b>	<b>90</b>

Broj i učestalost neurohirurških komplikacija u ranom postoperativnom toku prikazan je u Tabeli 4.38. Iz tabele se vidi da je kod najvećeg broja operisanih pacijenata njih 62 (68,9%) postoperativni tok protekao uredno, bez pojave bilo kakve komplikacije. Kod 9 bolesnika (10%) postoperativno je došlo do razvoja edema mozga, dokazanog kontrolnim CT-om glave, sa posledičnim razvojem neurološkog deficita i pogoršanjem stanja svesti. Druga po učestalosti javljanja neurohirurška komplikacija, u našoj grupi, kod 7 pacijenata (7,8%) bila je pojava likvoreje na mestu operativne rane. Kod 4 operisana bolesnika (4,4%) nakon operacije došlo je do razvoja moždanog infarkta, dokazanog CT-om mozga. Krvarenje u mozgu odnosno u tumorskoj loži, kao rana komplikacija operativnog lečenja zabeležena je kod 3 pacijenta (3,3%). Pneumocefalus i gnojna infekcija operativne rane i koštanog poklopca zabeležene su kod po 2 operisana bolesnika (po 2,2%). Problem sa cirkulacijom moždane tečnosti odnosno pojava hidrocefalusa registrovan je kod 1 pacijenta nakon resekcije tumora (1,1%).

**Tabela 4.38: Broj i učestalost neurohirurških komplikacija u ranom postoperativnom toku nakon I operacije.**

Neurohirurške komplikacije	Broj	Procenat (%)
Bez komplikacija	62	68,9
Pneumocefalus	2	2,2
Likvoreja	7	7,8
Edem mozga	9	10,0
Intracerebralno krvarenje	3	3,3
Infarkt mozga	4	4,4
Hidrocefalus	1	1,1
Osteomijelitis i infekcija rane	2	2,2
Ukupno	90	100,0

U Tabeli 4.39 prikazan je uticaj prisustva neurohirurških komplikacija u ranom postoperativnom toku na neurološki nalaz na otpustu. Analiza je pokazala postojanje statistički visoko značajne razlike između grupa pacijenata bez i sa postojanjem neurohirurških komplikacija na ishod operativnog lečenja (**F=10,064; p=0,003; p<0,01**) (Grafikon 4.9). Loš nalaz na otpustu (težak neurološki deficit, vegetativno stanje i smrt) zabeležen je samo kod 9,7% bolesnika bez komplikacija. Takođe loš ishod nije zabeležen ni kod bolesnika koji su imali pneumocefalus, hidrocefalus i edem mozga. Loš ishod registrovan je kod 14,2% bolesnika sa likvorejom koja je komplikovana kasnijim razvojem meningitisa, u po 50,0% slučajeva sa infarktom mozga i infekcijom rane koja je komplikovana kasnijim meningitisom i sepsom, kao i kod 67% bolesnika sa intrakranijalnim krvarenjem.

Na osnovu dobijenih rezultata najveći uticaj na nepovoljan neurološki nalaz na otpustu ima intrakranijalno krvarenje u mozgu kao i infarkt moždanog tkiva u odnosu na druge neurohirurške komplikacije koje se javljaju u ranom postoperativnom toku.

**Tabela 4.39: Neurološki nalaz na otpustu nakon I operacije u odnosu na prisustvo neurohirurških komplikacija.**

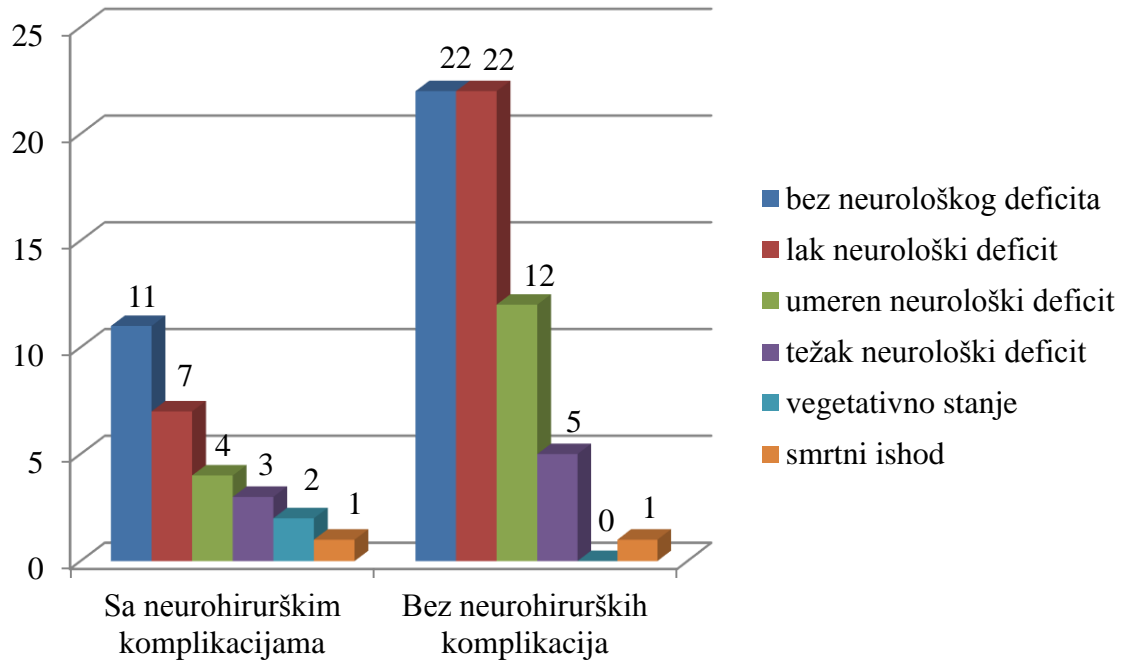
Neurohir. komplikac.	Neurološki nalaz na otpustu						Ukupno
	Bez neuro. def.	Lak neuro. def.	Umeren neuro. def.	Težak neuro. def.	Vegetat. stanje	Smrtni ishod	
I	22	22	12	5	0	1	62
II	0	1	1	0	0	0	2
III	3	3	0	0	1	0	7
IV	6	2	1	0	0	0	9
V	1	0	0	0	1	1	3
VI	0	0	2	2	0	0	4
VII	0	1	0	0	0	0	1
VIII	1	0	0	1	0	0	2
Ukupno	33	29	16	8	2	2	90

Napomena uz Tabelu 4.39:

- I: Bez komplikacija
- II: Pneumocefalus
- III: Likvoreja
- IV: Edem mozga
- V: Intrakranijalno krvarenje
- VI: Infarkt mozga
- VII: Hidrocefalus
- VIII: Infekcija rane

**Grafikon 4.9: Uticaj pojave neurohirurških komplikacija na ishod lečenja.**

### Neurohirurške komplikacije i ishod lečenja



**Tabela 4.40: Prisustvo neurohirurških komplikacija u odnosu na kategorije godina starosti bolesnika.**

Godine starosti	Neurohirurške komplikacije		Ukupno
	Da/sa	Ne/bez	
Do 19 godina	1	1	2
Od 20 do 29	0	2	2
Od 30 do 39	2	0	2
Od 40 do 49	3	11	14
Od 50 do 59	9	25	34
Od 60 do 69	9	18	27
Od 70 do 79	4	5	9
<b>Ukupno</b>	<b>28</b>	<b>62</b>	<b>90</b>

Tabela 4.40 pokazuje prisustvo neurohirurških komplikacija u periodu do 30 dana nakon operacije u odnosu na različite starosne grupe operisanih bolesnika. Nije dokazano postojanje statistički značajne razlike između starosnih grupa pacijenata i učestalosti javljanja neurohirurških komplikacija ( $\chi^2=7,428$ ;  $p=0,283$ ;  $p>0,05$ ).

#### 4.6 ZRAČNA TERAPIJA

Podaci o broju pacijenata operisanih od atipičnih i anaplastičnih meningeoma kod kojih je sprovedena zračna terapija nakon prve operacije prikazani su u Tabeli 4.41.

**Tabela 4.41: Broj i učestalost pacijenata kod kojih je sprovedena zračna terapija nakon operacije.**

Zračna terapija nakon I operacije	Broj	Procenat (%)
Nije sprovedena	35	38,9
Sprovedena	55	61,1
Ukupno	90	100,0

Postoperativna zračna terapija, neposredno nakon operacije, sprovedena je kod 55 pacijenata (61,1%) dok kod 35 pacijenata (38,9%) nije sprovedena, najviše zbog lošeg opšteg stanja i neurološkog nalaza na otpustu kao i iz tehničkih razloga.

#### 4.7 RECIDIVIRANJE I HISTOLOŠKI TIPOVI TUMORA

**Tabela 4.42: Broj i učestalost operacija recidiva tumora u analiziranoj grupi.**

Ponovna operacija	Broj	Procenat (%)
Nije sprovedena	33	36,7
Sprovedena	57	63,3
Ukupno	90	100,0

U Tabeli 4.42 prikazan je broj i učestalost pacijenata, iz analizirane grupe, koji su operisani zbog pojave recidiva tumora. Zbog pojave recidiva 57 bolesnika (63,3%) je ponovo operisano dok kod 33 bolesnika (36,7%) nije zabeleženo da je došlo do pojave recidiva tumora.

U Tabeli 4.43 prikazan je broj bolesnika i prosečne vrednosti numeričkih osobina bolesnika u odnosu na histološki tip meningeoma.

**Tabela 4.43: Deskriptivni (opisni) parametri numeričkih osobina u analiziranoj grupi u odnosu na histološki tip tumora.**

Osobina	Histološki tip	Broj	Prosek	SD
Godine starosti	Atipični	77	56,45	11,05
Godine starosti	Anaplastični	13	55,54	14,31
Ukupna dužina praćenja	Atipični	77	69,30	40,33
Ukupna dužina praćenja	Anaplastični	13	45,54	20,18
Dužina praćenja nakon II op.	Atipični	50	35,34	21,32
Dužina praćenja nakon II op.	Anaplastični	11	19,55	8,28
Broj operacija recidiva	Atipični	61	0,84	0,55
Broj operacija recidiva	Anaplastični	12	0,83	0,38
Vreme proteklo od I op. do pojave asimpt. recidiva	Atipični	7	21,57	14,83
Vreme proteklo od I op. do pojave asimpt. recidiva	Anaplastični	2	38,00	5,65
Vreme proteklo od I op. do pojave simpt. recidiva	Atipični	42	52,36	29,92
Vreme proteklo od I op. do pojave simpt. recidiva	Anaplastični	8	31,13	18,84



Poređenje numeričkih osobina bolesnika, u ovom radu, u odnosu na histološki tip tumora pokazuje da nema statistički značajnih razlika u godinama starosti bolesnika, broja operacija recidiva kao i vremena proteklog od prve operacije do pojave asimptomatskog recidiva. U odnosu na histološki tip meningeoma utvrđene su statistički značajne razlike u vremenu proteklom od prve operacije do operacije recidiva, u vremenu od operacije recidiva do kraja perioda praćenja kao i vremenu proteklom od prve operacije do pojave simptomatskog recidiva između grupe pacijenata sa atipičnim i grupe pacijenata sa anaplastičnim meningeomima. Kod sva tri vremena perioda praćenja prosečne vrednosti su bile su duže kod pacijenata sa atipičnim meningeoma.

Empirijske vrednosti t testa i značajnost za poređene numeričke osobine u odnosu na histološki tip tumora prikazane su u Tabeli 4.44.

**Tabela 4.44: Empirijske vrednosti t-testa i značajnost za poređene osobine po histološkom tipu tumora.**

Poređene osobine	t-test	df	P
Godine starosti	0,264	88	,792
<b>Ukupna dužina praćenja</b>	<b>2,073</b>	<b>88</b>	<b>,041*</b>
<b>Dužina praćenja nakon II operacije</b>	<b>2,404</b>	<b>59</b>	<b>,019*</b>
Broj operacija recidiva	0,016	71	,987
Vreme proteklo do pojave asimpt. rec.	1,475	7	,184
<b>Vreme proteklo do pojave simpt. rec.</b>	<b>1,988</b>	<b>48</b>	<b>,050*</b>

Napomena uz Tabelu 4.44: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Poređenje numeričkih osobina bolesnika, u ovom radu, u odnosu na histološki tip tumora pokazuje da nema statistički značajnih razlika u godinama starosti bolesnika, broja operacija recidiva kao i vremena proteklog od prve operacije do pojave asimptomatskog recidiva. U odnosu na histološki tip meningeoma utvrđene su statistički značajne razlike u ukupnoj dužini praćenja, u vremenu od operacije recidiva

do kraja perioda praćenja kao i vremenu proteklom od prve operacije do pojave simptomatskog recidiva između grupe pacijenata sa atipičnim i grupe pacijenata sa anaplastičnim meningeomima. Kod sva tri vremena perioda praćenja prosečne vrednosti su bile su duže kod pacijenata sa atipičnim meningeoma.

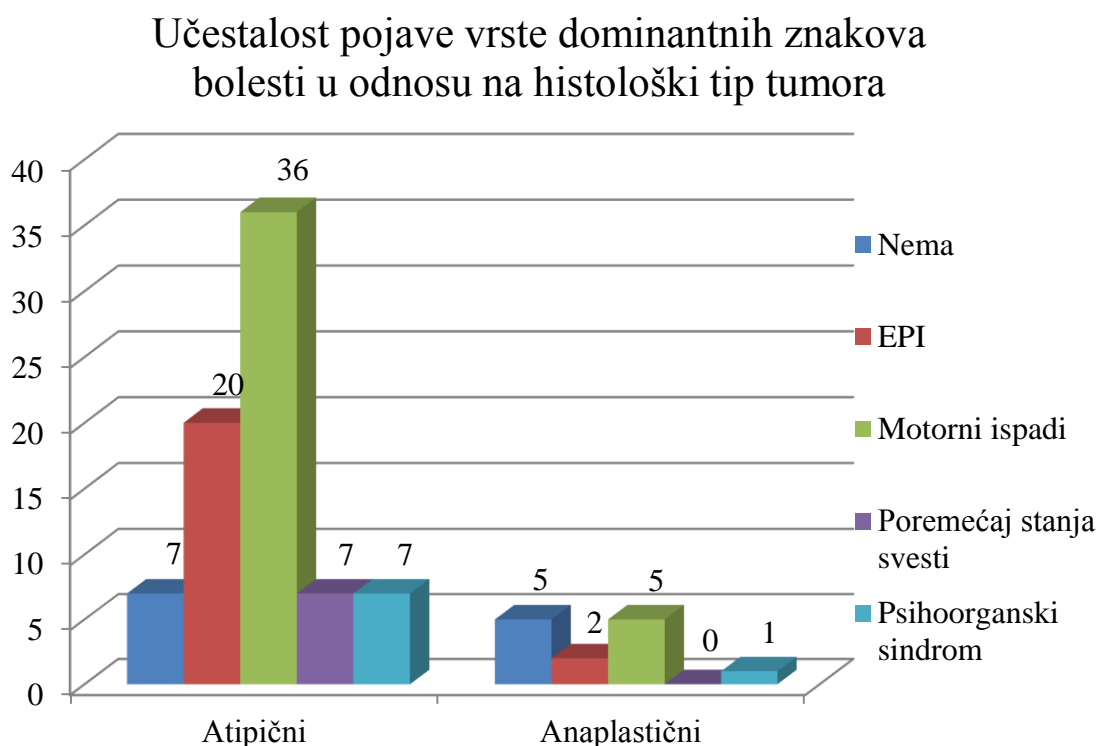
U sledećem koraku načinjeno je poređenje atributivnih osobina bolesika u odnosu na histološki tip tumora koje je pokazalo da nije bilo statistički značajne razlike po polu i pojavi i dužini trajanja preoperativnih simptoma bolesti, kao ni po učestalostima tj. pojavi i vrsti pratećih bolesti u našoj analiziranoj grupi između pacijenata sa atipičnom i pacijenata sa anaplastičnom formom tumora. Takođe, nije nađena značajna razlika ni u neurološkom nalazu na prijemu između grupe pacijenata sa atipičnim i grupe pacijenata sa anaplastičnim meningeomima (u obe grupe u oko 70% slučajeva zabeleženo je odsustvo neurološkog deficita i lak neurološki deficit), ni u lokalizaciji tumora (u obe grupe dominiraju falksna lokalizacija, zatim konveksitetna i prasagitalna). Nema značajne razlike između ove dve histološke grupe tumora ni po obimu resekcije (u obe grupe dominira totalna ekstirpacija tumora u po 90% slučajeva), takođe nije nađena razlika ni u intraoperativnom rešavanju mesta pripoja tumora na duri, vrsti urađene plastike nastalog defekta tvrde moždane opne (u obe grupe slično je rešavan defekt dure, u skoro po 40% slučajeva defekt tvrde moždane opne je nadoknađen veštačkom durom dok za plastikom defekta dure nije bilo potrebe u po 40% slučajeva), ni u obimu resekcije tumorom zahvaćene kosti, najčešće kost nije bila zahvaćena tumorom (u oko 70% slučajeva) a kada je nađena tumorom zahvaćena kost najčešće je rađena delimična resekcija tumorom zahvaćenog koštanog poklopca u 15% slučajeva. Razlike nije bilo ni u broju i vrsti intraoperativnih komplikacija između grupe pacijenata koji su operisani od atipičnih i grupe pacijenata koji su operisani od anaplastičnih meningeoma (najčešće je bilo krvarenje, u obe grupe, u oko 50% slučajeva) kao i stepenu očuvanosti arahnoidee prema moždanom tkivu između ove dve grupe pacijenata. Nije bilo značajne razlike ni u broju i vrsti prisustva opštih komplikacija kao ni u broju pacijenata kod kojih je sprovedena zračna terapija posle prve operacije i operacije recidiva. Nije nađena ni značajna razlika ni po broju umrlih pacijenata. Kod pacijenata sa atipičnim meningeomima smrtnost je iznosila 66% dok je kod pacijenata sa anaplastičnom formom tumora iznosila 83%.

Analiza histološkog tipa tumora pokazala je postojanje statistički značajne razlike ( $F=9,080$ ;  $p=0,027$ ;  $p<0,05$ ) u odnosu na pojavu i vrstu dominantnih znakova bolesti što se može videti u Tabeli 4.45.

**Tabela 4.45: Učestalosti pojave vrste dominantnih znakova bolesti u odnosu na histološki tip tumora u analiziranoj grupi.**

Histološki tip tumora	Dominantni znaci					Ukupno
	Nema	EPI	Motorni ispadi	Poremećaj stanja svesti	Psihoorg. sindrom	
Atipični	7	20	36	7	7	77
Anaplastični	5	2	5	0	1	13
Ukupno	12	22	41	7	8	90

**Grafikon 4.10: Učestalost pojave vrste dominantnih znakova bolesti u odnosu na histološki tip tumora u analiziranoj grupi.**



Dobijena razlika je posledica toga što u grupi pacijenata sa anaplastičnim meningeomima u po 38,5% slučajeva ili nema dominantnih znakova bolesti ili se javljaju motorni ispadi, dok je u grupi pacijenata sa atipičnim meningeomima osim motornih ispada u 46,7% slučajeva, karakteristično da se često javljaju i epileptički napadi, u čak 26,0% slučajeva. Odsustvo dominantnih znakova bolesti registrovano je kod svega 10% bolesnika sa atipičnim meningeomima, odnosno u 4 puta manje slučajeva nego kod bolesnika sa anaplastičnom formom tumora. Poremećaji stanja svesti i psihoorganski sindrom bili su češće prisutni kod atipičnih meningeoma (18,2%) u odnosu na anaplastične (7,6%) (Grafikon 4.10).

U Tabeli 4.46 prikazana je učestalost prisustva neurohirurških komplikacija kod grupe bolesnika sa atipičnim i grupe bolesnika sa anaplastičnim meningeomima. Poređenjem ove dve grupe pacijenata pokazano je postojanje statistički značajne razlike u odnosu na pojavu i vrstu neurohirurških komplikacija ( $F=5,755$ ;  $p=0,036$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabela 4.46: Učestalost pojave neurohirurških komplikacija u odnosu na histološki tip tumora.**

Histološki tip tumora	Neurohirurške komplikacije								Ukupno
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
Atipični	50	2	6	9	3	4	1	2	77
Anaplastični	12	0	1	0	0	0	0	0	13
Ukupno	62	2	7	9	3	4	1	2	90

Napomena uz Tabelu 4.46:

- I: Bez komplikacija
- II: Pneumocefalus
- III: Likvoreja
- IV: Edem mozga
- V: Intrakranijalno krvarenje
- VI: Infarkt mozga
- VII: Hidrocefalus
- VIII: Infekcija rane

Dobijena razlika je posledica toga što se kod pacijenata sa atipičnim meningeomima u 35,1% slučajeva javljaju neurohirurške komplikacije (najčešće edem

mozga i likvoreja kod 20,0% slučajeva) dok su kod pacijenata sa anaplastičnim meningeomima ove komplikacije zabeležene samo kod 7,7% pacijenata ili 4,5 puta ređe nego kod pacijenata sa atipičnim meningeomima.

Nije nađena statistički značajna razlika između ove dve histološke grupe tumora ni u krajnjem ishodu lečenja (više od 65% umrlih u obe grupe), kao ni u broju ponovljenih operacija odnosno operacija recidiva, sa više od 60% takvih nalaza u obe grupe tumora.

#### 4. 8 ANALIZA ISHODA LEČENJA

U prvom koraku multivarijantne analize ishoda lečenja tj. pokušaja da se precizno izdvoje faktori koji su bitni za prognozu ishoda lečenja odnosno prediktori, kao i dužinu preživljavanja ovih bolesnika upotrebljena je logistička regresija kod koje je zavisno promenljiva (y) bila ishod a nezavisno promenljive ( $x_1, x_2, x_3, \dots$ ) praćeni faktori odnosno podaci dobijeni iz istorija bolesti i operativnih nalaza ovih bolesnika. Pokazano je da su značajni prediktori smrtnog ishoda bile godine starosti bolesnika, dužina vremenskog perioda od operacije do pojave recidiva i dužina vremena praćenja od operacije recidiva do kraja perioda praćenja ili smrti bolesnika (Tabela 4.47 i Tabela 4.48).

**Tabela 4.47: Rezultati i značajnost modela logističke regresije za ishod lečenja u analiziranoj grupi.**

Osobine	B	S.E.	Wald	p	OR	95% CI za OR	
Pol	-,109	,568	,037	,848	,897	,294	2,732
Simptomi bolesti	,523	,547	,913	,339	1,687	,577	4,929
<b>Godine starosti</b>	<b>,082</b>	<b>0,29</b>	<b>8,821</b>	<b>0,04**</b>	<b>1,086</b>	<b>1,027</b>	<b>1.148</b>
Prateće bolesti	1,133	9,118	,973	,965	3,104	,010	5,198
Neurološki nalaz na prijemu	-,624	,678	1,093	,779	,536	,142	2,023

**Tabela 4.48: Rezultati i značajnost modela logističke regresije za ishod lečenja u analiziranoj grupi.**

Lokalizacija tumora	-,150	1,162	5,562	,696	,861	,088	8,396
Obim resek. tumora	,816	1,689	,677	,713	2,262	,083	16,996
Obim resekcije dure	,205	1,199	1,843	,176	1,228	,117	3,876
Plastika def. dure	,464	1,254	1,037	,792	1,591	,136	8,579
Obim reskcije kosti	,817	1,682	1,535	,674	2,262	,083	6,996
Intraop. komp.	-1,344	1,270	0,004	,998	,012	,002	,088
Očuvanost arahnoidae	,235	,555	,179	,672	1,265	,426	3,753
<b>Period praćenja do pojave recidiva</b>	<b>-0,20</b>	<b>,007</b>	<b>7,600</b>	<b>,006**</b>	<b>,980</b>	<b>,966</b>	<b>,994</b>
<b>Period praćenja nakon op. recidiva</b>	<b>-0,60</b>	<b>,023</b>	<b>6,797</b>	<b>,009**</b>	<b>,942</b>	<b>,901</b>	<b>,985</b>
Operacija recidiva	1,311	1,510	,754	,385	3,710	,192	71,513
Broj op. recidiva	-,205	,957	,046	,831	,815	,125	5,318
Histološki tip	-,725	,984	,543	,461	,484	,070	3,331
Konstanta	2,237	1,667	1,800	,180	9,362		

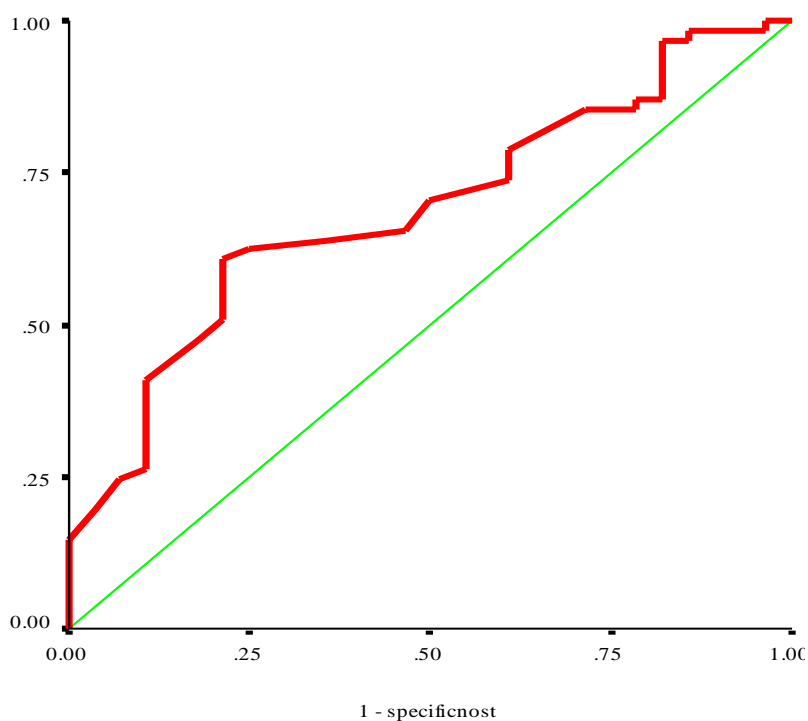
Napomena uz Tabele 4.47 i 4.48: B-regresioni koeficijent; S.E.-standard error (standardna greška); Wald-Koeficijent logične regresije; p-verovatnoća; OR-odds ratio (odnos šansi); CI-confidence interval (interval poverenja); \*p<0,05; \*\*p<0,01.

Dobijeni rezultati pokazuju da je veća šansa za pojavu smrtnog ishoda zabeležena kod starijih bolesnika sa kraćim vremenom proteklim od operacije do pojave recidiva kao i kod onih sa kraćim periodom nakon operacije recidiva.

Analiza povezanosti smrtnog ishoda i starosti bolesnika prikazana je na Grafikonu 4.11. Praćenjem dužine vremenskog perioda od operacije do kraja perioda praćenja ili smrti bolesnika, pokazala je da su veće šanse za smrtni ishod imali

pacijenati stariji od 50 godina, a ako se pređe ova starosna granica šansa za smrtni ishod naglo raste preko 70%, što se može videti na grafikonu ROC krive (Receiver operating curve-kriva operativnih karakteristika); gde treba napomenuti da je senzitivnost računata u odnosu na pojavu smrtnog ishoda kao neke varijante izvesnog ishoda tj. zlatnog standarda. Relativan rizik za smrtnim ishodom bio je 2,33 puta veći kod bolesnika koji su bili stariji od 50 godina. Ova netipična ROC analiza poslužila je samo za identifikaciju starosne granice (treshold) preko koje se značajno uvećava rizik od smrtnog ishoda. Napominjemo da je površina ispod krive AUC (Area under curve-površina ispod krive) bila 0,688 tj 68,8% i da je bila statistički značajna za starost bolesnika ( $p<0,05$ ).

**Grafikon 4.11: ROC krive za godine starosti u odnosu na smrtni ishod.**

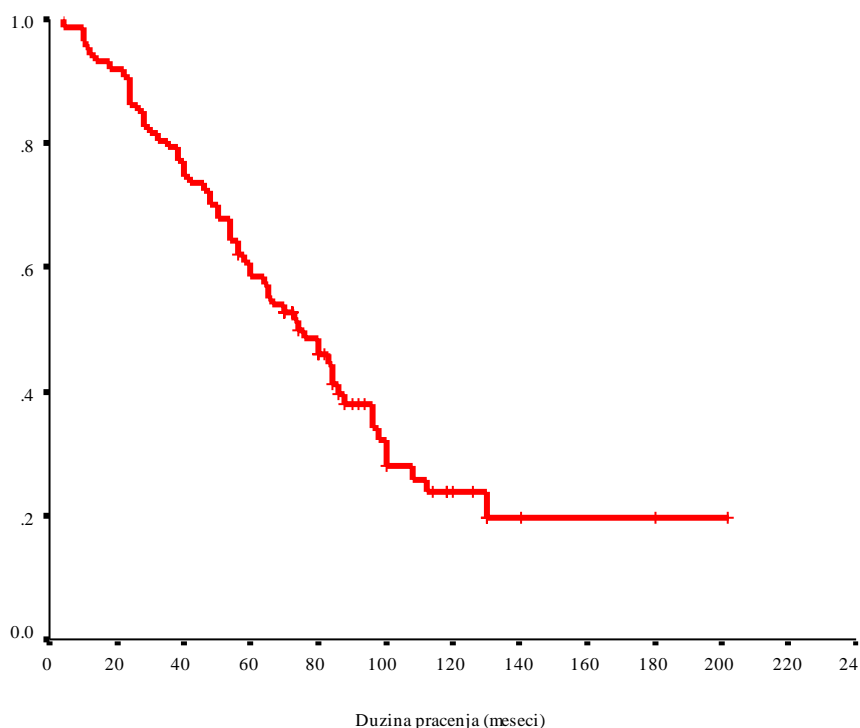


#### **4.9 ANALIZA PREŽIVLJAVANJA PO KAPLAN-MEIER METODI**

U ovoj analiziranoj grupi srednje vreme praćenja svih bolesnika iznosilo je 69,5 ± 37,6 meseci. Najkraći period praćenja je bio 4 meseca a najduži 202 meseca. Vreme

praćenja je računato od prve operacije do kraja perioda praćenja (februar mesec 2012. godine) ili smrtnog ishoda (Grafikon 4.12).

**Grafikon 4.12: Kriva ukupnog preživljavanja svih bolesnika u analiziranoj grupi.**



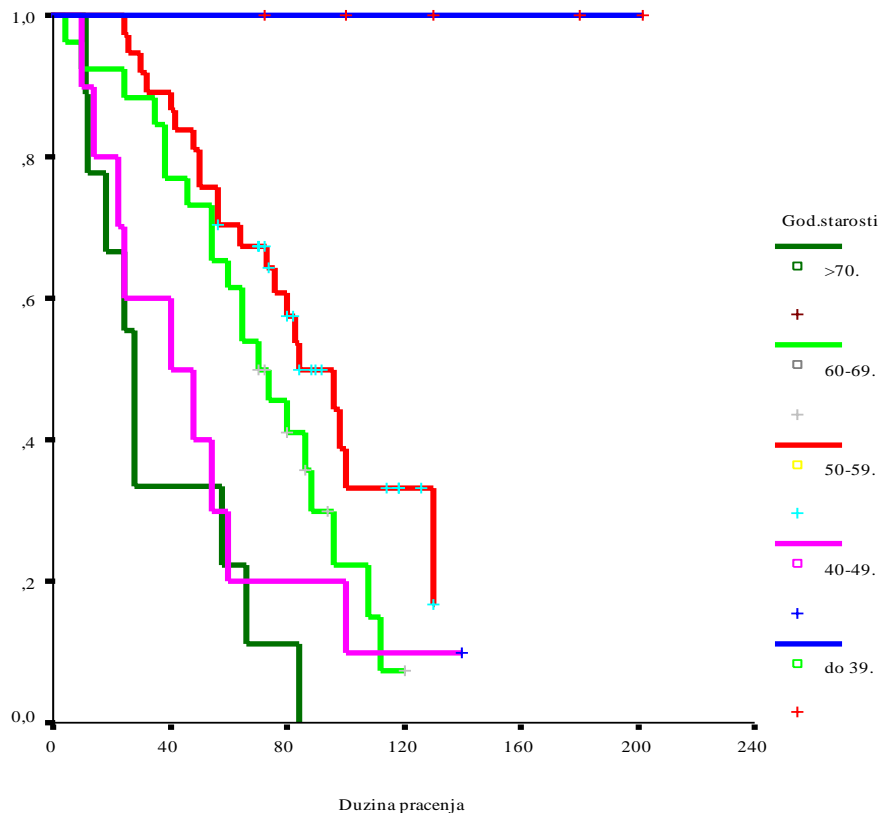
Analiza preživljavanja svih bolesnika u ovoj grupi pacijenata, bez obzira na histološki tip tumora, pokazuje da je medijana ukupnog vremena preživljavanja (od početka do kraja perioda praćenja ili smrtnog ishoda) iznosila 74 meseca a da je petogodišnje preživljavanje bilo 0,61 odnosno oko 61 % (Grafikon 4.12).

Medijana ukupnog vremena preživljavanja bolesnika mlađih od 40 godina, u vreme kada su operisani, nije računata zato što su svi bolesnici iz ove grupe preživeli. Medijana vremena preživljavanja grupe bolesnika starosti od 40 do 49 godina je iznosila 40,0 meseci dok je medijana ukupnog vremena preživljavanja u za bolesnike koji su bili starosnoj grupi od 50 do 59 godina iznosila 84,0 meseca. Medijana ukupnog vremena preživljavanja u grupi bolesnika starosnoj grupi od 60 do 69 godina bila je 70,0 meseci dok je u najstarijoj grupi pacijenata, starosti preko 70 godina, iznosila 28,0 meseci. Dobijena razlika bila je statistički visoko značajna (**Log rank=29,360; p=0,002; p<0,01**), čime je pokazano da daleko bolju prognozu imaju mlađi pacijenti,



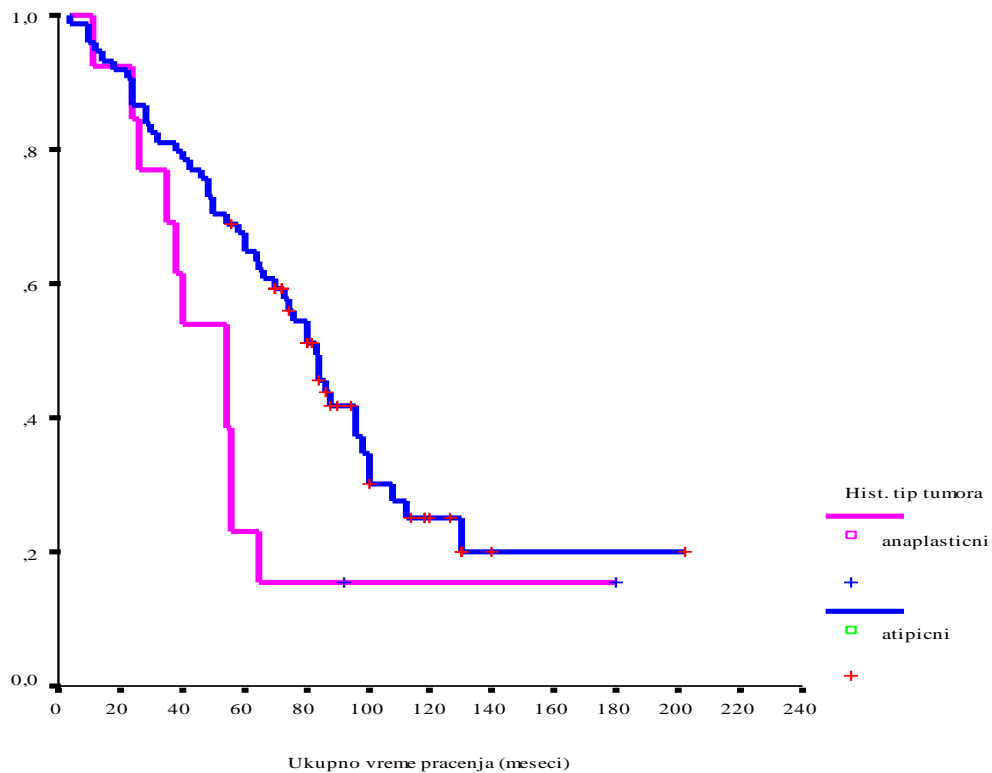
starosti do 40 godina a najlošiju stariji pacijenti, posebno oni koji su imali više od 70 godina u vreme operacije. (Grafikon 4.13).

**Grafikon 4.13: Krive preživljavanja za kategorije godine starosti bolesnika.**



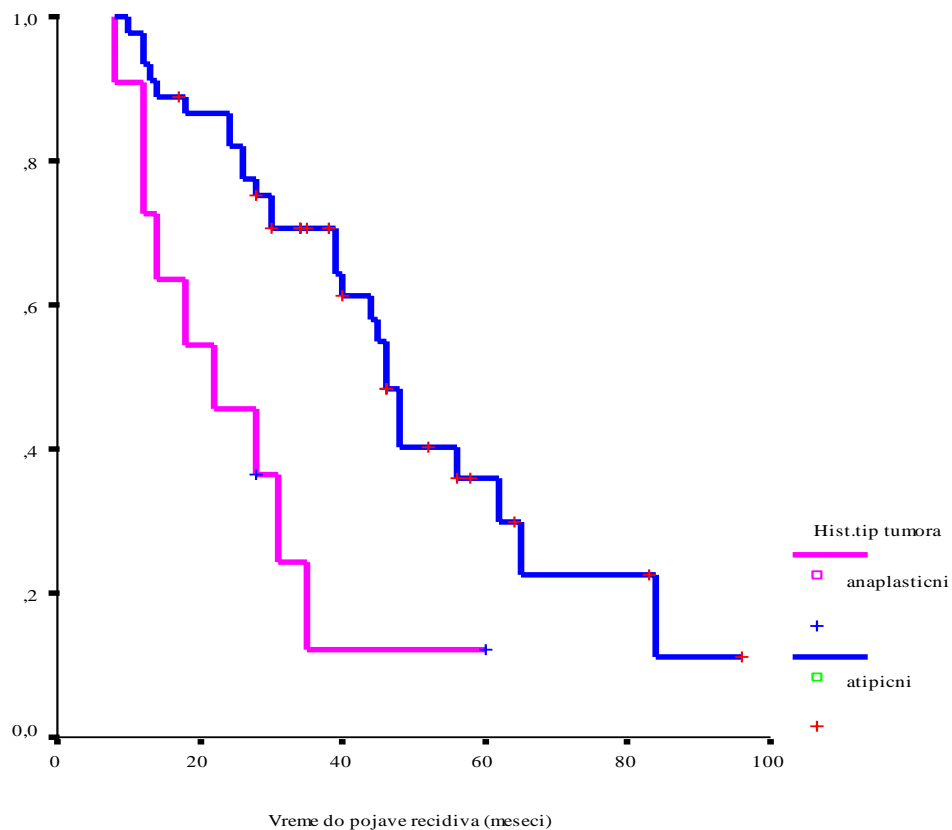
Analiza preživljavanja bolesnika u zavisnosti od histološkog tipa tumora pokazala je da je u grupi bolesnika sa atipičnim meningeomima medijana ukupnog vremena preživljavanja (od početka do kraja perioda praćenja ili smrtnog ishoda) bila 83 meseca a da je petogodišnje preživljavanje iznosilo 0,68 odnosno oko 68%. U grupi pacijenata sa anaplastičnim meningeomima medijana ukupnog vremena preživljavanja iznosila je 54 meseca a petogodišnje preživljavanje je bilo 0,24 odnosno oko 24%. Dobijena razlika bila je statistički visoko značajna (**Log rank=4,680; p=0,008; p<0,01**), odnosno jasno se vidi da su daleko bolju prognozu imali pacijenti sa atipičnom formom meningeoma nego oni sa anaplastičnom (Grafikon 4.14).

**Grafikon 4.14: Krive preživljavanja za grupu pacijenata sa atipičnim i grupu pacijenata sa anaplastičnim meningeomima.**



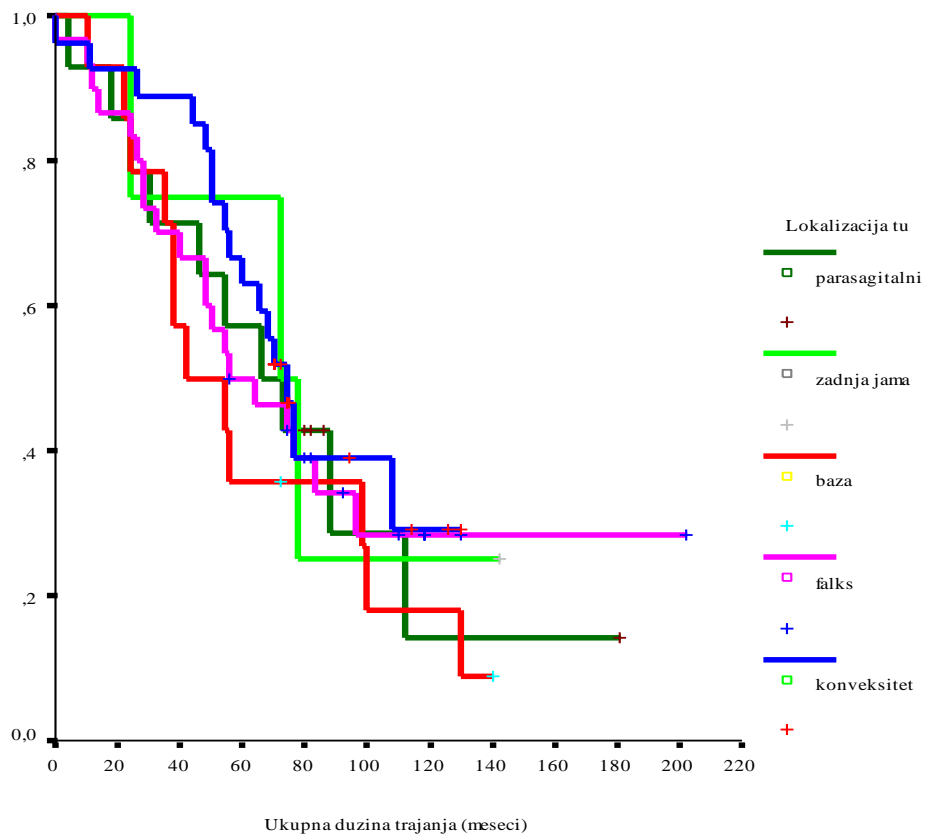
Medijana vremena od prve operacije do pojave recidiva u grupi pacijenata sa atipičnim meningeomima bila je 52 meseca, dok je kod pacijenata sa anaplastičnom formom tumora medijana vremena od prve operacije do pojave recidiva iznosila 36 meseci. Poređenjem ove dve vrednosti nije pokazano postojanje statistički značajne razlike (**Log rank=2,180; p=0,403; p>0,05**), pa se može reći da histološki tip tumora nije imao uticaja na dužinu vremenskog perioda od prve operacije do operacije recidiva tumora (Grafikon 4.15). Već je ranije pokazano da histološki tip tumora ne utiče ni na samu pojavu recidiva jer su se oni javljali podjednako u obe grupe.

**Grafikon 4.15: Krive preživljavanja za histološke tipove meningeoma višeg gradusa u odnosu na vreme do pojave recidiva.**



Analiza preživljavanja bolesnika sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima pokazuje da je lokalizacija tumora imala uticaja na dužinu i verovatnoću preživljavanja tj. Kaplan-Meier-ovom metodom je dokazan uticaj i značaj lokalizacije tumora na prognozu ishoda lečenja. Pokazano da najduže žive pacijenti sa pripojem tumora na duri konveksiteta, da kraće žive bolesnici sa meningeomima koji imaju inserciju na velikomoždano falksu i zadnjoj jami dok najkraće žive pacijenti sa tumorima koji imaju pripoj na bazi lobanje i parasagitalnoj duri (Grafikon 4.16).

**Grafikon 4.16: Krive preživljavanja bolesnika u zavisnosti od lokalizacije tumora.**



U Tabeli 4.49 prikazane su vrednosti medijana i petogodišnjeg preživljavanja za bolesnike sa različitom lokalizacijom tumora.

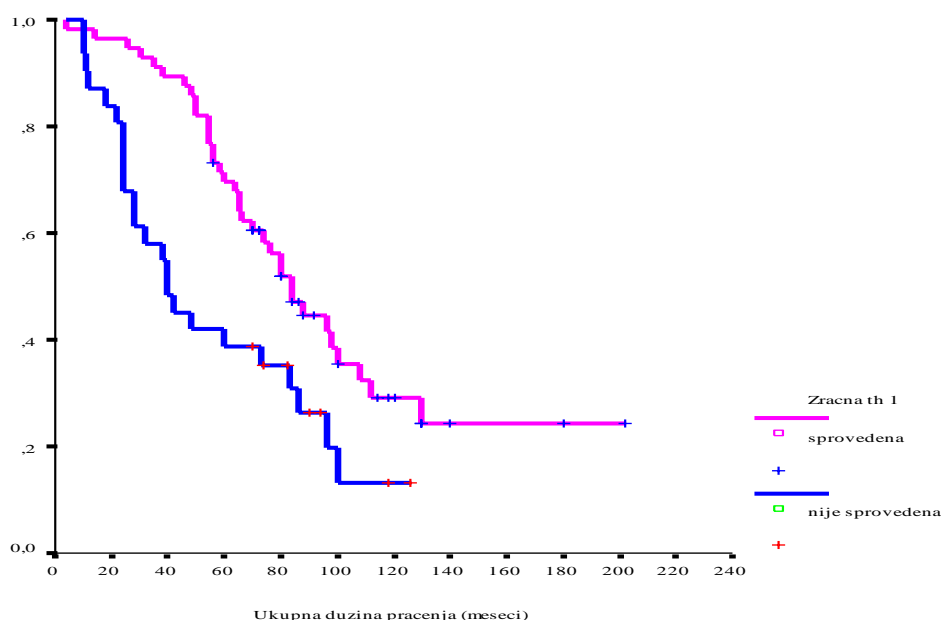
**Tabela 4.49: Vrednosti medijana i petogodišnjeg preživljavanje kod pacijenata sa različitom lokalizacijom tumora.**

Lokalizacija tumora	Medijana (meseći)	5-godišnje preživljavanje (%)
Konveksitet	86	81
Falks	64	52
Baza	42	36
Zadnja jama	60	50
Parasagitalni	66	52

Poređenjem ovih grupa pacijenata dobijena je statistički visoko značajna razlika (**Log rank=8,390; p=0,006; p<0,01**), odnosno sasvim je jasno da daleko bolju prognozu imaju pacijenti koji su imali lokalizaciju tumora na konveksitetu mozga, nešto manje dobru prognozu su imali bolesnici sa insercijom tumora na falksu a najmanje dobru prognozu su imali pacijenti sa lokalizacijom odnosno pripojem meningeoma na bazi lobanje i parasagitalnoj duri.

Analizom preživljavanja pacijenata koji su primili zračnu terapiju neposredno nakon prve operacije, pokazano je da je medijana ukupnog vremena preživljavanja u toj grupi bolesnika bila 84 meseca a da je njihovo petogodišnje preživljavanje iznosilo 0,70 odnosno oko 70% dok je medijana ukupnog vremena preživljavanja u grupi bolesnika koji nisu primili zračnu terapiju nakon prve operacije, bila 40 meseci a da je petogodišnje preživljavanje iznosilo 0,39 odnosno oko 39% (Grafikon 4.17).

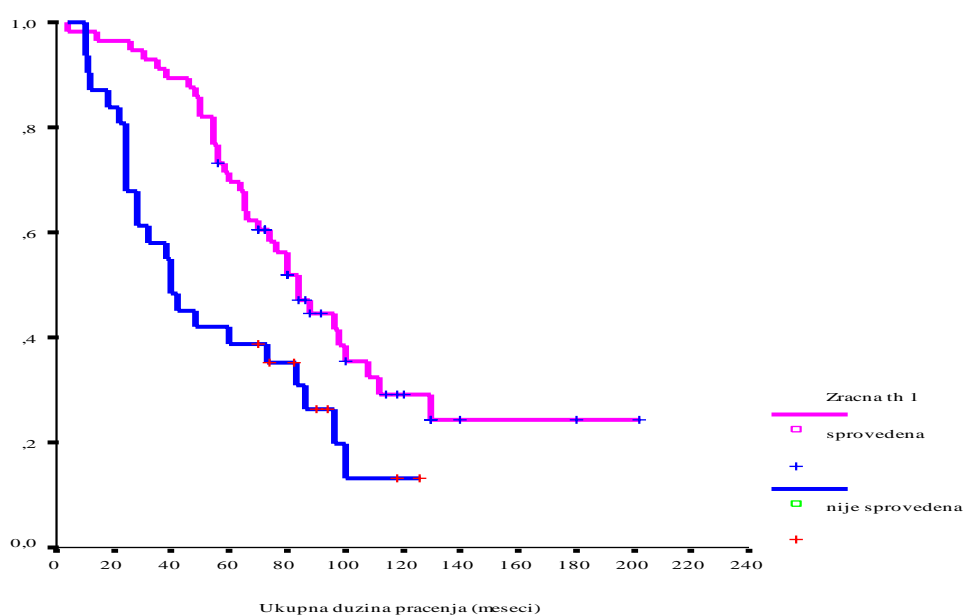
**Grafikon 4.17: Krive preživljavanja bolesnika u zavisnosti od primene zračne terapije nakon prve operacije i ukupnog vremena praćenja.**



Poređenjem ove dve grupe pacijenata (sa i bez sprovedene zračne terapije nakon prve operacije) dobijena je statistički visoko značajna razlika (**Log rank=7,511; p=0,008; p<0,01**). Pokazano je da su daleko bolju prognozu što se tiče ishoda lečenja imali pacijenti koji su primili zračnu terapiju neposredno posle prve operacije.

Analiza dužine vremena slobodnog preživljavanja bolesnika, koji su primili zračnu terapiju nakon prve operacije, do pojave recidiva pokazuje da je medijana iznosila 88 meseci a da je petogodišnje preživljavanje bilo 0,88 odnosno oko 88%. Medijana vremena preživljavanja od prve operacije do pojave recidiva, bilo simptomatskog ili asimptomatskog, u grupi bolesnika koji nisu primili zračnu terapiju bila je 52 meseca a njihovo petogodišnje preživljavanje iznosilo je 0,40 odnosno oko 40% (Grafikon 4.18.).

**Grafikon 4.18: Krive preživljavanja bolesnika u zavisnosti od primene zračne terapije nakon prve operacije i vremena do pojave recidiva.**



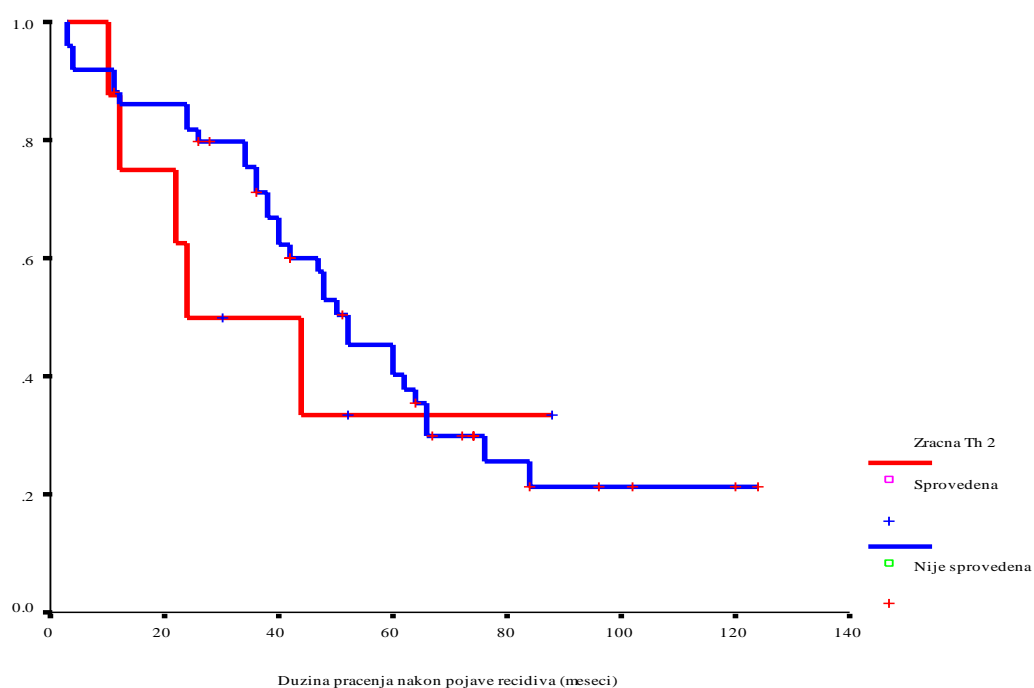
Poređenjem ovih grupa dobijena razlika bila je statistički visoko značajna (**Log rank=10,240; p=0,003; p<0,01**). Pokazano je da daleko bolju prognozu u smislu dužine vremena proteklog do pojave recidiva imaju pacijenti kod kojih je primenjena zračna terapija neposredno nakon prve operacije što je prikazano na Grafikonu 4.18.

Kaplan-Meier-ovom metodom nije dokazan značaj obima resekcije tumora na prognozu krajnjeg ishoda lečenja. Takođe istom metodom nije dokazan značaj uticaja obima resekcije dure i tumorom zahvaćene kosti na krajnji ishod lečenja.

Takođe, Kaplan-Meier-ovom metodom nije pokazan značaj primene zračne terapije nakon operacije recidiva na dužinu preživljavanja (Grafikon 4.19). Analiza dužine vremena preživljavanja bolesnika koji su primili zračnu terapiju nakon operacije

recidiva pokazuje da je medijana bila 24 meseca a da je petogodišnje preživljavanje iznosilo 0,36 odnosno oko 36%. Medijana vremena preživljavanja za bolesnike koji nisu primili zračnu terapiju nakon operacije recidiva bila je 52 meseca a njihovo petogodišnje preživljavanje iznosilo je 0,48 odnosno oko 48%. Dobijena razlika nije bila je statistički značajna (**Log rank=0,450; p=0,813; p>0,05**).

**Grafikon 4.19: Krive preživljavanja bolesnika u odnosu na primenu zračne terapije nakon operacije recidiva.**



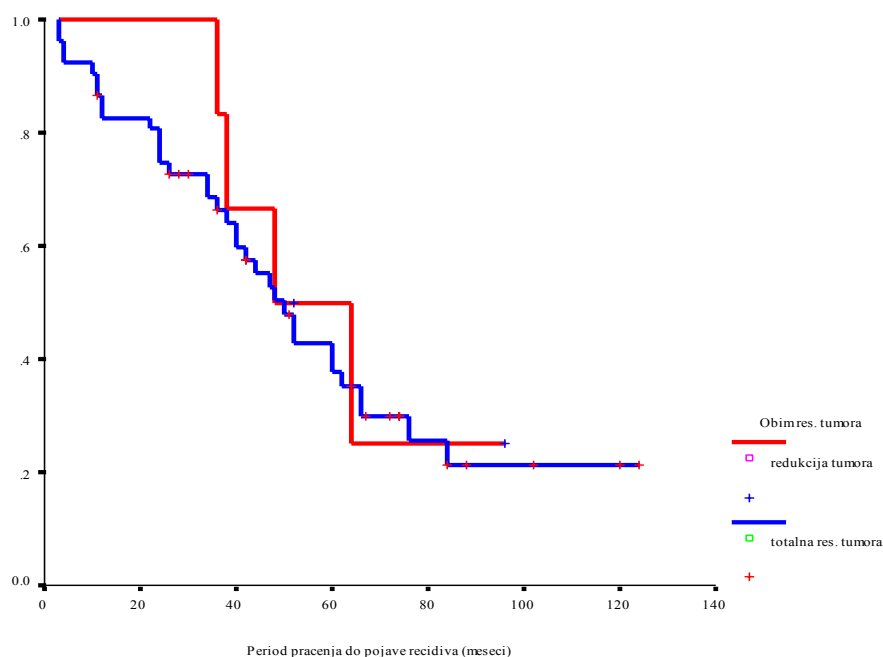
Analiza proteklog vremena do pojave recidiva, kod naših bolesnika, pokazuje da lokalizacija i histološki tip tumora nisu imali uticaja na vreme do pojave recidiva tj. Kaplan-Meier-ovom metodom nije dokazan značaj ovih faktora na prognozu i pojavu recidiva u grupama bolesnika sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima.

Analiza vremena do pojave recidiva tumora u ovoj grupi bolesnika pokazuje da obim resekcije tumora, dure ili kostiju lobanje zahvaćenih tumorom nisu imale uticaja na dužinu vremena do pojave recidiva i verovatnoću pojave recidiva tumora. Kaplan-Meier-ovom metodom nije dokazan značaj uticaja ovih faktora na prognozu ishoda lečenja i pojavu recidiva kod atipičnih i anaplastičnih meningeoma. Takođe nije

pokazan ni značaj uticaja pola bolesnika, prisustva pratećih bolesti, opštih i neurohirurških komplikacija na dužinu vremena do pojave recidiva i verovatnoću pojave recidiva kod obe vrste ovih tumora (Kaplan-Meier metoda).

U našoj seriji, kod 81 bolesnika (90%) je urađena radikalna resekcija tumora dok je kod 6 bolesnika načinjena subtotalna redukcija a u samo 3 slučaja redukcija tumora. Poslednje dve grupe su, u ovom slučaju, svrstane u jednu zbog lakše statističke analize što je činilo 9 bolesnika (10%). Kaplan-Meier-ovom metodom poređena je medijana vremena do pojave recidiva između grupe bolesnika kod kojih je načinjena radikalna resekcija tumora i grupe onih kod kojih je urađena manje radikalna hirurška intervencija, gradus I i gradus II odnosno gradus III i gradus IV resekcija meningeoma po Simpson-ovoj skali, što je prikazano na Grafikonu 4.20. Medijana vremena do pojave recidiva u prvoj grupi bolesnika, kod kojih je načinjena radikalna resekcija tumora, iznosila je 50 meseci, dok je za drugu grupu bolesnika, kod koje je načinjena manje radikalna resekcija tumora, ona bila 48 meseci.

**Grafikon 4.20: Krive preživljavanja bolesnika do pojave recidiva u zavisnosti od radikalnosti resekcije tumora.**

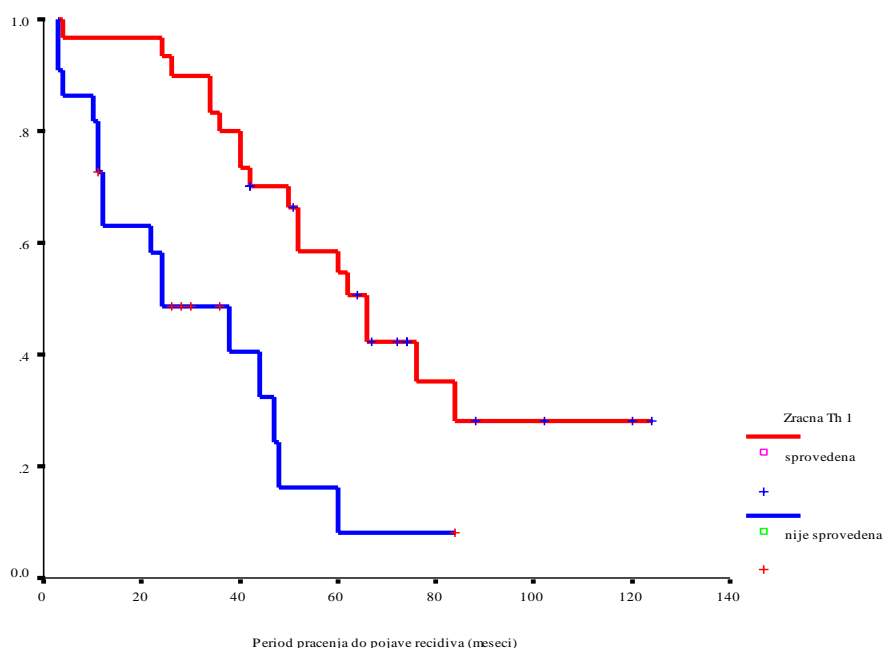




Dobijena razlika nije bila statistički značajana, odnosno radikalnost hirurške intervencije nije imala uticaja na vreme proteklo do pojave recidiva tumora (**Log rank=0,150; p=0,944; p>0,05**).

Analiza uticaja primene zračne terapije, neposredno nakon operacije u grupi bolesnika kod kojih je načinjena radikalna hirurška intervencija, na vreme koje je proteklo do pojave recidiva prikazana je na Grafikonu 4.21. U toj grupi od 81 bolesnika kod njih 50 (62%) je primenjena zračna terapija neposredno nakon operacije dok kod 31 (38%) nije. U grupi bolesnika kod kojih je primenjena zračna terapija kod njih 30 (60%) došlo je do pojave recidiva, dok u grupi bolesnika koji nisu primili zračnu terapiju recidiv se javio kod 22 bolesnika (71%). Medijana vremena do pojave recidiva u grupi bolesnika koji su primili zračnu terapiju nakon operacije bila je 66 meseci dok je u grupi bolesnika koji nisu zračeni nakon operacije tumora iznosila 24 meseca.

**Grafikon 4.21: Krive preživljavanja bolesnika kod kojih je načinjena radikalna resekcija tumora u zavisnosti od primene zračne terapije nakon prve operacije i vremena do pojave recidiva.**



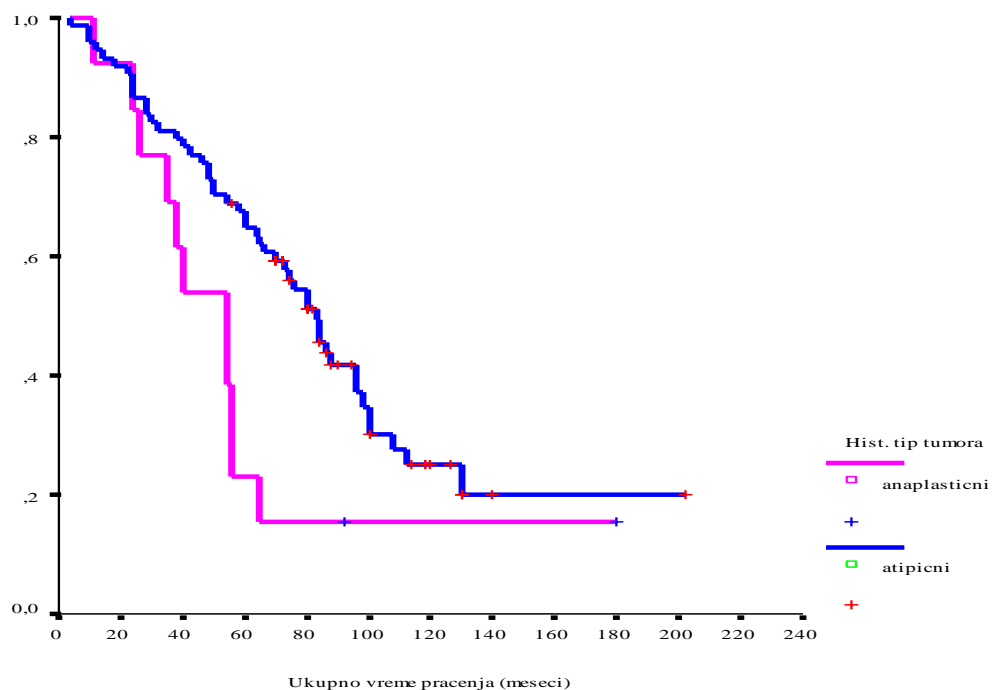
Poređenjem ove dve grupe bolesnika dobijena razlika je bila statistički visoko značajna (**Log rank=11,960; p=0,002; p<0,01**). Pokazano je da je značajno duže

vreme slobodnog preživljavanja, bez pojave recidiva osnovne bolesti, u grupi bolesnika kod kojih je načinjena radikalna resekcija tumora i zračna terapija sprovedena odmah nakon operacije u odnosu na bolesnike kod kojih to nije učinjeno.

Takođe, u grupi bolesnika kod kojih je načinjena kompletna resekcija tumora i koji su primili zračnu terapiju neposredno nakon prve operacije petogodišnje preživljavanje je iznosilo 58%, dok je u grupi bolesnika kod kojih to nije učinjeno petogodišnje preživljavanje bilo 18%.

Analizu vremena proteklog između prve operacije i pojave recidiva tumora, u grupi bolesnika kod kojih nije urađena radikalna resekcija tumora, u zavisnosti da li je ili nije primenjena zračna terapija neposredno nakon operacije kao i njihovo petogodišnje preživljavanje nije bilo moguće uraditi zbog malog broja ispitanika, svega njih 9.

**Grafikon 4.22: Krive preživljavanja bolesnika u zavisnosti od pojave opštih komplikacija nakon prve operacije.**



Medijana ukupnog vremena preživljavanja koji nisu imali opšte komplikacije posle prve operacije bila je 72 meseca a petogodišnje preživljavanje je iznosilo 0,57

odnosno oko 57%, dok je medijana ukupnog vremena preživljavanja u grupi bolesnika koji su imali opšte komplikacije bila 32 meseca a da je petogodišnje preživljavanje iznosilo 0,27 odnosno oko 27%. Dobijena razlika bila je statistički visoko značajna (**Log rank=6,241; p=0,009; p<0,01**). Pokazano je da daleko bolju prognozu imaju pacijenti koje nisu imali opšte komplikacije nakon prve operacije (Grafikon 4.22).

#### **4.10 IDENTIFIKACIJA PROGNOСТИČKIH FAKTORA COX-OVIM HAZARDNIM MODELOM**

Analiza prognostičkih faktora odnosila se na pokušaj identifikacije prediktora smrtnog ishoda odnosno nepovoljnog ishoda lečenja i urađena je Cox-ovim proporcionalno hazardnom metodom a radi efikasnosti i preglednosti svi modeli koji su imali zajednički definisan ishod prikazani su Tabeli 4.50, Tabeli 4.51 i Tabeli 4.52, pri čemu su u Tabeli 4.49 izdvojena obeležja koja su se pokazala kao statistički značajna.

**Tabela 4.50: Rezultati Cox-ovog regresionog modela za obeležja u ovoj seriji u odnosu na smrtni ishod.**

Obeležje	B	SE	Wald	Df	P	OR
Godine starosti	,043	,016	7,247	1	,006**	1,044
Histološki tip tumora	-1,097	,413	7,043	1	,008**	2,334
Opšte komplikacije	-1,266	,949	9,931	5	,047*	2,112
Respiratorne komp.	3,030	1,543	3,857	1	,050*	20,703
Zr. terapija nakon I op.	1,340	,360	13,839	1	,000**	3,817
God. st. po kategorijama	-12,559	14,514	16,919	6	,010**	2,541
Od 60 do 69 godina	1,087	1,031	4,111	1	,048*	2,965
Od 70 do 79 godina	2,188	1,071	4,175	1	0,41*	8,915
Lokalizacija tumora	-,713	,404	3,722	4	,049*	1,101
Lokalizacija konveksitet	-,713	,404	3,997	1	,047*	2,190

Napomena uz Tabele 4.50, 4.51 i 4.52: B-regresioni koeficijent; S.E.-standard error (standardna greška); Wald-Koeficijent logične regresije; Df-Degree of freedom (broj stepeni slobode); p-verovatnoća; OR-odds ratio (odnos šansi); \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Detaljnou analizom svih potencijalnih prediktora smrtnog ishoda bolesnika, u ovom radu, izdvojeni su sledeći kao značajni:

- a) godine starosti bolesnika pri čemu je ROC analiza definisala da bolesnici od 60 godina i stariji imaju lošiju prognozu. Podela bolesnika u starosne kategorije precizno je pokazala da su kod bolesnika u starosnoj grupi od 60 do 69 godina starosti rizici za smrtni ishod veći 3 puta, dok je za bolesnike u starosnoj grupi od 70 do 79 godina starosti, taj rizik je još veći i ide preko 9 puta više za pojavu lošeg ishoda lečenja u odnosu na bolesnike koji imaju manje od 70 godina.
- b) histološki tip tumora, kod kojeg je odnos šansi pokazao da je rizik za smrtni ishod 3 puta veći ako je reč o anaplastičnom meningeomu, kod bolesnika obuhvaćenih ovim radom, u odnosu na atipičnu varijantu tumora.
- c) pojava opštih komplikacija kod naših bolesnika i to naročito ako je reč o pojavi respiratornih oblika istih, kada je rizik za pojavu smrtnog ishoda skoro 20 puta veći u odnosu na bolesnike bez opštih komplikacija. Ostali tipovi opštih komplikacija nisu pokazali značajnost u prognozi ishoda lečenja bolesnika analiziranih u ovom radu.
- d) zračna terapija tumora sprovedena posle prve operacije, kod koje je verovatnoća pojave smrtnog ishoda kod operisanih pacijenata 4 puta veća ako ista nije primenjena u odnosu na bolesnike kod kojih jeste.
- e) lokalizacija tumora, gde su najbolju prognozu imali bolesnici sa insercijom tumora na duri konveksiteta koji su imali dva puta manju šansu da umru u odnosu na bolesnike sa drugim mestima pripoja tumora, koj su analizirani u ovom radu. Iako nema značajne razlike u broju umrlih u odnosu na mesto pripoja tumora na duri, raspon se kreće od 56% umrlih sa insercijom tumora na konveksitetu, preko 67% na falksu, zatim 75% kod tumora koji su bili lokalizovani u zadnjoj lobanjskoj jami, 79% sa insercijom na parasagitalnoj duri do 86% kod meningeoma koji su bili na bazi lobanje, razlike se pojavljuju u

dužini vremena preživljavanja pri čemu je medijana praćenja za tumore na konveksitetu iznosila 82 meseca, za parasagitalne i meningeome zadnje lobanjske jame 69 meseci odnosno 65 meseci, dok je za tumore sa pripojem na falksu i lokalizaciju tumora na bazi lobanje medijana praćenja iznosila 56 meseci odnosno samo 48 meseci ( $\chi^2=6,203$ ;  $p=0,039$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabela 4.51: Rezultati Cox-ovog regresionog modela za obeležja u ovoj seriji u odnosu na smrtni ishod.**

Obeležje	B	SE	Wald	Df	P	OR
Pol	-,052	,307	,029	1	,865	,949
Od 20 do 29 godina	12,559	514,514	,001	1	,981	,000
Od 30 do 39 godina	12,562	518,263	,001	1	,981	,000
Od 40 do 49 godina	,932	1,056	,779	1	,377	2,541
Od 50 do 59 godina	,514	1,030	,249	1	,618	1,671
Simptomi I	,130	,336	,149	1	,700	1,138
Simptomi II	0,456	0,766	,485	2	,785	1,577
Oba simptoma	,083	,354	,055	1	,814	1,087
Dužina trajanja tegoba	0,513	1,059	,543	4	,969	1,670
Prateće bolesti	0,330	1,066	5,099	5	,404	1,391
Lokalizacija falks	-,224	,380	,346	1	,556	,800
Lokalizacija baza	,096	,421	,052	1	,820	1,101
Lokalizacija zadnja jama	-,107	,652	,027	1	,870	,899

Analiza prognostičkih faktora Cox-ovim regresionim metodom nije izdvojila više obeležja kao značajne prediktore smrtnog odnosno manje povoljnog ishoda lečenja osim pet navedenih i objašnjenih, bez obzira na metod i tip Cox-ovog modela i broj obeležja u samom modelu, pa se može reći sa znatnom sigurnošću da ova ostala

obeležja ne utiču na pojavu smrtnog ishoda u grupi bolesnika analiziranih u ovom radu, što je prikazano u Tabeli 4.50 i Tabeli 4.51.

**Tabela 4.52: Rezultati Cox-ovog regresionog modela za obeležja u ovoj seriji u odnosu na smrtni ishod.**

Obeležje	B	SE	Wald	Df	P	OR
Obim resekcije tumora	-1,764	1,087	1,984	3	,576	0,171
Obim resekcije dure	0,105	0,469	1,042	2	,594	1,110
Plastika defekta dure	-1,852	0,781	1,901	3	,593	0,150
Resekcija kosti	-1,264	0,670	2,140	4	,544	0,768
Intraoperativne komplikacije	-1,523	1,098	,130	2	,937	0,218
Očuvanost arahnoidne	,233	,335	,484	1	,487	1,262
Neurohir. komp. (ima/nema)	,056	,280	,040	1	,841	1,058
Operacija recidiva	-7,983	82,041	,009	1	,922	,000
Broj operacija recidiva	,089	,690	,017	1	,897	1,093
Obim resekcije tumora kod rec.	8,884	178618	2,865	3	,413	0,132
Obim resekcije dure kod rec.	-1,416	1,061	,028	1	,867	0,243
Plastika defekta dure kod rec.	1,451	1,078	0,812	1	0,178	0,234
Resekcija kosti kod rec.	-1,580	1,158	3,901	4	,420	0,206
Zračna terapija nakon II op.	,712	,269	,990	1	,778	,038

## 5 DISKUSIJA

Pod meningeomima kao grupom tumora najčešće se podrazumevaju benigne lezije čiji je biološki spektar veoma širok i čije je ponašanje ponekad teško predvidljivo. Opšte je prihvaćeno da su benigni meningeomi, koji po klasifikaciji SZO pripadaju gradus I tumorima, spororastući i da imaju nisku stopu pojave recidiva nakon kompletne hirurške resekcije. Posebna podgrupa meningeoma je povezana sa povećanim rizikom od pojave recidiva kao i mortalitetom i morbiditetom. To su atipični i anaplastični meningeomi koji po klasifikaciji SZO pripadaju tumorima gradus II i gradus III. Oni su agresivniji u svom biološkom ponašanju, pokazuju veću brzinu tumorske progresije i skloni su recidiviranju. Ovi tumori mogu da invadiraju i komprimuju važne anatomske strukture dovodeći do značajnog ugrožavanja neurološke funkcije, mada i neki histološki benigni meningeomi mogu da recidiviraju krajnje neočekivano i da na taj način ugroze pacijenta.

Patološko gradiranje meningeoma je revidirano 2000. godine i 2007. godine od strane SZO i bazirano je na kombinaciji objektivnih i subjektivnih kriterijuma. Te promene su rezultovale u značajno višem procentu pacijenata kod kojih je postavljena dijagnoza meningeoma gradus II i gradus III po klasifikacionoj šemi SZO. Ove promene u gradiranju meningeoma imale su jasan uticaj i na interpretacije rezultata prethodnih studija o stopi recidiviranja meningeoma višeg gradusa kao i na rezultate njihovog lečenja. Sadašnji lekari su pred izazovom kako izabrati i odrediti najbolji način u lečenju pacijenata sa dijagnozom meningeoma gradus II i gradus III.

Nekoliko činjenica važnih za prognozu ishoda lečenja je prepoznato do sada i to su: histološki gradus tumora i ekstenzivnost hirurške resekcije kao i primena postoperativne zračne terapije kod meningeoma višeg gradusa. Mada je kompletna resekcija tumora, kad god je moguća, široko prihvaćena kao standard u lečenju meningeoma gradus I, kao pristup u lečenju meningeoma višeg gradusa može biti, ponekad, potpuno neadekvatna. Uloga postoperativne zračne terapije kao standardnog adjuvantnog tretmana, nakon kompletne resekcije meningeoma višeg gradusa, posebno kod meningeoma gradus II ostaje kontroverzna [401, 402]. Neki dokazi ukazuju na to

da većina atipičnih meningeoma pokazuje očuvan p53 sistem sugerišući na taj način na radiosenzitivni fenotip i posledičnu ulogu zračne terapije [403, 404].

Kod viših histoloških gradusa postoji manja mogućnost potpunog uklanjanja tumora, a čak i kada se ona postigne ti tumori mogu da recidiviraju [206, 207]. Sveukupna stopa pojave recidiva nakon pet godina je oko 12% za tumore kod kojih je načinjena totalna resekcija u odnosu na stopu od 39% za tumore kod kojih je načinjena subtotalna resekcija [200]. I neke benigne forme recidiviraju nakon prividne kompletne resekcije, mada neke studije sa dužim vremenom praćena operisanih bolesnika, sugerišu da stopa recidiviranja može biti i viša od 19% za 20 godina [18].

Perry i Stafford su, u svojoj studiji iz 1997. godine, pokazali da je 12% benignih meningeoma i 41% meningeoma gradus II recidiviralo unutar pet godina nakon resekcije [201]. Tumor kada jednom recidivira, šanse su veće da se to ponovo dogodi što na kraju za posledicu može imati gubitak lokalne kontrole rasta i veoma retko pojavu metastaza [11, 12, 41]. Iako je moždana invazija dokazana kao glavni pokazatelj u skraćanju vremenskog perioda do pojave recidiva, najlošija prognoza se vezuje za meningeome koji pokazuju jasnu histološku anaplaziju odnosno  $\geq 20$  mitotskih figura/10 PVU, bilo da je moždana invazija prisutna ili ne, prisustvo jedarne atipije kao i oni kod kojih je načinjena subtotalna redukcija tumora [108].

Statističkom analizom podataka iz medicinske dokumentacije pacijenata u ovoj seriji sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima dobijeni su mnogobrojni važni podaci o karakteristikama pacijenata, kliničkom toku bolesti, stepenu radikalnosti hirurške intervencije, primenjenoj postoperativnoj zračnoj terapiji, konačnom ishodu lečenja, kao i o faktorima koji utiču na ishod lečenja, pojavu recidiva tumora i dužinu preživljavanja.

Svi rezultari dobijeni u istraživanju su u ovom poglavlju upoređeni i komentarisani sa podacima dobijenim iz literature, kao i neke specifičnosti ove serije pacijenata.

Benigni meningeomi se češće javljaju kod žena, dok su atipične i anaplastične forme, čini se, nešto češće kod muškaraca. Takođe atipične i anaplastične forme su mnogo češće na konveksitetu mozga [14]. Većina studija pokazuje predominaciju meningeoma kod žena i taj odnos između žena i muškaraca je 2:1. U Manitoba studiji, sprovedenoj u opštoj populaciji, u periodu od 1980. do 1985. godine, koju su objavili



Sutherland i saradnici 1987. godine, 22% od svih intrakranijalnih tumora bili su meningeomi dok je javljanje meningeoma u opštoj populaciji variralo od 2,3 slučaja na 100.000 ljudi tokom njihovog života do 5,5 slučajeva na 100.000 kada su uključeni i podaci dobijeni nakon autopsije. U istoj studiji stopa javljanja meningeoma je iznosila 1,5 i 3,1 na 100.000 kod muškaraca odnosno kod žena dok je predominacija žena primećena jedino kod bolesnika nakon pete dekade života [405].

Demografski podaci o populaciji dobijeni u našoj seriji pacijenata se ne razlikuju u odnosu na svetske serije. Podaci iz literature pretežno govore o neznatnoj predominaciji osoba muškog pola kod pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima. Do istog rezultata smo došli i mi u ovoj seriji (52,2% : 47,8%). Prosečna starost svih pacijenta u seriji je bila 56 godina ( $56,32 \pm 11,493$ ). Primećeno je da je prosečna starost pacijenata muškog pola bila iznad grupnog proseka i iznosila je 58 godina ( $57,53 \pm 9,461$ ), dok je prosečna starost pacijenata ženskog pola bila ispod grupnog proseka i iznosila je 55 godina ( $55,00 \pm 13,358$ ). Najveći broj pacijenata, analiziranih u ovom istraživanju, bio je u starosnoj grupi od 50 do 69 godina, ukupno 66%. Takođe zabeležen je i nagli pad broja operisanih pacijenata u starosnoj grupi od 70 do 79 godina što se može objasniti donošenjem odluke od strane hirurga da se takvi pacijenti prate imajući u vidu rizike koje nosi sa sobom hirurška intervencija kao i prepuštanje bolesnika prirodnom toku bolesti. U ovoj seriji pacijenata konstatovana je statistički visoko značajna razlika u krajnjem ishodu lečenja u odnosu na godine starosti. Takođe, i starosne grupe su se pokazale kao značajan prediktor za dužinu preživljavanja odnosno krajnji ishod lečenja.

Coke i saradnici su 1998. godine objavili rezultate lečenja 17 pacijenata sa meningeomima višeg gradusa od kojih su 5 bili muškarci a 12 žene (2,4:1 u korist žena), srednjih godina starosti od 51,8 godina (opsega od 22 godine do 72 godine) [304]. U seriji Mahmood-a i saradnika iz 1993. godine u kojoj su objavljeni rezultati u lečenju 25 pacijenata sa atipičnim i malignim meningeomima, pik incidence javljanja meningeoma višeg gradusa bio je u šestoj i sedmoj dekadi života. Predominacija pacijenata ženskog pola kod bolesnika sa meningeomima gradus I nije zabeležena u grupi pacijenata sa meningeomima gradus II i gradus III. Odnos muškaraca i žena bio je 1:0,9 u njihovoj seriji [14]. Sekereci i saradnici su 2004. godine objavili rezultate 45 hirurških slučajeva od kojih su 26 bili sa atipičnim a 19 anaplastičnim meningeomima

od ukupno 504 operisana pacijenta sa meningeomima svih gradusa u periodu od 1990. godine do 2002. godine. Srednje godine starosti u grupi pacijenata sa atipičnim meningeomima iznosile su 45,8 godina sa predominacijom žena, dok su u grupi sa anaplastičnim meningeomima bilo više muškaraca a srednje godine starosti iznosile su 49,2 godine [406]. U našoj analiziranoj grupi nije zabeležena značajna razlika u srednjim godinama starosti između grupe pacijenata sa atipičnim (56,5 godina) i anaplastičnim meningeomima (55,5 godina). Serija Jo-a i saradnika iz 2010. godine obuhvatila je 35 bolesnika sa primarnim atipičnim meningeomima pokazala je laku predominaciju muškaraca u odnosu na žene, 1,06:1, dok su srednje godine starosti na prijemu iznosile 56 godina [407]. U radu koji su objavili Yu i saradnici 2011. godine, analizirana su 74 pacijenta sa atipičnim meningeomima koji su operisani u periodu od 2003. godine do 2008. godine, od kojih su 43 bili muškarci a 31 žena, srednje starosne dobi od 52,3 godine [262]. Serija grupe autora sa Univerzitetske klinike u Sinsinatiju, Ohajo, iz 2013. godine obuhvatila je 90 pacijenata koji su operisani od gradus II meningeoma u periodu od 1999. godine do 2009. godine. Od tog broja 34 su bili muškarci a 56 žene, srednjih godina starosti od  $56,9 \pm 13,4$  godine (opsega od 22 do 83 godine) [408].

U radu Detti-jeve i saradnika iz 2013. godine, sa Univerziteta u Firenci, saopšteni su rezultati lečenja 68 pacijenata koji su operisani od meningeoma višeg gradusa, u periodu od januara 1993. godine do decembra 2011. godine, od kojih je 51 bio sa atipičnim a 17 sa malignim meningeomima. U njihovoj seriji pacijenti ženskog pola bili su zastupljeniji, 39, dok je muškaraca bilo 29. Srednje godine starosti iznosile su  $58,5 \pm 14,4$  [409]. Ovi podaci pokazuju da se meningeomi višeg gradusa javljaju u relativno mlađem životnom dobu nego benigni meningeomi, što se može objasniti bržim rastom atipičnih i anaplastičnih meningeoma a samim tim i ranijom pojavom simptoma. Takođe, češća pojava atipičnih i anaplastičnih meningeoma kod muškaraca sugerise da endokrinološki uticaji značajni za genezu benignih meningeoma nisu toliko značajni i aktivni kod meningeoma višeg gradusa.

Duntze i saradnici su 2012. godine objavili rad u kome su saopštili rezultate lečenja 36 pacijenata, od kojih se kod 30 radilo o atipičnim dok su kod 6 u pitanju bili anaplastični meningeomi, koji su operisani u periodu od 1999. godine do 2007. godine. Srednja vrednost godina starosti u ovoj analiziranoj grupi je iznosila 55 godina a odnos

muškarca i žena iznosio je 1,25:1 [410]. Kane i saradnici su 2011. godine objavili retrospektivnu studiju u kojoj su analizirali 378 pacijenata, srednjih godina starosti od 54 godine (opsega od 15 godina do 90 godina) od kojih su 73% bile žene. Ovi pacijenti su operisani u periodu od 2000. godine do 2007. godine od histološki potvrđenih meningeoma u skladu sa histološkom podelom SZO iz 2000. godine od kojih su 82% bili meningeomi gradus I, 16% odnosno 2% meningeomi gradus II i gradus III [411]. U retrospektivnoj studiji, koju je objavio Li sa saradnicima 2011. godine, analizirano je 15 pacijenata sa recidivantnim atipičnim meningeomima od kojih su 10 bili muškarci a 5 žene uzrasta između 19 i 68 godina [412].

U radu koji su objavili Komotar i saradnici 2012. godine saopšteni su rezultati lečenja 45 pacijenata sa atipičnim meningeomima koji su lečeni u periodu od 1992. godine do 2011. godine, srednjih godina starosti od 56,1 godine (opsega od 23 do 81 godine) od kojih su 44,4% bili muškarci [413]. U seriji koji su objavili Zhou i saradnici 2013. godine saopšteni su rezultati lečenja 1737 bolesnika srednjih godina starosti od 50,3 godina, lečenih u periodu od 2005. godine do 2010. godine, sa histološki potvrđenim meningeomima u skladu sa klasifikacijom tumora SZO iz 2007. godine. Od ukupnog broja, 370 (21,3%) su bili atipični meningeomi a 57 (3,3%) je bilo anaplastičnih. Muškaraca je bilo 229 (53,6%) dok je žena bilo nešto manje, 198 (46,4%) (odnos 1,15:1 u korist bolesnika muškog pola) [414]. U seriji Gelabert-Gonzalez-a iz 2004. godine, u kojoj su objavljeni rezultati lečenja 12 pacijenata sa meningeomima gradus II i gradus III srednjih godina starosti, u vreme postavljanja dijagnoze, od 64,3 godine (opsega od 39 godina do 87 godina), a zabeležena je jednaka zastupljenost javljanja kod oba pola [415].

U radu koji su objavili Sanai i saradnici 2010. godine, od 141 bolesnika koji su operisani od meningeoma konveksiteta, 106 (75%) bili su gradus I dok je 35 (25%) bilo gradus II meningeoma. Odnos žena i muškaraca je bio 1,88:1. Kod 122 bolesnika (87%) postignuta je resekcija gradus I po Simpson-ovoj skali [255].

Sughrue i saradnici, sa Univerziteta Kalifornija u San Francisku, su 2011. godine objavili rezultate lečenja 834 bolesnika sa meningeomima lečenih u periodu od 1993. godine do 2007. godine od kojih su 571 (69%) bile žene a 263 (31%) muškarci. U njihovoj seriji srednja starosna dob, u vreme hirurške intervencije, bila je  $53 \pm 3,7$  godina; 46% (384) bolesnika je imalo pripoj tumora na bazi lobanje dok je kod 54%

(450) pacijenata zabeležena konveksitetno-falksnu insercija. U ovoj seriji bilo je 549 bolesnika (66%) sa gradus I meningeomom, 225 (27%) sa gradus II dok je kod 60 pacijenata (7%) registrovano postojanje gradus III meningeoma [416].

Ishod operativnog lečenja je kategorizovan prema modifikovanom Glasgow Outcome Score (GOS), koji u obzir prilikom ocenjivanja krajnjeg ishoda uzima i postojanje kognitivnih i manjih onesposobljavajućih deficita.

U našoj seriji pacijenata bez neurološkog deficita na prijemu je bilo skoro 28% dok je lak neurološki deficit registrovan kod 38% pacijenata. Na otpustu, nakon sprovedenog operativnog lečenja, 37% pacijenata je bilo bez neurološkog deficita dok je 32% operisanih bolesnika otpušteno sa lakim neurološkim deficitom.

U ovoj seriji pacijenata kao glavni simptomi bolesti u 60% slučajeva dominirali su fokalni znaci (motorni ispadi, slabosti kranijalnih nerava, slabost gornjih i donjih ekstremiteta i epileptički napadi) dok su kod 40% bolesnika to bili znaci povišenog intrakranijumskog pritiska. Epileptički napadi se kao prvi simptom javljaju u 20% do 50% pacijenata sa meningeomima [205]. Lieu i saradnici su 2000. godine u anketi sprovedenoj kod 222 bolesnika sa hirurški tretiranim meningeomima pokazali da je kod 26,6% ispitanika epileptički napad bio inicijalni simptom bolesti [259]. Najčešći simptomi bolesti po Sekereci-ju i saradnicima su bili glavobolja i epileptički napadi [406]. Motorni ispadi odnosno slabost jedne polovine tela bili su vodeći znak i najčešći simptom bolesti u seriji Mahmood-a i saradnika [14]. U seriji Sanai-a i saradnika iz 2010. godine, kod 141 bolesnika operisanih od konveksitetnih meningeoma gradus I i gradus II, kao vodeći simptomi bolesti bili su glavobolja i epileptički napadi u 48% odnosno 34% slučajeva, slabost jedne polovine tela zabeležena je kod 21% bolesnika dok je kod 14% tumor bio asimptomatski [255]. Glavni simptomi bolesti, u seriji Detti-jeve i saradnika, bili su glavobolja kod 41% bolesnika i motorni i senzitivni ispadi koji su zabeleženi u 29% slučajeva, dok su kognitivni poremećaji i epileptički napadi registrovani kod 20% odnosno 10% pacijenata [409]. U našoj seriji motorni ispadi su zabeleženi kod 63,2%, epileptički napadi i različiti oblici psihoorganskog sindroma bili su prisutni kod 27,8% pacijenata, dok je poremećaj stanja svesti registrovan kod 10% pacijenata a 13,3% su bili asimptomatski. U radu Hammouche-a i saradnika, koja je obuhvatila 79 pacijenata sa primarnim atipičnim meningeomima, kao vodeći simptomi bolesti registrovani su motorni deficit u 35% slučajeva, zatim glavobolja u 30%,

epileptički napadi kod 24% bolesnika, razni oblici poremećaja stanja svesti kod 16% operisanih i poremećaj govora i smetnje sa vidom kod 15% odnosno 11% pacijenata [417]. Retrospektivnom studijom grupe autora sa Univerziteta u Pekingu analizirano je 65 bolesnika sa atpičnim i anaplastičnim meningeomima. Glavobolja i slabost jedne polovine tele registrovani su kao glavni simptomi bolesti kod 33,3% odnosno 21,4% bolesnika, dok su epileptički napadi i razni poremećaji funkcije vida bili zabeleženi u 15,9% odnosno 17,5% slučajeva [418].

Dužina trajanja tegoba pre prve operacije u našoj grupi bila je relativno kratka. Kod nešto više od 44% pacijenata glavne tegobe su trajale kraće od mesec dana dok je dužina trajanja tegoba do 3 meseca zabeležena kod skoro 26% pacijenata. Dužina trajanja tegoba pre postavljanja dijagnoze nije se pokazala statistički značajnom u odnosu na ishod operativnog lečenja. Klinička prezentacija pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima je slična pacijentima sa benignim meningeomima uključujući simptome povezane sa intrakranijumskom hipertenzijom i fokalnim znacima kao posledicama kompresivnog efekta tumora na okolno moždano tkivo. Međutim, brzina kojom rastu meningeomi višeg gradusa je mnogo veća nego kod benignih meningeoma tako da pacijenti sa meningeomima višeg gradusa imaju relativno kratak klinički tok, prosečno 10,5 meseci, za razliku od benignih meningeoma gde taj period iznosi od 2 do 4 godine [262].

Takođe, u našoj seriji pacijenata njih 46% nije imalo neko pridruženo, hronično oboljenje. U skoro 37% su imali neku od bolesti kardiovaskularnog sistema (povišen arterijski pritisak, poremećaj srčanog ritma) dok je u 12% zabeleženo neko od oboljenja endokrinog sistema (šećerna bolest, poremećaj funkcije štitne i nadbubrežne žlezde). Više od jedne pridružene bolesti registrovano je kod 7% bolesnika.

Klinička dijagnoza je postavljena kompjuterizovanom tomografijom (CT) kod 87% pacijenata, dok je kod 8% postavljena na osnovu pregleda magnetskom rezonancom (MR) a kod samo 6% pacijenata sprovedene su obe dijagnostičke procedure, i CT i MR.

Najčešća lokalizacija tumora odnosno mesto pripoja meningeoma, u našoj seriji, bila je na velikomoždano falksu u 35% slučajeva dok je kod 30% pacijenata bila na konveksitetu, na bazi prednje i srednje lobanjske jame i parasagitalnoj duri u po 15,5% i u zadnjoj lobanjskoj jami u nešto više od 4% operisanih pacijenata. U radu Kane-a i

saradnika iz 2011. godine 56% imalo pripoj na bazi lobanje a preostalih 44% na konveksitetu, s tim da su meningeomi višeg gradusa imali dva puta češći pripoj na konveksitetu [411]. U seriji Komotar-a i saradnika 27 bolesnika je imalo lokalizaciju tumora na konveksitetu (60%), 6 (13,3%) je imalo parasagitalno/falksnu, a pripoj na sfenoidalnom grebenu je imalo 8 pacijenata (17,8%), dok je insercija tumora na prednjoj lobanjskoj bazi i u zadnjoj lobanjskoj jami registrovana kod po 2 bolesnika (po 4,4%) [413]. U radu koji su objavili Palma i saradnici 1997. godine najčešći pripoj meningeoma višeg gradusa bio je na konveksitetu 40%, parasagitalno/falksna lokalizacija je zabeležena kod 18% bolesnika, dok je insercija tumora na bazi prednje lobanjske jame i na sfenoidalnom grebenu registrovana u 16% odnosno 10% slučajeva [293]. U retrospektivnoj studiji Zhou-a i saradnika iz 2013. godine kod 72,4% pacijenata sa meningeomima gradus II i gradus III lokalizacija tumora je bila na konveksitetu velikog i malog mozga kao i u lateralnim komorama, kod 16,6% tumori su imali pripoj na sfenoidalnom grebenu, u petroklivalnom regionu i bazi srednje lobanjske jame, 6,1% je imalo inserciju tumora na bazi prednje lobanjske jame dok je kod samo kod 4,9% pacijenata zabeležena parasagitalno/falksna lokalizacija, kao i lokalizacija na tentorijumu, u pinealnom regionu i četvrtoj moždanoj komori [414]. U seriji Maier-a i saradnika kao i u seriji Gelabert-Gonzalez-a registrovano je da meningeomi višeg gradusa mnogo češće imaju parasagitalno/falksnu i konveksitetnu lokalizaciju nego benigni meningeomi [199, 415]. U seriji Lee-ja i saradnika iz 2013. godine najčešća lokalizacija tumora je bila na konveksitetu 47,8%, zatim parasagitalno/falksna 21,1%, dok je na sfenodalnom grebenu i bazi prednje lobanjske jame insercija tumora registrovana u 8,9% odnosno 7,8% slučajeva [408]. Lokalizacija meningeoma na konveksitetu je registrovana kod 33 bolesnika (47%), parasagitalno/falksna je zabeležena kod 19 pacijenata (28%), dok je kod 15 operisanih (23%) insercija tumora bila na bazi prednje i srednje lobanjske jame [409].

Što se tiče histološkog tipa meningeoma, u našoj analiziranoj grupi sa atipičnim meningeomima bilo je 77 bolesnika (85%) dok je sa anaplastičnim bilo 13 bolesnika (15%). Vranic i Popovic sa saradnicima su u svom radu iz 2010. godine analizirali 86 pacijenata sa primarnim atipičnim i malignim meningeomima od kojih su 76 (88%) bili atipični a 10 (12%) maligni koji su dijagnostikovani na osnovu histološke klasifikacije SZO iz 2000. godine [419]. Serija Sekereci-ja i saradnika je obuhvatila 26 bolesnika

(58%) sa atipičnim i 19 bolesnika (42%) sa anaplastičnim meningeomima [406]. Duntze i saradnici su 2012. godine objavili rezultate lečenja kod 30 bolesnika (83%) sa atipičnim i 6 bolesnika (17%) sa anaplastičnim meningeomima, dok je seriji Detti-jeve i sardanika od 68 bolesnika, 51 (75%) bilo sa meningeomima gradus II a 17 pacijenata (25%) sa meningeomima gradus III [409, 410].

Intraoperativno, u našoj grupi pacijenata u skoro 58% slučajeva arahnoida nije postojala, dok je u nešto više od 42% operisanih slučajeva nađena očuvana arahnoida u više od 2/3 površine prema moždanom tkivu. Ni mesto lokalizacije tumora kao ni histološki tip meningeoma i očuvanost arahnoida prema moždanom tkivu nisu imali uticaja na ishod operativnog lečenja odnosno na neurološki nalaz na otpustu nakon operacije.

Kod naših pacijenata u 90% slučajeva načinjena je radikalna hirurška intervencija, Simpson gradus I i II, dok je u nešto više od 6% slučajeva načinjena resekcija tumora po Simpson gradus III, a Simpson gradus i IV resekcija tumora načinjena je samo kod nešto više od 3% operisanih pacijenata. Radikalnost hirurške intervencije nije imala uticaja na ishod lečenja odnosno na neurološki nalaz na otpustu. Takođe, kod skoro 56% pacijenata načinjena je resekcija mesta pripoja odnosno dure sa ili bez plastike iste dok je u nešto više od 44% slučajeva mesto insercije na tvrdoj moždanoj opni koagulisano. Meningeomi višeg gradusa mogu da invadiraju koštane strukture. U ovoj analiziranoj grupi, delimična resekcija koštanog poklopca zahvaćenog tumorom ili potpuno odstranjenje koštanog poklopca zbog infiltracije tumorom sa ili bez plastike nastalog defekta urađeno je kod nešto više od 31% operisanih pacijenata. Plastika defekta tvrde moždane opne kao i plastika defekta kosti nisu imale uticaja na ishod operativnog lečenja i neurološki nalaz na otpustu.

U radu Jo-a i saradnika iz 2010. godine obuhvaćeno je 35 bolesnika sa atipičnim meningeomima po histopatološkoj klasifikaciji SZO iz 2000 godine, koji su lečeni u periodu od aprila 1997. godine do februara meseca 2008. godine. Radikalno hirurško odstranjenje tumora, gradus I po Simpson-ovoj skali je postignuto kod 11 operisanih bolesnika (31%) i kod tih bolesnika nije došlo do pojave recidiva. Kod preostala 24 bolesnika koji su podvrgnuti nekompletnoj resekciji tumora, gradus II-IV po Simpson-ovoj skali, srednje vreme do pojave recidiva je produženo sa 17 meseci za bolesnike kod kojih je primenjeno samo hirurško lečenje, na 39 meseci za bolesnike kod kojih je

pored hirurškog lečenja sprovedena i postoperativna adjuvantna zračna terapija. Srednje vreme praćenja je iznosilo 40 meseci (opsega od 6 meseci do 97 meseci). U njihovoj seriji, koja je imala mali broj analiziranih slučajeva i relativno kratko vreme praćenja, godine starosti bolesnika, MIB-1 indeks kao i mesto insercije tumora nisu imali značajan uticaj na dužinu vremena preživljavanja do pojave recidiva [407].

U seriji od 76 bolesnika, koju su objavili Yu i saradnici 2011. godine, kod 52 operisana (68%) postignuta je gradus I resekcija po Simpson-ovoj skali, gradus II resekcija je načinjena kod 18 bolesnika (24%) dok je kod 6 pacijenta (8%) načinjena resekcija gradus III po Simpson-ovoj skali [262]. Kod svih 45 pacijenata sa atipičnim meningeomima, u seriji Komotara i saradnika iz 2012. godine načinjena je resekcija tumora gradus I i II po Simpson-ovoj skali [413]. Radikalna resekcija tumora, Simpson gradus I i II, je načinjena kod 55 bolesnika (80%), dok je kod 13 pacijenata (20%) načinjeno delimično uklanjanje tumora, Simpson gradus III kod 8 bolesnika odnosno kod 5 pacijenata Simpson gradus IV [409].

Lee i saradnici su 2013. godine objavili rezultate lečenja 90 pacijenata sa atipičnim meningeomima koji su operisani u periodu od 1999. do 2010. godine, od kojih je 71 (79%) bilo podvrgnuto radikalnoj hirurškoj intervenciji, Simpson gradus I-III, od kojih je 17 (24%) primilo postoperativno adjuvantnu radioterapiju. Do pojave recidiva je došlo kod 2 bolesnika (12%) koji su primili zračnu terapiju i kod 9 pacijenata (17%) koji nisu zračeni nakon operacije. Petogodišnje slobodno preživljavanje do pojave recidiva, u ove dve podgrupe bolesnika, iznosilo je 74% odnosno 65% ali ta razlika nije bila statistički značajna. U grupi bolesnika, njih 19 (21%), kod kojih je načinjena subtotalna redukcija tumora, Simpson gradus IV, 14 (74%) je primilo adjuvantnu zračnu terapiju postoperativno. Kod samo jednog bolesnika u ovoj grupi je došlo do pojave recidiva nakon 22 meseca. Do pojave recidiva došlo je i kod 5 pacijenata koji nisu zračeni nakon subtotalne redukcije tumora. Petogodišnje slobodno preživljavanje do pojave recidiva u ovoj grupi bolesnika je iznosilo 91% odnosno 20%. Uočena razlika je bila statistički visoko značajna. U analizi koja je usledila pokazalo se da su MIB-1, mitotski indeks, difuzan rast i nekroza kao i subtotalna redukcija tumora statistički visoko značajno povezani sa skraćanjem vremenskog perioda slobodnog preživljavanja do pojave recidiva dok su godine starosti i primena zračne terapije statistički značajno uticale na pojavu recidiva tumora. U



multivarijantnoj analizi, pet faktora su registrovani kao nezavisni prediktori za pojavu recidiva i to su: mitotski indeks, difuzan rast, nekroza, nesprovedena zračna terapija i subtotalna redukcija tumora. Dodatna analiza, koja je izvedena da bi se identifikovali faktori koji su najosetljiviji za pojavu recidiva, pokazala je da povišen rizik, od 1,61 puta za recidiviranjem tumora imaju pacijenti stariji od 55 godina, da rizik viši od 2,98 puta za pojavom recidiva imaju pacijenti koju su stariji od 55 godina i koji imaju povećan mitotski indeks a da se taj rizik penje na vrednost od 3,66 puta kod pacijenata koji imaju više od 55 godina i imaju povećan mitostki indeks i difuzan rast na histološkom nalazu tumora [408]. Zračna terapija je primenjena nakon prve, inicijalne, operacije kod 38 bolesnika (55,9%) ili nakon pojave recidiva, sa ili bez ponovne resekcije kod 30 pacijenata (44,1%). Većina pacijenata (61) je zračena trodimenzionalnom konformalnom terapijom u srednjoj dozi od 54,6 Gy (opsega od 50 Gy do 60 Gy), podeljenoj u pet frakcija nedeljeno, u dozi od 2 Gy dnevno. Doze od 54 Gy i jače bile su primenjivane kod bolesnika kod kojih su bili prisutni jedan ili više sledećih znakova: histološki anaplastična forma tumora, infiltracija moždanog parenhima, subtotalna resekcija tumora kao i tumori promera 5 cm i veći. Univarijantna analiza pokazala je da su pacijenti stariji od 60 godina imali statistički značajno kraće ukupno preživljavanje u odnosu na one koji su bili mlađi od 60 godina. Takođe, statistički značajno duže ukupno preživljavanje je zabeleženo u grupi bolesnika koji su primili dozu zračenja veću od 52 Gy u odnosu na pacijente koji su primili 52 Gy i manje. Na dužinu slobodnog preživljavanja statistički značajno su uticali veličina tumora veća od 5 cm, kao i histološki gradus tumora statistički visoko značajno, i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi [409].

U našoj analiziranoj grupi pacijenata, kod skoro 61% operisanih je sprovedena zračna terapija neposredno nakon operacije, dok kod nešto više od 39% nije, najviše iz tehničkih razloga i zbog teškog opšteg stanja pacijenata nakon hirurške intervencije. Poređenjem bolesnika u ovom radu, u odnosu na histološki tip tumora pokazano je da nema statistički značajnih razlika u godinama starosti bolesnika, broja operacija recidiva kao i vremena proteklom od prve operacije do pojave asimptomatskog recidiva. U odnosu na histološki tip meningeoma višeg gradusa, utvrđene su statistički značajne razlike u vremenu proteklom od prve operacije do pojave simptomatskog recidiva, u vremenu proteklom od prve operacije do operacije recidiva i u vremenu od operacije

recidiva do kraja perioda praćenja. Kod sva tri vremena perioda praćenja vremenski intervali bili su duži kod atipičnih meningeoma. Ovakvi rezultati se mogu objasniti povoljnijim histološkim gradusom tumora i boljim odgovorom na primenjenu zračnu terapiju kod meningeoma gradusa II.

U radu koji su objavili Li i saradnici 2011. godine, u cilju istraživanja radikalnosti hirurške intervencije i poboljšanja dužine preživljavanja pacijenata sa recidivantnim meningeomima gradus II, analizirano je 15 pacijenata. U toj grupi pacijenata nakon prve operacije postignuta je resekcija tumora Simpson gradus I-II kod 8 pacijenata (53%), kod 4 slučaja (27%) načinjena je resekcija Simpson gradus III-IV dok kod preostala 3 slučaja (20%) obim resekcije nije bio poznat. Nakon primarne hirurške intervencije 7 pacijenata je primilo zračnu terapiju dok preostalih 8 nije. Nakon operacije recidiva, kod 10 pacijenata (67%) je ostvarena resekcija tumora Simpson gradus I-II dok je kod preostalih 5 (33%) načinjena resekcija Simpson gradus III-IV. Nakon operacije recidiva 6 pacijenata je primilo zračnu terapiju, kod 4 pacijenta je sprovedena kombinovana zračna i hemioterapija (hydroxyurea, fotemustin ili temozolamid u najmanje četiri seanse) dok 5 pacijenata nije primilo ništa nakon operacije recidiva [412]. Slično benignim meningeomima, po Dziuku i saradnicima u radu objavljenom 1998. godine, totalna resekcija kod atipičnih meningeoma je povezana sa nižom stopom pojave recidiva nego kod subtotalne resekcije (17% prema 87%) [11].

U seriji Komotar-a i saradnika kod 13 pacijenata (28,9%) je sprovedena postoperativna zračna terapija koja je započeta u proseku 2 meseca nakon operacije i koja je završena u proseku za 6 nedelja. Kod 14 pacijenata (31,1%) došlo je do pojave recidiva tumora od kojih 13 (93%) nije primilo zračnu terapiju nakon kompletne resekcije tumora. Kod jedinog pacijenta koji je podvrgnut zračnoj terapiji nakon operacije tumor je recidivirao nakon 52,5 meseca. Sveukupna stopa pojave recidiva tumora nakon jedne, pet i deset godina iznosila je 7,9%, 35,5% i 55,3%. Srednje vreme do pojave recidiva tumora u ovoj grupi iznosilo je 38 meseci (opsega od 8 do 132 meseca). Recidiviralo je 7 od 27 konveksitetnih meningeoma (26%), 3 od 6 (50%) sa parasagitalno/falksnom lokalizacijom i 3 od 6 (50%) tumora sa pripojem na sfenoidalnom grebenu [413]. Po Jo-u i saradnicima, kompletna resekcija tumora je

ključ koji određuje bolji ishod lečenja a primenu adjuvantne zračne terapije predlažu kod bolesnika kod kojih je izvedena nekompletna resekcija tumora [407].

Smanjena stopa pojave recidiva i produženje perioda preživljavanja takođe je povezana sa kompletnom resekcijom i kod anaplastičnih meningeoma [108]. Slično su zaključili i Palma i saradnici u svom radu iz 1997. godine, u seriji od 71 meningeoma gde resekcija gradus I po Simpsonovoj skali za atipične i anaplastične meningeome dovodi do produženja vremena preživljavanja. Štaviše, oni su zaključili da se recidiviranje atipičnih i anaplastičnih meningeoma smanjuje kada ti tumori imaju inserciju na duri konveksiteta [293]. Dziuk i saradnici su u svom radu iz 1998. godine, analizirali i objavili rezultate kod recidivantnih atipičnih i anaplastičnih formi meningeoma. Oni su pronašli da je kod lezija sa insercijom na falksu i parasagitalnoj duri prisutna visoka stopa pojave recidiva što se može objasniti reziduama tumora, koje mogu da zaostanu nakon hirurške intervencije, duž gornjeg sagitalnog sinusa [11].

Modha i saradnici, kao autori studije iz 2005. godine, su takođe zaključili da totalna resekcija produžava period do pojave recidiva odnosno slobodni interval do ponovnog javljanja tumora [11, 294]. Jednom kada dođe do pojave recidiva tumora prognoza je loša zbog moguće visoke verovatnoće neuspeha lečenja [11, 41].

Intraoperativne komplikacije, u ovoj grupi pacijenata nisu registrovane kod 50% operisanih, dok je obilnije krvarenje, kao komplikacija, zabeleženo u nešto više od 44%, a edem moždanog tkiva u skoro 6% operisanih slučajeva. Statistička analiza je pokazala da je prisustvo intraoperativnih komplikacija značajno uticalo na ishod operativnog lečenja i neurološki nalaz na otpustu kao i da je edem moždanog tkiva bio, statistički visoko značajno, ozbiljnija komplikacija ( $p < 0,01$ ) imajući u vidu lošiji neurološki nalaz na otpustu kod pacijenata koji su ga kao intraoperativnu komplikaciju imali.

Učestalost javljanja intraoperativnih komplikacija je bila skoro ravnomerno raspoređena po svim starosnim grupama. Godine starosti se nisu pokazale kao faktor od uticaja na pojavu intraoperativnih komplikacija, u ovoj analiziranoj grupi..

U radu koji su objavili Wong i saradnici 2012. godine, relativno česte komplikacije su bile nemogućnost adekvatnog zatvaranja tvrde moždane opne (od 1% do 24%), edem moždanog tkiva oko tumora (od 2% do 10%), pojava epileptičkih napada u postoperativnom toku (od 1% do 2%), opšte medicinske komplikacije (od 6%

do 7%), infekcija operativne rane (od 0% do 4%) kao i pojava intrakranijalnih hematoma povezanih sa hirurškom intervencijom (od 1% do 2%) [420]. Birolini i saradnici su 2012. godine objavili da su glavne komplikacije u hirurškom lečenju parasagitalnih meningeoma i meningeoma zadnje trećine velikomozdanog falksa bile u 1,5% slučajeva vazдушna embolija kao i smrt u 1,5% operisanih pacijenata [421].

Morokoff i saradnici, sa Univerziteta Harvard, u Bostonu, su 2008. godine objavili rezultate lečenja meningeoma konveksiteta kod 163 bolesnika operisanih u periodu od 1986. godine do 2005. godine. Benignih meningeoma je bilo 144 (83,3%), atipičnih 16 (9,8%) dok je anaplastičnih bilo 3 (1,8%). Srednje vreme praćenja je bilo relativno kratko, svega 2,3 godine. U njihovoj seriji od svih operisanih meningeoma, konveksitetni su činili 22%. Odnos žena i muškaraca bio je 2,7:1, dok su srednje godine starosti iznosile 57 godina (opsega od 20 godina do 89 godina). U njihovoj seriji, hirurški mortalitet je bio 0%. Stopa pojave recidiva za meningeome gradus I iznosila je 1,8% dok je za meningeome gradus II i gradus III bila 27,2% odnosno 50% [422].

Intrakranijalni meningeomi su u velikoj većini slučajeva benigne lezije pristupačne za hiruršku resekciju. Međutim, uklanjanje intrakranijalnih meningeoma nosi povećan rizik od pojave postoperativnog krvarenja u poređenju sa hirurģijom drugih intrakranijalnih neoplazmi.

Uzroci hirurškog mortaliteta obuhvataju komplikacije vezane za hirurģiju i faktore koji nisu direktno povezani sa hirurģijom, isto kao i ostale faktore kao što je tumorska progresija ili drugi uzročnici morbiditeta. Nekoliko faktora rizika je povezano sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda kao što su godine starosti, niska vrednost Karnofsky skora i komorbiditet. Svakako, neke od ovih komplikacija mogu da se izbegnu. Hirurški mortalitet u našoj seriji bolesnika je iznosio 2,2% odnosno 2 bolesnika su umrli unutar mesec dana nakon hirurške intervencije.

Grupa autora sa Univerzitetske neurohirurške klinike iz Frankfurta, objavila je 2004. godine rezultate lečenja 296 pacijenata sa intrakranijalnim meningeomima operisanih u periodu od juna meseca 1998. godine do juna meseca 2002. godine. Gerlach i saradnici su ispitivali faktore rizika koji utiču na pojavu i nastanak postoperativnih hematoma. Oni su istraživali uticaj godina starosti, invaziju venskih sinusa od strane tumora, vaskularizaciju meningeoma, infiltraciju arahnoida, preoperativnu profilaksu tromboembolije, perioperativne poremećaje koagulacije,

prisustvo ostatka odnosno resta meningeoma, mesto insercije i histološki tip tumora. U njihovoj seriji kod 21 pacijenta (7,1%) došlo je do razvoja postoperativnih hematoma koji su zahtevali hiruršku evakuaciju. Godine starosti su se pokazale kao statistički visoko značajne jer su srednje godine starosti u grupi pacijenata koji su operisani od postoperativnog hematoma bile  $62,4 \pm 14,0$  godina, u poređenju sa grupom bolesnika bez postoperativnog hematoma gde su one iznosile  $56,1 \pm 12,0$  godina. Pokazalo se da bolesnici stariji od 70 godina imaju šest puta veći rizik za nastanak postoperativnih hematoma. Pacijenti sa postoperativnim krvarenjem imali su značajno kraće protrombinsko vreme postoperativno, niske vrednosti fibrinogena i trombocita neposredno nakon hirurške intervencije, posebno prvog postoperativnog dana. U radu Gerlach-a i saradnika hirurški faktori za pojavu postoperativnog krvarenja nisu bili definisani. Trombocitopenija i drugi poremećaji hemostaze su češće bili povezani sa krvarenjem nakon operacije meningeoma [423].

Studija Palmera i saradnika iz 1994. godine, sa Univerzitetske klinike u Sautemptonu, u kojoj su objavljeni rezultati hirurškog lečenja pacijenata u periodu od 1989. godine do 1993. godine, imala je za cilj da odredi incidencu pojave postoperativnih intrakranijalnih hematoma i da identifikuje faktore rizika za perioperativne poremećaje krvarenja. Tokom tog perioda izvedeno je 6668 operacija nakon kojih je kod 71 bolesnika izvršena evakuacija postoperativnog hematoma, pokazujući na taj način sveukupnu stopu od 1,1% komplikacija. Najčešća dijagnoza kod koje je došlo do pojave postoperativnog hematoma bila je nakon operacije meningeoma 6,2% (13 od 211 bolesnika) dok je kod intracerebralnih tumora ta stopa iznosila 2,2% (10 od 451 bolesnika). Faktori rizika za pojavu perioperativnog poremećaja krvarenja bili su prisutni kod 2/3 operisanih bolesnika od kojih je primena antiagregacione terapije u 43% slučajeva (Aspirin i nestereoidni antireumatici) bila faktor rizika koji je bio najčešće povezan sa pojavom krvarenja naročito ako je primenjivana u periodu dve nedelje pre hirurške intervencije, zatim trombocitopenija, prethodno prekomerno konzumiranje alkoholnih pića, koagulopatije kao i malignitet izvan centralnog nervnog sistema [424].

U našoj seriji prisustvo opštih komplikacija u postoperativnom toku statistički visoko značajno ( $p < 0,01$ ) je uticalo na ishod operativnog lečenja i neurološki nalaz na otpustu, posebno kod pacijenata koji su imali respiratorne i komplikacije od strane

kardiovaskularnog sistema. Medijana ukupnog vremena preživljavanja bolesnika koji nisu imali opšte komplikacije nakon prve operacije bila je 72 meseca a petogodišnje preživljavanje je iznosilo oko 57% dok je medijana ukupnog vremena preživljavanja u grupi bolesnika koji su imali opšte komplikacije iznosila 32 meseca a njihovo petogodišnje preživljavanje bilo oko 27%. Dobijena razlika bila je visoko statistički značajna ( $p < 0,01$ ) čime je pokazano je da bolju prognozu imaju pacijenti koje nisu imali opšte komplikacije nakon prve operacije.

Učestalost javljanja opštih komplikacija po starosnim grupama pokazala je da se one javljaju češće kod pacijenata starijih od 60 godina. Relativni rizik od pojave neke od opštih komplikacija je skoro 7 puta veći u ovoj grupi bolesnika (25%), nego kod pacijenata mlađih od 60 godina (3,7%).

Studija koja se odnosila na faktore koji utiču na ranu postoperativnu prognozu kod pacijenata operisanih od meningeoma objavljena je od strane Wu-a i saradnika 2011. godine. Oni su razmatrali uticaj godina starosti bolesnika, veličine i lokalizacije tumora, prisustvo opštih bolesti i moždanog infarkta, obim hirurške resekcije, intraoperativnog krvarenja i edema moždanog tkiva. Prognoza ishoda lečenja bila je statistički značajno povezana sa godinama starosti bolesnika, veličinom i lokalizacijom tumora, postojanjem preoperativnog infarkta moždanog tkiva, obimom resekcije tumora i krvarenjem za vreme operacije, koji su izdvojeni kao nezavisni faktori rizika. Prisustvo drugih bolesti nije imalo uticaja na ishod operativnog lečenja meningeoma u njihovoj studiji [425].

Prisustvo neurohirurških komplikacija u postoperativnom toku nije zabeleženo kod 69% operisanih pacijenata u našoj seriji. Najčešće komplikacije bile su edem i infarkt moždanog tkiva u 10% odnosno 4% slučajeva kao i pojava intracerebralnog krvarenja i likvoreje na mestu operativne rane kod nešto više od 3% odnosno 7% operisanih pacijenata. Prisustvo neurohirurških komplikacija, posebno intracerebralnog krvarenja i infarkta moždanog tkiva, u postoperativnom toku visoko statistički značajno ( $p < 0,01$ ) je uticalo na ishod operativnog lečenja i težinu neurološkog deficita na otpustu. Analiza između grupa bolesnika sa meningeomima gradus II i gradus III pokazala je postojanje statistički značajne razlike u odnosu na pojavu i vrstu neurohirurških komplikacija ( $p < 0,05$ ). Dobijena razlika je bila posledica toga što se kod atipičnih tumora u 35,1% slučajeva javljaju neurohirurške komplikacije (najčešće edem

mozga i likvoreja kod 20,0% slučajeva) a kod anaplastičnih tumora ove komplikacije zabeležene su samo kod 7,7% pacijenata ili 4,5 puta manje nego kod pacijenata sa atipičnim meningeomima.

Analiza pojave neurohirurških komplikacija po različitim starosnim grupama pokazala je ravnomernu raspoređenost javljanja neke od neurohirurških komplikacija. Pokazano je da godine starosti nisu bile statistički značajno povezane sa pojavom neurohirurških komplikacija u ovoj analiziranoj grupi.

U radu koji su objavili Lassen i saradnici 2011. godine, sa Univerzitetske klinike u Oslu, saopštene su stope postoperativnog, hirurškog mortaliteta i učestalost reoperacija odnosno rekraniotomija zbog prisustva intrakranijalnog hematoma i infekcije kod 2630 bolesnika koji su operisani od tumora mozga u periodu od 2003. do 2008. godine, od čega je 693 bilo meningeoma (26,3%). Pod hirurškim mortalitetom, ovi autori, podrazumevaju smrtni ishod unutar 30 dana nakon hirurške intervencije [426]. Sveukupni hirurški mortalitet u njihovoj seriji je iznosio 2,3% (60 bolesnika). Stopa mortaliteta kod glioma višeg i nižeg stepena maligniteta bila je 2,9% i 1% dok je za meningeome i metastaze iznosio 0,9% i 4,5%. Godine starosti preko 60 godina kao i učinjena biopsija tumora u poređenju sa radikalnom hirurškom intervencijom bili su statistički visoko značajno povezani sa povećanim hirurškim mortalitetom. Hematomi su činili 35% hirurškog mortaliteta (21 bolesnik), tumorska progresija u 35% slučajeva (21 bolesnik), infekcija u 13,3% (8 bolesnika), razvoj postoperativnog edema moždanog tkiva i posledična hernijacija u 6,7% (4 bolesnika) i drugi uzroci u 10% operisanih (6 bolesnika). Postoperativni hematomi su zahtevali evakuaciju u 2,1% slučajeva (54 bolesnika) i da su godine starosti preko 60 godina statistički visoko značajno bile povezane sa povećanim rizikom od pojave postoperativnih hematoma, dok je 1,5% (39 bolesnika) operisano od postoperativne infekcije (infekcija koštanog poklopca, epiduralni absces, subduralni empijem i moždani absces). Povećan rizik od postoperativnih hematoma kod starijih ljudi može se objasniti većom tkivnom fragilnošću kod njih, nego kod mladih ljudi. Kod operisanih od meningeoma postoperativni hematomi su se javili u 2,3% (16 bolesnika) dok se infekcija javila kod 3,2% (22 bolesnika). Takođe, pokazalo se da bolesnici operisani od meningeoma imaju povećan rizik od pojave infekcije od 3,2% u poređenju sa 1% kod visokogradusnih glioma, 1,1% kod metastaza i 0% kod niskogradusnih glioma [426]. Korniek i saradnici

su 2005. godine takođe pokazali češću pojavu infekcije kod bolesnika operisanih od meningeoma i to su pripisali hemostazi, teškoćama sa zatvranjem tvrde moždane opne i većom dužinom trajanja hirurške intervencije, posebno onih koje su trajale duže od 4 sata [427].

U radu koji su objavili Sughrue i saradnici 2011. godine kod 834 bolesnika, koji su operisani od meningeoma u periodu od 1993. godine do 2007. godine, analizirana je stopa pojave kardioloških, pulmonalnih i bubrežnih komplikacija nakon hirurške intervencije. Kod 57 bolesnika (6,8%) zabeležena je 61 teška medicinska komplikacija nakon operacije meningeoma. Najčešća komplikacija je bila upala pluća, koju su sledili poremećaj funkcije bubrega, poremećaj srčanog ritma, duboka venska tromboza i/ili plućna embolija kao i razvoj novog odnosno pogoršanje već postojećeg neurološkog ispada. Od medicinskih komplikacija umrla su 4 bolesnika (2 zbog respiratornih problema odnosno upale pluća a 2 zbog srčanog zastoja nepoznate etiologije). Univarijantna analiza je pokazala da godine starosti preko 65 godina, povišeni arterijski pritisak i prisustvo više od dva kardiološka leka u terapiji pre hirurške intervencije predstavljaju rizik za veću stopu pojave medicinskih komplikacija u postoperativnom toku. Pogoršanje neurološkog deficita, u multivarijantnoj analizi, ostaje kao značajan faktor rizika za razvoj i nastanak teških medicinskih komplikacija [416].

Sanai i saradnici, sa Univerziteta Kalifornija u San Francisku, objavili su 2010. godine rezultate lečenja 141 bolesnika sa meningeomima konveksiteta koji su podvrgnuti hirurškom lečenju u periodu od 1997. godine do 2007. godine. U njihovoj seriji nije bilo intraoperativnih komplikacija i smrtnog ishoda. Opšte medicinski ili neurohirurški morbiditet je zabeležen u postoperativnom toku kod 14 bolesnika, čineći na taj način stopu od 10% sveukupnih komplikacija. Postoperativne komplikacije uključivale su intrakranijalne hematome koji su zahtevali evakuaciju, pojavu likvoreje na mestu operativne rane kao i infekciju na mestu hirurške intervencije. Medicinske komplikacije su se odnosile na plućnu emboliju i duboku vensku trombozu koje su zahtevale lečenje. Pacijenti sa postoperativnim krvarenjem imali su značajno niže protrombinsko vreme neposredno nakon operacije kao i niske vrednosti fibrinogena i trombocitopeniju. U seriji Sanai-a i saradnika hirurški faktori rizika za pojavu postoperativnog krvarenja nisu bili određeni i definisani [255].



Poređenjem osobina između grupa bolesnika sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima, vidi se da nema statistički značajne razlike po polu, pojavi i dužini trajanja preoperativnih simptoma bolesti, kao ni po učestalosti i vrsti pratećih bolesti. Takođe, nije nađena statistički značajna razlika ni po neurološkom nalazu na prijemu, ni u lokalizaciji tumora (u obe grupe dominiraju falksna lokalizacija pa zatim konveksitetna i parasagitalna). Nema statistički značajne razlike između ove dve histološke grupe tumora ni po obimu resekcije (u obe grupe dominira kompletna ekstirpacija tumora), intraoperativnom rešavanju mesta pripoja tumora na duri, vrsti urađene plastike nastalog defekta tvrde moždane opne, obimu resekcije tumorom zahvaćene kosti (najčešće kost nije bila zahvaćena tumorom), broju i vrsti intraoperativnih komplikacija i stepenu očuvanosti arahnoidne. Nije bilo statistički značajne razlike ni u broju i vrsti opštih komplikacija kao ni u broju pacijenata kod kojih je sprovedena zračna terapija posle prve operacije i operacije recidiva. Nije nađena ni značajna razlika ni po broju umrlih pacijenata. Kod pacijenata sa atipičnim meningeomima smrtnost na kraju perioda praćenja je iznosila 66% dok je kod pacijenata sa anaplastičnom formom tumora iznosila 83%.

Poređenjem grupa bolesnika sa različitim histološkim tipom meningeoma višeg gradusa pokazano je postojanje statistički značajne razlike ( $p < 0,05$ ) u odnosu na pojavu i vrstu dominantnih znakova bolesti. Dobijena razlika je posledica toga što kod anaplastičnih meningeoma u po 38,5% slučajeva ili nema dominantnih znakova bolesti ili se javljaju motorni ispadi, dok je za atipične meningeome osim motornih ispada (46,7%) karakteristično da se često javljaju i epileptički napadi (26,0%). Odsustvo dominantnih znakova bolesti registrovano je kod svega 10% bolesnika sa atipičnim meningeomima, što je 4 puta manje nego kod bolesnika sa anaplastičnom formom tumora.

Nije nađena statistički značajna razlika između grupa pacijenata sa ove dve histološki različite vrste tumora ni u ishodu lečenja (više od 65% umrlih u obe grupe na kraju perioda praćenja), kao ni u broju operacija recidiva (više od 60% ponovljenih operacija u obe grupe bolesnika).

Značajan prediktor smrtnog ishoda u ovoj grupi pacijenata bile su godine starosti kao i dužina perioda praćenja pacijenata nakon operacije recidiva tumora. Veću šansu za nepovoljan ishod imali su pacijenti koji su bili stariji od 50 godina a ako se

pređe ova starosna granica, šansa za smrtnim ishodom povećava se za 70%. U seriji od 37 pacijenata iz Rima koji su podvrgnuti hirurškoj intervenciji u devetoj dekadi života, koju su objavili D'Andrea i saradnici u radu iz 2005. godine, zabeleženo je da je povišena stopa mortaliteta povezana sa ASA (American Society of Anesthesiologist physical status classification system-klasifikacioni sistem za procenu opšteg stanja bolesnika predložen i uveden u kliničku praksu od strane američkog Udruženja anesteziologa 1963. godine) indeksom višim od II (srednje teško sistemsko oboljenje) i Karnofsky skorom od 70 i nižim, ukazujući time na bolju selekciju starijih pacijenata za primenu invazivnih procedura u lečenju [428]. Bateman je sa svojim saradnicima 2005. godine objavio rad o hirurškom uklanjanju meningeoma kod starijih osoba. U anketi sprovedenoj u SAD, 26% pacijenata koji se podvrgavaju hirurškom lečenju meningeoma je starije od 70 godina. Intrahospitalni mortalitet je veći četiri puta nego kod mlađih pacijenata [197]. Analiza rezultata u radu koj su objavili Zhou i saradnici 2013. godine je pokazala da pacijenti mlađi od 40 godina imaju statistički značajno veći rizik za pojavu gradus II i gradus III meningeoma nego oni stariji od 60 godina. Univarijantna analiza je pokazala postojanje statistički visoko značajano većeg rizika za pojavu meningeoma višeg gradusa kod pacijenata muškog pola dok je multivarijantna analiza pokazala da je mogućnost javljanja te vrste tumora čak dva puta veća kod muškaraca. Takođe, u njihovoj seriji sveukupna incidenca javljanja meningeoma je veća kod pacijenata ženskog pola. Mogući razlozi za ovakvu povezanost pojave meningeoma višeg gradusa kod pacijenata muškog pola još uvek su nejasni [414].

U našoj grupi srednje vreme praćenja svih bolesnika, bez obzira na histološki tip tumora iznosilo je  $69,5 \pm 37,6$  meseci. Najkraći period praćenja je bio 4 meseca a najduži 202 meseca. U seriji Jo-a i saradnika iz 2010. godine, srednje vreme praćenja iznosilo je 40 meseci (opsega od 6 do 97 meseci), dok je srednje vreme praćenja u grupi pacijenata, analiziranih od strane Sekereci-ja i saradnika, sa atipičnim meningeomima iznosilo 96 odnosno 108 meseci za grupu sa anaplastičnim meningeomima [406, 407]. U radu Choi-ja i saradnika srednje vreme praćenja je iznosilo 28 meseci (opsega od 3 do 67 meseci), a u seriji Duntze-a i saradnika bilo je 55 meseci, dok je u radu Li-a i saradnika iznosilo 23,7 meseci (opsega od 2 do 120 meseci) [410, 412, 429]. U seriji Komotara i saradnika srednje vreme praćenja je bilo 56,2

meseca (opsega od 2,7 do 225,5 meseci) a u seriji Coke-a i saradnika iznosilo je 87,0 meseci [304, 413]. Srednje vreme praćenja u seriji Lee-ja i saradnika iznosilo je 48,7 meseci (opsega od 12 do 108 meseci); više od polovine pacijenata (52%) su prošli period praćenja ili vreme do pojave recidiva odnosno najmanje 4 godine nakon resekcije tumora, dok je srednje vreme praćenja u studiji Detti-jeve i saradnika bilo 6,7 godina (opsega od 1,5 do 29,9 godina) [408, 409].

Analiza preživljavanja svih bolesnika, bez obzira na histološki tip tumora, pokazuje da je medijana ukupnog vremena preživljavanja (od početka do kraja perioda praćenja ili smrtnog ishoda) bila 74 meseca a da je petogodišnje preživljavanje iznosilo 0,61 odnosno 61%. U seriji Duntze-a i saradnika sveukupna stopa petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja iznosila je 72% odnosno 41% [410]. Sveukupna stopa petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja 17 pacijenata od kojih je 15 primilo zračnu terapiju od 61 Gy nakon operacije, u seriji Coke-a i saradnika iz 1998. godine, iznosila je 87% odnosno 58%. Stope petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja za bolesnike sa atipičnim meningeomima su iznosile 87% i 58% dok su za bolesnike sa anaplastičnim meningeomima one bile 60% odnosno 60%. Po njima dugovremensko preživljavanje je moguće kod pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima, ukoliko se nakon radikalne hirurške resekcije primeni i zračna terapija [304]. U multicentričnoj studiji za atipične i anaplastične meningeome načinjenoj od strane Rare Cancer Network iz 2008. godine, Pasquier i saradnici su izučavali ishod lečenja pacijenata kod kojih je primenjena spoljašnja zračna terapija nakon prve hirurške intervencije i u vreme pojave recidiva tumora. Oni su pokazali da stopa sveukupnog petogodišnjeg preživljavanja iznosi 65% za pacijente sa atipičnim i malignim meningeomima a da stopa desetogodišnjeg preživljavanja iznosi 51% [316]. U radu koji su objavili Li i saradnici 2011. godine, srednje vreme sveukupnog preživljavanja je iznosilo 72 meseca [412]. Srednje vreme sveukupnog preživljavanja u seriji Gelabert-Gonzalez-a i saradnika bilo je 48 meseci (opsega od 16 do 168 meseci). Po njima radikalna hirurška resekcija i primena adjuvantne zračne terapije nakon prve operacije su od krucijalnog značaja za dugovremensku kontrolu bolesti [415]. U radu grupe autora sa Univerzitetske klinike iz Sinsinatija, u Ohaju, sveukupno petogodišnje preživljavanje 90 pacijenata koji su operisani od atipičnih meningeoma bilo je 96%. U toj grupi kod 17 bolesnika (19%) došlo je do pojave recidiva tumora. Srednje vreme do

pojave recidiva iznosilo je 31 mesec (opsega od 7 do 82 meseca). Stopa slobodnog preživljavanja do pojave recidiva iznosila je 96,7% za godinu dana, 91,3% za dve godine i 81,1% za pet godina [408]. Studija autora sa Univerziteta u Firenci pokazala je da je srednje vreme između hirurške intervencije i pojave recidiva, u grupi od 30 pacijenata koja nije zračena nakon operacije, bilo 25,8 meseci (opsega od 11,8 do 92,6 meseci). U grupi od 38 novodijagnostikovanih bolesnika koji su primili zračnu terapiju nakon operacije bilo samo 5 recidiva, za tih pet pacijenata srednje vreme između hirurške intervencije i pojave recidiva iznosilo je 18,9 meseci (opsega od 9,8 do 28,4 meseca) [409].

U našoj seriji analiza preživljavanja bolesnika u zavisnosti od histološkog tipa tumora pokazala je da je kod bolesnika sa atipičnim meningeomima medijana ukupnog vremena preživljavanja iznosila 83 meseca a da je petogodišnje preživljavanje bilo 0,68 odnosno 68%. Medijana ukupnog vremena preživljavanja pacijenata sa anaplastičnim meningeomima iznosila je 54 meseca a njihovo petogodišnje preživljavanje bilo je 0,24 odnosno 24%. Poređenjem medijana preživljavanja ove dve grupe bolesnika dobijena je visoko statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ), čime je jasno pokazano da bolju prognozu imaju pacijenti sa atipičnom formom meningeoma. U radu koji su objavili Sekereci i saradnici 2004. godine, srednje vreme preživljavanja za atipične meningeome je iznosilo 7,5 godina kod pacijenata kod kojih je načinjena resekcija tumora po Simpson gradus I, 7,3 godine kod Simpson gradus II dok je kod pacijenata kod kojih je načinjen Simpson gradus III uklanjanje tumora srednje vreme preživljavanja iznosilo 7,2 godine. U grupi pacijenata sa malignim meningeomima srednje vreme preživljavanja kod resekcije Simpson gradus I iznosilo je 7,3 godine, 6,2 godine kod Simpson Gradus II odnosno 5,6 godina kod resekcije Simpson gradus III [406]. Ovi rezultati su pokazali da lošiju prognozu imaju pacijenti sa malignim meningeomima kao i da obim resekcije tumora kod pacijenata sa atipičnim meningeomima nema uticaja na dužinu preživljavanja. Sveukupna stopa petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja za celu grupu pacijenata, u seriji Detti-jeve i saradnika iznosila je 74,1% odnosno 45,6%. Ona sa svojim saradnicima nije našla statistički značajnu razliku u dužini petogodišnjeg preživljavanja između grupe pacijenata koji su primili zračnu terapiju nakon prve operacije (75,2%) i grupe pacijenata koji su tretirani radioterapijom nakon operacije recidiva (72,9%). Dalja analiza koja je načinjena uzela

je u obzir i histološki gradus tumora. Pokazala je da nema statistički značajne razlike u dužini petogodišnjeg preživljavanja, u grupi pacijenata sa atipičnim meningeomima, koji su primili zračnu terapiju nakon operacije, 83,3%, i onih koji su tretirani zračnom terapijom kao jedinim odnosno spašavajućim načinom lečenja, 78,3%. Takođe, ni u grupi pacijenata sa anaplastičnom formom tumora nije zabeleženo statistički značajno duže petogodišnje preživljavanje između pacijenata koji su dobili zračnu terapiju neposredno nakon operacije i onih koji su tretirani zračnom terapijom kao jedinim preostalim načinom lečenja, 56,3 % odnosno 48,9% [409].

U našoj seriji pacijenata medijana vremena proteklog od prve operacije do pojave recidiva u grupi pacijenata sa atipičnim meningeomima bila je 52 meseca, dok je kod pacijenata sa anaplastičnom formom ona iznosila 36 meseci. Poređenjem ove dve vrednosti nije pokazano postojanje statistički značajne razlike, pa se može reći da histološki tip tumora nije imao uticaja na dužinu vremenskog perioda od prve operacije do operacije recidiva tumora. Takođe, ranije je pokazano da histološki tip tumora ne utiče ni na samu pojavu recidiva jer su se oni javljali skoro podjednako u obe grupe pacijenata.

U seriji Sekereci-ja i saradnika iz 2004. godine, srednje vreme slobodnog preživljavanja do pojave recidiva iznosilo je 6,6 godina u grupi pacijenata sa atipičnim odnosno 6,5 godina u grupi pacijenata sa malignim meningeomima [406]. U seriji Duntze-a i saradnika iz 2012. godine, stope petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja bez progresije tumora za atipične i anaplastične meningeome su iznosile 61% i 23% dok su ovi parametri u radu koji su objavili Li i saradnici 2011. godine, iznosili 67% i 20% [410, 412]. U radu Li-a i saradnika iz 2011. godine srednje vreme između prve operacije i pojave recidiva tumora iznosilo je 21 mesec dok je srednje vreme između druge operacije i ponovne pojave recidiva odnosno kraja praćenja iznosilo 30 meseci. Ova razlika u dužini trajanja može se objasniti većom radikalnošću prilikom operacije recidiva, zamenom invadirane dure veštačkom i odbacivanjem tumorom infiltriranog koštanog poklopca [412]. Studija Pasquier-a i saradnika iz 2008. godine je pokazala da petogodišnja odnosno desetogodišnja stopa perioda slobodnog preživljavanja bez pojave recidiva, za pacijente sa meningeomima višeg gradusa iznosi 58% odnosno 48% i da je univarijantna analiza pokazala da je pod značajnim uticajem vrednosti Karnofsky skora i visokog mitotskog indeksa dok je multivarijantna analiza

pokazala da je samo visok mitotski indeks imao značajan uticaj [316]. Ojemann i saradnici su u svom radu iz 2000. godine analizirali 22 slučaja sa malignim meningeomima tretiranih radiohirurgijom kao i udarnom (boost) dozom zračne terapije nakon prve operacije ili u vreme pojave recidiva. Oni su saopštili petogodišnju stopu preživljavanja bez progresije rasta tumora od 40% odnosno 26% [317]. Medijana vremena do pojave recidiva u seriji Komotar-a i saradnika iznosila je 24 meseca [413]. Oko 12% svih meningeoma recidivira unutar 5 godina nakon kompletne resekcije dok 19% recidivira za 20 godina [17, 200].

Četvrtina meningeoma koji imaju inserciju na bazi lobanje ne mogu biti uklonjeni u potpunosti. Tumori koji invadiraju duralne venske sinuse, vitalne neurovaskularne strukture kao što su kavernozi sinus i kranijalni nervi mogu takođe biti operabilni sa značajnim rizikom od morbiditeta. Atipični meningeomi pokazuju stopu recidiviranja od 29% do 40% unutar 5 godina od potpune resekcije tumora [201, 245]. Jääskeläinen i saradnici su 1986. godine, objavili podatke o dugovremenskom preživljavanju 936 pacijenata sa meningeomima uzimajući u obzir histološki gradus tumora. Nakon kompletne hirurške resekcije stopa recidiviranja posle 5 godina iznosila je 3% za benigne tumore, 38% za atipične i 78% za anaplastične forme meningeoma [18].

Analiza preživljavanja u našoj grupi bolesnika pokazuje da lokalizacija tumora ima uticaja na dužinu i verovatnoću preživljavanja tj. Kaplan-Meier-ovom metodom je dokazan značaj lokalizacije tumora na prognozu ishoda lečenja. Poređenjem grupa pacijenata sa različitom lokalizacijom tumora, dobijena je statistički visoko značajna razlika ( $p < 0,01$ ) i jasno je pokazano da bolju prognozu imaju pacijenti sa pripojem tumora na konveksitetu mozga. Najlošiju prognozu su imali pacijenti sa lokalizacijom meningeoma na bazi lobanje i parasagitalnoj duri. Do istih zaključaka su došli i Li i saradnici 2011. godine, kada su pokazali da na dužinu preživljavanja nemaju uticaja pol i godine starosti operisanih pacijenata ali da ima mesto insercije tumora i da je taj period, između prve operacije i operacije recidiva, značajno kraći kod meningeoma sa pripojem na bazi lobanje nego na konveksitetu i na parasagitalnoj duri. Takođe, pokazano je da nakon druge operacije znatno duže žive pacijenti sa pripojem tumora na duri konveksiteta nego tumori sa parasagitalnom insercijom i na bazi lobanje [412].

U istraživanju koje su sproveli Vranic i Popovic 2010. godine, procenjivan je prognostički značaj različitih histoloških i kliničkih parametara kod atipičnih i malignih meningeoma sa posebnim osvrtom na uticaj lokalizacije tumora, broja mitoza, moždane invazije kao i vrednostima Ki-67 indeksa. Po njima, u multivarijantnoj analizi, visok mitotski indeks, moždana invazija i parasagitalna/falksna lokalizacija tumora bili su značajno povezani sa skraćanjem perioda slobodnog preživljavanja do pojave recidiva. Moždana invazija je bila prisutna u 25 od 37 slučajeva u kojima je indentifikovano moždano tkivo u uzorcima tumora. Kada moždana invazija nije uključena u analizu zbog ograničenog broja slučajeva, visok mitotski indeks, vrednost Ki-67 indeksa veća od 4%, prisustvo makronukleolusa i parasagitalna/falksna lokalizacija tumora bili su značajni prediktori u predviđanju skraćenja perioda slobodnog preživljavanja do pojave recidiva [419].

Analizom preživljavanja pacijenata u našoj seriji koji su primili zračnu terapiju neposredno nakon prve operacije, pokazano je da je medijana ukupnog vremena preživljavanja u toj grupi bolesnika bila 84 meseca a da je njihovo petogodišnje preživljavanje iznosilo oko 70%; medijana ukupnog vremena preživljavanja u grupi bolesnika koji nisu primili zračnu terapiju nakon prve operacije bila je 40 meseci a petogodišnje preživljavanje je iznosilo oko 39%. Poređenjem ove dve grupe pacijenata (sa i bez sprovedene zračne terapije nakon prve operacije) dobijena je statistički visoko značajna razlika ( $p < 0,01$ ), odnosno pokazano je da su mnogo bolju prognozu imali pacijenti koji su dobili zračnu terapiju nakon prve operacije.

Analiza dužine vremena preživljavanja naših bolesnika koji su primili zračnu terapiju nakon prve operacije do pojave recidiva tumora pokazuje da je medijana iznosila 60 meseci a da je petogodišnje preživljavanje iznosilo oko 53%. Medijana vremena preživljavanja od prve operacije do pojave recidiva tumora u grupi bolesnika koji nisu primili zračnu terapiju bila je 38 meseci a njihovo petogodišnje preživljavanje iznosilo je oko 11%. Poređenjem ove dve grupe bolesnika dobijena je visoko statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ), odnosno očigledno je bilo da su bolju prognozu u smislu vremena slobodnog preživljavanja do pojave recidiva imali pacijenti kod kojih je primenjena zračna terapija neposredno nakon prve operacije.

U rezultatima lečenja meningeoma višeg gradusa objavljenih od strane Sekereci-ja i saradnika 2004. godine, radioterapija nije primenjena neposredno nakon

operacije kod pacijenata sa atipičnim meningeomima već samo kod 2 bolesnika kod kojih je došlo do pojave recidiva tumora i nije se pokazala statistički značajnom za pojavu recidiva u toj analiziranoj grupi. Zračna terapija je primenjena kod 11 pacijenata sa anaplastičnom formom ovih tumora. Primena radioterapije na preživljavanje je bila statistički značajna jer je dovela do produženja vremena preživljavanja za oko 3 godine. Rezultati u ovoj seriji su pokazali da anaplastični meningeomi imaju nešto bolje vreme preživljavanja nego atipični meningeomi što je u suprotnosti sa podacima iz literature. Ova grupa autora smatra da je radikalna hirurška intervencija kod obe ove vrste tumora od značaja jer dovodi do velikog napretka u rezultatima a da je primena radioterapije korisna kod malignih formi ovih tumora. Takođe su zaključili da nema razlike u dužini vremena preživljavanja između ove dve histološki različite vrste tumora, bez obzira na biološki agresivnije ponašanje anaplastične forme [406].

Po rezultatima Jo-a i saradnika objavljenim 2010. godine, godine starosti bolesnika, vrednosti MIB-1 indeksa kao i lokalizacija tumora nisu imali značajnog uticaja kako na period slobodnog preživljavanja bez progresije tumora tako i na sveukupno preživljavanje. Po njima radikalna resekcija samog tumora je ključni faktor za bolji ishod lečenja. Takođe, oni preporučuju primenu adjuvantne zračne terapije kod bolesnika kod kojih je izvedena nekompletna hirurška resekcija tumora [407].

Novije serije saopštavaju duži period praćenja i nižu stopu mortaliteta kod atipičnih meningeoma sa petogodišnjom stopom preživljavanja bez pojave recidiva od 89% nakon primene postoperativne fracionisane zračne terapije [344, 364]. Za pacijente koji nisu primili rutinsku zračnu terapiju nakon operacije, petogodišnja stopa slobodnog preživljavanja bez pojave recidiva iznosi oko 48% [139, 407].

U seriji Yu-a i saradnika iz 2011. godine kod 56 od 74 operisana bolesnika je sprovedena rana postoperativna zračna terapija. Kompletно praćenje je izvedeno kod 58 pacijenata od kojih je 21 (36%) dobilo recidiv tokom perioda praćenja od kojih je kod 15 sprovedena zračna terapija nakon prve operacije. Od 37 pacijenata kod kojih tokom perioda praćenja nije došlo do pojave recidiva, njih 32 (87%) su bila podvrgnuta ranoj zračnoj terapiji neposredno nakon prve operacije. Ovi rezultati ukazuju da primena rane radioterapije smanjuje stopu pojave recidiva. Druga operacija je načinjena kod 18 pacijenata. Stopa pojave recidiva za atipične meningeome u seriji Yu-a i saradnika iznosila je 25% za pacijente kod kojih je postignuta resekcija tumora gradus I



po Simpson-u što je značajno niže nego u grupi pacijenata kod kojih je načinjena resekcija gradus II i gradus III gde je stopa pojave recidiva iznosila 60% i 67% [262].

Duntze i saradnici su označili ženski pol, starost pacijenta preko 70 godina i Karnofsky skor ispod 70 kao negativne prognostičke faktore. Takođe, oni preporučuju primenu postoperativne, adjuvantne zračne terapije kod pacijenata sa anaplastičnim meningeomima i u situacijama kod pacijenata sa atipičnim meningeomima kada je izvedena nekompletna hirurška ekscizija tumora [410]. Li i saradnici su 2011. godine pokazali da postoji i statistički značajna razlika u dužini preživljavanju pacijenata kod kojih je infiltrirana dura zamenjena veštačkom a kost odbačena bez plastike tako nastalog defekta. Nije viđena razlika u dužini preživljavanja kod pacijenata koji su primili zračnu terapiju u dozi od najmanje 40 Gy i više nakon prve operacije i kod pacijenata koji uopšte nisu primili zračnu terapiju ili su primili manje od 40 Gy. Kod pacijenata koji su primili zračnu terapiju nakon druge operacije došlo je do sporije pojave recidiva tumora a istovremena primena zračne i hemioterapije nije dala bolje rezultate u odnosu na to kada je samo data zračna terapija [412].

Komotar i saradnici preporučuju primenu frakcionisane zračne terapije kod pacijenata sa atipičnim meningeomima, u srednjoj dozi od 59,4 Gy podeljenu u dnevne doze od 1,8 Gy do 2,0 Gy. Svi pacijenti su dobro podneli zračnu terapiju sa minimalnim i kratkotrajnim komplikacijama koje su uključivale kožni toksicitet (dermatitis i eritem) i alopeciju na mestu zračenja, mučninu i glavobolju. U njihovoj seriji od 45 pacijenata došlo je do pojave recidiva kod 14 (31,1%). U grupi pacijenata kod kojih je došlo do pojave recidiva, koji prethodno nisu primili zračnu terapiju, 6 (46,1%) je podvrgnuto zračnoj terapiji, 3 (23,1%) je ponovo operisano i zračeno, kod 3 (23,1%) nije sprovedeno nikakvo naknadno lečenje dok je kod jednog pacijenta (7,7%) sprovedeno samo hirurško lečenje. U ovoj grupi bolesnika medijana vremena do pojave recidiva je iznosila 19 meseci (srednje vreme 36,9 meseci, opsega od 8 do 132 meseca) [413].

U našoj seriji, kod svih pacijenata, primenjena je frakcionisana zračna terapija u ukupnoj dozi od 55 Gy do 60 Gy koja je raspodeljena u dnevne doze od 1,8 Gy do 2,0 Gy sa proširenjem polja do 2 cm u odnosu na ležište tumora. Od neželjenih efekata zračne terapije najčešće su bili zabeleženi: iritacija kože, gubitak kose, mučnina, umor i

glavobolja. U ovoj seriji bolesnika nije zabeležen nijedan slučaj postiradijacione nekroze.

U studiji koja je obuhvatila 33 pacijenta sa meningeomima višeg gradusa, Dziuk i saradnici su u svom radu iz 1998. godine pokazali da su pacijenti koji su primili zračnu terapiju nakon inicijalne hirurške resekcije imali petogodišnju stopu preživljavanja bez znakova bolesti od 80% za razliku od 15% kod onih pacijenata kod kojih zračna terapija nije primenjena. Uz to, nije bilo pacijenata koji su podvrgnuti subtotalnoj resekciji tumora da su imali petogodišnje slobodno preživljavanje bez pojave recidiva [11].

Nove, sofisticirane, metode i tehnike zračne terapije pomažu u kontroli progresije rasta tumora u oko 80% do 90% slučajeva. Prospektivne, komparativne studije nisu dostupne i objavljeni podaci su relativno oskudni, nekoliko serija pacijenata sa recidivantnim tumorima sadrže relativno mali broj pacijenata od 16 do 46. Verovatnoća preživljavanja od dve do pet godina bez pojave recidiva odnosno slobodnog intervala do pojave prvog recidiva iznosi oko 50% i oko 80% nakon druge operacije ukoliko usledi i zračna terapija [200, 333, 342].

Korisni efekti zračne terapije u prevenciji pojave simptomatskog recidiva mogu takođe biti posmatrani i iz saopštenja o primeni adjuvantne radioterapije nakon nekompletne resekcije tumora nakon prve hirurške intervencije gde adjuvantna radioterapija poboljšava petogodišnji period slobodnog preživljavanja do pojave progresije tumora od 63% na 78% do 98% u serijama pacijenata sa inoperabilnim, neresektabilnim, meningeomima [291, 339, 340]. Nedavno objavljene studije pacijenata sa meningeomima koji su tretirani frakcionisanom zračnom terapijom pokazuju lokalnu kontrolu rasta po stopi većoj od 90% čak i u serijama sa periodom praćenja dužim od 5 godina naglašavajući efikasnost ovog tretmana. Dugoročna toksičnost se javila u manje od 10% slučajeva [343, 344]. U seriji pacijenata, koju su objavili Katz i saradnici 2005. godine, od kojih su 27 bili sa atipičnim meningeomima i 9 sa anaplastičnom formom tumora tretiranih korišćenjem 1,5 Gy u dnevnoj dozi davanoj dva puta do ukupne doze od 60 Gy. Ovakav protokol primene zračne terapije je doveo do visoke stope toksičnosti od čak 55% gde je gradus toksičnosti iznosio od 3 do 5 i koji nije doveo do poboljšanja u lokalnoj kontroli rasta tumora koja je iznosila blizu 50% za period od pet godina za atipične i anaplastične meningeome [345].

Goldsmith i saradnici su 1994. godine objavili seriju od 140 pacijenata sa meningeomima kod kojih je načinjena subtotalna resekcija tumora nakon čega je u nastavku primenjena frakcionisana zračna terapija. Ova serija je uključila i 23 pacijenta sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima. Ta grupa je imala stopu od 58% petogodišnjeg preživljavanja i stopu od 48% petogodišnjeg slobodnog preživljavanja do pojave recidiva. Autori su preporučili da je potrebno da pacijenti prime najmanje 53 Gy što omogućava bolji ishod i zabeležen je trend ka dužoj remisiji kada je zračna terapija primenjena neposredno nakon hirurške intervencije. Goldsmith sa saradnicima preporučuje primenu adjuvantne frakcionisane zračne terapije nakon subtotalne resekcije tumora kod pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima. Takođe, oni su došli do istih zaključaka i kod pacijenata sa subtotalno odstranjenim benignim meningeomima [349].

Stopa pojave recidiva nakon pet godina, u seriji pacijenata sa atipičnim meningeomima Komotar-a i saradnika iz 2012. godine, bila je 42% kod pacijenata koji nisu primili zračnu terapiju nakon operacije i 20% kod pacijenata kod kojih je ona primenjena. Univarijantna analiza je pokazala da pol, godine starosti, lokalizacija i veličina tumora kao prediktori pojave recidiva, nisu bili statistički značajno povezani sa recidiviranjem tumora izuzev kada je u pitanju primena postoperativne zračne terapije. Takav trend je jednako zabeležen i u slučaju multivarijantne analize. Takođe, oni su došli do zaključka da je relativan rizik od pojave recidiva pet puta veći kod pacijenata kod kojih nije sprovedena zračna terapija. Po njima, recidiviranje tumora doprinosi i skraćanju vremena sveukupnog preživljavanja i dodatno otežava lečenje uključujući ponovne operacije, hemioterapiju i primenu zračne terapije [413].

Do sličnog zaključka došli su i Milošević i saradnici 1996. godine, čije je istraživanje sprovedeno na 59 pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima kod kojih je frakcionisana zračna terapija sprovedena neposredno nakon hirurške intervencije dovela do poboljšanja ishoda lečenja sa produženjem perioda bez progresije rasta tumora odnosno preživljavanja bez tegoba tegoba kao i sveukupnog preživljavanja. Međutim, preporučena je minimalna doza zračenja, sa njihove strane, od najmanje 50 Gy sa granicom od 3 cm do 4 cm koja okružuje tkivo unutar polja zračenja [294].

Pourel i saradnici u svom radu iz 2001. godine takođe predlažu primenu frakcionisane zračne terapije odmah nakon završene hirurške intervencije kod pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima [15]. Po rezultatima objavljenim u radu Mirimanoff-a i saradnika iz 1985. godine meningeomi kada jednom recidiviraju pokazuju tendenciju za ponovnim recidiviranjem u sve kraćim vremenskim intervalima. Tehnički, druga intervencija je često više zahtevna i teže izvodljiva nego prva. To je iz razloga postojanja prisustva ožiljnih promena i priraslica, izmenjenih anatomskih odnosa i postiradijacionih promena u slučaju prethodno primenjene zračne terapije. U slučaju pojave recidiva ili kod primarno anaplastičnih formi meningeoma primena spoljašnje zračne terapije sa ukupnom dozom, obično od 54 Gy (opsega od 45 do 70 Gy) ima efekta i u daljem toku usporava pojavu recidiva tumora [199, 332]. U seriji Lee-ja i saradnika svi pacijenti koji su primili zračnu terapiju nakon operacije podvrgnuti su frakcionisanoj zračnoj terapiji na linearnom akceleratoru u srednjoj dozi od 59,4 Gy (opsega od 50,4 do 60,0 Gy) podeljenih u frakcije od 1,8 do 2,0 Gy na ležište tumora. U njihovoj seriji primena zračne terapije postoperativno statistički značajno je smanjila rizik od pojave recidiva u grupi pacijenata kod kojih je načinjena subtotalna redukcija tumora (Simpson gradus IV), dok statistička značajnost nije zabeležena u grupi pacijenata kod kojih je načinjena radikalna resekcija tumora. Zbog toga oni preporučuju, umesto rutinske primene zračne terapije kod bolesnika kod kojih je načinjeno radikalno odstranjenje tumora (Simpson gradus I-III) česte i pažljive kontrolne preglede tih bolesnika kao jednog od potencijalnih terapijskih rešenja [408]. Mada je postignut konsenzus koji podržava primenu rane zračne terapije kod pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima, kod kojih bilo da je načinjena subtotalna ili totalna resekcija tumora, ne postoje još uvek prospektivne, kontrolne studije koje to podržavaju.

U radu koji su objavili Zaher i saradnici 2013. godine, sa Univerziteta Mansona u Egiptu, analizirani su prognostički faktori koji utiču na rezultate i ishod lečenja pacijenata sa atipičnim meningeomima. Njihovom studijom su bila obuhvaćena 44 bolesnika sa meningeomima gradus II po klasifikaciji SZO iz 2007. godine, koji su dijagnostikovani u periodu od 2009. godine do 2012. godine. Broj muškaraca i žena bio je isti a kod skoro polovine pacijenata, 46%, zabeležena je konveksitena odnosno parasagitalno/falksna lokalizacija tumora. Radikalna hirurška intervencija (Simpson

gradus I-II) načinjena je kod 16 bolesnika (36%). U ovoj grupi pacijenata nije primenjivana postoperativna zračna terapija. Nasuprot njima 26 od 28 bolesnika (93%), kod kojih je načinjena subtotalna redukcija tumora (Simpson gradus III–IV) i biopsija (Simpson gradus V), primenjena je postoperativna zračna terapija u srednjoj dozi od 55 Gy. Sveukupna stopa petogodišnjeg preživljavanja je iznosila 35% dok je medijana sveukupnog preživljavanja iznosila 57 meseci. Kod 16 bolesnika (36%) došlo je do pojave recidiva tumora ili do progresije u viši gradus. Pacijenti koji su primili zračnu terapiju nakon hirurške intervencije imali su manju šansu za progresijom tumora ili pojavom recidiva, 6 od 26 (24%), u poređenju sa 10 od 16 (63%) koji nisu bili podvrgnuti zračnoj terapiji nakon radikalne hirurške intervencije [430].

Condra i saradnici su u svom radu iz 1997. godine konstatovali da je nakon nekompletne resekcije tumora progresija tumora, gotovo, nepisano pravilo, u 30%, 60% i 90% slučajeva za pet, deset i petnaest godina. Druga operacija tumora za tumorsku progresiju je nepovoljan prognostički znak za preživljavanje [431].

U retrospektivnoj studiji Choi-ja i saradnika iz 2010. godine obuhvaćeno je 25 bolesnika sa restom odnosno recidivom atipičnog meningeoma tretiranih stereotaksičnom radiohirurgijom, od kojih je 15 tretirano odmah nakon hirurške intervencije odnosno u slučajevima neuspeha hirurškog tretmana ili radiografski dokazane progresije tumora kod preostalih 10 bolesnika. Stereotaksična radiohirurgija je davana u srednjoj graničnoj dozi od 22 Gy (u opsegu od 16 do 30 Gy) u jednoj do četiri frakcije ciljajući srednju zapreminu tumora od 5,3 cm<sup>3</sup> (opsega od 0,3 do 26,0 cm<sup>3</sup>) dok je srednje vreme praćenja iznosilo 28 meseci (opsega od 3 do 67 meseci). Lokalna i regionalna kontrola stope rasta za sve pacijente nakon 12, 24 odnosno 36 meseci iznosila je 94%, 94%, 74% odnosno 90%, 90%, 60%. Univarijantna analiza pokazala da je broj recidiva pre primene stereotaksične radiohirurgije veći, kao i primena odložene stereotaksične radiohirurgije (čekajući da tumor progredira da bi se započelo sa tretmanom) kao i godine starosti (preko 60 godina) su bili značajni u predviđanju pojave recidiva tumora [429].

U radu koji su objavili McCarthy i saradnici 1998. godine, prognostički faktori za benigne meningeome uključivali su godine starosti postavljanja dijagnoze, veličinu samog tumora, da li su tretirani hirurški i uz primenu zračne terapije i tip bolnice, dok su za atipične i anaplastične forme tumora prognostički faktori uključivali godine

starosti postavljanja dijagnoze, da li su tretirani hirurški i primenu zračne terapije. Ti faktori bili su statistički značajni. Bez obzira na primenjeni način lečenja, petogodišnja stopa ponovne pojave simptoma iznosila je 19,2% za pacijente sa benignim meningeomima i 32,4% kod pacijenata sa meningeomima višeg gradusa. Kod pacijenata, sa benignim meningeomima kod kojih je načinjena radikalna hirurška intervencija petogodišnja stopa pojave recidiva iznosila je 20,5%. Uzimajući u obzir i histološki tip i gradus tumora, očekivano petogodišnje preživljavanje za benigne meningeome je iznosilo samo 70%, 75% za bolesnike sa atipičnim i 55% za bolesnike sa anaplastičnim meningeomima [289].

Perry i saradnici su u studiji iz 1997. godine pokazali da su osobe mlađe od 40 godina, meningeomi baze lobanje kao i muški pol povezani sa većom stopom pojave recidiva kod benignih meningeoma koji su subtotalno odstranjeni. Mada ovi podaci nisu primenjivi za atipične i anaplastične meningeome, Perry i saradnici generalno se slažu da su ti faktori verovatno slični i za ove forme meningeoma. Koristeći sopstvene kriterijume, u svom radu iz 1997. godine, oni su utvrdili da je 81% od 581 uzoraka meningeoma bilo benigno sa stopom pojave recidiva od 12% nakon 5 godina, 15% su bili atipični sa stopom pojave recidiva od 41% nakon 5 godina dok su 4% bili moždano invazivni sa stopom pojave recidiva od 56% nakon 5 godina iako je sprovedena kompletna ekscizija tumora. Visoka stopa pojave recidiva kod moždano invazivnih meningeoma verovatno je posledica mikroskopskih ostataka tumora unutar moždanog parenhima ili tumorom invadiranog moždanog tkiva koje nije resekovano zbog potencijalnog morbiditeta [201].

Srednje vreme preživljavanja za anaplastične lezije u studiji Perry-ja i saradnika iz 1999. godine je 1,5 godina sa petogodišnjom stopom mortaliteta od 68%. Za moždano invazivne anaplastične lezije u studiji Perry-ja i saradnika iz 1999. godine, petogodišnja stopa mortaliteta je 83% sa srednjim vremenom preživljavanja od 1,4 godine. Benigne i atipične moždano invazivne lezije pokazale su sličnu stopu petogodišnjeg mortaliteta od približno 25% a srednje vreme preživljavanja je bilo od 10 do 14 godina [108].

Kane i saradnici su saopštili 2011. godine da su faktori rizika za pojavu meningeoma višeg gradusa u njihovoj analiziranoj grupi bili muški pol (dva puta češći), insercija tumora na konveksitetu (dva puta češći) kao i prethodno izvedena hirurška

intervencija (tri puta češći) [411]. Zhou i saradnici su zapazili da pacijenti sa lokalizacijom tumora na konveksitetu velikog i malog mozga kao i u bočnim komorama imaju najveći rizik za pojavom meningeoma gradus II i gradus III, zatim ih slede parasagitalno/falksni tumori kao i tumori sa lokalizacijom na tentorijumu i u pinealnoj regiji. Pored toga oni su pokazali da meningeomi smešteni na bazi prednje lobanjske jame i u predelu velikog potiljačnog otvora imaju najmanji rizik za meningeome višeg gradusa [414]. Rezultati istraživanja Zaher-a i saradnika pokazali su da je značajno bolje odnosno duže preživljavanje zabeleženo u grupi bolesnika koji su bili mlađi od 50 godina, 65 meseci u odnosu na 46 meseci, kao i kod pacijenata kod kojih je načinjena kompletna resekcija tumora (Simpson gradus I-II) u poredjenju sa grupom pacijenata kod kojih je načinjena subtotalna resekcija tumora (Simpson gradus III-IV) ili biopsija (Simpson gradus V), 75 meseci u odnosu na 24 meseca. Pacijenti sa lokalizacijom tumora na duri konveksiteta su imali bolje preživljavanje ali bez statističke značajnosti. Multivarijantna analiza je pokazala prognostički značajne godine starosti i obim resekcije tumora. Dužina perioda slobodnog preživljavanja do pojave tegoba odnosno znakova progresije bolesti kretala se od 7 meseci do 83 meseca (mediana 39 meseci). Dužina vremena slobodnog preživljavanja bila je statistički značajno povezana sa subtotalnom resekcijom tumora u odnosu na biopsiju. Pojava recidiva bila je statistički visoko značajno niža u grupi bolesnika koji su primili zračnu terapiju nakon operacije [430]. Detti-jeva i saradnici su zaključili da su godine starosti i doza primenjene zračne terapije povezani sa dužim sveukupnim preživljavanjem, dok su histološki gradus tumora kao i njegova veličina povezani sa dužim periodom slobodnog preživljavanja, bez znakova bolesti. Čak iako je preživljavanje pacijenata koji su primili zračnu terapiju duže nego ukupno preživljavanje bolesnika koji su zračeni nakon operacije recidiva, nije dokazana statistički značajna korist od primene zračne terapije u lečenju meningeoma višeg gradusa [409].

Analiza vremena proteklog od prve operacije do pojave recidiva u našoj seriji bolesnika pokazala je da lokalizacija i histološki tip tumora nisu imali uticaja na vreme i verovatnoću pojave recidiva tj. Kaplan-Meier-ovom metodom nije dokazan značaj ovih faktora na pojavu recidiva. Na isti način pokazano je da obim resekcije tumora, dure ili kostiju lobanje zahvaćenih tumorom nisu imali uticaja na dužinu vremena i verovatnoću pojave recidiva tumora. Takođe, nije pokazan ni značaj uticaja pola

bolesnika, prisustva pratećih bolesti, opštih i neurohirurških komplikacija na dužinu vremena proteklog do pojave recidiva i verovatnoću pojave recidiva tumora (Kaplan-Meier metoda).

Analiza prognostičkih faktora odnosila se na pokušaj identifikacije prediktora smrtnog odnosno nepovoljnog ishoda lečenja i urađena je Cox-ovim proporcionalno hazardnom metodom. Detaljnom analizom svih potencijalnih prediktora smrtnog ishoda bolesnika u ovom radu izdvojeni su sledeći kao značajni:

1. Godine starosti bolesnika, pri čemu je ROC analiza definisala da bolesnici stariji od 60 godina imaju lošiju prognozu; podela bolesnika u starosne kategorije precizno je pokazala da su kod bolesnika u starosnoj grupi od 60 do 69 godina rizici za smrtni ishod veći 3 puta, a da je za bolesnike u starosnoj grupi od 70 do 79 godina taj rizik 9 puta veći u odnosu na bolesnike koji imaju manje od 70 godina.
2. Histološki tip tumora, kod kojeg je pokazano da je rizik za smrtni ishod bio 3 puta veći kod pacijenata sa anaplastičnom formom meningeoma u odnosu na atipičnu.
3. Pojava opštih komplikacija u postoperativnom periodu, naročito ako je reč o pojavi respiratornih komplikacija kada je rizik za pojavu smrtnog ishoda skoro 20 puta veći u odnosu na bolesnike bez opštih komplikacija; ostali tipovi opštih komplikacija pojedinačno nisu pokazali značajnost u prognozi ishoda lečenja.
4. Verovatnoća pojave smrtnog ishoda je 4 puta veća kod pacijenata kod kojih nije primenjena zračna terapija neposredno nakon prve operacije za razliku od grupe pacijenata koji su primili zračnu terapiju.
5. Lokalizacija tumora, gde su najbolju prognozu imali bolesnici sa insercijom tumora na duri konveksiteta koji su imali dva puta manju verovatnoću od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike sa drugim mestima pripoja tumora ( $p < 0,05$ ); iako nema značajne razlike u broju umrlih bolesnika u odnosu na mesto pripoja tumora na duri, raspon se kreće od 56% umrlih sa insercijom tumora na konveksitetu, preko 67% sa pripojem na falksu, zatim 75% kod tumora koji su bili lokalizovani u zadnjoj lobanjskoj jami, 79% sa insercijom na parasagitalnoj duri do 86% kod meningeoma koji su bili na bazi lobanje; razlike se pojavljuju u dužini vremena preživljavanja pri čemu je medijana praćenja za



tumore na konveksitetu iznosila 82 meseca, za parasagitalne i meningeome zadnje lobanjske jame 69 meseci i 65 meseci, dok je za tumore sa pripojem na falksu i lokalizaciju tumora na bazi lobanje medijana praćenja iznosila 56 meseci odnosno samo 48 meseci.

Zaher i saradnici su zaključili da je dugovremensko preživljavanje za bolesnike sa atipičnim meningeomima moguće ukoliko je nakon hirurškog tretmana sprovedena zračna terapija. Multivarijantna analiza izdvojila je godine starosti manje od 50 godina kao i kompletnu hiruršku resekciju kao nezavisne prognostičke faktore za preživljavanje dok primena adjuvantne zračne terapije značajno smanjuje pojavu recidiva tumora posebno u slučajevima nekompletnog uklanjanja tumora [430].

U radu Aghi-ja i saradnika iz 2012. godine saopšteni su rezultati lečenja 108 bolesnika sa atipičnim meningeomima, u periodu od 1993. godine do 2004. godine, kod kojih je načinjeno potpuno uklanjanje tumora. Petogodišnja stopa pojave recidiva u grupi bolesnika koja nije nakon hirurške intervencije podvrgnuta zračnoj terapiji iznosila je 41% u poređenju sa 0% u grupi bolesnika koja je prošla zračnu terapiju nakon operacije. Međutim, ograničavajući faktori, za donošenje nekih preciznijih zaključaka, u ovoj studiji su bili su dužina perioda praćenja (srednja vrednost 37 meseci) kao i mali broj bolesnika koji su primili zračnu terapiju neposredno nakon operacije, svega 8 [401].

Pollock, sa Klinike Mayo, predlaže pažljivo radiološko imidžing praćenje kod bolesnika sa meningeomima gradus II kod kojih je načinjeno kompletno uklanjanje tumora. Kod pacijenata kod kojih je kasnije došlo do pojave manjeg recidiva, udaljenom od kritičnih moždanih struktura, potrebno je primeniti SRS. Nasuprot tome, ukoliko je kod bolesnika došlo do pojave difuznog recidiva ili je tumor u direktnom kontaktu sa optičkim nervom i optičkom hijazmom preporučuje se zračna terapija. Slično prethodnom, ukoliko je načinja nekompletna, subtotalna, redukcija tumora tada mogu biti primenjene ili SRS ili zračna terapija u zavisnosti od velične i lokalizacije tumora [432].

U radu Zhao-a i saradnika iz 2015. godine objavljeni su rezultati 126 bolesnika sa meningeomima višeg gradusa, od kojih je 89 bilo sa atipičnom i 37 sa anaplastičnom formom tumora lečenih u periodu od januara meseca 2001. godine do avgusta meseca 2011. godine. Srednje godine starosti u grupi bolesnika sa atipičnim meningeomima bile

su 53,3 godine, dok su u grupi sa malignim meningeomima iznosile 50,8 godina. U grupi bolesnika sa gradus II meningeomima zabeležena je srednja vrednost Karnofsky skora od 80 dok je kod bolesnika sa meningeomima gradus III srednja vrednost bila nešto niža i iznosila je 70. U ovoj grupi bolesnika resekcija tumora gradus I-II po Simpson-ovoj skali učinjena je kod 80,9% bolesnika sa atipičnim meningeomima (72) i kod 67,6% pacijenata sa anaplastičnom formom tumora (25). Period praćenja je iznosio od 2 godine do 8 godina nakon otpusta iz bolnice. Kod 44,9% operisanih od meningeoma gradus II (40) i kod 70,2% operisanih od meningeoma gradus III (26), neposredno nakon hirurškog lečenja bila je primenjena zračna terapija. Kod bolesnika sa gradus III tumorima srednja vrednost vremena slobodnog preživljavanja do pojave recidiva iznosila je 27,2 meseca (opsega od 1 meseca do 94 meseca). U ovoj grupi bolesnika 26 je primilo zračnu terapiju neposredno nakon operacije i kod njih 15 (57,7%) došlo je do pojave recidiva tumora. Kod 11 pacijenata koji nisu primili zračnu terapiju do pojave recidiva bolesti došlo je kod njih 9 (81,8%). Kod bolesnika koji su dobili zračnu terapiju nakon operacije slobodno vreme preživljavanja do pojave recidiva bolesti bilo je statistički značajno duže. Takođe, bolesnici kod kojih je tumorom bila zahvaćena kost imali su tri puta veći rizik za pojavom recidiva u odnosu na one kod kojih to nije bio slučaj. Srednje vreme sveukupnog preživljavanja, u grupi bolesnika sa malignim meningeomima iznosilo je 40,9 meseci (opsega od 2 meseca do 94 meseca). Registrovana je petogodišnja stopa preživljavanja od 19,9%, dok su jednogodišnje i dvogodišnje stope preživljavanja bile 81,7% odnosno 59,7%. Ova grupa autora je došla do zaključka da su kompletno uklanjanje tumora, primena zračne terapije neposredno nakon operacije, zahvaćenost koštanih struktura od značaja za stopu sveukupnog preživljavanja. Takođe, ova grupa iz Pekinga je utvrdila, da faktori kao što su pol, godine starosti, lokalizacija tumora, simptomi bolesti, Karnofsky skor, veličina tumora nemaju uticaja na stopu sveukupnog preživljavanja [418].

U grupi bolesnika sa atipičnim meningeomima srednje vreme preživljavanja do pojave recidiva iznosilo je 72,6 meseci (opsega od 2 meseca do 102 meseca). U ovoj analiziranoj grupi zabeležen je tri puta veći rizik za pojavu recidiva kod pacijenata ženskog pola. Srednje vreme sveukupnog preživljavanja, kod bolesnika sa meningeomima gradus II, bilo je 96,6 meseci (opsega od 10 meseci do 107 meseci). Grupa bolesnika kod kojih je načinjena kompletna resekcija tumora imala je, statistički

značajno, duže vreme preživljavanja u odnosu na one kod kojih je načinjena subtotalna redukcija tumora. Godine starosti, lokalizacija tumora, veličina kao i ograničenost tumora prema moždanom parenhimu, zahvaćenost koštanih struktura tumorom i primena zračne terapije nakon operacije nisu se pokazale statistički značaj za vreme proteklo od operacije do pojave recidiva tumora kao i na sveukupno preživljavanje [418].

U retrospektivnoj studiji Nowak-a i saradnika, sa Klinike za neurohirurgiju iz Varšave, objavljeni su rezultati 335 bolesnika, od kojih je 291 bilo sa meningeomima gradus I a 44 sa meningeomima gradus II lečenih u periodu od 2000. godine do 2009. godine i kod kojih je načinjena resekcija tumora gradus I i II po Simpson-ovoj skali. Srednje godine starosti, u grupi bolesnika sa atipičnim meningeomima bile su  $57,4 \pm 10,5$  (opsega od 28 godina do 79 godina). Od čega je 56,8% (25) bilo starije od 60 godina dok je 43,2% (19) bilo mlađe od 60 godina. Kod 17 bolesnika (38,6%) zabeležena je bila pijalna invazija, dok je kod 12 operisanih (27,3%) intraoperativno registrovana invazija koštanih struktura koja je uključivala hiperostozu i razaranje kosti. Meningeomi gradus II su, statistički visoko značajno, češće pokazivali znake pijalne invazije, prisustvo velike količine edema oko tumora kao i iznenađujuće visoku stopu prisustva kalcifikata u tumoru. Samo 11 pacijenata (25%), od ukupno 44, je nakon operacije primilo zračnu terapiju. Srednje vreme praćenja bolesnika sa atipičnim meningeomima je iznosilo  $81,9 \pm 24,9$  meseci (opsega od 36 meseci do 135 meseci), dok je medijana bila 84 meseca. Stopa pojave recidiva tumora, statistički visoko značajno, je bila povezana sa pijalnom invazijom u poređenju sa slučajevima gde ona nije registrovana. Zahvaćenost koštanih struktura kao i prisustvo velike količine edema oko tumora, takođe, su bili povezani sa češćom pojavom recidiva tumora. Tumorska progresija je zabeležena kod 7 od 12 slučajeva (58%) gde su koštane strukture bile zahvaćene tumorom i kod 6 od 14 bolesnika (43%) sa velikom količinom edema oko tumora. Sa druge strane, pojava recidiva tumora je zabeležena kod 6 od 32 bolesnika (19%) kod kojih nije evidentirana zahvaćenost koštanih struktura i kod 7 od 30 slučajeva (23%) sa malom količinom edema [433].

Velika količina edema oko tumora povezana je sa ostalim faktorima kao što su kompresija tumora na okolne moždane strukture uzrokujući tako moždanu ishemiju, pritisak na velike vene i venske sinuse produkujući na taj način vensku stazu, zatim

moguću ulogu sekretorno ekskretornog fenomena (VEGF) i drenažom tumora zbog venske hipoplazije.

U seriji grupe grupe autora iz Varšave, srednje vreme pojave recidiva tumora iznosilo je  $31 \pm 9,4$  meseci (opsega od 16 meseci do 47 meseci), dok je medijana iznosila 30,0 meseci. Samo kod jednog bolesnika od njih 14 (7%) koji su primili zračnu terapiju neposredno nakon operacije došlo je do pojave recidiva tokom perioda praćenja, u poređenju sa 12 pacijenata od njih 30 (40%) koji nisu dobili zračnu terapiju nakon hirurškog tretmana. Takođe, do pojave recidiva tumora došlo je kod svih pacijenata unutar 4 godine nakon hirurške resekcije. Nowak i saradnici došli do zaključka da primena postoperativne zračne terapije, neposredno nakon hirurške intervencije, ima povoljan efekat u smislu odlaganja pojave recidiva [433].

Cilj retrospektivne studije Liang-a, i saradnika, sa Univerziteta u Sečuanu, bio je da istraži potencijalne faktore rizika za pojavu atipičnih i anaplastičnih meningeoma. Njihovim istraživanjem bilo je obuhvaćeno 1239 bolesnika meningeoma svih gradusa, od kojih je 191 bolesnik bio sa meningeomima gradus II i gradus III, i koji su operisani u periodu od januara meseca 2009. godine do januara meseca 2013. godine. U njihovoj grupi pacijenata sa meningeomima višeg gradusa srednje godine starosti bile su 51,8 godina. Oni su registrovali češću pojavu meningeoma višeg gradusa kod pacijenata muškog pola, dok godine starosti nisu bile od značaja za pojavu meningeoma gradus II i gradus III (pacijenti su bili podeljeni u dve grupe: mlađi od 65 godina i 65 godina i stariji). Najčešće mesto insercije tumora bilo je na konveksitetu, u skoro 64% slučajeva, zatim na bazi lobanje, kod 19% bolesnika dok je parasagitalno falksna lokalizacija zabeležena kod 4,7% bolesnika. Statistička analiza je pokazala postojanje povećanog rizika za pojavu atipičnih i anaplastičnih meningeoma ukoliko imaju pripoj na duri konveksiteta u odnosu na druge lokalizacije. Takođe, u njihovom istraživanju, pacijenti sa Ki-67 indeksom  $\geq 5\%$  imaju značajno veću mogućnost za pojavom meningeoma višeg gradusa u odnosu na bolesnike sa vrednostima Ki-67 indeksa  $< 5\%$ . Uz to procenat bolesnika sa Ki-67 indeksom  $\geq 5\%$  sa lokalizacijom meningeoma na konveksitetu mozga ima značajno povećan rizik za pojavu meningeoma višeg gradusa u odnosu na one koji imaju nekonveksitetnu lokalizaciju tumora [434].

Retrospektivna studija Hammouche-a i saradnika obuhvrtilaje 79 bolesnika sa atipičnim meningeomimakoji su operisani u periodu od 1996. godine do 2009. godine,

od kojih su 54% bili muškarci (odnos muškarci/žene 1,19:1). Srednje godine starosti u vreme prve operacije bile iznosile su 58 godina (opsega od 22 godine do 86 godina). Histološka dijagnoza je postavljena u skladu sa kriterijumima koje je predložila SZO 2007. godine. U ovoj grupi bolesnika lokalizacija tumora na konveksitetu zabeležena je kod 53% pacijenata, parasagitalno/falksna insercija je registrovana u 29% slučajeva, dok su pripoj tumora na sfenoidalnom grebenu i na bazi prednje lobanjske jame registrovani kod po 9% operisanih. Kod 43% operisanih načinjena je kompletna resekcija tumora (Simpson gradus I). Kod preostalih 57% operisanih načinjena je subtotalna resekcija tumora, i to: 42% Simpson gradus II, 12% Simpson gradus III i 3% Simpson gradus IV. Frakcionisana zračna terapija, nakon prve operacije, je primenjena kod 36 bolesnika (43%). Srednja doza zračenja je iznosila  $56 \pm 3,8$  Gy (opsega od 45 Gy do 60 Gy). Doza je bila podeljena u  $29,6 \pm 1,7$  frakcija (opsega od 20 do 30 frakcija) tokom prosečno  $42 \pm 3,7$  dana (opsega od 27 dana do 49 dana) [417].

Srednje vreme praćenja, u seriji autora sa Klinike za neurohirurgiju u Liverpulu, je iznosilo 50 meseci (opsega od 1 mesec do 172 meseca). Na kraju perioda praćenja, kod 24 bolesnika (30%) došlo je do pojave recidiva tumora ili ponovnog rasta tumora u periodu od 6 meseci do 71 mesec nakon hirurške intervencije. Srednje sveukupno vreme preživljavanja i srednje vreme slobodnog preživljavanja do pojave recidiva tumora iznosilo je 128 meseci odnosno 66 meseci. Stopa sveukupnog jednogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja je iznosila 97% odnosno 81%. Stopa slobodnog preživljavanja do pojave recidiva, nakon jedne odnosno pet godina bila je 92% i 53%. Jedini prediktor za pojavu recidiva izdvojen je stepen radikalnosti uklanjanja tumora. Ekstenzivnost resekcije je bila najznačajniji prognostički faktor za pojavu recidiva tumora. Period slobodnog preživljavanja do pojave recidiva tumora u grupi bolesnika gde je načinjena kompletna hirurška resekcija tumora (Simpson gradus I) iznosio je 72% nakon 5 godina u odnosu na 32% u grupi pacijenata kod kojih je načinjena subtotalna redukcija tumora (Simpson gradus II-IV). U ovoj seriji bolesnika nije pokazano postojanje statistički značajne povezanosti između pojave recidiva ili ponovnog rasta tumora nakon primenjene zračne terapije postoperativno, ni u univarijantnoj ni u multivarijantnoj analizi. Takođe, godine starosti, pol, preoperativni Karnofsky status i lokalizacija tumora nisu bili značajni prognostički faktori za ishod lečenja bolesnika sa meningeomima gradus II u ovoj seriji [417].

Cilj retrospektivne studije Backer-Grøndahl-a i saradnika bio je istraže kliničke i histopatološke faktore meningeoma svih gradusa koji su povezani sa preživljavanjem bolesnika. Njihovo istraživanje je pokazalo da se meningeomi višeg gradusa češće javljaju kod muškaraca (odnos muškarci/žene 2:1). Fokalna lokalizacija, difuzan rast, česte mitoze i odsustvo psamoznih tela bili su snažni prognostički faktori za pojavu meningeoma višeg gradusa, od kojih su poslednja dva bila statistički visoko značajna sa skraćanjem perioda slobodnog preživljavanja do pojave recidiva tumora. Ova grupa autora, iz Univerzitetske bolnice u Trondhajmu, sugerira da prisustvo bilo koje dve od sledeće tri tri varijable može biti od koristi u prepoznavanju atipičnih meningeoma: odsustvo psamoznih tela, prisustvo nekroze i/ili  $\geq 4$  mitoze/10 PVU. Po njima prisustvo psamoznih tela predstavlja protektivan faktor za tumorsku progresiju. Psamozna tela se češće nalaze kod benignih meningeoma, naročito kod tranzicionalnih i fibroznih. Odnos između tumorskog tkiva i psamoznih tela i njihove funkcije nije u potpunosti jasan. Psamozna tela nastaju kao rezultat hijalinizacije kolagenih depozita, koje sekretuju tumorske ćelije, koji vremenom mineralizuju. Razlog za povezanost između odsustva psamoznih tela i lošeg ishoda lečenja leži, možda, u činjenici da je mineralizacija znak hroniciteta procesa i sporog rasta tumora [435].

Moguće prediktore za pojavu recidiva i ulogu primene adjuvantne zračne terapije nakon kompletne resekcije tumora kod bolesnika sa atipičnim meningeomima istraživali su Sun i saradnici u svojoj studiji objavljenoj 2014. godine. Analizom je obuhvaćeno 210 bolesnika sa primarnim meningeomima gradus II koji su operisani na Univerzitetnoj klinici u Vašingtonu u periodu između 1993. godine i 2012. godine. Histološka dijagnoza je postavljena u skladu sa kriterijumima koje je dala SZO 2007. godine. Kod 151 bolesnika načinjena je kompletna resekcija tumora (Simpson gradus I-III) od kojih su 63 (42%) bili muškarci i 88 (58%) žene, srednjih godina starosti od 54 godine u vreme postavljanja dijagnoze. Medijana kliničkog praćenja ovih bolesnika je iznosila 45 meseci (opsega od 6 meseci do 232 meseca). Zračnu terapiju nakon operacije je primilo 39 pacijenata, srednje doze od 53,8 Gy (opsega od 46 Gy do 60 Gy) podeljenih u frakcije od 1,7 Gy do 2,0 Gy; medijana praćenja ovih pacijenata bila je 38 meseci (opsega od 7 meseci do 142 meseca). Recidiv tumora zabeležen je kod 13 bolesnika (8,6%) u periodu od 15 meseci do 140 meseci nakon kompletne resekcije tumora (medijana vremena do pojave recidiva je iznosila 47 meseci) [436].

U seriji Sun-a i saradnika nije pokazano postojanje povezanosti neke posebne lokalizacije tumora sa češćom odnosno višom stopom pojave recidiva. Univarijantna analiza je identifikovala moždanu invaziju kao jednog od prediktora pojave recidiva i sugerisala je na povezanost između mitotskog indeksa i pojave recidiva ali bez statističke značajnosti. Multivarijantna analiza je pokazala snažniju povezanost između pojave recidiva i moždane invazije i povišenog mitotskog indeksa ( $8 \geq$  mitoza/10 PVU). Sveukupna stopa pojave recidiva tokom perioda praćenja, kod pacijenata u ovoj seriji, je iznosila 8,6% dok je medijana pojave recidiva bila 47 meseci. Stopa pojave recidiva nakon 2, 5 i 10 godina bila je 2,5%, 7,4% i 19,1%. Takođe, ovo istraživanje je pokazalo da primena postoperativne zračne terapije ne dovodi do produženja vremena slobodnog preživljavanja do pojave recidiva kao i sveukupnog preživljavanja nakon kompletne resekcije tumora. Bolesnici koji su primili zračnu terapiju pokazuju trend ka boljoj odnosno većoj lokalnoj kontroli rasta tumora i odlaganje pojave recidiva ali bez statističke značajnosti. Ova grupa autora predlaže da se pacijenti sa atipičnim meningeomima, kod kojih je načinjena kompletna resekcija tumora, radije prate a da se primena zračne terapije ostavi za pacijente kod kojih je došlo do pojave recidiva tumora [436].

## 6 ZAKLJUČAK

Analizom i statističkom obradom podataka dobijenih iz medicinske dokumentacije došlo se do sledećih zaključaka:

1. Atipični i anaplastični meningeomi se u neznatno češćem procentu javljaju kod muškaraca (1,06:1). Prosečno vreme javljanja ovih meningeoma iznosilo je  $56,32 \pm 11,493$  godine. Od ukupnog broja meningeoma svih gradusa, atipični su činili 6,46% a anaplastični 1,1%.
2. Kod 72 bolesnika (80%) zabeležena je konveksitetna i parasagitalno/falksna lokalizacija tumora.
3. Prisustvo edema mozga kao intraoperativne komplikacije i infarkta mozga i intracerebralnog krvarenja kao neurohirurških komplikacija u ranom postoperativnom toku, pokazale su se kao visoko statistički značajne i da su imale direktan uticaj na ishod lečenja odnosno na neurološki nalaz na otpustu (težak neurološki deficit, vegetativno stanje i smrt).
4. Prisustvo opštih komplikacija u postoperativnom toku je uticalo na ishod operativnog lečenja i na neurološki nalaz na otpustu posebno kod pacijenata koji su imali respiratorne i komplikacije od strane kardiovaskularnog sistema.
5. Kod 90% bolesnika načinjeno je radikalno uklanjanje tumora (Simpson gradus I i gradus II).
6. Zračna terapija je sprovedena kod 61% bolesnika nakon primarne operacije.
7. Kod pacijenata sa atipičnim meningeomima smrtnost na kraju perioda praćenja je iznosila 66% dok je kod pacijenata sa anaplastičnom formom tumora iznosila 83 %.
8. Analiza bolesnika sa različitim histološkim tipom tumora pokazala je postojanje značajne razlike u odnosu na pojavu i vrstu dominantnih znakova bolesti. Dobijena razlika je posledica toga što se kod bolesnika sa anaplastičnim meningeomima u po 38,5% slučajeva ili nema dominantnih znakova bolesti ili se javljaju motorni ispadi, dok se u grupi pacijenata sa atipičnim meningeomima osim motornih ispada (46,7%) često javljaju i epileptički napadi (26,0%). Odsustvo dominantnih znakova bolesti registrovano je kod svega 10%



- bolesnika sa atipičnim meningeomima, odnosno u 4,5 puta manje slučajeva nego kod bolesnika sa anaplastičnom formom tumora.
9. Poređenjem grupa bolesnika sa meningeomima gradus II i gradus III pokazano je postojanje statistički visoko značajne razlike u odnosu na pojavu i vrstu neurohirurških komplikacija. Dobijena razlika je posledica toga što se kod bolesnika sa atipičnim meningeomima u 35,1% slučajeva javljaju neurohirurške komplikacije (najčešće edem mozga i likvoreja kod 20% slučajeva) a da su kod bolesnika sa anaplastičnom formom tumora ove komplikacije zabeležene samo u 7,7% slučajeva ili 4 puta manje nego kod pacijenata sa atipičnim meningeomima.
  10. Srednje vreme praćenja svih bolesnika, bez obzira na histološki tip tumora iznosilo je  $69,5 \pm 37,6$  meseci; medijana ukupnog vremena preživljavanja (od početka do kraja perioda praćenja ili smrtnog ishoda) bila je 74 meseca a petogodišnje preživljavanje je bilo 61%.
  11. Poređenjem medijana ukupnog vremena preživljavanja bolesnika različitih starosnih grupa dobijena je statistički visoko značajna razlika; pokazano je da daleko bolju prognozu imaju pacijenti starosti do 40 godina a da lošiju prognozu imaju stariji pacijenti, posebno oni stariji od 70 godina.
  12. Poređenjem vremena ukupnog preživljavanja grupa bolesnika sa ove dve vrste tumora dobijena je statistički visoko značajna razlika; pokazano je da duže žive bolesnici sa atipičnom formom tumora. Medijana sveukupnog preživljavanja bolesnika sa atipičnim meningeomima je iznosila 83 meseca dok je njihovo petogodišnje preživljavanje bilo oko 68% dok je u grupi bolesnika sa anaplastičnim meningeomima medijana sveukupnog preživljavanja bila 54 meseca a njihovo petogodišnje preživljavanje je iznosilo 24%.
  13. Lokalizacija tumora na konveksitetu pokazala se kao predisponirajući faktor i visoko statistički je bila značajna za dugovremensko preživljavanje (81% preživi 5 godina) u odnosu na pacijente sa lokalizacijom tumora na bazi lobanje (36% preživi 5 godina).
  14. Medijana slobodnog preživljavanja do pojave recidiva bolesnika koji su prošli zračnu terapiju nakon primarne operacije bila je 88 meseci, a petogodišnje preživljavanje je iznosilo 88%. U grupi pacijenata koji nisu primili zračnu

- terapiju medijana vremena do pojave recidiva iznosila je 52 meseca, dok je petogodišnje preživljavanje bilo 40%. Pokazano je da daleko bolju prognozu u smislu vremena proteklog od operacije do pojave simptomatskog ili asimptomatskog recidiva imaju bolesnici koji su podvrgnuti zračnoj terapiji nakon operacije tumora.
15. Medijana vremena od prve operacije do pojave recidiva u grupi pacijenata sa atipičnim meningeomima iznosila je 52 meseca, dok je kod pacijenata sa anaplastičnom formom iznosila 36 meseci. Histološki tip tumora nije imao uticaja na dužinu vremenskog perioda od prve operacije do pojave recidiva tumora.
  16. Kod pacijenata koji su primili zračnu terapiju neposredno nakon prve operacije, medijana ukupnog vremena preživljavanja iznosila je 84 meseca a petogodišnje preživljavanje je bilo 70%, dok je u grupi bolesnika koji nisu primili zračnu terapiju nakon prve operacije iznosila 40 meseci a njihovo petogodišnje preživljavanje je bilo 39%; poređenjem ove dve grupe pacijenata dobijena je statistički visoko značajna razlika i pokazano je da su daleko bolju prognozu imali pacijenti koji su primili zračnu terapiju posle prve operacije.
  17. Razlika u vrednostima medijana slobodnog preživljavanja do pojave recidiva između grupa pacijenata kod kojih je kompletno odstranjen tumor i kod kojih je zračna terapija primenjena neposredno nakon operacije (66 meseci) i grupe pacijenata koji su radikalno operisani a koji nisu prošli zračnu terapiju nakon operacije (22 meseca) visoko statistički je bila značajana.
  18. Relativan rizik za smrtnim ishodom bio je 2,3 puta veći u grupi bolesnika koji su stariji od 50 godina. Kod bolesnika u starosnoj grupi od 60 do 69 godina rizik za smrtni ishod bio je veći 3 puta, a za bolesnike u starosnoj grupi od 70 do 79 godina taj rizik je čak 9 bio puta veći.
  19. Rizik od smrtnog ishoda 3 puta je veći ako se radi o anaplastičnoj formi tumora u odnosu na atipičnu.
  20. Statistički visoko značajna je bila razlika u dužini preživljavanja između grupa bolesnika koji nisu imali opšte komplikacije, 72 meseca, u odnosu, na 32 meseca, kod bolesnika koji su imali opšte komplikacije nakon operacije.

Takođe, i dužina petogodišnjeg preživljavanja između ove dve grupe bolesnika bila je statistički visoko značajna, 57% u odnosu na 27%.

21. Rizik za pojavu smrtnog ishoda je skoro 20 puta veći kod pacijenata sa respiratornim komplikacijama u postoperativnom toku u odnosu na bolesnike bez opštih komplikacija.
22. Verovatnoća pojave lošeg ishoda 4 puta je veća kod bolesnika kod kojih nije primenjena zračna terapija nakon prve operacije u odnosu na bolesnike kod kojih jeste.

## 7 LITERATURA

1. Cushing H, The meningiomas (dural endotheliomas): Their source and favoured seats of origin. *Brain*, 1922. 45: p. 282.
2. DeMonte F, Al-Mefty O, Meningiomas, in *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach*, L.E. Kaye AH, Editor. 1995, Churchill Livingstone: New York. p. 675-704.
3. Cushing H, Eisenhardt L, Meningiomas: Their classification, regional behaviour, life history and surgical end results. . Springfield, IL, Charles C Thomas,, 1938.
4. Haddad GH, Al-Mefty O, Abdulrauf SI, Meningiomas. , in *Youman's Neurological Surgery*, W. RH, Editor. 2004. p. 1099-1131.
5. Al-Rodhan NRF, Laws ER Jr: New York, Raven Press The history of meningiomas., in *Meningiomas*, A.-M. O, Editor. 1991, Raven Press: New York. p. 1-7.
6. Bakay L, The history of surgery of meningiomas, in *Meningiomas and their surgical management* S. HH, Editor. 1991, WB Saunders: Philadelphia. p. 173.
7. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC, Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*, 2007. 23(4): p. e1.
8. Ljungren B, The case of General Wood. *J Neurosurg*, 1982. 56(4): p. 471-474.
9. Wilson C, Meningiomas: Genetics, malignancy and the role of radiation in induction and treatment. *J Neurosurg*, 1994. 81: p. 666-675.
10. Perry A, Gutmann DH, Reifenberger G, Molecular pathogenesis of meningiomas. *J Neuro-Oncology*, 2004. 70: p. 183-202.
11. Dziuk T, Woo S, Butler EB, Thornby J, Grossman R, Dennis WS, Lu H et al Malignant meningioma: An indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol*, 1998. 37: p. 177-188.
12. Goyal LK, Suh JH, Mohan DS, Prayson RA, Lee J, Barnett GH, Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 46(1): p. 57-61.

13. Kleihues P, Cavanee W, World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. 2000, Lyon, France: IARC Press.
14. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. . *Neurosurgery*, 1993. 33: p. 955-963.
15. Pourel N, Auque J, Bracard S, Hoffstetter S, Luprosi E, Vignaud JM, Bey P, Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: A 20-year experience. *Radiat Oncol*, 2001. 61: p. 65-70.
16. Al-Mefty O, Kadri PA, Pravdenkova S, Sawyer JR, Stangeby C, Husain M, Malignant progression in meningioma: Documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. . *J Neurosurg.*, 2004 101(2): p. 210-218.
17. Jääskeläinen J, Haltia M, Laansonen E, Wahstrom T, Valtonen S, The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology: An analysis of 43 patients. . *Surg Neurol*, 1985. 24: p. 165-172.
18. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A, Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, radiotherapy and outcome. *Surg Neurol*, 1986. 25(3): p. 233-242.
19. Russell DS, R.L., Pathology of Tumors of the Nervous System. 4th ed. 1977, London: Edward Arnold.
20. Kurland LT, Schoenberg BS, Annegers JF et al., The incidence of primary intracranial neoplasms in Rochester, Minnesota, 1935-1977. *Ann N Y Acad Sci*, 1982. 381: p. 6-16.
21. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y, Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. . *J Neurosurg* 2000. 92: p. 766-770.
22. Yuneoka Y, Fujii Y, Tanaka R, Growth of incidental meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 2000. 142: p. 507-511.
23. Rengachary SS, Suskind DL, Meningiomas in elderly and asymptomatic meningiomas. , in *Meningiomas.*, Al-Mefty O, Editor. 1999, Raven Press: New York. p. 153.
24. Erdinçler P, Lena G, Sarioglu AC, et al., Intracranial meningiomas in children: Review of 29 cases. *Surg Neurol* 1998. 49: p. 136.

25. Turgut M, Ozcan OE, Bertan V, Meningiomas in childhood and adolescence. A report of 13 cases and review of literature. . *Br J Neurosurg*, 1997. 11: p. 501-507.
26. Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A, Kepes JJ, Meningiomas. , in *Pathology and Genetics. Tumours of the Nervous System, WHO Classification of Tumors.*, Kleihues P, Cavenee WK,, Editor. 2000, IARC Press: Lyon. p. 176-184.
27. Lantos P, van den Berg SR, Kleihues P, Tumours of the nervous system., in *Greenfield's Neuropathology.* , Graham DI, Lantos PL, Editor. 1996, Arnold: London. p. 583-879.
28. Longstreth WT, Dennis LK, Mc Guire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD, Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer*, 1993. 72: p. 639-648.
29. Pobereskin LH, Chadduc JB, Incidence of brain tumors in two English countries: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. 69: p. 464-471.
30. Rushing EJ, Oisen C, Mena H, Rueda ME, Lee YS, Keating RF, et al, Central nervous system meningiomas in the first two decade of life: a clinicopathological analysis of 87 patients. *J Neurosurg*, 2005. 103: p. 489-495.
31. Zwerdling T, Dothage J, Meningiomas in children and adolescents. . *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002. 24: p. 199-204.
32. CBTRUS, Statistical report: Primary brain tumors in the United States 2000-2004. Hinsdale IL, Central Brain Tumor Registry of United States, 2008.
33. Ketter R, Henn W, Niedemayer I et al., Predictive value of progression-associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. *J Neurosurg*, 2001. 95: p. 601-607.
34. Simon M, Boström JP, Hartmann C, Molecular genetics of meningiomas: from basic research of a potential clinical applications. . *Neurosurgery*, 2007. 60: p. 787-798.
35. Ron E, Modan B, Boice JD, Jr., Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L, Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. . *New Engl J Med*, 1988. 319: p. 1033-1039.

36. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben Tal T, Nass D, Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. . *J Neurosurg*, 2002. 97: p. 1078-1082.
37. Salvati M, Cervoni L, Puzilli F, Bristot R, Delfini R, Gagliardi FM, High-dose radiation-induced meningiomas. . *Surg Neurol*, 1997. 4(5): p. 435-442.
38. Strojan P, Popovic M, Jereb B, Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: report of five cases and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000. 48: p. 65-73.
39. Modan B, Baidatz D, Mart H, et al Radiation induced head and neck tumors. *Lancet* 1974. 1: p. 277-294.
40. Mann I, Yates PC, Ainslie JP Unusual case of double primary orbital tumor. . *Br J Ophthalmol* 1953. 37: p. 758-762.
41. Hug EB, Devries A, Thornton AF, Munzenride JE, Pardo FS, Hedley-Whyte ET, Bussiere MR, Ojemann R Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3 D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol*, 2000. 48(2): p. 151-160.
42. Salvati M, Cervoni L, Artico M, High-dose radiation-induced meningiomas following acute lymphoblastic leukemia in children. . *Childs Nerv Syst*, 1996. 12(5): p. 266-269.
43. Rubinstein AB, Shalit MN, Cohen ML, Zandbank U, Reichenthal E, Radiation-induced cerebral meningioma: a recognizable study. . *J Neurosurg* 1984. 61: p. 966-971.
44. Lillehei KO, Andrew M, Kleinschmidt-De Masters BK, Radiation induced meningiomas: clinical cytogenetic and microarray features. . *Acta Neuropathologica*, 2008. 116(3): p. 289-301.
45. Salvati M, Cervoni L, Caruso R, Delfini R, Gagliardi FM, High-dose radiation-induced meningiomas in elderly. . *Neurosurg Rev*, 1996. 19(2): p. 81-83.
46. Soffer D, Pitalluga S, Feiner M, Beller AJ, Intracranial meningiomas following low-dose irradiation to the head. . *J Neurosurg* 1983. 59(6): p. 1048-1053.
47. Flint-Richter P, Sadetzki S, Genetic predisposition for the development of radiation-associated meningioma: an epidemiological study. . *Lancet Oncol*, 2007. 8(5): p. 403-410.

48. Pagni CA, Canavero S, Fiochi F, Ponizio G, Chromosome 22 monosomy in a radiation-induced meningioma. *Ital J Neurological Sci*, 1993. 14(5): p. 375-379.
49. Rajcan-Separovic E, Maguire J, Loukianova T, Nisha M, Kalousek D, Loss 1p and 7p in radiation induced meningiomas identified by comparative genomic hybridization. . *Cancer Genet Cytogenet* 2003. 144(1): p. 6-11.
50. Reinstein S, Loven D, Israeli O, Ram Z, Rappaport ZH, Barkai G, Goldman B, Aviram-Goldring A, Friedman E, Comparative genomic hybridization: analysis of radiation-associated and sporadic meningiomas. . *Cancer Genet Cytogenet* 2001. 131(2): p. 135-140.
51. Joachim T, Ram Z, Rappaport ZH, Simon M, Schramm J, Wiestler OD, von Deimling A Comparative analysis of the NF2, TP53, PTEN, KRAS, NRAS and HRAS genes in sporadic and radiation-induced human meningiomas. *Int J Cancer* 2001. 94(2): p. 218-221.
52. Shoshan Y, Chernova O, Juen SS, Somerville RP, Israel Z, Barnett GH, Cowell JK, Radiation-induced meningioma: A distinct molecular genetic pattern? *J Neuropathol Exp Neurol* 2000. 59: p. 614-620.
53. Hardell L, Carlberg M, Hansson MK, Case-control study on cellular and cordless telephones and risk of acoustic nerinoma or meningioma in patients diagnosed 2000-2003. . *Neuroepidemiology* 2005. 25: p. 120-128.
54. Hardell L, Carlberg M, Hansson MK, Pooled analysis of two case-control studies on the use of cellular and cordless telephones and the risk of benign tumours diagnosed during 1997-2003. . *Int J Oncol* 2006. 28: p. 509-518.
55. Christensen HC, Sshuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD, Jr., McLaughlin JK et al., Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology*, 2005. 64: p. 1189-1195.
56. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M Long-term mobile phone use and brain tumour risk. *Am J Epidemiol* 2005. 161: p. 526-535.
57. Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET, Progesteron and estrogen receptors in meningiomas: prognostic consideration. . *J Neurosurg*, 1997. 86(1): p. 113-120.
58. Konstantinidou AE, Korkolopoulou P, Mahera H, Kotsiakis X, Hranioti S, Eftychiadis C et al. , Hormone receptors in non-malignant meningiomas



- correlate with apoptosis, cell proliferation and recurrence-free survival. *Histopathology*, 2003. 43: p. 280-290.
59. Perry A, Cai DX, Scheithauer BW, Svanson PE, Lohse CM, Newsham IF, Weaver A, Gutmann DH, Merlin, DAL-1 and progesterone receptor expression in clinico pathologic subsets of meningioma: a correlative immunohistochemical study of 175 cases. . *J Neuropathol Exp Neurol* 2000. 59: p. 872-879.
  60. Verhage A, Go KG, Visser GM, Blankenstein MA, Vaalburg W, The presence of progesterone receptors in arachnoid granulations and in the lining of arachnoid cysts: its relevance to expression of progesterone receptors in meningiomas. . *Br J Neurosurg* 1995. 9: p. 47-50.
  61. Jacobs HM, van Spriel AB, Koehorst SGA The truncated estrogen receptor alpha variant lacking exon 5 is not involved in progesterone receptor expression in meningiomas. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999. 71: p. 167-172.
  62. Carroll RS, Zhang J, Black PM Expression of estrogen receptors alpha and beta in human meningiomas. *J Neurooncol*, 1999. 42: p. 109-116.
  63. Muccioli G, Ghe C, Faccani G, et al, Prolactin receptors in human meningiomas: Characterization and biological role. . *J Endocrinol* 1997. 153: p. 365-371.
  64. Sanson M, Cornu P, Biology of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 2000. 142: p. 493-505.
  65. Chen J, Chen G Expression of androgen receptor in meningiomas. *J Tongi Med Univ.*, 2001. 21(2): p. 140-142.
  66. Elison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe J, Vinters HV, A reference text of CNS pathology. 2004, Edinburgh: Mosby.
  67. Khalid H, Immunohistochemical study of estrogen receptor-related antigen, progesterone and estrogen receptors in human intracranial meningiomas. *Cancer*, 1994. 74: p. 679-685.
  68. Moresco RM, Scheithauer BW, Lucignani G, Lombardi D, Rocca A, Losa M, Casati R, Giovanelli M, Fazio F Estrogen receptors in meningiomas: a correlative PET and immunohistochemical study. . *Nucl Med Commun* 1997. 18: p. 606-615.

69. Bickerstaff ER, Small JM, Guest IA, The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy end menstruation. . J Neurol Neurosurg Psychiatry 1958. 21: p. 89-91.
70. Lieu AS, Hwang SL, Howng SL Intracranial meningioma and breast cancer. J Clin Neurosci 2003. 10: p. 553-556.
71. Nagashima G, Aoyagi M, Wakimoto H, Tamaki M, Ohno K, Hirakawa K, Immunohistochemical detection of progesterone receptors and the correlation with Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded sections of meningiomas. Neurosurgery, 1995. 37(3): p. 472-482.
72. Omulecka A, Papierz W, Nawrocka-Kunecka A, Lewy-Trenda I, Immunohistochemical expression of progesterone and estrogen receptors in meningiomas. . Folia Neuropathol, 2006. 44(2): p. 111-115.
73. Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, Walter GF, Samii M, Ostertag H Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: correlation with clinical and histological features. . Neurosurgery, 1993. 33: p. 212-217.
74. Fewings PE, Battersby RD, Timperey WR Long-term follow-up of progesterone receptor status in benign meningioma: a prognostic factor of recurrence? J Neurosurg, 2000. 92: p. 401-405.
75. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, et al, The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. . J Clin Pathol 2004. 57: p. 1033-1037.
76. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M, Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. J Neurosurg, 2006. 105: p. 163-173.
77. Lusi EA, Chicoine MR, Perry A, High throughput screening of meningioma biomarkers using a tissue microarray. . J Neurooncol 2005. 73: p. 219-223.
78. Donnell MS, Meyer GA, Donegan WL, Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. J Neurosurg, 1979. 50: p. 499-502.
79. Maxwell M, Galanopoulos T, Neville-Golden J, et al, Expression of androgen and progesterone receptors in primary human meningiomas. J Neurosurg, 1993. 78: p. 456-462.

80. Durmaz R, Deliorman S, Isiksoy S et al., Luteinizing hormone releasing hormone increases proliferation of meningioma cells in vitro. *Arch Physiol Biochem*, 1999. 107: p. 286-291.
81. Schulz S, Pauli SU, Schulz S, et al, Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst2A. *Clin Cancer Res*, 2000. 6: p. 1865-1874.
82. Kokoglu E, Tuter Y, Sandikci KS, et al., Prostaglandin E 2 levels in human brain tumor tissues and arachidonic acid levels in the plasma membrane of human brain tumors. . *Cancer Lett* 1998. 132: p. 17-21.
83. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen or androgen receptor expression. *J Neurooncol*, 2006. 80: p. 1-7.
84. Inone T, Akahira J, Suzuki T, Darnel AD, Kaneko C, Takahashi K et al., Progesterone production and actions in the human central nervous system and neurogenic tumours. *J Clin Endocrinol Metab* 2002. 87: p. 5325-5331.
85. Nagashima G, Asai J, Suzuki R, Fujimoto T, Different distribution of c-myc and MIB-1 positive cells in malignant meningiomas with reference to TGFs, PDGF and PgR expression. *Brain Tumor Pathol*, 2001. 18: p. 1-5.
86. Strik HM, Strobelt I, Pietsch-Breitfeld B, Iglesias-Rozas JR, Will B, Meyermann R, The impact of progesterone receptor expression on relapse in the long-term clinical course of 93 benign meningiomas. . *In Vivo*, 2002. 16: p. 265-270.
87. Custer B, Longstreth WT, Jr., Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G, Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*, 2006. 6: p. 152.
88. Maiuri F, Cappabianca P, Iaconetta G, D 'Acunzi G, Meningiomas associated with brain metastases. *Zentralbl Neurochir*, 2002. 63: p. 111-115.
89. Markopoulos C, Sampalis F, Givalos N, Gogas H, Association of breast cancer with meningioma. . *Eur J Surg Oncol* 1998. 24: p. 332-334.

90. Chen WY, Liu HC, Atypical ( anaplastic ) meningioma: relationship between histologic features and recurrence-a clinicopathologic study. *Clin Neuropathol*, 1990. 9(2): p. 74-81.
91. Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET MIB-1 (Ki-67) index and transforming growth factor-alpha (TGF alpha) immunoreactivity are significant prognostic predictors for meningiomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1998. 24: p. 441-452.
92. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM, The prognostic significance of MIB-1, p53 and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. . *Cancer*, 1998. 83: p. 2262-2269.
93. Schneider B, Pulhorn H, Rohrig B, Rainov NG, Predisposing conditions and risk factors for development of symptomatic meningioma in adults. *Cancer Detect Prev*, 2005. 29: p. 440-447.
94. Inoue YK, Inoue-Melnick virus and associated diseases in man: Recent advances. . *Prog Med Virol* 1991. 38: p. 167-179.
95. Rachlin JR, Rosenblum ML, Etiology and biology of meningiomas., in *Meningiomas.*, Al-Mefty O, Editor. 1991, Raven Press New York. p. 27.
96. Annegers JF, Laws ER Jr., Kurland LT, Grabow JD, Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery* 1979. 4: p. 203-206.
97. Phillips LE, Koepsell TD, van Belle G, Kukull WA, Gehrels JA, Lonngstreth WT Jr., History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study. *Neurology*, 2002. 58: p. 1849-1852.
98. 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: p. 579-586.
99. Michael DB, Byers DM, Irwin LN, Gene expression following traumatic brain injury in humans: analysis by microarray. . *J Clin Neurosci*, 2005. 12: p. 284-290.
100. Barnett GH, Chou SM, Bay JW, Posttraumatic intracranial meningioma: a case report and review of literature. . *Neurosurgery*, 1986. 18: p. 75-78.
101. Francois P, N'dri D, Bergemer-Fouquet AM, Ben Ismail M, Papagiannaki C, Coitter JP, Jan M, Post-traumatic meningioma: three case reports of this rare

- condition and a review of the literature. . *Acta Neurochir (Wien)* 2010. 152(10): p. 1755-1760.
102. Black PM, Meningiomas. . *Neurosurgery*, 1993. 32: p. 643-657.
  103. Shinbya M, Hoshino T, Ito S, et al, Meningiomas: Clinical Implications of a High Proliferative Potential Determined by Bromodeoxyuridine labeling. *Neurosurgery* 1992. 30(4): p. 494-498.
  104. Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, et al., Proliferative potential of human meningiomas of thr brain. A cell kinetics study with bromodeoxyuridine. *Cancer*, 1986. 58: p. 1466-1472.
  105. Bindal R, Goodman JM, Kawasaki A, Purvin V, Kuzma B The natural history of untreated skull base meningiomas. *Surg Neurol* 2003. 59(2): p. 87-92.
  106. Nakaguchi H, Fujimaki T, Matsuno A, Matsuura R, Asai A, Suzuki I, Sasaki T, Kirino T, Postoperative residual tumor growth of meningima can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. . *Cancer* 1999. 85: p. 2249-2254.
  107. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M, The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003. 53: p. 62-70.
  108. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC, "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. . *Cancer*, 1999. 85(9): p. 2046-2056.
  109. Madsen C, Schröder HD, Ki-67 immunoreactivity in meningiomas: Determination of the proliferative potential of meningiomas using the monoclonal antibody Ki-67. . *Clin Neuropathol* 1997. 16: p. 137-142.
  110. Abramovich CM, Prayson RA, Histopathologic features and MIB-1 labeling indices in recurrent and non-recurrent meningiomas. *Arch Pathol Lab Med*, 1999. 123: p. 793-800.
  111. Langford LA, Cooksley CS, De Monte F Comparison of MIB-1 (Ki-67) antigen and bromodeoxyuridine proliferation indices in meningiomas. *Hum Pathol*, 1996. 27: p. 350-354.
  112. Matsuno A, Fujimaki T, Sasaki T, Nagashima T, Ide T, Asai A, Matura R, Utsunomiya H, Kirino T Clinical and histopathological analisys of proliferative potentials of recurrent and non-recurrent meningiomas. . *Acta Neuropathol (Berl)*, 1996. 91: p. 504-510.

113. Nakasu S, Nakajima M, Matsumura K, Nakasu Y, Handa J, Meningioma: Proliferative potential and clinicopathological features. *Neurosurgery* 1995. 37: p. 1049-1055.
114. Nakasu S, Li D-H, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M, Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas: Comparison of two counting methods. *Am J Surg Pathol* 2001. 25: p. 472-478.
115. Ohta M, Takeshita I, A case of recurrent convexity meningioma with malignant transformation 26 years after total tumor removal. . *No Shinkei Geka*, 2001. 29(1): p. 81-85.
116. Prayson RA, Farver CF, Primary pulmonary malignant meningioma. . *Am J Surg Pathol* 1999. 23: p. 722-726.
117. Bruna J, Brell M, Ferrer I et al., Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical and anaplastic meningioma. *Neuropathology*, 2007. 27: p. 114-120.
118. Matsuno A, Hiroshu N, Nagashima T, Histopathological analysis and proliferative potentials of intracranial meningiomas using bromodeoxyuridine and MIB-1 immunohistochemistry. *Acta Histochem Cytochem* 2005. 38: p. 9-15.
119. Willis J, Smith C, Ironside JW, Erridge S, Whittle IR, Everington D, The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. *Neuropathol appl Neurobiol* 2005. 31: p. 141-149.
120. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H, Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. . *Cancer*, 2002. 94(5): p. 1538-1547.
121. Winek RR, Scheithauer BW, Wick MR, Meningioma, meningeal hemangiopericytoma (angioblastic meningioma), peripheral hemangiopericytoma and acoustic schwannoma. A comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*, 1989. 13: p. 251-261.
122. Ribalta T, McCutcheon IE, Aldape KD, Bruner JM, Fuller GN, The mitosis-specific antibody anti-phosphohistone-H3 (PHH3) facilitates rapid reliable grading of meningiomas according to WHO 2000 criteria. *Am J Surg Pathol* 2004. 28: p. 1532-1536.

123. Van Havenbergh T, Carvalho G, Tataqiba M, Plets C, Samii M, Natural history of petroclival meningiomas. . *Neurosurgery*, 2003. 52(1): p. 55-62.
124. Nakasu S, Fukami T, Nakajima M, Watanabe K, Ichikawa M, Matsuda M, Growth pattern changes of meningiomas: long-term analysis. . *Neurosurgery*, 2005. 56(5): p. 946-955.
125. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M, Volumetric analysis of the growth rate of incompletely resected intracranial meningiomas. *Zentralbl Neurochir* 2005. 66: p. 17-23.
126. Leith JT, Michelson S, Changes in the extents of viable and necrotic tissue, interstitial fluid pressure and proliferation kinetics in clone A human colon tumour xenografts as a function of tumor size. *Cell Prolif* 1994. 27: p. 723-739.
127. Abramovich CM, Prayson RA, MIB-1 labeling indices in benign, atypical and anaplastic meningiomas: a study of 90 tumors. *Hum Pathol*, 1998. 29: p. 1420-1427.
128. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Preoperative identification of meningiomas that are highly like to recur. . *J Neurosurg*, 1999. 90: p. 455-462.
129. Arena S, Barbieri F, Theilung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, Dadati P, Dorcaratto A, Lapertosa G, Ravetti JL, Spaziante R, Schettini G, Florio T, Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in vitro autoproliferative activity. *J Neurooncol*, 2004. 66: p. 155-166.
130. Mc Cutcheon IE, The biology of meningiomas. *J Neurooncol* 1996. 29: p. 207-216.
131. Cabuy E, de Ridder L, Telomerase activity and expression of telomerase reverse transcriptase correlated with cell proliferation in meningiomas and malignant brain tumors in vivo. . *Virchows Arch*, 2001. 439: p. 176-184.
132. Chen HJ, Liang CL, Lu K, Lin JW, Cho CL, Implication of telomerase activity and alternations of telomere length in the histologic characteristics of intracranial meningiomas. . *Cancer*, 2000. 89: p. 2092-2098.
133. Gerdes J, Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB-1 and MIB-3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. . *J Pathol* 1992. 168: p. 357-363.

134. Langford LA, Piatyszek MA, Xu R et al. , Telomerase activity in ordinary meningiomas predicts poor outcome. . *Hum Pathol* 1997. 28: p. 416-420.
135. Lamszus K, Meningioma pathology, genetics and biology. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004. 63: p. 275-286.
136. Perry A, Banerjee R, Lohse CM, Kleinschmidt-De Masters BK, Scheithauer BW, A role for chromosome 9p21 deletions in the malignant progression of meningiomas and the prognosis of anaplastic meningiomas. . *Brain Pathol*, 2002. 12: p. 183-190.
137. Krisht K, Al-Mefty O, Cytogenetics of meningioma: a review. *Contemporary Neurosurgery*, 2006. 28: p. 1-7.
138. Sawyer RJ, Husain M, Pravdenkova S, et al, A role of telomeric and centromeric instability in the progression of chromosome aberrations in meningioma patients. . *Cancer*, 2000. 88(2): p. 440-453.
139. Modha A, Gutin PH, Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery*, 2005. 57(3): p. 538-550.
140. Muller P, Henn W, Niedermayer I, et al Deletion of chromosome 1p and loss of expression of alkaline phosphatase indicate progression of meningiomas. . *Clin Cancer Res*, 1999. 5: p. 3569-3577.
141. Sawyer RJ, Husain M, Luckas LJ, et al, Telomeric fusion as a mechanism for the loss of 1p in meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2003. 145(1): p. 38-48.
142. Bostrom J, Meyer-Puttlitz B, Wolter M, Blaschke B, Weber RG, Lichter P, Ichimura K, Collins VP, Reifenberger G, Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16 (INK4a)), p14 (ARF), CDKN2B (p15 (INK4b)) and CDKN2C (p18 (INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. . *Am J Pathol*, 2001. 159: p. 661-669.
143. Weber RG, Bostrom J, Wolter M, Baudis M, Collins VP, Reifenberger G, et al, Analysis of genomic alterations in benign, atypical and malignant meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. . *Proc Nati Acad Sci USA*, 1997. 94: p. 14719-14724.
144. Zang KD, Meningioma: A cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet*, 2001. 93: p. 207-220.



145. Evans JJ, Jeun SS, Lee JH, Harwalker JA, Shoshan Y, Cowell JK, Golubic M, Molecular alterations in the neurofibromatosis type 2 gene and its protein rarely occurring in meningotheelial meningiomas. *J Neurosurg* 2001. 94: p. 111-117.
146. Harada T, Irving RM, Xuereb JH, Barton DE, Hardy DG, Moffat DA, Maher ER Molecular genetic investigation of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor gene in sporadic meningioma. *J Neurosurg*, 1996. 84(5): p. 847-851.
147. Rutledge MH, Sarrazin J, Rangratnam S, Phelan CM, Twist E, Merei P, Delattre O, Thomas G, Nordenskjold M, Collins VP, Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nature Genet*, 1997. 6: p. 180-184.
148. Wellenreuther R, Waha A, Vogel Y, Lenartz D, Schramm J, Wiestler OD, von Deimling A, Quantitative analysis of neurofibromatosis type 2 gene transcripts in meningiomas supports the concept of distinct molecular variants. *Lab Invest*, 1997. 71: p. 601-606.
149. Lee JY, Finkelstein S, Hamilton RL et al., Loss of heterozygosity analysis of benign, atypical and anaplastic meningiomas. *Neurosurgery*, 2004. 55: p. 1163-1173.
150. Leuraud P, Dezamis E, Aguirre-Cruz L, Taillibert S, Lejeune J, Robin E et al. , Prognostic value of allelic losses and telomerase activity in meningiomas. *J Neurosurg* 2004. 100: p. 303-309.
151. Seizinger BR, de la Monte S, Atkins L, et al, Molecular genetic approach to human meningioma: loss of genes on chromosome 22. . *Proc Natl Acad Sci USA* 1987. 84: p. 5419-5423.
152. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J et al. , Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 1999. 110: p. 103-110.
153. Casalone R, Simi P, Granata P et al., Correlation between cytogenetic and histopathological findings in 65 human meningiomas. . *Cancer Genet Cytogenet* 1990. 45: p. 237-243.
154. Hartmann C, Sieberns J, Gehlhaar C et al., NF2 mutations in secretory and other rare variants of meningiomas. *Brain Pathol*, 2006. 16: p. 15-19.

155. Schmitz U, Mueller W, Weber M, Sevenet N, Delattre O, von Deimling, INI1 mutations in meningiomas at a potential hotspot in exon 9. . *Br J Cancer*, 2001. 84: p. 199-201.
156. Leone PE, Bello MJ, de Campos JM, Vaquero J, Sarasa JL, Pestana A, Rey JA NF2 gene mutations and allelic status of 1p, 14q and 22q in sporadic meningiomas. *Oncogene* 1999. 18: p. 2231-2239.
157. Mawrin C, Perry A, Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. . *J Neurooncol*, 2010. 99(3): p. 379-391.
158. Trofatter JA, Mac Collin MM, Rutter JL, et al, A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993. 72: p. 791-800.
159. Kimura Y, Saya H, Nakao M, Calpain-dependent proteolysis of NF 2 protein: Involvement in schwannomas and meningiomas. . *Neuropathology*, 2000. 20: p. 153-160.
160. Gutmann DH, Hirbe AC, Huang ZY, Haipok CA The Protein 4.1 suppressor, DAL-1, impairs cell motility, but regulates proliferation in a cell type-specific fashion. . *Neurobiol Dis*, 2001. 8: p. 266-278.
161. Maillo A, Diaz P, Sayagues JM, Blanco A, Tabernerro MD, Ciudad J, Lopez A, Goncalves JM, Orfao A Gains of chromosome 22 by fluorescence in situ hybridization in the context of an hyperdiploid karyotype are associated with aggressive clinical features in meningioma patients. . *Cancer*, 2001. 92(2): p. 377-385.
162. Yakut T, Bekar A, Doygun M, et al, Evaluation of relationship between chromosome 22 and p53 gene alterations and subtype of meningiomas by the interphase-FISH technique. *Teratog Carcinog Mutagen*, 2002. 22: p. 217-225.
163. Bello MJ, de Campos JM, Vaquero J et al., High-resolution analysis of chromosome arm 1p alterations in meningioma. . *Cancer Genet Cytogenet* 2000. 120: p. 30-36.
164. Murakami M, Hashimoto N, Takahashi Y, et al, A consistent region of deletion on 1p36 in meningiomas: identification and relation to malignant progression. *Cancer Genet Cytogenet*, 2003. 140: p. 99-106.

165. Simon M, von Deimling A, Larson JJ, et al, Allelic losses on chromosomes 14, 10 and 1 in atypical and malignant meningiomas: a genetic model of meningioma progression. *Cancer Res*, 1995. 55: p. 4696-4701.
166. Lomas J, Amiñoso C, Gonzalez-Gomez P et al., Methylation status of TP 73 in meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2004. 148: p. 148-151.
167. Nakane Y, Natsume A, Wakabayashi T, et al, Malignant transformation-related genes in meningiomas: allelic loss on 1p36 and methylation status of p73 and RASSF1A. . *J Neurosurg*, 2007. 107: p. 398-404.
168. Sawyer RJ, Thomas LE, Al-Mefty O, Translocation (1; 19) (q21; q13.3) is a recurrent reciprocal translocation in meningioma. . *Cancer Genet Cytogenet* 2002. 134: p. 88-90.
169. Ishino S, Hashimoto N, Fushiki S et al., Loss of material from chromosome arm 1p during malignant progression of meningioma revealed by fluorescent in situ hybridization. . *Cancer*, 1998. 83: p. 360-366.
170. Sulman EP, Durmanski JP, White PS, Zhao H, Maris MJ, Mathiesen T, Bruder C, Cnaan A, Brodeur GM, Identification of a consistent region of allelic loss on 1p32 in meningiomas: correlation with increased morbidity. . *Cancer Res* 1998. 58(15): p. 3226-3230.
171. Chang IB, Cho BM, Moon SM, Park SH, Oh SM, Cho SJ, Loss of heterozygosity at 1p, 7q, 17p and 22q in meningiomas. . *J Korean Neurosurg Soc*, 2010. 48(1): p. 14-19.
172. Büschges R, Ichimura K, Weber RG et al., Allelic gain and amplification on the long arm of chromosome 17 in anaplastic meningiomas. *Brain Pathol*, 2002. 12: p. 145-153.
173. Tse JY, Ng HK, Lau KM, Lo KW, Poon WS, Huang DP, Loss of heterozygosity of chromosome 14 in low- and high-grade meningiomas. *Hum Pathol* 1997. 28: p. 779-785.
174. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW et al., Chromosome 1p and 14q FISH analysis in clinicopathologic subsets of meningioma: diagnostic and prognostic implications. . *J Neuropathol Exp Neurol* 2001. 60: p. 628-636.

175. Lusi EA, Watson MA, Chicione MR et al., Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma. . *Cancer Res*, 2005. 65: p. 7121-7126.
176. Taberero MD, Espinosa AB, Maillo A, Sayagues JM, Alguero MC, Lumbreras E, et al, Characterization of chromosome 1 abnormalities by interphase in situ hybridization and comparative genomic hybridization in 124 meningiomas: correlation with clinical, histopathologic and prognostic features. . *Am J Clin Pathol* 2005. 123: p. 744-751.
177. Maillo A, Orfao A, Espinosa AB, et al Early recurrences in histologically benign/grade I meningiomas are associated with large tumors and coexistence of monosomy 14 and del (1p36) in ancestral tumor cell clone. *Neurooncology*, 2007. 9(4): p. 438-446.
178. Kros JM, Wolbers JG Meningiomas: prognostic relevance of histopathologic and genetic markers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001. 145: p. 2160-2165.
179. Wada K, Maruno M, Suzuki T, Kagawa N, Hashiba T, Fujimoto Y, et al, Chromosomal and genetic abnormalities in benign and malignant meningiomas using DNA microarray. *Neurol Res*, 2005. 27: p. 747-754.
180. Maillo A, Orfao A, Sayagues JM, Diaz P, Gomez-Moreta JA, Caballero M, et al, New classification scheme for the prognostic stratification of meningioma on the basis of chromosome 14 abnormalities, patient age and tumor histopathology. *J Clin Oncol* 2003. 21: p. 3285-3295.
181. Perry A, Jenkins RB, Dahl RJ, Oertel CA, Scheithauer BW, Cytogenetic analysis of aggressive meningiomas: possible diagnostic and prognostic implications. *Cancer*, 1996. 77(12): p. 2567-2573.
182. Menon AG, Rutter JL, von Sattel JP, Synder H, Murdoch C, Blumenfeld A, Martuza RL, et al Frequent loss of chromosome 14 in atypical and malignant meningioma: identification of a putative 'tumor progression' locus. . *Oncogene*, 1997. 14(5): p. 611-616.
183. Viswanathan A, DeMonte F, Malignant meningiomas: management and outcomes. . *Contemporary Neurosurgery*, 2008. 30(25): p. 1-7.

184. Tse JY, Ng HK, Lo KW, Chang EY, Lam PY, Ng EK, Poon WS, Huang DP, Analysis of cell cycle regulators: p16INK4A, pRb and CDK 4 in low- and high-grade meningiomas. *Hum Pathol* 1998. 29: p. 1200-1207.
185. Mihaila D, Gutiérrez JA, Rosenblum JA, et al, Analysis of loss of heterozygosity on chromosome 10 in tumor progression and the delineation of four regions of chromosomal deletion in common with other cancers. . *Clin Cancer Res*, 2003. 9: p. 4435-4442.
186. Rempel SA, Schwechheimer K, Davis RL, et al, Loss of heterozygosity for loci on chromosome 10 is associated with morphologically malignant meningioma progression. *Cancer Res*, 1993. 53: p. 2386-2392.
187. Scholz M, Gottschalk J, Striepecke E, et al, Intratumorous heterogeneity of chromosome 10 and 17 in meningiomas using non-radioactive in situ hybridization. . *J Neurosurg Sci*, 1996. 40: p. 17-23.
188. Ozaki S, Nishizaki T, Ito H, Sasaki K, Comparative genomic hybridization analysis of genetic alterations associated with malignant progression of meningioma. . *J Neurooncol* 1999. 41: p. 167-174.
189. Kasai H, Kawamoto K Cytogenetical analysis of brain tumors by FISH (fluorescence in situ hybridization) and FCM (flow cytometry). . *Noshuyo Byori* 1995. 12: p. 75-82.
190. Kim JH, Lee SH, Rhee CH et al., Loss of heterozygosity on chromosome 22 q and 17 p correlates with aggressiveness of meningiomas. . *J Neurooncol*, 1998. 40: p. 101-106.
191. Hiraga S, Ohnishi T, Izumoto S et al., Telomerase activity and alterations in telomere length in human brain tumors. . *Cancer Res*, 1998. 58: p. 2117-2125.
192. Maes L, Kalala JP, Cornelissen M, et al Telomerase activity and hTERT protein expression in meningiomas: an analysis in vivo versus in vitro. *Anticancer Res* 2006. 26: p. 2295-2300.
193. Kanno H, Yamamoto I, Yoshida M, Kitamura H: 2003; 60: 1197-1199., Meningioma showing VHL gene inactivation in a patient with von Hippel-Lindau disease. . *Neurology*, 2003. 60: p. 1197-1199.

194. Talback M, Stenbeck M, Rosen M, Up-to-date long-term survival of cancer patients: an evaluation of period analysis on Swedish Cancer Registry data. *Eur J Cancer*, 2004. 40: p. 1361-1372.
195. Yano S, Kuratsu J, Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg*, 2006. 105: p. 538-543.
196. Sankila R, Kallio M, Jääskeläinen J, Hakulinen T, Long-term survival of 1986 patients with intracranial meningioma diagnosed from 1953 to 1984 in Finland. Comparison of the observed and expected survival rates in population-based series. *Cancer* 1992. 70: p. 1568-1570.
197. Bateman BT, Pile-Spellman J, Gutin PH, Berman MF, Meningioma resection in elderly: nationwide sample 1998-2002. *Neurosurgery* 2005. 57: p. 866-872.
198. Takahashi JA, Ueba T, Hashimoto N, Nakashima Y, Katsuki N, The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-time recurrence of meningiomas. *Surg Neurol*, 2004. 61: p. 149-155.
199. Maier H, Ofner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H, Classic, atypical and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg*, 1992. 77(4): p. 616-623.
200. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al, Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clinic Proc*, 1998. 73: p. 936-942.
201. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM, Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*, 1997. 21(12): p. 1455-1465.
202. Heinrich B, Hartmann C, Stemmer-Rachamimov AO, Louis DN, Mac Colin M, Multiple meningiomas: investigating the molecular basis of sporadic and familial forms. *Int J Cancer*, 2003. 103: p. 483-488.
203. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Liena JF, Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol*, 1987. 27: p. 319-322.
204. Alvarez P, Roda JM, Perez Romero M, Morales C, Sarmiento MA, Blazquez MG, Malignant and atypical meningiomas: a reappraisal of clinical, histological and computed tomographic features. *Neurosurgery*, 1987. 20(5): p. 688-694.

205. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA, Incidence and clinicopathological features of meningioma. . J Neurosurg, 1989. 71: p. 665-672.
206. Goel A, Mazumdar D, Desai KI, Tuberculim sellae meningioma: a report on management on the basis of a surgical experience with 70 patients. Neurosurgery, 2002. 51: p. 1358-1364.
207. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al, Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. . J Neuropathol Exp Neurol 2001. 60: p. 994-1003.
208. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System. 2nd ed. 1993, Berlin: Springer Verlag.
209. Commins D, Atkinson R, Burnett M Review of meningioma histopathology. Neurosurg Focus, 2007. 23(4): p. E 3.
210. Torp SH, Lindboe CF, Grønberg BH, Lydersen S, Sundstørm S, Prognostic significance of Ki 67/MIB-1 proliferation index in meningiomas. . Clin Neuropathol, 2005. 24(4): p. 170-174.
211. Perry A, Chicoine MR, Filiput E, Miller PJ, Cross DT, Clinicopathologic assessment and grading of embolized meningiomas: A correlative study of 64 patients. Cancer, 2001. 92: p. 701-711.
212. Hassler M, Marosi C, Reni M, Roessler K, Sant M.: Meningioma. . Crit Rev Oncol Hematol, 2008. 67(2): p. 153-171.
213. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al., WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. 2007, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
214. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D, Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. . Neurosurgery 1999. 44: p. 742-747.
215. Heick A, Mosdal C, Jorgensen K, Klinken L Localized cranial hyperostosis of meningiomas: a result of neoplastic enzymatic activity? Acta Neurol Scand, 1993. 87: p. 243-247.

216. Taraszewska A, Matyja E, Bogucki J, Xanthomatous changes in atypical and anaplastic meningiomas. Light and electron microscopic investigations. . *Folia Neuropathol*, 2000. 38(3): p. 125-134.
217. Incarbone M, Cerosoli GL, DiTomasso L et al., Primary pulmonary meningioma: report of a case and review of the literature. . *Lung Cancer*, 2008. 62: p. 401-407.
218. Drummond KJ, Bittar RG, Fearnside MR, Metastatic atypical meningioma: case report and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2000. 7: p. 69-72.
219. Jagadha V, Deck JH, Massive cerebral edema associated with meningioma. *Can J Neurol Sci*, 1987. 14: p. 55-58.
220. Regelsberger J, Hagel C, Emami P, et al, Secretory meningiomas: a benign subgroup causing life-threatening complications. . *Neurooncology*, 2008. 11: p. 819-824.
221. Riemenschneider M, Perry A, Reifenberger G, Hystological classification and molecular genetics of meningiomas. . *Lancet Neurology*, 2006. 5(12): p. 1045-1054.
222. Couce ME, Aker FU, Schethauer BW, Chordoid meningioma: a clinicopathological study of 42 cases. *Am J Surg Pathol*, 2000. 24: p. 899-905.
223. Kepes JJ, Chen WY, Connors MH et al. , "Chordoid" meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasmacellular infiltrates causing systemic manifestation of the Castelman syndrome: a report of 7 cases. *Cancer*, 1988. 62: p. 391-406.
224. Zuppan CW, Liwnicz BH, Weeks DA, Meningioma with chordoid features. *Ultrastruct Pathol* 1994. 18: p. 29-32.
225. Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, et al, Clear cell meningioma. A clinicopathological study of a potentially aggressive variant of meningioma. . *Am J Surg Pathol* 1995. 19: p. 493-505.
226. Chuang HC, Lee HC, Cho DY, Intracranial malignant meningioma with multiple spinal metastases. A case report and literature review. *Spine* 2006. 31(E): p. 1006-1010.
227. Ludwin SK, Rubinstein JJ, Russell DS, Papillary meningioma: a malignant variant of meningioma. . *Cancer*, 1975. 36: p. 1363-1373.



228. Kepes JJ, Moral LA, Wilkinson SB et al., Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: a histologic indication of increased proliferative activity: report of four cases. *Am J Surg Pathol* 1998. 22: p. 231-238.
229. Rosa L, Luessenshop AJ, Multiple meningiomas., in *Meningiomas and Their Surgical Management.*, Schmidek HH, Editor. 1991, WB Saunders: Philadelphia. p. 83.
230. Maxwell M, Shih SD, Galanopoulous T, et al, Familial meningioma: Analysis of expression of neurofibromatosis 2 protein merlin. Report of two cases. . *J Neurosurg*, 1998. 88: p. 562-569.
231. Stangl AP, Wellenreuther R, Lenartz D, Kraus JA, Menon AG, Schramm J, Wiestler OD, von Deimling A, Clonality of multiple meningiomas. *J Neurosurg* 1997. 86: p. 853-858.
232. 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: p. 168-171.
233. Von Deimling A, Larson J, Weilenreuther R, et al, Clonal origin of recurrent meningiomas. *Brain Pathol* 1999. 9: p. 645-650.
234. Cerda-Nicolas M, Lopez-Gines C, Perez-Bacete M, Barcia-Salorio JL, Llombart-Bosch A, Histopathological and cytogenetic findings in benign, atypical and anaplastic human meningiomas: a study of 60 tumors. *Clin Neuropathol*, 2000. 19: p. 259-267.
235. Korshunov A, Shishkina L, Golanov A DNA topoisomerase II-alpha and cyclin A immunosuppression in meningiomas and its prognostic significance: an analysis of 263 cases. . *Arch Pathiol Lab Med*, 2002. 126: p. 1079-1086.
236. Roessler K, Gatterbauer B, Kitz K, Topoisomerase II alpha as a reliable proliferation marker in meningiomas. *Neurol Res*, 2002. 24: p. 241-243.
237. Konstantinidou AE, Korkolopoulou P, Kavantzias N, Mahera H, Thymara I, Kotsiakis X et al. , Mitosin, a novel marker cell proliferation and early recurrence in intracranial meningiomas. . *Histol Histopathol*, 2003. 18: p. 67-74.
238. Yoshioka H, Hama S, Taniguchi E, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K, Peritumoral brain edema associated with meningioma: influence of vascular

- endothelial growth factor expression and vascular blood supply. . *Cancer*, 1999. 85: p. 936-944.
239. Christov C, Lechapt-Zalcman E, Adle-Biassette H, Nachev S, Gherardi RK Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) and its receptor fit-1 in microcystic meningiomas. . *Acta Neuropathol (Berl)* 1999. 98: p. 414-420.
240. Harland SP, Kuc RE, Pickard JD, Davenport AP Expression of endothelin ( A ) receptors in human gliomas and meningiomas with high affinity for the selective antagonist PD156707. *Neurosurgery*, 1998. 43: p. 890-898.
241. Johnson MD, Federspiel CF, Gold LI, Moses HL, Transforming growth factor-beta and transforming factor beta-receptor expression in human meningioma cells. . *Am J Pathol* 1992. 141: p. 633-642.
242. Roessler K, Dietrich W, Kitz K, Expression of BCL-2 oncoprotein on tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) in meningiomas. . *Neurosurg Rev*, 1999. 22: p. 205-209.
243. Nakatami K, Yoshimi N, Mori H, Yoshimura S, Sakai H, Shinoda J, et al, The significant role of telomerase activity in human brain tumors. *Cancer*, 1997. 80: p. 471-476.
244. Johnson MD, Woodard A, Kim P, Frexes-Steed M: . 2001; 94: 293-00., Evidence for mitogen-associated protein kinase activation and transduction of mitogenic signals by platelet derived growth factor in human meningioma cells. *J Neurosurg*, 2001. 94: p. 293-300.
245. Johnson MD, Toms SA Mitogenic signal transduction pathways in meningiomas: novel targets for meningioma chemotherapy? . *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005. 64: p. 1029-1036.
246. Wang JL, Nister M, Hermansson M, Westermark B, Ponten J, Expression of PDGF beta-receptors in human meningioma cells. . *Int J Cancer* 1990. 46: p. 772-778.
247. Johnson MD, Okedli E, Woodard A, Toms SA, Allen GS: 2002; 97: 668-675., Evidence for phosphatidylinositol 3-kinase-Akt-p756k pathway activation and transduction of mitogenic signals by platelet-derived growth factor in meningioma cells. *J Neurosurg* 2002. 97: p. 668-675.

248. Niedermayer I, Feiden W, Henn W, Steilen-Gimbel H, Steudel WI, Zang KD, Loss of alkaline phosphatase activity in meningiomas: a rapid histochemical technique indicating progression-associated deletion of a putative tumor suppressor gene on the distal part of chromosome 1. . *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997. 56: p. 879-886.
249. Okuducu AF, Zils U, Michaelides S, von Deimling A, Ets-1 is up-regulated together with its target gene products matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in atypical and anaplastic meningiomas. . *Histopathology*, 2006. 48: p. 836-845.
250. Maes L, Lippens E, Kalala JP, de Ridder L The hTERT-protein, and Ki-67 labeling index in recurrent and non-recurrent meningiomas. . *Cell Prolif*, 2005. 38: p. 3-12.
251. Maes L, Kalala JP, Cornelissen M, de Ridder L PCNA, Ki-67 and hTERT in residual benign meningiomas. *In Vivo*, 2006. 20: p. 271-275.
252. Loussouarn D, Brunon J, Avet-Loiseau H, Campone M, Mosnier JF, Prognostic value of HER 2 expression in meningiomas an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Hum Pathol* 2006. 37: p. 415-421.
253. Oikonomou E, Machado AL, Buchfelder M, Adams EF, Meningiomas expressing and responding to cholecystokinin (CCK). . *J Neurooncol*, 2005. 73: p. 199-204.
254. Trinkaus M, Vranic A, Dolenc VV, Lah TT, Cathepsins B and L and their inhibitors stefin B and cystatin C as marker for malignant progression of benign meningiomas. *Int J Biol Markers*, 2005. 20: p. 50-59.
255. Sanai N, Sughrue ME, Shangari G, Chung K, Berger MS, McDermott MW: 2010; 112 (5): 913-19., Risk profile associated with convexity meningioma resection in modern neurosurgical era. *J Neurosurg* 2010. 112(5): p. 913-19.
256. Colli BO, Carlotti CG, Parasagittal Meningiomas. . *Contemporary Neurosurgery*, 2007. 29(25): p. 1-8.
257. Solero CL, Giombini S, Morello G, Suprasellar and olfactory meningiomas. Report on a series of 153 personal cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1983. 67: p. 181-194.

258. Symon L, Jakubowski J, Clinical features, technical problems and results of treatment of anterior parasellar meningiomas. . *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1979. 28: p. 367-370.
259. Lieu AS, Howng SL Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res*, 2000. 38: p. 45-52.
260. Bosnjak R, Derham C, Popovic M, Ravnik J, Spontaneous intracranial meningioma bleeding: clinicopathological features and outcome. . *J Neurosurg*, 2005. 103: p. 473-484.
261. Sakowitz OW, Harting I, Kohlof P, Unterberg AW, Steiner HH, Acute haemorrhage into a microcystic meningioma leading to cerebral herniation. *Br J Neurosurg* 2005. 19: p. 260-264.
262. Yu SQ, Wang JS, Liu W, Qian K, Clinical characteristics and therapeutic strategies of atypical meningioma. *Chin Med J (Engl)* 2011. 124(7): p. 1094-1096.
263. Hodges FJ, Meningiomas., in *Radiology: diagnosis-imaging-intervention. Neuroradiology and radiology of the Head and Neck.* , Taveras JM, Ferucci JT, Editor. 1989, JB Lippincott: Philadelphia.
264. Grujičić D, Antunović V, Tumori mozga, in *Osnovi neurohirurgije za sve lekare.*, Samardžić M, Editor. 1998, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd. p. 183-186.
265. Yuonis GA, Sawaya R, DeMonte F, Hess KR, Albrecht S, Bruner JM, Aggressive meningeal tumors: Review of a series. . *J Neurosurg* 1995. 82: p. 17-27.
266. Bourekas EC, Wildenhain P, Lewin JS et al., The dural tail sign revisited. *Am J Neuroradiol*, 1995. 16: p. 1514-1516.
267. Rokni-Yazdi H, Sotoudeh H, Prevalence of "dural tail sign" in patients with different intracranial pathologies. *Eur J Radio* 2006. 60: p. 42-45.
268. Nakau H, Miyazawa T, Tamai S, et al, Pathologic significance of meningeal enhancement ("flare sign") of meningiomas on MRI. *Surg Neurol* 1997. 48: p. 584-590.
269. Yousem DM, Kraut MA, Radiologic features of Central Nervous System Tumors., in *Youman's Neurological Surgery*, W. RH, Editor. 2004. p. 835-855.

270. Ott D, Hennig J, Ernst T, Human brain tumors: Assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology*, 1993. 186: p. 745-752.
271. Poptani H, Gupta RK, Roy R, et al, Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *Am J Neurodardiol*, 1995. 16: p. 1593-1603.
272. Wasenko JJ, Hochhauser L, Stopa EG, Winfield JA, Cystic meningiomas: MR characteristics and surgical correlations. *Am J Neuroradiol* 1994. 15: p. 1959-1965.
273. Lampl Y, Barak Y, Achiron A, Sarova-Pinchas I Intracranial meningiomas: correlation of peritumoral edema and psychiatric disturbances. . *Psychitary Res* 1995. 58: p. 177-180.
274. Nakano T, Asano K, Miura H, Itoh S, Suzuki S, Meningiomas with brain edema. Radiological characteristics on MRI and review of literature. . *J Clin Imaging*, 2002. 26: p. 243-249.
275. Tamiya T, Ono Y, Matsumoto K, Ohmoto T, Peritumoral brain edema in meningiomas: effects of radiological and histological factors. *Neurosurgery*, 2001. 49: p. 1046-1052.
276. Kalkanis SN, Carroll RS, Zhang J, Zamani AA, Black PM, Correlation of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas. *J Neurosurg*, 1996. 85: p. 936-944.
277. Elster AD, Challa VR, Gilbert TH, Richardson DN, Contento JC Meningiomas: MR and histopathologic features. *Radiology* 1989. 170: p. 857-862.
278. Yoshikawa T, Aoki S, Hori M, Nambu A, Kumagai H, Araki T, Time-resolved two-dimensional thick-slice magnetic resonance digital subtraction angiography in assessing brain tumors. . *Eur Radiol* 2000. 10: p. 736-744.
279. Bitzer M, Klose U, Geist-Barth B, Negele T, Shick F, Morgalla M et al., Alterations in diffusion and perfusion in the pathogenesis of peritumoral edema in meningiomas. . *Eur Radiol*, 2002. 12: p. 2062-2076.
280. Takeguchi T, Miki H, Shimizu T, Kikuchi K, Mochizuki T, Ohue S, et al, Prediction of tumor-brain adhesion in intracranial meningiomas by MR imaging and DSA. *Magn Reson Med Sci*, 2003. 2: p. 171-179.

281. Zhang H, Rödiger AL, Shen T, Miao J, Oudkerk M, Perfusion MR imaging in differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology* 2008. 50(6): p. 525-530.
282. Galanaud D, Nicoli F, Le Fur Y, Roche P, Confort-Gouny S, Dufour H, et al., Contribution of magnetic resonance spectrometry to the diagnosis of intracranial tumors. . *Ann Med Interne (Paris)*, 2002. 153: p. 491-498.
283. Majos C, Alonso J, Aguilera C, Serallonga M, Coll S, Acebes JJ, et al Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology* 2003. 45: p. 129-136.
284. Rutten I, Raket D, Francotte N, Philippet P, Chao SL, Lemort M, Contribution of NMR spectroscopy to the diferential diagnosis of a recurrent cranial mass 7 years after irradiation for a pediatric ependymoma. . *Childs Nerv Syst*, 2006. 22: p. 1475-1478.
285. Cho YD, Choi GH, Lee SP, Kim JK, (1) H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors . *Magn Reson Imaging*, 2003. 21: p. 663-672.
286. Shino A, Nakasu S, Matsuda M, Handa J, Morikawa S, Inubushi T, Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg*, 1999. 91: p. 928-934.
287. Dorenbeck U, Grunwald IQ, Schlaier J, Feuerach S Diffusion-weighted imaging with calculated apparent diffusion coefficient of enhancing extra-axial masses. *J Neuroimaging* 2005. 15: p. 341-347.
288. Fotopoulos AD, Alexiou GA, Goussia A, Papadopoulos A, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Voulgaris S, Tsiouris S, (99 m) Tc-Tetrofosmin brain SPECT in the assessment of meningiomas with histological grade and proliferation index. . *J Neurooncol*, 2008. 89(2): p. 225-230.
289. Mc Carthy BJ, Davis FG, Freels S, Surawicz TS, Damek DM, Grutsch J, Menck HR, Laws ER Jr., Factor associated with survival in patients with meningioma. . *J Neurosurg*, 1998. 88(5): p. 831-839.
290. Curry WT, Mc Dermott MW, Carter BS, Barker FG, Craniotomy for meningioma in the United States between 1988 and 2000: decreasing rate

- mortality and the effect of provider caseload. *J Neurosurg* 2005. 102: p. 977-986.
291. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I et al., High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. . *J Clin Oncol*, 2001. 19: p. 3547-3553.
  292. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD, Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 56: p. 801-806.
  293. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G, Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases. . *J Neurosurg*, 1997. 86(5): p. 793-800.
  294. Milosevic MF, Frost PJ, Lapierre NJ, Wong CS, Simpson WJ, Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 34: p. 817-822.
  295. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ, Radiation-induced meningiomas: Clinical, pathological, cytokinetic and cytogenetic characteristics. . *J Neurosurg.*, 2004. 100: p. 1002-1013.
  296. Rakić M, Recidivirajući intrakranijalni meningeomi-biološko ponašanje i terapijski problemi. , in *Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*. 1996: Beograd.
  297. Philippon J, Cornu P, The Recurrence of Meningiomas., in *Meningiomas*, Al-Mefty O, Editor. 1991, Raven Press: New York. p. 89.
  298. Simpson D, The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957. 20: p. 22-39.
  299. Mahmood A, Qureshi NH, Malik GM, Intracranial meningiomas: analysis of recurrence after surgical treatment. . *Acta Neurochir (Wien)*, 1994. 126(2-4): p. 53-58.
  300. Ausman JI, Meningiomas-the future: is 2020 here? . *Surg Neurol*, 2003. 59: p. 140-141.
  301. Braunstein JB, Vick NA, Meningiomas: the decision not to operate. *Neurology*, 1997. 48: p. 1459-1462.

302. Wolbers JG, Avezaat CJ, Nowak PJ, Kros JM, Benign meningioma. . Ned Tijdschr Geneesk, 2001. 145: p. 2153-2157.
303. Kinjo T, Al-Mefty O, Kanaan I, Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. Neurosurgery, 1993. 33: p. 394-399.
304. Coke CC, Corn BW, Werner-Wasik M, Xie Y, Curran WJ Jr, Atypical and malignant meningiomas: an outcome report of seventeen cases. J Neurooncol, 1998. 39(1): p. 65-70.
305. Yamasaki F, Yishioka H, Hama S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K, Recurrence of meningiomas. Cancer, 2000. 89(5): p. 1102-1110.
306. Kobayashi K, Okudera H, Tanaka Y, Surgical considerations on skull base meningioma. , in Presented at the First International Skull Base Congress. 1992: Hanover, Germany.
307. Al-Mefty O, Kinjo T, Kanaan I, Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. . Neurosurgery, 1993 33: p. 394-399.
308. Möller ML, Braendstrup O, No prediction of recurrence of meningiomas by PCNA i Ki-67 immunohistochemistry. . J Neurooncol, 1997. 34: p. 241-246.
309. Gay E, Vuillez JP, Palombi O, Brard PY, Bessou P, Passagia JG, Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone invasive en plaque-meningiomas. Neurosurgery, 2005. 57: p. 107-113.
310. Butte PV, Pikul BK, Hever A, Yong WH, Black KL, Marcu L, Diagnosis of meningioma by time-resolved fluorescence spectroscopy. J Biomed Opt, 2005. 10(6): p. 064026.
311. Shinoura N, Takahashi M, Yamada R, Delineation of brain tumors margins using intraoperative sononavigation: implications for tumor resection. . J Clin Ultrasound, 2006. 34: p. 177-183.
312. Schudler M, Salas S, Brimacombe M, Fine P, Catrambone J, Maniker AH, et al, Cranial surgery with an expanded compact intraoperative magnetic resonance imager. Technical note. J Neurosurg, 2006. 104: p. 611-617.
313. Morales F, Maillo A, Diaz-Alvarez A, Merino M, Munoz-Herrera A, Hernandez J, et al, Skull-base meningiomas: a predictive system to know the extent of their surgical resection and patient outcome. J Neurocirurgia (Astur) 2005. 16: p. 477-485.



314. Levine ZT, Buchanan RI, Sekhar LN, Rosen CL, Wright DC, Proposed grading system to predict the extent of resection and outcomes for cranial base meningiomas. *Neurosurgery*, 1999. 45: p. 221-230.
315. Saberi H, Meybodi AT, Rezai AS, Levine-Sekhar grading system for prediction of the extent of resection of cranial base meningiomas revisited: study of 124 cases. *Neurosurg Rev* 2006. 29: p. 138-144.
316. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krengli M, Weber DC, 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): p. 1388-1393.
317. Ojemann SG, Sneed PK, Lardon DA, Gutin PH, Berger MS, Verhey L, Smith V, et al, Radiosurgery for malignant meningioma: results in 22 patients. *J Neurosurg*, 2000. suppl 3: p. 62-67.
318. Ragel B, Jensen RL, New approaches for the treatment of refractory meningiomas. . *Cancer Control* 2003. 10: p. 148-158.
319. Rosen CL, Ammerman JM, Sekhar LN, Bank WO, Outcome analysis of preoperative embolization in cranial base surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002. 144: p. 1157-1164.
320. Bendszus M, Martin-Schrader I, Schlake HP, Solymosi L, Embolisation of intracranial meningiomas without subsequent surgery. . *Neuroradiology* 2003. 45: p. 451-455.
321. Bendszus M, Monoranu CM, Schutz A, Nolte I, Vince GH, Solymosi L, Neurologic complications after particle embolisation of intracranial meningiomas. . *Am J Neuroradiol* 2005. 26: p. 1413-1419.
322. Dean BL, Flom RA, Wallace RC, Khayata MH, Obuchowski NA, Hodak JA, Efficacy of endovascular treatment of meningiomas: Evaluation with matched samples. *Am J Neuroradiol* 1994. 15: p. 1675-1680.
323. Grand C, Bank WO, Balériaux D, Matos C, Dewitte O, Brotchi J et al., Gadolinium-enhanced MR in the evaluation of preoperative meningioma emboliation. *Am J Neuroradiol* 1993. 14: p. 563-569.

324. Latchaw RE, Preoperative intracranial meningioma embolisation: technical considerations affecting the risk-to-benefit ratio. . Am J Neuroradiol, 1993. 14: p. 583-586.
325. Barr JD, Mathis JM, Horton JA, Iatrogenic carotid-cavernous fistula occurring after embolization of a cavernous sinus meningioma. Am J Neuroradiol 1995. 16: p. 483-485.
326. Kallmes DF, Evans AJ, Kaptain GJ, Mathis JM, Jensen ME, Jane JA Hemorrhagic complications in embolization of a meningiomas: Case report and review of the literature. . Neuroradilogy 1997. 39: p. 877-880.
327. Tereda T, Kinoshita Y, Yokote H, Tuura M, Itakura T, Komai N, et al, Preoperative embolization of meningiomas fed by ophtalmic branch arteries. Surg Neurol 1996. 45: p. 161-166.
328. Guthrie BL, Carabell SC, Laws ER Jr, Radiatio therapy for intracranial meningiomas., in Meningiomas, A.-M. O, Editor. 1991, Raven Press: New York. p. 255.
329. Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ et al. , Stereotactic radiosurgery of meningiomas. . J Neurosurg 1991. 74: p. 522-524.
330. Bouchard JJ, Radiation Therapy of Tumors and Diseases of the Nervous System. 1966, Philadelphia: Lea & Febiger.
331. Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD, Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: Physician and patient perspectives. J Neurosurg, 1999. 91: p. 44-50.
332. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL, Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. . J Neurosurg, 1985. 62: p. 18-24.
333. Taylor BW, J., , Marcus RB, Jr., Friedman WA, Ballinger WE, Jr., Million RR, The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. 15: p. 299-304.
334. Noel G, Bollet MA, Calugaru V, Feuvret L, Haie-Meder C, Dhermain F, et al, Functional outcome of patients with benign meningiomas treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. Int J Radiat Oncol Bio Phy 2005. 62: p. 1412-1422.

335. Sajja R, Barnett GH, Lee SY, Harnisch G, Stevens GH, Lee J, et al, Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for newly diagnosed and recurrent meningiomas: preliminary results. . *Technol Cancer Res Treat*, 2005. 4: p. 675-682.
336. Alheit H, Saran FH, Warrington, Rosenberg I, Perks J, Jalali R, et al, Stereotactically guided conformal radiotherapy for meningiomas. *Radiother Oncol* 1999. 50: p. 145-150.
337. Knoos T, Kristensen I, Nilsson P, Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 42: p. 1169-1176.
338. Dufour H, Muracciole X, Metellus P, Regis J, Chinot O, Grisoli F, Long-term tumor control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery: is there an alternative to aggressive tumor removal? *Neurosurgery* 2001. 48: p. 285-294.
339. Bloom HJ, Intracranial tumors: response and resistance to therapeutic endeavors, 1970-1980. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982. 8: p. 1083-1113.
340. Carella RJ, Ransohoff J, Newall J, Role of radiation therapy in the management of meningioma. *Neurosurgery*, 1982. 10(3): p. 332-339.
341. Maire JP, Caudry M, Guerin J, Celerier D, San Galli F, Causse N, et al Fractionated radiation therapy in the treatment of intracranial meningiomas: local control, functional efficacy and tolerance in 91 patients. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*, 1995. 33: p. 315-321.
342. Miralbell R, Linggood RM, Convery K, Munzenrider JE, Mirimanoff RO, The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. . *J Neurooncol* 1992. 13: p. 157-164.
343. Brell M, Villa S, Teixidor P, Lucas A, Ferran E, Marin S, et al., Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of exclusive cavernous sinus meningioma: functional outcome, local control and tolerance. . *Surg Neurol*, 2006. 65: p. 28-33.
344. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J, Fractioned stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical

- meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 61: p. 809-816.
345. Katz TS, Amdur RJ, Yachnis AT, Mendenhall WM, Morris CG, Pushing the limits of radiotherapy for atypical and malignant meningioma. *Am J Clin Oncol*, 2005. 28(1): p. 70-74.
346. Berman D, Miller NR, New concepts in the management of optic nerve sheath meningiomas. *Ann Acad Med Singapore* 2006. 35: p. 268-174.
347. Kerty E, Optic nerve sheath meningioma-from expectation to active treatment. . *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2005. 125: p. 429-430.
348. Richards JC, Roden D, Harper CS, Management of sight-threatening optic nerve sheath meningioma with fractionated stereotactic radiotherapy. *Clin Experiment Ophtalmol*, 2005. 33: p. 137-141.
349. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA, Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas: A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 2000. . *J Neurosurg*, 1994. 80: p. 195-201.
350. Lomax NJ, Scheib SG, Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 55: p. 1409-1419.
351. Lee JY, Niranjana A, Mc Inerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD, Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. . *J Neurosurg* 2002. 97: p. 65-72.
352. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA, Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small-to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2003. 55: p. 1000-1005.
353. Chang JH, Chang JW, Choi JY, Park YG, Chung SS, Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74(2): p. 226-230.
354. Kan P, Liu JK, Wendland MM, Shrieve D, Jensen RL Peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas and molecular factors that predicts its development. . *J Neurooncol*, 2007. 83(1): p. 33-38.
355. Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ, Leavitt JA, Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes and

- complications among 190 consecutive patients. . *Neurosurgery*, 2001. 49(5): p. 1029-1038.
356. Kondziolka D, Flickinger JC, Perez B, Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. *Gamma Knife Meningioma Study Group*. . *Neurosurgery* 1998. 43(3): p. 405-413.
357. Kim DG, Kim C, Chung HT, Paek SH, Jeong SS, Han DH et al.S, Gamma knife surgery of superficially located meningioma. . *J Neurosurg*, 2005. 102 Suppl.: p. 255-258.
358. Singh VP, Kansai S, Vaishya S, Julka PK, Mehta VS, Early complications following gamma knife radiosurgery for intracranial meningiomas. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54(suppl 2): p. 146-147.
359. Patil CG, Hoang S, Borchers DJ III, et al, Predictors of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery of supratentorial meningiomas. . *Neurosurgery*, 2008. 63(3): p. 435-440.
360. Unger KR, Lominska CE; Chanysulkit J, Randolph-Jackson P, White RL, Aulisi E, Jacobson J, Jean W, Gagnon GJ, Risk factors for post-treatment edema in patients treated with stereotactic radiosurgery for meningiomas. . *Neurosurgery* 2012. 70(3): p. 639-645.
361. Minderman T, de Rougemont O, The significance of tumor location for Gamma Knife treatment of meningiomas. . *Stereotact Funct Neurosurg*, 2004. 82: p. 194-195.
362. Maruyama K, Shin M, Kurita H, Kawahara N, Morita A, Kirino T Proposed treatment strategy for cavernous sinus meningiomas: a prospective study. . *Neurosurgery* 2004. 55: p. 1068-1075.
363. Hakim R, Alexander E, Loeffler JS, Shrieve DC, Wen P, Fallon MP, Stieg P et al., Results of linear accelerator based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery*, 1998. 42: p. 446-454.
364. Harris AE, Lee JY, Omalu B, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, The effect of radiosurgery during management of aggressive meningiomas. . *Surg Neurol*, 2003. 60(4): p. 298-305.

365. Ware ML, Larson DA, Sneed PK, Wara WW, Mc Dermott MW, Surgical resection and permanent brachytherapy for recurrent atypical and malignant meningioma. *Neurosurgery*, 2004. 54(1): p. 55-64.
366. Edwards DP, Leonhardt SA, Gass-Handel E Novel mechanisms of progesterone antagonists progesterone receptor. *J Soc Gynecol Investig*, 2000. 7(1 Suppl): p. 22-24.
367. Haak HR, de Keizer RJ, Hagenouw-Taal JC, van Seters AP, Vielvoye GJ, van Dulken H Successful mifepristone treatment of recurrent, inoperable meningioma. *Lancet Oncol*, 1990. 336: p. 124-125.
368. Lamberts SW, Tanghe HL, Avezaat CJ, Braakman R, Wijngaarde R, Koper JW et al., Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992. 55: p. 486-490.
369. Newfield RS, Spitz IM, Isacson C, New MI, Long-term mifepristone (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia. . *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001. 54: p. 399-404.
370. Sharif S, Brennan P, Pawluk D, Non-surgical treatment of meningioma: A case report and review. *Br J Neurosurg*, 1998. 12: p. 369-372.
371. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Koch UH, Kiesewetter F, Marschalek R, Fahlbusch R, Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas: II-Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg*, 1997. 86: p. 840-844.
372. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, Kyritsis AP, Jaeckle KA, Levin V, Yung WKA The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery*, 1997. 40: p. 271-275.
373. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, Lucci L, Stevenson LL, Treatment of unrescetable meningiomas with the antiprogestone agent mifepristone. . *J Neurosurg*, 1991. 74: p. 861-866.
374. Grunberg SM, Rankin C, Townsend J, Ahmadi I, Feun L, Fredericks R, Russell C, Kabbinar F, Barger GR, Stelzer KJ. Phase III double-blind randomized placebo controlled study of mifepristone (RU) for the treatment of unresectable meningioma. . in ASCO. 2001. San Francisco.

375. Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Sitruk-Ware L, Long-term administration of Mifepristone (RU 486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. . *Cancer Investigation* 2006. 24(8): p. 727-733.
376. Todo T, Adams EF, Fahlbusch R, Inhibitory effect of trapidil on human meningioma cell proliferation via interruption of autocrine growth stimulation. *J Neurosurg*, 1993. 78: p. 463-469.
377. Stewart DJ, Dahrouge S, Wee M, Aitken S, Hugenholtz H, Intraarterial cisplatin plus intravenous doxorubicin for inoperable recurrent meningiomas. . *J Neurooncol* 1995. 24: p. 189-194.
378. Schrell UM, Koch HU, Marschalek R, Schrauzer T, Anders M, Adams E, et al, Formation of autocrine loops in human cerebral meningioma tissue by leukemia-inhibitor factor, interleukin-6 and oncostatin M: inhibition of meningioma cell growth in vitro by recombinant oncostatin M. . *J Neurosurg*, 1998. 88: p. 541-548.
379. Hahn BM, Schrell UM, Sauer R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Grabenbauer GG, Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of pilot study. *J Neurooncol*, 2005. 74: p. 157-165.
380. Mason WP, Gentili F, MacDonald DR, Hariharean S, Cruz CR, Abrey LE, Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. . *J Neurosurg*, 2002. 97: p. 341-346.
381. Newton HB, Slivka MA, Stevens C, Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma. . *J Neurooncol* 2000. 49: p. 165-170.
382. Newton HB, Scott SR, Volpi C, Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up. *Br J Neurosurg* 2004. 18: p. 495-499.
383. Rosenthal MA, Ashley DL, Cher L, Treatment of high risk or recurrent meningiomas with hydroxyurea. *J Clin Neurosci* 2002. 9: p. 151-158.
384. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S: 2004; 62: 1210-1212., Temozolomide for treatment resistant recurrent meningioma. *Neurology* 2004. 62: p. 1210-1212.

385. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S, Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningiomas. . J Neurooncol, 2006. 78: p. 271-276.
386. Chamberlain MC, Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. J Neurosurg, 1996. 84: p. 733-736.
387. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Kiesewetter F, Marschalek R, Koch UH, Fahlbusch R, Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas: I-Inhibition of primary human meningioma cells in culture and in meningioma transplants by induction of the apoptotic pathway. J Neurosurg, 1997. 86: p. 845-853.
388. Loven D, Hardoff R, Sever ZB, Steinmetz AP, Gornish M, Rappaport ZH, Fenig E, Ram Z, Sulkes A Non-resectable slow growing meningiomas treated by hydroxyurea. J Neurooncol 2004. 67: p. 221-226.
389. Black PM, Carroll R, Glowacka D, Riley K, Dashner K, Platelet derived growth factor expression and stimulation in human meningiomas. J Neurosurg, 1994. 81: p. 388-393.
390. Yang SY, Xu GM:, Expression of PDGF and its receptor as well as their relationship to proliferating activity and apoptosis of meningiomas in human meningiomas. J Clin Neurosci, 2001. 8(Suppl 1): p. 49-53.
391. Provias J, Claffey K, delAguila L, Lau N, Feldkamp M, Guha A, Meningiomas: Role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema. . Neurosurgery, 1997. 40: p. 1016-1026.
392. Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO, Stavrou D, Ergun S, Westphal M, Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. Neurosurgery, 2000. 46: p. 938-947.
393. Muhr C, Gudjonsson O, Ljilja A, Hartman M, Zhang ZJ, Langstrom B Meningeoma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11) C]-L-methionine positron emission tomography. . Clin Cancer Res, 2001. 7: p. 2269-2276.



394. Zhang ZJ, Wang JL, Muhr C, Smits A, Synergistic inhibitory effects of interferon-alpha and 5-fluouracil in meningioma cells in vitro. . *Cancer Lett* 1996. 100: p. 99-105.
395. Park K, Kim JH, Nam DH, Lee JI, Kim JS, Hong SC, et al, Vascular endothelial growth factor expression under ischemic stress in human meningiomas. *Neurosci Lett*, 2000. 283: p. 45-48.
396. Zhang ZJ, Muhr C, Wang JL, Interferon-alpha inhibits the DNA synthesis induced by PDGF and EGF in cultured meningioma cells. *Anticancer Res*, 1996. 16: p. 717-723.
397. Corn BW, Yousem DM, Scott CB, Rotman M, Asbell SO, Nelson DF et al., White matter changes are correlated significantly with radiation dose. Observations from a randomized dose-escalation trial for malignant glioma (Radiation Therapy Oncology Group 83-02). *Cancer*, 1994. 74: p. 2828-2835.
398. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE et al., Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy and chemotherapy induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 2000. 217: p. 377-384.
399. Gregor A, Cull A, Traynor E, Stewart M, Lander F, Love S: 1996; 41: 55-59., Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol* 1996. 41: p. 55-59.
400. Brandes AA, Pasetto LM, Lumachi F, Monfradini S, Endocrine dysfunctions in patients treated for brain tumors: incidence and guidelines for management. . *J Neurooncol*, 2000. 47: p. 85-92.
401. Aghi MK, C.B., Coccgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al., Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. . *Neurosurgery*, 2009. 64: p. 56-60.
402. Combs SE, S.-E.D., Debus J, von Deimling A, Hartmann C 81, Improved correlation of the neuropathologic classification according to adapted World Health Organization classification and outcome after radiotherapy in patients

- with atypical and anaplastic meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 81: p. 1415-1421.
403. Lu C, E.-D.W., Targeting p53 for enhanced radio- and chemo-sensitivity. *Apoptosis*, 2009. 14: p. 597-606.
  404. Ohkoudo M, S.R., Hara M, Saruta K, Aiso T, Ohki R, et al., Expression of p53, MDM2 protein and Ki-67 antigen in recurrent meningiomas. *J Neurooncol*, 1998. 38: p. 41-49.
  405. Sutherland GR, Florell R, Louw D, Choi NW, Sima AA, Epidemiology of primary intracranial neoplasms in Manitoba, Canada. *Can J Neurol Sci* 1987. 14: p. 586-592.
  406. Sekereci Z, Oral N, Ugurluoglu O, Colpan E, Ugur A, Evaluation of forty-five atypical and malignant meningioma cases: over the 12-year follow-up period. *Turkish Neurosurgery*, 2004. 14(1-2): p. 12-20.
  407. Jo K, Park HJ, Nam DH, Lee JI, Kong DS, Park H, Kim JH, Treatment of atypical meningioma. *J Clin Neurosci*, 2010. 17(11): p. 1362-1366.
  408. Lee KD, DePowell JJ, Air EL, Dwivedi AK, Kendler A, McPhearson CM, Atypical meningiomas: is postoperative radiotherapy indicated? *Neurosurg Focus*, 2013. 35(6): p. E:16.
  409. Detti B, Soccianti S, Di Cataldo V, Monteleone E, Cipressi S, Bordi L, Pellicano G, Gadda D, Saieva C, Greto D, Pecchioli G, Buccoliero A, Ceroti M, Ammannati F, Biti G, Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 68 irradiated patients. *J Neurooncol*, 2013. 115(3): p. 421-427.
  410. Duntze J, Metellus P, Litre CF, Eap C, Theret E, Colin P, Peruzzi P, Rousseaux P, Management of WHO Grade II and III meningiomas: Retrospective study of surgical series of 36 cases in single institution. *Neurochirurgie*, 2012.
  411. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT, Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer*, 2011. 117(6): p. 1271-1278.
  412. Li F, Lai ZP, Lin JK, Zhu G, Feng H, Radical treatment strategies improve the long-term outcome of recurrent meningiomas. *Chinese Med J (Engl)*. , 2011. 124(15): p. 2387-2391.

413. Komotar RJ, I.J., Raper DM, Holland EC, Beal K, Blisky MH, Brennan CW, Tabar V, Sherman JH, Yamada Y, Gutin PH., The role of radiotherapy after gross-total resection of atypical meningiomas. . J Neurosurg, 2012. 117(4): p. 679-686.
414. Zhou P, M.W., Li Y, Jiang S, Three risk factors for WHO grade II and III meningiomas: A study of 1737 cases from a single center. Neurol India, 2013. 61(1): p. 40-44.
415. Gelabert-Gonzalez M, F.-V.J., Iglesias-Pais M, Atypical and malignant intracranial meningiomas. . Rev Neurol, 2004. 38(4): p. 304-310.
416. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Chang HQ, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW, Risk factors for the development of serious medical complications after resection of meningiomas. Clinical article. J Neurosurg, 2011. 114(3): p. 697-704.
417. Hammouche S, Clark S, Wong AH, Eldridge P, Farah JO, Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. Acta Neurochir (Vienna), 2014. 156: p. 1475-1481.
418. Zhao P, Hu M, Zhao M, Ren X, Jiang Z, Prognostic factors for patients with atypical or malignant meningiomas treated at a single center. . Neurosurg Rev, 2015. 38: p. 101-107.
419. Vranic A, Popovic M, Cör A, Prestor B, Prizem J, Mitotic count, brain invasion and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: a study of 86 patients. Neurosurgery, 2010. 67(4): p. 1124-1132.
420. Wong JM, Panchmatia JR, Ziewacz JE, Bader AM, Dunn IF, Laws ER, Gawande AA, Patterns in neurosurgical adverse events: intracranial neoplasm surgery. Neurosurg Focus 2012. 33(5): p. E 16.
421. Biroli A, Chiocchetta M, Gerosa M, Talacchi A, Surgical treatment of parasagittal and falcine meningiomas of the posterior third. Acta Neurochir (Wien), 2012. 154(11): p. 1987-95.
422. Morokoff AP, Zauberman J, Black PM, Surgery for convexity meningiomas. Neurosurgery, 2008. 63(3): p. 427-434.

423. Gerlach R, Raabe A, Scharrer I, Meixensberger J, Seifert V, Post-operative hematoma after surgery for intracranial meningiomas: causes, avoidable risk factors and clinical outcome. *Neurol Res*, 2004. 26(1): p. 61-66.
424. Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F, Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery*, 1994. 35(6): p. 1061-1064.
425. Wu HJ, Che YJ, Ju DH, Liang P, Liu EZ, Related factors of early post-operative prognosis of meningiomas: an analysis of 953 surgical cases. *Zhonghua Yi Xie Za Zhi*, 2011. 91(15): p. 1051-54.
426. Lassen B, Helseth E, Rønning P, Scheie D, Johannsen TB, Mæhlen J, Langmoen IA, Meling TR, Surgical mortality at 30 days and complications leading to recraniotomy in 2630 consecutive craniotomies for intracranial tumors. *Neurosurgery*, 2011. 68(5): p. 1259-68.
427. Korniek AM, Golmard JL, Elcheick A, et al., Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis. *Br J Neurosurg*, 2005. 19(2): p. 155-162.
428. D'Andrea G, Roperto R, Caroli E, Crispo F, Ferrante L, Thirty-seven cases of intracranial meningiomas in the ninth decade of life: our experience and review of the literature. *Neurosurgery*, 2005. 56: p. 956-961.
429. Choi CY, Soltys SG, Gibbs IC, Harsh GR, Jackson PS, Lieberson RE, Chang SD, Adler JR, Cyberknife stereotactic radiosurgery for treatment of atypical (WHO Grade II) cranial meningiomas. *Neurosurgery* 2010. 67(5): p. 1180-1188.
430. Zaher A, Abdelbari Mattar M, Zayed DH, Ellatif RA, Ashamallah SA, Atypical meningioma: a study of prognostic factors. *World Neurosurg*, 2013. 80(5): p. 549-553.
431. Condra KS, Buati 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): p. 427-436.
432. Pollock BE, Defining the best management for patients with intracranial World Health Organization Grade II meningiomas. *World Neurosurg*, 2013.

433. Nowak A, Dziedzic T, Krych P, Czernicki T, Kunert P, Marchel A, Benign versus atypical meningiomas: Risk factors predicting recurrence. . *Neurol Neurochir Pol*, 2015. 49(1): p. 1-10.
434. Liang PF, Xiu YJ, Wang X, Li M, Yang Y, Mao Q, Liu YH, The potential risk factors for atypical meningiomas: clinical series of 1239 cases. *Int J Clin Exp Med*, 2014. 7(12): p. 5696-5700.
435. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Sundstrøm SH, Torp SH, Histopathology and prognosis in human meningiomas. . *APMIS*. 122: p. 856-866.
436. Sun SQ, Kim AH, Cai C, Murphy RKJ, DeWees T, Sylvester P, Dacey RJ, Grubb RL, Rich KM et al., Management of atypical cranial meningiomas, Part 1: Predictors of recurrence and the role of adjuvant radiation after gross total resection. *Neurosurgery*, 2014. 75(4): p. 347-355.

## SKRAĆENICE

SZO	Svetska zdravstvena organizacija
CSF	Cerebrospinal fluid (moždana tečnost)
NF2	Neurofibromatoza tip II
IMV	Inoue-Melnick virus
PCNA	Proliferative nuclear cell antigene
EGF	Epidermal growth factor
PDGF	Platelet derived growth factor
PR	Progesteronski receptori
BuDR	Bromodezoksiuridin
EMA	Epithelial membrane antigene
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
VHL	von Hippel-Lindau
HPF	High power field (polje velikog uveličanja)
PVA	Polivinil alkohol
CT	Kompjuterizovana tomografija
MRI	Magnetic resonance imaging (magnetska rezonanca)
NMR	Nuklearna magnetska rezonanca
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VPF	Vascular permeability factor
TGF beta	Transforming growth factor beta
hTERT	Human telomerase reverse transcriptase
CKK	Holocistokinin
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
DSA	Digitalna subtrakciona arteriografija
DWI	Diffusion-weighted imaging
PET	Pozitron emisiona tomografija

SPECT	Single photon emission tomography
EVOH	Etilenvinil alkohol
DMSO	Dimetilsulfooksid
PTV	Planing target volume (planirani ciljani volumen/zapremina)
CTV	Clinical target volume (klinički ciljani volumen/zapremina)
SRS	Stereotaksična radiohirurgija
IMRT	Intensity modulated radiation therapy
INF	Interferon

## **UPITNIK**

### **Starost bolesnika u godinama**

#### **BG-broj godina bolesnika:po decenijama**

20 do 29 godina – 1

30 do 39 godina – 2

40 do 49 godina – 3

50 do 59 godina – 4

60 do 70 godina – 5

70 do 80 godina – 6

#### **P-pol bolesnika:**

Muški – 1

Ženski – 2

#### **SIM-simptomi bolesti**

Fokalni znaci – 1

Znaci intrakranijumske hipertenzije – 2

#### **DTT-dužina trajanja tegoba:**

Do mesec dana – 1

Do 6 meseci – 2

Do godinu dana – 3

Više od godinu dana – 4

#### **PB-prateće bolesti**

Nema – 1



Kardiovaskularna oboljenja – 2  
Endokrini i drugi metabolički poremećaji – 3  
Bubrežna insuficijencija – 3  
Respiratorni poremećaji – 4  
Gastrointestinalni poremećaji – 5

### **DZB-dominantni znaci bolesti**

Nema – 1  
EPI – 2  
Motorni ispadi – 3  
Poremećaj stanja svesti – 4  
Psihoorganski sindrom – 5

### **GOP-neurološki nalaz na prijemu**

Bez neurološkog deficita – 1  
Umeren neurološki deficit – 2  
Težak neurološki deficit – 3

### **DG-dijagnostika**

CT – 1  
MRI – 2  
CT i MRI – 3

### **LOK-lokalizacija promene**

Konveksitet frontalni – 1  
Konveksitet slepoočni – 2

Konveksitet temeni – 3  
Konveksitet potiljačni – 4  
Falks – 5  
Frontalna baza – 6  
Temporalna baza – 7  
Zadnja jama – 8

### **ORT-obim resekcije tumora**

Totalna ekstirpacija – 1  
Subtotalna ekstirpacija – 2  
Redukcija (preko ½ mase) – 3  
Biopsija – 4

### **ORD-Obim resekcije dure**

Spaljena insercija – 1  
Resekcija infiltrovane dure – 2

### **Plastika dure-PD**

Veštačka dura – 1  
Periost – 2  
Fascia lata – 3

### **Resekcija kosti-RK**

Nema – 1  
Delimično odstranjenje koštanog poklopca – 2  
Kompletno odstranjen poklopac sa plastikom – 3

Kompletno odstranjen poklopac bez plastike – 4

### **IK-intraoperativne komplikacije**

Bez komplikacija – 1

Krvavljenje – 2

Edem – 3

### **OGRAT-ograničenost tumora prema arahnoidei**

Očuvana arahnoidea u 2/3 – 1

Nema arahnoidee – 2

### **HIST-histološki tip tumora**

Atipični – 1

Anaplastični – 2

### **OMK-opšte medicinske komplikacije**

Nema – 1

Krvavljenje iz GIT-a – 2

Respiratorne komplikacije – 3

Renalna insuficijencija – 4

Sepsa – 5

Metaboličke komplikacije – 6

Srčani infarkt i srčani zastoj – 7

Tromboza dubokih vena – 8

## **NHK-neurohirurške komplikacije**

Nema – 1

Edem mozga – 2

Intracerebralni hematoma – 3

Ekstraduralni hematoma – 4

Subduralni hematoma – 5

Moždani infarkt arterijski – 6

Moždani infarkt venski - 7

Hidrocefalus – 8

Meningitis – 9

Osteomijelitis i infekcija rane – 10

Pneumocefalus – 11

## **GOSO-neurološki nalaz na otpustu**

Bez neurološkog deficita – 1

Umeren neurološki deficit – 2

Težak neurološki deficit – 3

Vegetativno stanje – 4

Smrt – 5

## **GOSP-neurološki deficit nakon perioda praćenja**

Bez neurološkog deficita – 1

Umeren neurološki deficit – 2

Težak neurološki deficit – 3

Vegetativno stanje – 4

Smrt – 5

## **DP-dužina perioda praćenja bolesnika nakon postavljanja dijagnoze**

Broj meseci:

## **ZT-zračna terapija**

Nije sprovedena – 1

Sprovedena nakon prve operacije – 2

Sprovedena nakon op. recidiva – 3

## **POP-ponovna operacija**

Nije rađena – 1

Urađena – 2

## **ORT-obim resekcije tumora**

Totalna ekstirpacija – 1

Subtotalna ekstirpacija – 2

Redukcija (preko ½ mase) – 3

Biopsija – 4

## **ORD-Obim resekcije dure**

Spaljena insercija – 1

Resekcija infiltrovane dure – 2

## **Plastika dure-PD**

Veštačka dura – 1

Periost – 2

Fascia lata – 3

### **Resekcija kosti-RK**

Nema – 1

Delimično odstranjenje koštanog poklopca – 2

Kompletno odstranjen poklopac sa plastikom – 3

Kompletno odstranjen poklopac bez plastike – 4

### **GOPOP-ishod nakon ponovne operacije**

Bez neurološkog deficita – 1

Umeren neurološki deficit – 2

Težak neurološki deficit – 3

Vegetativno stanje – 4

Umro – 5

### **RECA-vreme proteklo od operacije do pojave asimptomatskog recidiva**

Izraženo u mesecima

### **RECS-vreme proteklo od operacije do pojave simptomatskog recidiva**

Izraženo u mesecima

## BIOGRAFIJA

Roden je 01. juna 1965 godine u Beogradu gde je završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet upisao je školske 1984/85 godine, gde je diplomirao u roku, 26. decembra 1989. godine sa srednjom ocenom 9,75. Tokom studija bio je student demonstrator na predmetu histologija sa embriologijom školske 1985/86 godine, a na predmetu anatomija školske 1986/87 i 1987/88 godine. Za vreme studija uradio je ili učestvovao u izradi šest studentskih naučnih radova, koji su prikazani na studentskim Kongresima u zemlji i inostranstvu od kojih je rad pod naslovom: **”Histopatološke karakteristike miokarda kod obolelih od idiopatske hemohromatoze-nalazi u dva biopsijska i dva obdukcijiska slučaja”** nagrađen I nagradom Univerziteta u Beogradu 18. decembra 1989. godine, dok je rad pod naslovom: **”Antropološke karakteristike donje vilice Avara iz nekropole Bečej”** nagrađen Oktobarskom nagradom grada Beograda za stvaralaštvo mladih, 20. oktobra 1990 godine.

Obavezni lekarski staž obavio je na Medicinskom Fakultetu u Beogradu a po položenom stručnom ispitu 26. februara 1991 godine radio je volonterski na Institutu za Neurohirurgiju KCS do započinjanja specijalizacije iz neurohirurgije 03. januara 1992. godine. Specijalistički ispit iz neurohirurgije položio je 24. januara 1997. godine sa odličnim uspehom, nakon čega se zaposlio na neodređeno vreme na Institutu za neurohirurgiju KCS u Beogradu, sada Klinici za neurohirurgiju.

Poslediplomske studije iz neurohirurgije upisao je školske 1990/91 godine. Veće za poslediplomsku nastavu odobrilo mu je izradu magistarskog rada pod nazivom: **”Fascikularna građa perifernih nerava i njen hirurški značaj”** Mentor Prof. Dr Miroslav Samardžić, koji je javno odbranio dana 28. novembra 1996. godine.

Tokom specijalizantskog staža i po položenom specijalističkom ispitu napisao je ili učestvovao u pisanju 52 naučna rada koji su prikazani na naučnim skupovima i Kongresima u zemlji i inostranstvu, kao i objavljeni u domaćim i inostranim časopisima, od kojih je rad pod naslovom: **”Gunshot injuries of the brachial plexus”** prikazan na International Conference on Recent Advances in Neurotraumatology, Riccione, Italy, nagrađen prvom nagradom kao najbolji rad.

Takođe je učestvovao, kao jedan od koautora, u izradi knjige: **”Magnetic Resonance in the Diagnosis of C. N. S. Disorders”** u izdanju Thieme Stuttgart-New York i CIC Edizioni Internazionali-Rome, 2001 godine.

Završio je kurs Stryker Leibinger CMF presentation and workshop Bone Source u Beogradu 04. jula 2006 godine.



Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Ivan Pišćević

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Kliničke i patohistološke karakteristike i terapijski protokol atipičnih i anaplastičnih  
formi menigeoma“

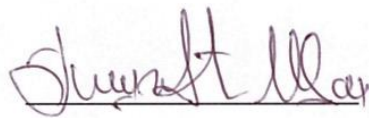
---

---

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 09. jun 2015. g.



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Ivan Piščević

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada „Kliničke i patohistološke karakteristike i terapijski protokol atipičnih i anaplastičnih formi meningeoma“

Mentor Prof. dr Danica Grujičić

Potpisani Ivan Piščević

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 09. jun 2015. g.



Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Kliničke i patohistološke karakteristike i terpijski protokol atipičnih i anaplastičnih  
formi menigeoma“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 09. jun 2015. g.

