

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Mr sci med. Marko V. Marković

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ PROCENE  
PERITUMORSKOG EDEMA I  
ANGIOGENEZE U HIRURŠKOM  
LEČENJU INTRAKRANIJALNIH  
MENINGIOMA**

doktorska disertacija

Beograd 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Dr Marko V. Marković, MD, MSc

**PROGNOSTIC VALUE OF  
PERITUMORAL EDEMA AND  
ANGIOGENESIS IN INTRACRANIAL  
MENINGIOMA SURGERY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013.

Mentor:

Prof. Dr Vaso Antunović, neurohirurg, Klinika za neurohirurgiju KCS; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za ocenu završene doktorske disertacije:

1. Prof. Dr Miodrag Rakić, neurohirurg, Klinika za neurohirurgiju KCS; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. Dr Branislav Nestorović, neurohirurg, Klinika za neurohirurgiju KCS; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. Dr Petar Vuleković, Klinika za neurohirurgiju KC Novi Sad; Medicinski fakultet Novi Sad

## REZIME

**Uvod:** Meningiomi predstavljaju oko 15 % svih intrakranijalnih neoplazmi i po pravilu su benigni i ekstraaksijalni tumori, ali uprkos tome u preko 50% slučajeva praćeni su peritumorskim edemom što može uticati na težinu hirurške resekcije i prognozu lećenih pacijenata. Povećana ekspresija faktora angiogeneze, pre svega vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF), značajno je povezana sa hipervaskularizacijom meningioma i peritumorskim edemom, što takođe može uticati na prognozu hirurški lećenih pacijenata.

**Cilj:** Cilj naše prospektivne studije je bio da se ispita uticaj peritumorskog edema i angiogeneze (ekspresije VEGF), mikrovaskularne gustine, i proliferativnog ćelijskog potencijala na prognozu u smislu morbiditeta i postoperativnih komplikacija kod pacijenata operisanih od intrakranijalnih meningioma.

**Materijal i metode:** Kod 78 pacijenata operisanih od intrakranijalnih meningioma supratentorijalne lokalizacije urađena je analiza kliničkih, neuroradioloških, i histopatoloških parametara sa periodom praćenja od najmanje godinu dana. Procena prisustva peritumorskog edema je izvršena na osnovu CT i/ili NMR pregleda i određena kvantitativno merenjem njegove širine izražene u milimetrima (u pravcu najšireg dijametra tumora). Angiogeneza je ispitivana imunohistohemijskom analizom VEGF (stepen imunoekspresije), mikrovaskularne gustine (markiranjem krvnih sudova na CD 34), i proliferativnog potencijala (sa Ki67 u tumorskom tkivu).

**Rezultati:** Utvrđena je značajna korelacija veličine peritumorskog edema (PTE) sa ekspresijom VEGF, svi pacijenti sa velikim PTE (> 40 mm) imali su visok stepen ekspresije VEGF (> 50%). Ishod lećenja je bio značajno bolji kod pacijenata sa niskom ekspresijom VEGF ( $p < 0.05$ ). Sve zabeležene postoperativne komplikacije imale su veću učestalost u grupi sa PTE. Dužina lećenja u jedinici intenzivne nege u grupi sa PTE (prosečno: 6.85 dana) je bila značajno veća nego u grupi bez PTE (prosečno: 3.68 dana;  $p = 0.03$ ). U grupi pacijenata bez PTE ishod lećenja je bio značajno bolji nego kod pacijenata sa PTE ( $p < 0.01$ ).

**Zaključak:** Peritumorski edem kod intrakranijalnih meningioma ima značajan uticaj na prognozu kod hirurški lećenih pacijenata u smislu povećanog rizika od morbiditeta i postoperativnih komplikacija. Ekspresija VEGF je značajno povezana sa stvaranjem PTE, i sa tim u vezi značajno utiče na ishod lećenja kod pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima.

**Ključne reči:** Intrakranijalni meningiomi, peritumorski edem, angiogeneza, ekspresija VEGF, proliferativni potencijal, mikrovaskularna gustina, ishod lećenja

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** Meningiomas represent about 15% of all intracranial neoplasms, and are generally extra-axial and benign, but in more than 50% are accompanied by PTE which can increase the difficulty of surgical resection and affect the prognosis after surgical treatment. Increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) plays significant role in meningioma hypervascularity and PTE genesis that also influences the prognosis in surgically treated patients.

**Aim:** The aim of our study was to investigate the influence of peritumoral edema and angiogenesis (VEGF expression), microvascular density, and proliferative cell potential on prognosis in aspect of morbidity and postoperative complications after intracranial meningioma surgery.

**Material and methods:** The analysis of clinical, neuroradiological, and histological data, with follow-up period of at least one year, of 78 microsurgically treated patients with intracranial supratentorial meningioma was performed. Presence or absence of PTE was examined on preoperative CT scan or MRI, and width of PTE was measured in millimeters (in direction of maximal tumor diameter). Angiogenesis was evaluated by immunohistochemical analyses for detection of VEGF (level of immunexpression), microvascular density (by marking blood vessels on CD34), and proliferative potential detection (with Ki-67 antigen in tumor tissue).

**Results:** Severity of peritumoral edema (PTE) showed significant correlation with VEGF expression, and all patients with large PTE (> 40 mm) had high level of VEGF expression (> 50%). Treatment outcome was significantly better in patients with low VEGF expression ( $p < 0.05$ ). All of the monitored postoperative complications were more frequent in the group with PTE. Duration of intensive care treatment in the group with PTE (mean: 6.85 days) was significantly longer than in the group without PTE (mean: 3.68 days;  $p = 0.03$ ). In the group without PTE, treatment outcome was significantly better than in patients with PTE ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Peritumoral edema in intracranial meningiomas has significant influence on prognosis in surgically treated patients, in terms of increased risk of morbidity and postoperative complications. VEGF expression is strongly correlated with PTE formation, and also affects the outcome in the management of patients with intracranial meningioma.

**Key words:** Intracranial meningioma, peritumoral edema, angiogenesis, VEGF expression, proliferative potential, microvascular density, treatment outcome

# SADRŽAJ

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
1.1. Istorijat.....	1
1.2. Epidemiološki podaci.....	2
1.3. Etiologija.....	3
1.4. Genetki aspekti nastanka meningioma.....	6
1.5. Meningiomi i receptori.....	7
1.6. Patologija.....	7
1.7. Hirurško lečenje i pojava recidiva.....	9
1.8. Konzervativno lečenje.....	11
1.9. Meningiomi i peritumorski edem.....	12
1.10. Meningiomi i angiogeneza.....	14
<b>2. Ciljevi istraživanja.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Materijal i metodologija.....</b>	<b>18</b>
3.1. Metode imunohistohemijskog bojenja.....	22
3.2. Metode statističke analize.....	27
<b>4. Rezultati.....</b>	<b>28</b>
<b>5. Diskusija.....</b>	<b>76</b>
5.1. Ekspresija VEGF, mikrovaskularna gustina (CD 34), proliferativni potencijal (Ki 67) i peritumorski edem kod intrakranijalnih meningioma.....	79
5.2. Peritumorski edem i kliničke, neuroradiološke i patohistološke karakteristike kod intrakranijalnih meningioma.....	83
5.3. Uticaj peritumorskog edema i angiogeneze na klinički tok, prognozu i ishod lečenja kod pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima.....	87
<b>6. Zaključak.....</b>	<b>94</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>96</b>

# I. UVOD

## 1. ISTORIJAT

Godine 1990., Al-Rodhan i Laws<sup>1</sup> su izdali ediciju o istorijatu meningioma i njihovom hirurškom lečenju. Naredne godine Bakay<sup>2</sup> je pisao na istu temu. U obe edicije autori su dokumentovali postepeno prepoznavanje ovih tumora kao patoloških entiteta, počev još od 17. veka. Tako autori navode da je ovaj tip tumora prvi put identifikovan 1730 godine. Prva uspešna hirurška intervencija je izvedena 1878., a 1904. je prvi put ovaj tip tumora nazvan meningiom.

U 18. i 19. veku, meningiomi su dijagnostikovani za života pacijenta samo ako su uzrokovali promene na lobanji koje su mogle biti primećene inspekcijom ili palpacijom. U više navrata je pokušano hirurško uklanjanje ovih lezija, ali je samo par pokušaja donelo neki benefit pacijentima. Od 13 operacija izvedenih u periodu između 1743. i 1896. godine, u devet slučajeva je zabeležen smrtni ishod<sup>1</sup>.

Razvojna nomenklatura meningioma ja uključivala imena kao što su fungoidni tumori, sarkomi, cilindromi, endoteliomi, fibromi..<sup>1,2</sup>. Harvey Cushing je predložio termin meningotheliomi sa ciljem da opiše tumor po imenu tkiva. Izbegao je histogenetsko ime zato što je ćelijski sastav tumora bio diskutabilan. Takođe je izbegao opis tumora po lokalizaciji zbog različite distribucije meningioma. Nekoliko godina kasnije Cushing je uveo termin meningiom da opiše ove tumore, a 1922. godine prijavio je i opisao 85 slučajeva<sup>3</sup>. Iste godine WHO je opisala tri tipa ovih tumora: benigne, atipične i maligne(anaplastične). Cushing i Eisenhard<sup>4</sup> su 1938. godine izdali knjigu *Meningiomi* u kojoj su detaljno opisali 313 slučajeva. Cushing je u knjizi napomenuo da "nema ničeg uzvišenijeg od uspešnog odstranjenja meningioma

sa potpunim funkcionalnim izlečenjem''. Ove reči su i dalje aktuelne posle više decenija nagomilanog iskustva sa uznapredovalom mikrohkirurškom operativnom tehnikom i podrškom moderne tehnologije.

## **2. EPIDEMIOLOŠKI PODACI**

Meningiomi su najčešći su benigni intrakranijalni tumori sa zastupljenošću od 13-26% svih primarnih intrakranijalnih tumora<sup>5</sup>.

Navodeći epidemiološke karakteristike meningioma mora se napraviti razlika između studija na ograničenoj bolničko-kliničkoj i opštoj populaciji. U svojim studijama iz 1938. godine Cushing i Ejzenhard<sup>4</sup> su naveli da meningiomi čine 13,4% svih intrakranijalnih tumora. Učestalost meningioma kod opšte populacije se kreće od 2,3 do 5,5 slučajeva na 100 000 ukoliko uključimo i rezultate autopsija<sup>6,7</sup>. U Manitoba studiji stopa incidence meningioma je bila 1,5 za muškarce i 3,1 za žene na 100 000 u opštoj populaciji<sup>6</sup>. Studija sprovedena u Minesoti između 1935. i 1977. godine otkriva sledeću distribuciju primarnih tumora mozga uključujući podatke dobijene sa autopsija: gliomi 35%, meningiomi 40%, pituitarni adenomi 13%; a bez podataka sa autopsija: gliomi 43%, meningiomi 21%, i pituitarni adenomi 17%<sup>7</sup>. Ovi podaci ukazuju na činjenicu da mnogi meningiomi ostaju klinički nemi do kraja života i ne zahtevaju operativni tretman. Staneczek i Janisch su prijavili 8119 novih slučajeva meningioma dijagnostikovanih u bivšoj Demokratskoj Republici Nemačkoj između 1961. i 1986. godine. Približno polovina ovih tumora je otkriveno na autopsijama. Gruba godišnja incidenca meningioma u ovoj studiji je bila 1,8 slučajeva na 100 000 u opštoj populaciji.

Incidenca meningioma se povećava sa starosnim dobom. Meningiomi se mogu otkriti kao uzgredan nalaz, i u tim slučajevima uloga neurohirurga je da proceni odnos rizika i dobiti za pacijenta od operativnog zahvata<sup>8,9</sup>. Kao što Rengachary i Suskind kažu: „Neki umiru od meningioma, a neki sa njima. Na



neurohirurgu je da prepozna ove dve kategorije pacijenata i da donese odluku kojem pacijentu će operacija doneti benefit."

Prema novijim podacima godišnja incidenca meningioma je oko 2-7/100000 stanovnika kod osoba ženskog pola i 1-5/100000 kod muškaraca<sup>10,11</sup>. Pokazuju porast incidence sa godinama starosti tako da su najučestaliji u šestoj i sedmoj deceniji života. Kod odraslih, primećeno je češće javljanje kod osoba ženskog pola i to u odnosu od 3:2 do 2:1, dok kod spinalnih formi taj odnos ide do 9:1.

Podaci o incidenci su drugačiji u dečjoj populaciji, tako da meningiomi čine 1% do 4% svih intrakranijalnih tumora kod dece i adolescenata ispod 18 godina starosti. Ekstremno su retki slučajevi meningioma u ranom detinjstvu. Srednje godište pojavljivanja meningioma kod dece je oko 11. godine života, dok se ostali tumori mozga javljaju oko 6. godine. Incidenca pojavljivanja tumora je podjednaka kod dečaka i devojčica, ali postoji predominacija pojave tumora kod muške odojčadi (71%). Meningiomi kod dece mogu nastati sa neobičnih lokalizacija, tako npr. 11% meningioma kod dece su intraventricularni dok je to slučaj u svega 3,9% kod odraslih. Mogu biti multipli (23%) ili imati cističnu komponentu (23%). Često se javljaju u sklopu neurofibromatoze (23%-41%) i u 13% slučajeva nemaju pripoj na duri<sup>12</sup>. Iako se većina meningioma javlja sporadično i nepoznate su etiologije, postoje prepoznati faktori rizika kao što su genetsko nasleđivanje (neurofibromatoza tip II) i kranijalna iradiacija dermatofitoze poglavine.

### **3. ETIOLOGIJA**

#### **3.1. Trauma**

Cushing i Eisenhardt<sup>4</sup> su 1938. godine potvrdili na osnovu svog iskustva da je od svih intrakranijalnih tumora incidenca traume najviša kod meningioma. To je zabeleženo kod skoro jedne trećine od ukupnog broja slučajeva. Nekoliko

autora je opisalo meningiome koji su se pojavili ispod mesta frakture lobanje nekoliko godina kasnije. Reinhardt<sup>13</sup> je 1928. godine prijavio slučaj meningioma koji je sadržao metalnu žicu koji se našla u lobanji pacijenta usled eksplozije bojlera 20 godina ranije. Preston-Martin i saradnici<sup>14</sup> su otkrili da kod pacijentata sa dijagnostikovanim meningiomima postoji značajnije sećanje na raniju traumu glave nego što je to slučaj kod kontrolne grupe<sup>15</sup>. U pregledu korelacije između meningioma i traume glave, Barnett i saradnici<sup>16</sup> su zaključili da trauma sa rezultirajućom povredom moždanice sa implantacijom stranih tela ili granulacijom je dopunski faktor pojave meningioma u maloj grupi pacijenata<sup>15</sup>. Ovi oprezno izvedeni zaključci se mogu protumačiti kao nedostatak definitivnog faktora uzročne veze meningioma i traume glave.

### 3.2. Virusi

Neki istraživači su se bavili istraživanjem virusa kao mogućeg uzroka pojave meningioma. Posebno je izdvojen kao važan činilac Inoue-Melnick virus (IMV), DNK virus koji je povezan sa subakutnom optičkom neuromijelopatijom. IMV virus je izolovan kod 6 od 7 ćelijskih kultura dobijenih iz meningioma, a nije izolovan kod 6 ćelijskih kultura drugih tumora mozga<sup>17</sup>. Od 26 pacijenata sa meningiomima, 22 (84,6%) bilo je pozitivno na IMV virus. Rachlin i Rosenblum<sup>18</sup> su tvrdili da i pored evidentne veze između meningioma i virusne DNK, uloga virusa u razvoju tumora ostaje nedefinisana.

### 3.3. Radijacija

Mann i sar.<sup>19</sup> su 1953. godine prvi prijavili slučaj radijacijom izazvanog meningioma. Devojčica 6 godina starosti je primila zračnu terapiju nakon resekcije glioma optičkog nerva, da bi četiri godine kasnije došlo do pojave

meningioma. Nema sumnje da je u ovom slučaju oštećenje izazvano radijacijom dovelo do razvoja meningioma. Modan i saradnici<sup>20</sup> su sproveli istraživanje kod 11000 dece i utvrdili da je učestalost pojave meningioma četiri puta veća u grupi tretiranoj zračnom terapijom nego u kontrolnoj grupi. Meningiomi izazvani zračenjem su takođe zabeleženi kod pacijenata koji su bili podvrgnuti visokim dozama radioterapije<sup>21</sup>. Nekoliko studija je sprovedeno kako bi se utvrdila veza između upotrebe mobilnih telefona i pojave tumora mozga. Jedna od većih studija koja je izvedena 2001. godine nije uspela da pronađe takvu korelaciju, ali korelacija nije definitivno isključena<sup>22</sup>.

### 3.4. Ostalo

Prikazano je nekoliko slučajeva udruženosti meningioma sa drugim intrakranijalnim lezijama kao što su gliomi, abscesi i aneurizme. Jedan od istraživača pouzdano tvrdi da je meningiom kao dosta čest tumor, obično benigne prirode, često povezan sa različitim i brojnim lezijama u mozgu<sup>23</sup>.

Schoenberg i sar.<sup>24</sup> su prvi uočili da veza između tumora dojke i meningioma nije samo slučajnost. Incidenca meningioma udruženog sa tumorom dojke je duplo veća od očekivane u više od 180000 ispitanih slučajeva.

Kirsch i sar.<sup>25</sup> su proučavali gene dojke BRCA i BRCA2 u meningiomima i zaključili da alternacije ovih gena nisu uobičajen patološki uzrok nastanka sporadičnih meningioma. Sawaya i Ramo<sup>26</sup> su pokazali da je prisustvo venske tromboze nogu kod pacijenata sa meningiomima veće nego kod onih sa glioblastomima ili meta promenama u mozgu. Tako je učestalost tromboze kod meningioma 72%, kod glioblastoma 60%, a kod metastatskih tumora mozga 20%

## 4. GENETSKI ASPEKTI NASTANKA MENINGIOMA

Genetski aspekti nastanka meningioma su intenzivno proučavani poslednjih decenija, ali više detalja ovih istraživanja još nije do kraja rasvetljeno. Genetske promene na dugom kraku hromozoma 22 igraju značajnu ulogu u razvoju meningioma. Tako je gubitak jedne kopije hromozoma 22 uočen kod 50% pacijenata sa meningiomom. Meningiomi mogu nastati mutacijom tumor-supresornog gena ili iz SIS onkogen, oba lociranih na dugom kraku hromozoma 22. INI1 gen može biti drugi tumor-supresorni gen na hromozomu 22 koji može biti važan u genezi meningioma<sup>27</sup>.

Lamszus i sar.<sup>28</sup> su proučavali promene na genima u pet recidivantnih meningioma i četiri maligna nemeningotelijalna meningioma. Utvrdili su da postoji jasna korelacija između delecije na kracima hromozoma 1p, 9q, 10q i 14q sa histopatološkom i kliničkom progresijom.

Menon i sar.<sup>29</sup> su proučavali 58 meningioma i pronašli da gubitak hromozoma 22 postoji kod polovine ovih tumora, bez obzira na njihovu malignost. Sa druge strane, gledajući maligne i atipične meningiome najčešći je gubitak dugog kraka hromozoma 14.

Uloga gena NF2 u nastanku meningioma zaslužuje dalju analizu. Alternacije ovog gena su pronađene kod četiri primarne kulture meningioma, a 3 od 4 pacijenta su imala pozitivnu porodičnu anamnezu neurofibromatoze<sup>30</sup>. Niže vrednosti proteina merlin (često nazvanog švanomin) su često povezane sa nastankom određenog seta meningioma. Kimura i saradnici<sup>31</sup> su unapredili alternativno objašnjenje uloge merlina u patogenezi meningioma. Oni su pronašli da iako gubitak merlina vodi ka razvoju meningioma, nizak nivo ovog proteina može da rezultira od mutacije NF2 gena do visokih obrta merlina.

## 5. MENINGIOMI I RECEPTORI

Primećeno je da meningiomi mogu postati klinički manifestni tokom trudnoće, sa simptomima koji se smanjuju nakon porođaja i ponovo se javljaju sa sledećom trudnoćom. Donnell i saradnici<sup>32</sup> su 1979. godine prvi opisali ulogu estrogen receptora kod meningioma. Od tada su progesteron receptori identifikovani u meningiomima mnogo češće nego estrogen receptori. Pronadjeno je takodje da lutein oslobađajući hormon (LRH) povećava proliferaciju ćelija meningioma in vitro<sup>33</sup>.

Sa druge strane, meningiomi pokazuju veoma veliku skoncentrisanost somatostatinskih receptora. Takođe su osetljivi na prostaglandine, pre svega na prostaglandin E2<sup>34</sup>.

Nekoliko faktora rasta kao što su epidermalni faktor rasta (EDF), fibroblastni faktor rasta i PDGF su prikazani kao stimulatori meningioma.

Neki meningiomi su povezani sa visokim sistemskim koncentracijama supstanci kao što su karcinoembrionalni antigen (CEA)<sup>35</sup>, ili prolaktin (PRL). U jednoj studiji PRL receptori su detektovani u 61,7% meningioma, dok u uzorcima normalnog arahnoidalnog tkiva nije pronađena nikakva veza sa PRL<sup>36</sup>.

Meningiomi mogu uticati na metabolizam glukoze povećavajući nivo insulina.

## 6. PATOLOGIJA

Meningiomi po definiciji spadaju u tumore porekla moždanih ovojnica tj. arahnoidalnih granulacija, i u najvećem broju slučajeva su benigne prirode.

Radi se generalno o spororastućim tumorima sastavljenim od neoplastičnih arahnoidalnih (meningotelijalnih) ćelija. Makroskopski, izgledaju

kao jasno ograničeni tumori lobularne strukture. Histopatološko gradiranje meningioma je bazirano na klasifikaciji svetske zdravstvene organizacije (WHO klasifikacija) kojom se svrstavaju u tri gradusa što pokazuje rizik pojave recidiva i stepen agresivnosti rasta. Oko 90% meningioma je WHO gradus I što ukazuje na njihovu benignu prirodu<sup>5</sup>, atipičnih meningioma (WHO gr.II) ima oko 5-7%, dok anaplastičnih formi WHO gr.III ima oko 1-3%<sup>37</sup>.

### **WHO klasifikacija meningioma (Kleihues 2000)<sup>38</sup>:**

#### **WHO gradus I**

Meningotelijalni

Psamomatozni

Sekretorni

Fibroblastični

Angiomatozni

Limfoplazmocitni

Tranzicionalni

Mikrocistični

Metaplastični

#### **WHO gradus II**

Clear-cell

Hordoidni

Atipični

#### **WHO gradus III (anaplastični)**

Papilarni

Rabdoidni

Anaplastični

## 7. HIRURŠKO LEČENJE I POJAVA RECIDIVA

Jedini definitivan vid lečenja meningioma je kompletna hirurška resekcija. Radikalnost resekcije direktno smanjuje šansu pojave recidiva. Simpson-ova klasifikacija<sup>39</sup> stepena hirurške resekcije meningioma iz 1957. god je još uvek aktuelna i značajna posebno sa aspekta pojave recidiva u zavisnosti od stepena resekcije (tabela 1.).

Tabela 1. **Simpson gradus**

<b>Gradus I</b>	Makroskopski kompletna resekcija sa ekscizijom pripoja na duri i uklanjanjem infiltrisane kosti
<b>Gradus II</b>	Makroskopski kompletna resekcija sa koagulacijom duralnog pripoja
<b>Gradus III</b>	Makroskopski kompletna resekcija intraduralnog dela tumora bez ekscizije ili koagulacije pripoja na duri i bez resekcije ekstraduralnog dela tumora
<b>Gradus IV</b>	Subtotalna resekcija tumora
<b>Gradus V</b>	Radukcija tumora u cilju dekompresije

Stopa recidiva za gradus I je oko 10%, dok je za gradus II dvostruko veća. Stopa recidiva meningioma je značajno veća za više graduse. Opsežnija resekcija dure na 2 cm od pripoja je označena kao gradus 0<sup>40</sup>, i sve to u cilju eliminacije šanse za pojavu recidiva. Kobayashi i sar. 1992.<sup>41</sup> su modifikovali Simpsonovu klasifikaciju naglašavajući stepen mikrohirurške resekcije (tabela 2.).

Tabela 2. Modifikovana Shinshu gradacija ili Okudesa-Kobayashi gradacija

<b>Gradus I</b>	Kompletna mikrohirurška resekcija tumora sa ekscizijom pripoja na duri i uklanjanjem infiltrisane kosti
<b>Gradus II</b>	Kompletna mikrohirurška resekcija tumora sa koagulacijom duralnog pripoja
<b>Gradus IIIa</b>	Kompletna mikrohirurška resekcija intraduralnog i ekstraduralnog dela tumora bez ekscizije ili koagulacije pripoja na duri
<b>Gradus IIIb</b>	Kompletna mikrohirurška resekcija intraduralnog dela tumora bez ekscizije ili koagulacije pripoja na duri i bez resekcije ekstraduralnog dela tumora
<b>Gradus IVa</b>	Ciljana subtotalna resekcija tumora radi očuvanja kranijalnih nerava i krvnih sudova sa kompletnom mikroskopskom resekcijom pripoja na duri
<b>Gradus IVb</b>	Parcijalna mikrohirurška resekcija, sa restom manje od 10% tumorskog volumena
<b>Gradus V</b>	Parcijalna mikrohirurška resekcija sa restom više od 10% tumorskog volumena, ili redukcija tumora u cilju dekompresije sa ili bez biopsije

Anatomska lokalizacija meningioma utiče na stopu pojave recidiva. Tumori koji su manje pristupačni kompletnoj resekciji, kao npr. meningiomi malog krila sfenoidne kosti, imaju stopu recidiva od preko 20% dok meningiomi parasagitalne lokalizacije recidiviraju u 8% do 24% slučajeva zavisno od serije. Najmanju stopu recidiva imaju meningiomi konveksiteta i supraselarni, od 5% do 10%. Meningiomi parasagitalne lokalizacije sa invazijom duralnog venskog sinusa imaju relativno visoku stopu recidiva. Tumori sa širokim duralnim pripojem i ekstenzijom u subduralni prostor poznati kao en plaque meningiomi,



teški su za kompletnu resekciju i stoga recidiviraju znatno češće.<sup>42</sup> Stopa recidiva je visoka i kod meningioma sa agresivnim patološkim karakteristikama kao što su invazija dure ili infiltracija arahnoidee i moždanog parenhima.<sup>43</sup>

## 8. KONZERVATIVNO LEČENJE

Konzervativno lečenje meningioma se može primeniti kod recidivirajućih i parcijalno reseciranih meningioma. Standardna i stereotaksična radioterapija se može koristiti u tim sličajevima.<sup>44,45</sup>

Uzimajući u obzir odnos potencijalne koristi i poznatih neželjenih efekata i komplikacija kod primene radioterapije, Guthrie i sar.<sup>44</sup> su zaključili da iako je hirurška ekscizija metod izbora u lečenju meningioma zračna terapija se može primeniti: 1. Nakon hirurškog lečenja kod malignih meningioma 2. Posle inkompletne resekcije meningioma kod kojih se procenjuje da je rizik od resekcije eventualnog recidiva isuviše veliki. 3. Kod pacijenata sa multiplim recidivantnim meningiomima gde je hirurška procena da je rizik od ponovljenih operativnih zahvata neprihvatljiv 4. Kao jedini vid lečenja kod pacijenata sa progresivnom simptomatologijom uzrokovanom meningiomom za koji se procenjuje da je "inoperabilan".

Primena stereotaksične radioterapije kao adjuvantnog lečenja postaje sve zastupljenija, sa druge strane njena primena kao primaran oblik lečenja kod meningioma nepristupačne lokalizacije (npr. kavernozi sinus, klivus) je diskutabilna.<sup>46,47</sup>

Prisustvo hormonalnih receptora u meningiomima je impliciralo istraživanja upotrebe hormonske terapije u lečenju meningioma. Oura i saradnici<sup>48</sup> su prikazali slučaj pacijenta sa karcinomom želuca koji je tretiran mepitiostanom (antagonistom estrogena) u periodu od 2 godine, kome je kao uzgredan nalaz otkriven falksni meningiom. Nakon tog perioda veličina meningioma se smanjila za 73%. Bromokriptin, dopaminski antagonist, značajno inhibira rast ćelija meningioma in vitro. Pokušano je takodje sa primenom

gestrinona kao antiprogesteronskog agensa u medikamentnom lečenju meningioma.<sup>49</sup> Drugi antineoplastični lekovi su pokušani uključujući hydroxyureu<sup>50,51</sup> i interferon alfa-2b.<sup>52</sup>

Trapidil, lek poznat kao antagonist protiv PDGF, pokazuje dozno-zavisni inhibitorski efekat na proliferaciju ćelija meningioma.<sup>53</sup> Navedeni lek značajno inhibira EGF stimulišuću proliferaciju meningioma, a u sinteričkoj reakciji sa bromokriptinom pokazuje jači inhibitorski efekat na rast ćelija meningioma.

Brojna ispitivanja na životinjama su sprovedena da bi se ispitala mogućnost upotrebe antagonista hormona rasta u medikamentnom lečenju meningioma.<sup>54</sup>

Nakon svih dosadašnjih istraživanja i pokušaja nikakav progres nije postignut u konzervativnom lečenju meningioma, tako da je hirurško lečenje za sada neprikosnoveni metod izbora u lečenju istih.

## **9. MENINGIOMI I PERITUMORSKI EDEM**

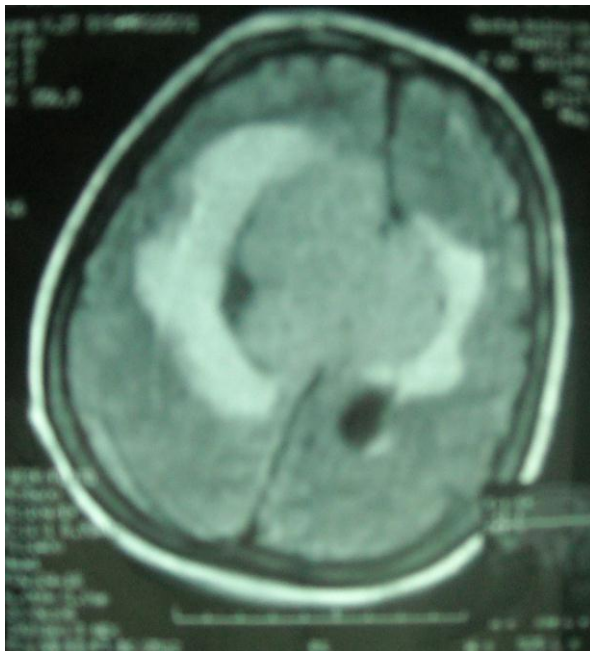
Peritumorski edem se najčešće javlja kod malignih tumora mozga i kod metastatskih tumora. Meningiomi koji čine oko 15 % svih intrakranijalnih neoplazmi, iako su po pravilu benigni i ekstracerebralni tumori, takodje mogu proizvoditi peritumorski edem različite veličine i oblika koji se prisutan u preko 50% slučajeva prema nekim istraživanjima.<sup>55,56</sup> Najčešće se radi o edemu vazogenog tipa koji nastaje kao posledica oštećenja krvno-moždane barijere što se manifestuje isticanjem tečnosti bogate proteinima iz krvnih sudova u moždani parenhim.<sup>57</sup> Vazogeni edem je prevashodno vezan za ekstracelularni prostor. Sa druge strane, produženo relaksaciono vreme na T2 sekvenci MRI u regiji peritumorskog edema kod meningioma može ukazivati na to da je povećana količina tečnosti u ekstracelularnom prostoru posledica promena u normalnom moždanom tkivu nastalih kao odgovor na prisustvo tumora.<sup>58</sup> (slika 1. i 2.)

Više faktora kao što su veličina i lokalizacija tumora, histološki tip, vaskularizacija tumora, nivo endotelijalnog faktora rasta, nivo progesterona,

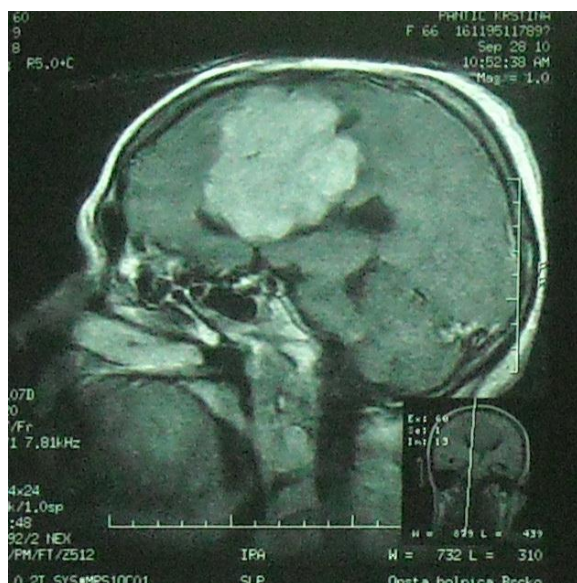
dovodjeno je u korelaciju sa peritumorskim edemom, međutim mehanizam njegovog nastanka kod meningioma nije do kraja rasvetljen.<sup>59,60,56,61,62</sup>

Tip vaskularizacije meningioma i sama njegova prokrvljenost u značajnoj meri utiču na nastanak peritumorskog edema (PTE) i sa tim u vezi utiču na prognozu operisanih pacijenata u smislu povećanog rizika od morbiditeta i postoperativnih komplikacija.<sup>62,63</sup> Dobro vaskularizovani meningiomi koji se "ishranjuju" prevashodno preko pijalno-kortikalnih moždanih arterija u značajno većoj meri produkuju PTE u poredjenju sa meningiomima vaskularizovanim samo preko meningealnih arterija.

Veličina tumora i agresivniji histološki tip (atipični ili maligni) takodje su povezani sa češćom pojavom PTE i u manjoj ili većoj meri lošijom prognozom kod operisanih pacijenata.<sup>62</sup>



Slika 1. Veliki falksni meningiom sa izraženim peritumorskim edemom na T2 sekvenci NMR endokranijuma



Slika 2. Isti falksni meningiom u sagitalnoj projekciji na T1 sekvenci NMR endokranijuma

## 10. MENINGIOMI I ANGIOGENEZA

U globalnoj bazi podataka PubMed/Medline može se pronaći skoro 10000 radova korišćenjem ključne reči "angiogenesis" za pretraživanje. Dug vremenski period je postojalo mišljenje da se krvni sudovi embriona razvijaju od endotelnih progenitora u procesu *embrionalne vaskulogeneze*, a da je pupljenje krvnih sudova odrastlih rezultat deljenja diferentovanih endotelnih ćelija u procesu *angiogeneze*.<sup>65</sup> Brojni su dokazi da endotelne progenitorne ćelije učestvuju i u stvaranju krvnih sudova u tumorima u procesu *tumorske vaskulogeneze*. Istorijski gledano najpoznatija bolest u kojoj učestvuje angiogeneza je kancer. Još pre jednog veka je uočena veza angiogeneze i formiranja krvnih sudova, ali su velika istraživanja počela tek kada je uočeno da tumori sekretuju sami po sebi angiogenu supstancu i na taj način omogućavaju sopstvenu progresiju. Asahara je sa svojim saradnicima prvi put pokazao 1999. godine da se endotelne progenitorne ćelije nalaze fokalno u bogato vaskularizovanoj tumorskoj periferiji.<sup>66</sup> Nasumljivo je da je razvoj i rast vaskulature važan (možda i najvažniji) događaj za brojne fiziološke, patološke i neoplastične procese.

Brojni su faktori koje produkuju i tumorske ćelije i okolno tkivo domaćina, i koji su sposobni da indukuju angiogenezu. Angigenetski proces je regulisan balansom između proangiogenih i antiangiogenih faktora. Jedan od najvažnijih proangiogenih faktora je **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)**. Najvažniji antiangiogeni faktori (inhibitori angiogeneze) su Thrombospondin, Angiostatin, i Endostatin. U normalnim tkivima su angiogeni faktori inhibirani i angiogeneza je zaustavljena.

Suprotno tome tumorske ćelije stiču angiogeni fenotip što dovodi do veće produkcije angiogenih faktora i smanjenja ili prestanka produkcije antiangiogenih faktora.

U brojnim studijama je analiziran VEGF i pokazana je nedvosmislena veza prisustva tog faktora rasta i kapaciteta tumora za rast i metastaziranje. Posebno su opsežne i informativne studije na karcinomima dojke<sup>67,68,69</sup>, karcinomima debelog creva<sup>70</sup>, karcinomima želuca<sup>71</sup>, adenokarcinomima pluća<sup>72</sup>, tumorima mozga<sup>73</sup>, renal cell karcinomima<sup>74</sup> itd. Meningiomi su takođe bili intenzivno istraživani, posebno sa aspekta peritumorskog edema koji je u pojedinim slučajevima vrlo izražen.<sup>75,76,77,78</sup> Pokazano je skoro u svim studijama da je ekspresija VEGF-a u korelaciji sa peritumorskim edemom.

U dosadašnjim istraživanjima je veoma malo utvrđenih činjenica o ulozi receptora za VEGF (VEGFRs). VEGF pokazuje afinitet za vezivanje za dva različita transmembranska receptora, tj. za njihove tirozin kinaze<sup>79,80,81,82,83</sup>: Flt-1 (feline sarcoma virus-like tyrosine kinasu) – VEGFR-1, Flk-1 (fetal liver kinase receptor) – VEGFR-2 i Flt-4 (prisutan je samo na limfatičnom endotelu) – VEGFR-3. Oba receptora su neophodna za diferencijaciju i organizaciju endotelnih ćelija u vaskularno korito jer preko njih VEGF ispoljava svoje mitogene i hemotaktičke efekte na endotelne ćelije. Ti efekti su brojni, ali do sada kompletno razmevanje funkcija i procesa koji obavljaju receptori nije postignuto. Afinitet VEGF-a za vezivanje za ova dva receptora se razlikuje kao i tirozin kinazna aktivnost.<sup>84</sup> Ekspresija **Flk-1** je neophodna za mitogenu aktivnost VEGF-a<sup>85,86</sup>, dok **Flt-1** deluje kao negativni regulator modifikujući iskoristljivost VEGF-a.

Prema navodima većeg broja autora, povećana ekspresija vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF), značajno je povezana sa

hipervaskularizacijom meningioma, produkcijom peritumorskog edema vazogenog tipa i proliferativnim ćelijskim potencijalom, što ima značajan uticaj na stopu recidiva i prognozu hirurški lečenih pacijenata.<sup>87,88,89,90,91</sup>

U više studija novijeg datuma ukazano je na značajan uticaj VEGF na stvaranje PTE kod tumora mozga.<sup>56,60,62,90,92-100</sup> Poznato je od ranije da VEGF indukuje angiogenezu i povećanu vaskularnu permeabilnost, kao i da ima ulogu u neovaskularizaciji (formiranju "novih" krvnih sudova) i formiranju strome tumora.<sup>79</sup> U nekoliko studija<sup>60,90,95,97-99</sup> se iznosi odnos VEGF sa PTE na proteinskom i mRNA nivou, kao i značajna korelacija između veličine PTE i ekspresije VEGF kod intrakranijalnih meningioma. Machein i Plate<sup>97</sup> iznose da kod meningioma moguće je postojati tačno određeni molekuli u okviru VEGF koji su zaduženi za stimulaciju angiogeneze i formiranje edema. I pored svega, odnos i uloga VEGF receptora u stvaranju PTE kod meningioma je još uvek u fazi razmatranja.

## II. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitivanje kliničkih, epidemiološko-etioloških, neuroradioloških i histopatoloških karakteristika supratentorijalno lokalizovanih meningioma sa i bez peritumorskog edema, kod pacijenata operisanih na odeljenju Neurohirurgije KBC Zemun u periodu od 1.1.2009. do 1.4.2011. god.
2. Utvrditi stepen prisustva i značajnost razlike u ispoljavanju VEGF, mikrovaskularne gustine (CD34) i proliferativnog potencijala (Ki67) kod meningioma sa i bez peritumorskog edema.
3. Ispitati stepen prisustva i značajnost razlike u ispoljavanju VEGF, mikrovaskularne gustine (CD34) i proliferativnog potencijala (Ki67) kod meningioma različitog WHO gradusa i različitog histološkog tipa.
4. Utvrditi postojanje i značajnost povezanosti između veličine peritumorskog edema i ispoljavanja VEGF, mikrovaskularne gustine (CD34) i proliferativnog potencijala (Ki67).
5. Utvrditi razliku i značajnost razlike u javljanju neurohirurških i opštih komplikacija postoperativno kod meningioma sa i bez peritumorskog edema, i u odnosu na veličinu peritumorskog edema.
6. Ispitati razliku i značajnost razlike u broju dana provedenih u jedinici intenzivne nege i ukupnoj dužini hospitalizacije kod pacijenata sa meningiomima sa i bez peritumorskog edema, i u odnosu na veličinu peritumorskog edema.
7. Utvrditi razliku i značajnost razlike u ishodu lečenja pacijenata sa meningiomima sa i bez peritumorskog edema, i u odnosu na veličinu peritumorskog edema.
8. Ispitati uticaj peritumorskog edema i faktora angiogeneze na prognozu u smislu rizika od morbiditeta (neurološkog deficita) i postoperativnih komplikacija kod hirurški lečenih pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima.

### III. MATERIJAL I METODOLOGIJA

U studiji je analizirano 78 pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima supratentorijalne lokalizacije koji su operisani na odeljenju Neurohirurgije KBC Zemun u periodu od 1.1.2009. do 1.4.2011. god.

Izbor pacijenata za studiju je izvršen prema sledećim kriterijumima:

1. Da im je dijagnostikovano meningiom supratentorijalne lokalizacije, bez drugih benignih ili malignih tumorskih proliferacija ili naslednih bolesti tipa neurofibromatoze.
2. Da nisu bili podvrgnuti zračnoj ili hemioterapiji i da nisu imunosupresovani.
3. Da je kompletna medicinska dokumentacija, uključujući istoriju bolesti, CT i/ili MR snimke bila u celini dostupna.
4. Da je obavljen preoperativni intervju sa pacijentom o pristajanju na uključivanje u studiju.
5. Da je bilo dovoljno tkiva za detaljnu patohistološku obradu i imunohistohemijska ispitivanja.
6. Da je obezbeđen jednogodišnji period praćenja pacijenata.

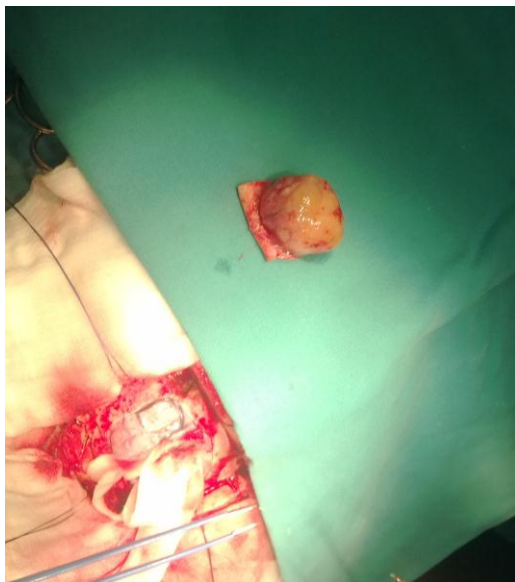
Svakom pacijentu uključenom u studiju je do detalja bilo izloženo zdravstveno stanje i razlozi za primenu predložene procedure, eventualne komplikacije i posledice koje procedura nosi, alternative ponuđenoj proceduri, kao i prognostička situacija uz obavezni pristanak svakog pacijenta na predloženo (*informisani pacijent*).

Kod svih pacijenata je urađena preoperativna evaluacija koja je podrazumevala:



1. Uzimanje detaljne anamneze sa posebnim osvrtom na faktore rizika vezane za nastajanje meningioma (trauma, jonizujuće zračenje, porodična anamneza..)
2. Detaljno uzimanje podataka vezano za vreme nastanka i brzinu razvijanja simptoma
3. Fizikalni i neurološki pregled
4. Standardne hematološke i biohemijske analize
5. Kardiopulmonalni pregled
6. CT i/ili MRI pregled endokranijuma

Hirurške intervencije su u velikoj većini slučajeva bile radikalnog tipa tj. težilo se totalnoj ekstirpaciji tumora sa opsecanjem i odbacivanjem pripoja na duri (kao i odbacivanjem kosti u slučaju invazije tumora) ukoliko se radilo o meningiomima konveksiteta (Simpson gradus I), ili sa koagulacijom pripoja ukoliko se radilo o falksnim i meningiomima na bazi lobanje (Simpson gradus II). (slika 3. i 4.) Svaka intervencija je izvodjena uz pomoć operativnog mikroskopa standardnom mikrohirurškom tehnikom.



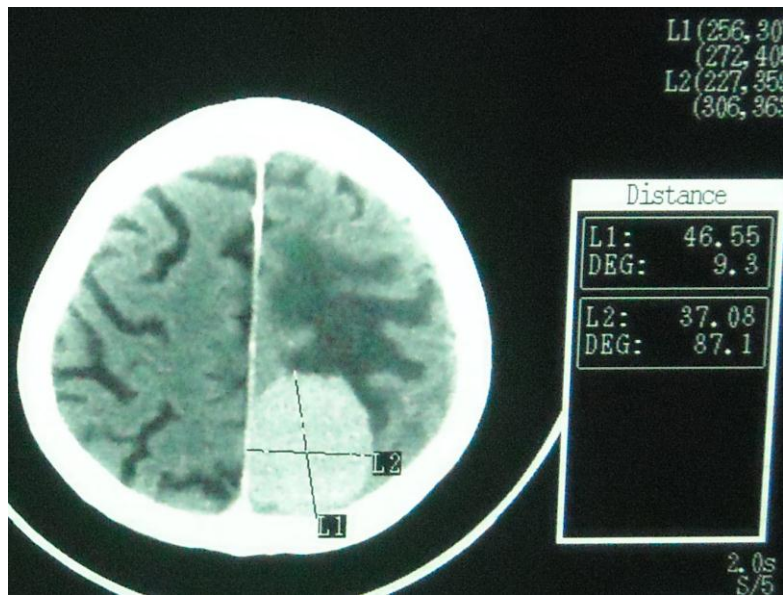
Slika 3. Mali meningiom konveksiteta kompletno reseciran sa opsecanjem i odbacivanjem pripoja na duri (Simpson gradus I)



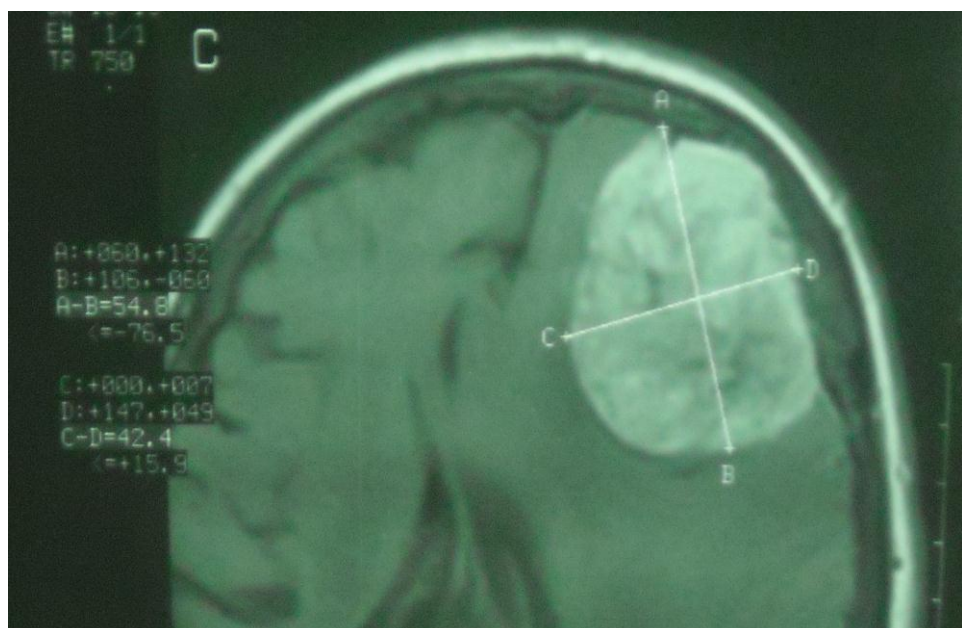
Slika 4. Veliki falksni meningiom sa preoperativno prisutnim PTE kompletno reseciran sa koagulacijom pripoja na falksu (kavum obložen surgicelom što se prikazuje kao crna polja)

Po informisanju i dobijanju saglasnosti pacijenata u pismenoj formi da pristaju na učešće u studiji izvršena je randomizacija. Kontrolna grupa (25 pacijenata) su bili pacijenti sa dijagnostikovanim meningiomima bez peritumorskog edema, a ispitivana grupa (53 pacijenta) su bili pacijenti sa prisutnim peritumorskim edemom.

**Procena prisustva/odsustva peritumorskog edema je izvršena na osnovu CT i/ili MRI snimaka i određena kvantitativno merenjem širine peritumorskog edema u milimetrima (u pravcu najšireg dijametra tumora), što je dokumentovano fotografijama. (slika 5. i 6.)**



Slika 5. Parasagitalni parijetalni meningiom (najšireg dijametra 46 mm) sa izraženim peritumorskim edemom prikazan na CT endokranijuma



Slika 6. Veliki meningiom konveksiteta bez PTE lokalizovan frontalno levo najšireg dijametra 55 mm na T1 sekvenci NMR endokranijuma

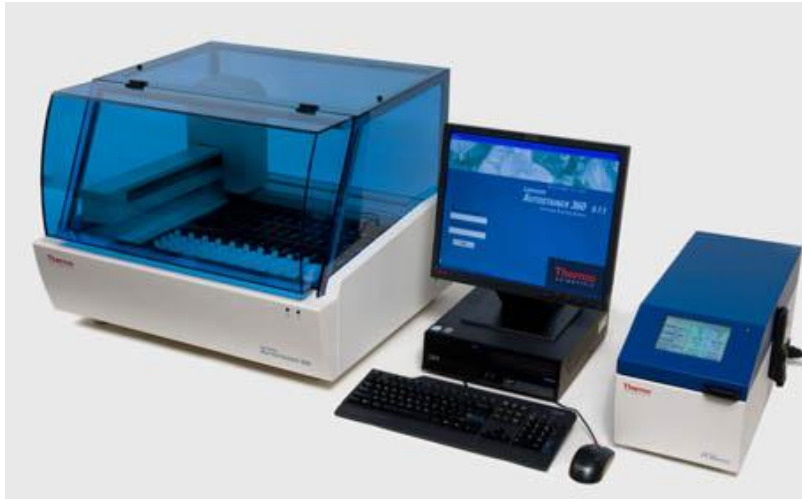
Uzorci resekovanog tkiva su detaljno obrađeni standardnim i rutinskim tehnikama („ex-tempore“ i posle fiksacije u formalinu) koje se primenjuju na histopatologiji u Službi kliničke patologije KBC Zemun. Patohistološki izveštaj

je sadržao WHO gradus i histološki tip tumora. Pored standardnih i rutinskih metoda u patohistologiji (HE bojenje, određivanje broja mitozna na 10 polja velikog uveličanja (HPF), primenjena je i dodatna imunohistohemijska tehnika (LSAB 2 en vision) za detektovanje prisustva *vaskularnog endotelijalnog faktora rasta* (VEGF), *mikrovaskularne gustine* markiranjem krvnih sudova na CD34 i *proliferativnog potencijala* sa Ki 67 u tumorskom tkivu.

Za imunohistohemijske metode bojenja tkiva tkivni uzorci su standardno obrađeni i ukalupljeni u parafinske blokove. Napravljeni su preseki tkiva debljine 4 µm koji su potom stavljeni na čiste staklene pločice (Superfrost Microscope slides Menzel-Glaser NOJ 1800 AMNZ) . Preseci su sušeni u sterilizatoru 15 min. Na 70C0 (čime smo omogućili bolje prijanjanje preseka za pločicu) i potom ohlađeni na sobnoj temperaturi. Pre same primene metode imunohistohemije izveli smo nekoliko postupaka koje smo označili kao predtretman. Predtretman je obavljen automatski u PT modulu (Slika 1.) u kome je automatizovano urađena serija procesa koja je omogućila oslobađanje antigenih mesta.

#### METODE IMUNOHISTOHEMIJSKOG BOJENJA

Za imunohistohemijsko bojenje smo koristili LSAB 2 System HRP (Horshe redish peroxidasa K0675 DAKO Cytomation). Metoda je sprovedena automatski (Slika 7.) u imunostejneru u kome je automatizovano urađen predtretman u PT modulu i serija procesa vezivanja primarnog antitela: VEGF (DakoCytomation Code No. M7273), Ki 67 ( ) i CD34 ( ) i sekundarnog antitela, kao i vizuelizacija antigenog mesta sa DAB+ supstrat (DakoCytomation K3468), a preseki su pokriveni pokrovnim stakalcima pomoću DPX.



Slika 7. Automatski imunostejner Thermo Lab Vision 360 sa PT modulom

Prilikom analize imunoekspresije (kvalitativne i kvantitativne) je korišćen mikroskop Leica DM 2000 sa digitalnom kamerom (Leica Microsystems DI Cambridge type CB1 3XJ DFC300 FX (12447045) Se.No 022881304) i softver za analizu slike Leica Application Suite V3. (slika 8.)



Slika 8. Mikroskop Leica DM 2000

### **Imunohistohemijska analiza VEGF**

Imunoekspresija VEGF je procenjivana na osnovu prisustva citoplazmatske imunopozitivnosti u ćelijama meningioma. Imunoekspresija u endotelu krvnih sudova je služila kao unutrašnja kontrola, a kao pozitivna spoljašnja kontrola je služilo tkivo bubrega i pankreasa koje je takođe služilo i za negativnu kontrolu ali bez primene primarnog antitela

Reprezentativna polja su fotografisana i prikazana na odvojenim tablama.

Stepen ekspresije je izražen u četiri ranga (tabela 3.)

Tabela 3.

<i>Procentualno izražena imunoekspresija VEGF</i>	<i>Rang</i>
Do 25%	Rang 1
26-50%	Rang 2
51-75%	Rang 3
Preko 75%	Rang 4

### **Imunohistohemijska analiza Ki 67**

Procenjivano je prisustvo ili odsustvo nuklearne imunopozitivnosti. Na uveličanju 10x su određena mesta sa najbrojnijim pozitivnim ćelijama ("hot spot" – engl.). Reprezentativna polja su fotografisana i prikazana na odvojenim tablama.

Za kvantitativno određivanje broja pozitivnih ćelija je korišćeno uveličanje 40x i brojano je 1000 ćelija na svakom uzorku, a broj pozitivnih ćelija izražen u procentima. Rezultati su prikazani deskriptivnim statističkim metodama

(tabelarno i grafički). Dobijeni rezultati su sumirani, opisani numeričkim obeležjima i prikazani u Excel programu.

### **Imunohistohemijska analiza CD 34**

Za procenu mikrovaskularne gustine, dva patologa su nezavisno, brojala vaskularna polja koja su pokazivala imunoekspresiju na anti CD 34 korišćenjem svetlosnog mikroskopa na pet velikih uveličanja (x40) (površina jednog uveličanja 0,152mm). Reprezentativna polja su fotografisana i prikazana na odvojenim tablama.

Ispitivane i analizirane su sledeće varijable:

- ❖ Pol
- ❖ Životna dob
- ❖ Dužina trajanja simptoma pre uspostavljanja dijagnoze
- ❖ Faktori rizika pre prijema (trauma, jonizujuće zračenje, pozitivna porodična anamneza)
- ❖ Fokalni neurološki ispadi na prijemu
- ❖ Simptomi i znaci povišenog intrakranijalnog pritiska na prijemu
- ❖ Veličina meningioma u mm na preoperativnom CT/MRI
- ❖ Širina peritumorskog edema u mm na preoperativnom CT/MRI
- ❖ Histološki tip meningioma
- ❖ WHO gradus
- ❖ Procentualno izražena imunoekspresija VEGF
- ❖ Mikrovaskularna gustina (CD 34)
- ❖ Proliferativni ćelijski potencijal (Ki67)
- ❖ Pojava i/ili pogoršanje neurološkog deficita postoperativno
- ❖ Pogoršanje stanja svesti i drugi simptomi intrakranijalne hipertenzije postop.
- ❖ Komplikacija u vidu hematoma na postoperativnom CT

- ❖ Edem sa mass efektom na postoperativnom CT
- ❖ Ishemija/infarkt na postoperativnom CT
- ❖ Pojava opštih komplikacija postop.
- ❖ Dužina hospitalizacije u danima postoperativno
- ❖ Broj dana u intenzivnoj nezi
- ❖ Stanje pacijenta na otpustu (Glasgow Outcome Scale, ECOG scale)
- ❖ Stanje pacijenta nakon godinu dana praćenja (GOS, ECOG scale)

Stanje pacijenata na otpustu, i nakon godinu dana praćenja, je procenjeno aktuelno važećom skalom u neuroonkologiji kojom se numerički kvantifikuje funkcionalna sposobnost pacijenta (tabela 4):

Tabela 4. **ECOG performance status** (Eastern Cooperative Oncology Group, 1982.)

<b>Gradus</b>	<b>ECOG</b>
0	Potpuno aktivan, u stanju da izvodi sve aktivnosti kao pre početka bolesti bez ograničenja
1	Nije sposoban za težu fizičku aktivnost, sposoban za lakše poslove npr. kućni poslovi, rad u kancelariji..
2	Sposoban da se brine o sebi, ali nije sposoban za bilo kakav rad. Oko i više od 50% vremena tokom dana budan.
3	Sposoban delimično da se brine o sebi, vezan za krevet ili stolicu više od 50% vremena tokom dana
4	Teško oštećenje, nesposoban da se brine o sebi. Potpuno vezan za krevet ili stolicu.
5	Smrtni ishod



## METODE STATISTIČKE ANALIZE

Rezultati su prikazani deskriptivnim statističkim metodama (tabelama i dijagramima), a reprezentativni intraoperativni nalazi su prikazani fotografijama.

Statističkim analitičkim testovima je utvrđivana veza i značajnost veze analiziranih kliničkih, hirurških, neuroradioloških, histopatoloških i epidemioloških faktora.

Određene su mere centralne tendencije za sva numerička obeležja (aritmetička sredina, medijana i mod), mere varijabiliteta (standardna devijacija) kao i procentualne vrednosti. Korelacija između broja pozitivnih ćelija, između različitih proliferativnih markera je određena statističkim neparametarskim testovima Pearson correlations i Spirmanovim koeficijentom korelacije ranga. Takođe je statističkim testovima (Jednofaktorska analiza varijanse – ANOVA, Testom najmanje značajne razlike - Multiple Comparisons Dependent Variable) utvrđena korelacija između ekspresije pojedinačnih proliferativnih markera i gradusa meningioma i broja mitozna na 10 i 20 /HPF.

Rezultati su kodirani i procesirani PC korišćenjem softvera Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software (version 16) uz primenu standardnih metoda deskriptivne statistike (mere centralne tendencije i mere varijabiliteta). Statistička analiza je obavljena parametarskim T-testom i Pearsonovom ANOVA-om; neparametarskim chi-kvadrat, Wilcoxonovim i Mac Nemarovim testom, kao i Spearmanovom analizom varijanse.

## IV. REZULTATI

U celoj ispitivanoj grupi je bilo ukupno 78 pacijenata. Od toga je njih 17 (21,8%) bilo muškog, a 61 (78,2%) ženskog pola. Pacijenti su bili starosne dobi od 37 do 80 god., tako da je prosečna starosna dob iznosila 60,76. Prosečna dužina hospitalizacije je iznosila 14 dana, a prosečan broj dana provedenih u jedinici intenzivne nege 6.

GRAFIKON BR. 1 *Distribucija po polu*

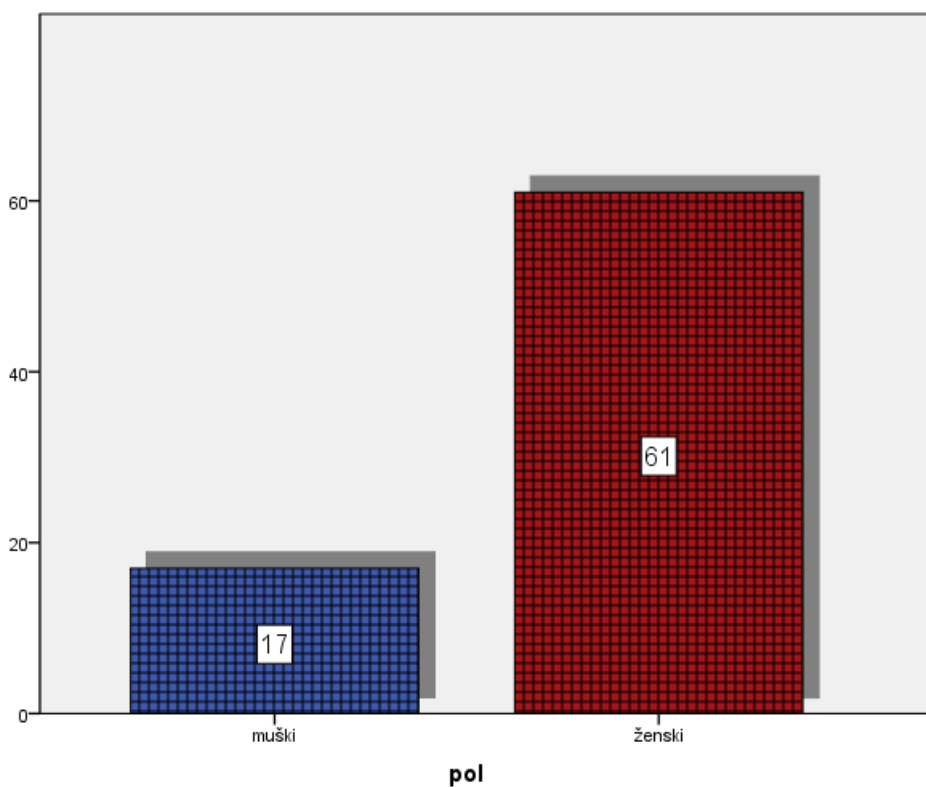
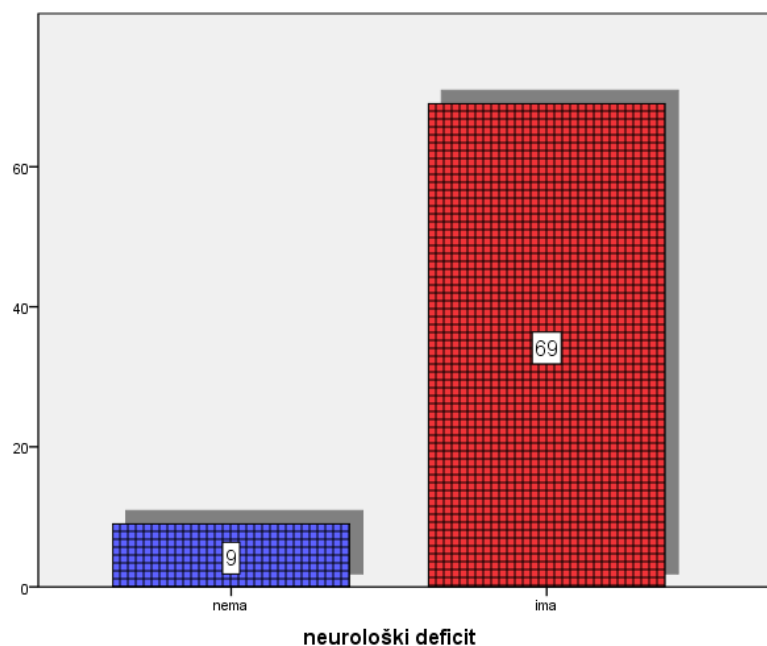


TABELA BR. 1 *Starosna dob, karakteristike tumora i klinički tok u celoj seriji*

<b>Opšti podaci na celoj seriji</b>	<b>Svega</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Prosek</b>	<b>SD</b>
Godine života	78	37	80	60,76	10,033
Trajanje simptoma (u mesec.)	78	1	60	7,49	11,208
Veličina meningioma (u mm)	78	12	95	44,83	16,013
Širina peritumorskog edema	78	0	52	13,72	13,494
Dužina hospitalizacije (dani)	78	2	33	13,97	5,625
Intenzivna nega (dani)	78	1	28	5,83	6,044

*Ni jedan pacijent u celoj ispitivanoj seriji nije imao pretpostavljene faktore rizika za nastajanje meningioma (trauma, jonizujuće zračenje, pozitivna porodična anamneza).*

GRAFIKON BR. 2 *Neurološki ispadi na prijemu u celoj seriji*

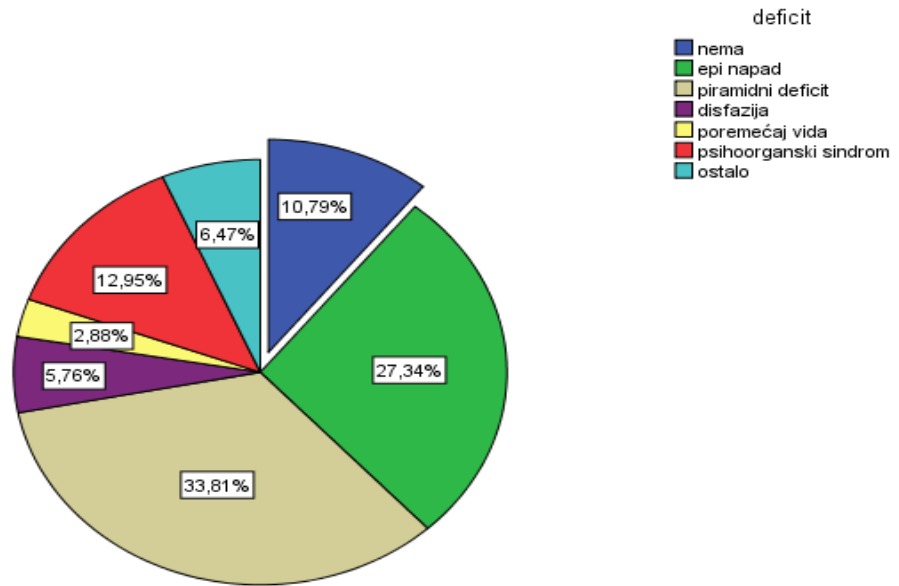


Neurološke ispade na prijemu je imalo 69 (88,5%) pacijenata, a bez neuroloških ispada je bilo njih 9 (11,5%) i to:

TABELA BR. 2 *Tip neurološkog ispada na prijemu*

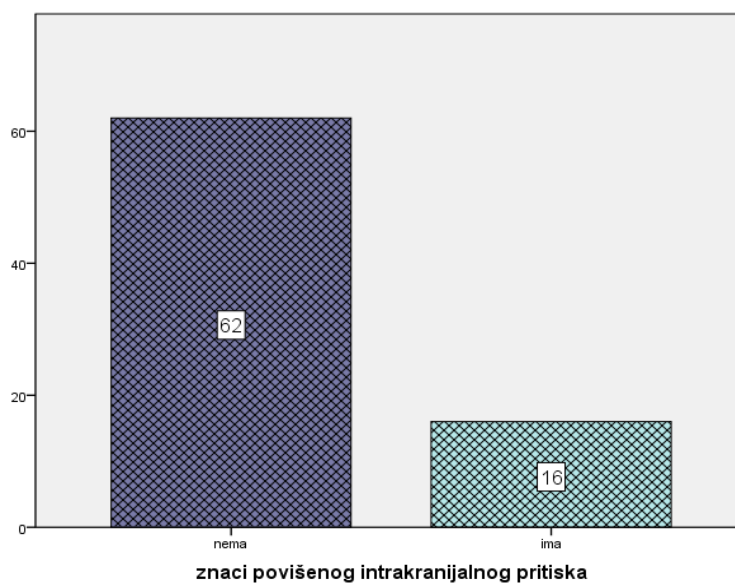
Tip fokalnog ispada	Učestalost	%
Bez ispada	9	11,5
Epi napad	22	28,2
Piramidni deficit	26	33,3
Disfazija	4	5,1
Poremećaj vida	2	2,6
Psihoorganski sindrom	10	12,8
Ostalo	5	6,4
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

GRAFIKON BR 3. *Tip fokalnog neurološkog ispada na prijemu u celoj seriji-grafički prikaz*



Znake povišenog intrakranijalnog pritiska na prijemu je imalo 16 (20,5%) pacijenata.

GRAFIKON BR 4. *Znaci povišenog intrakranijalnog pritiska na prijemu*



Zastupljenost meningioma po histološkom tipu i WHO gradusu u celoj ispitivanoj seriji izgledala je ovako (Tabela 3 i 4):

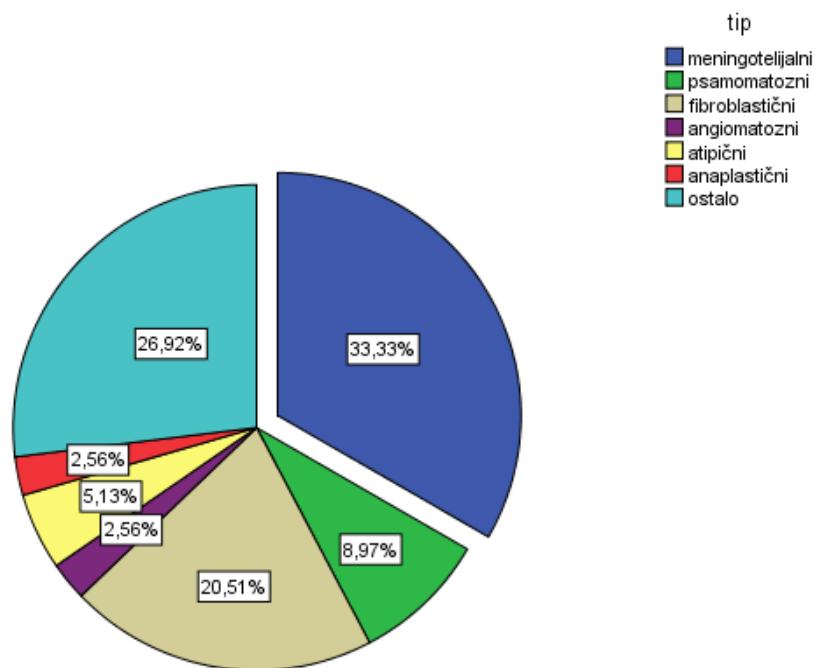
TABELA BR. 3 *Histološki tip meningioma*

<b>Histološki tip</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Meningotelijalni	26	33,3
Psamomatozni	7	9,0
Fibroblastični	16	20,5
Angiomatozni	2	2,6
Atipični	4	5,1
Anaplastični	2	2,6
Ostalo	21	26,9
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

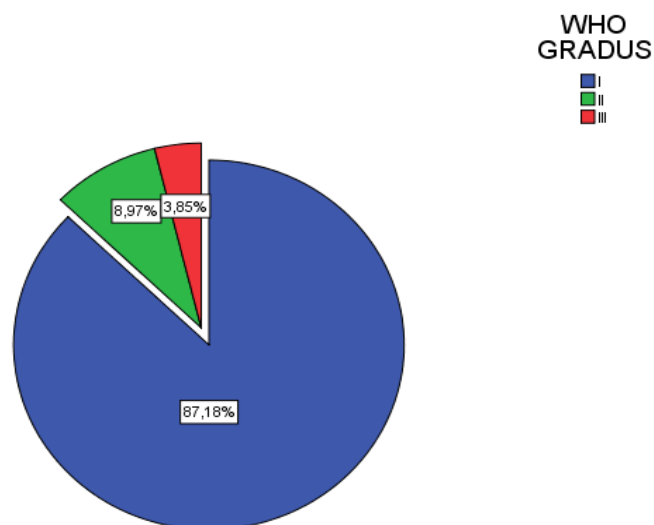
TABELA BR. 4 *WHO gradus meningioma*

<b>WHO gradus</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
I	68	87,2
II	7	9,0
III	3	3,8
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

GRAFIKON BR. 5 *Histološki tip meningioma- grafički prikaz*



GRAFIKON BR. 6 *WHO gradus meningioma- grafički prikaz*



Imunohistohemijska analiza VEGF, mikrovaskularne gustine (CD 34) i proliferativnog ćelijskog potencijala (Ki 67) u celoj ispitivanoj seriji, je pokazala sledeće (Tabela 5 i 6):

TABELA BR. 5 *Procentualno izražena imunoekspresija VEGF u celoj seriji*

<b>Imunoekspresija VEGF</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Do 25%	52	66,7
26-50%	9	11,5
51-75%	12	15,4
76-100%	5	6,4
<b>UKUPNO</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

TABELA BR. 6 *Mikrovaskularna gustina i proliferativni ćelijski potencijal u celoj seriji*

<b>Faktori angiogeneze</b>	<b>Svega</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Prosek</b>	<b>SD</b>
CD34 (broj vaskularnih polja sa imunopozitivnošću na anti CD34)	78	15	75	37,60	15,807
KI67 (broj ćelija koje pokazuju nuklearnu imunopozitivnost)	78	1	20	4,91	3,922

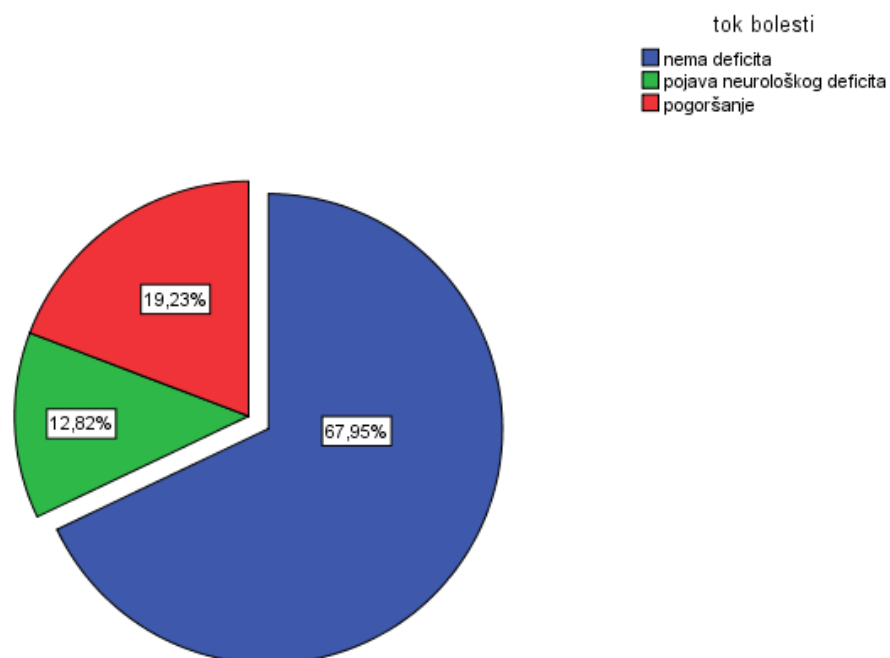


Procentualna zastupljenost postoperativnih neurohirurških komplikacija u celoj seriji izgledala je ovako:

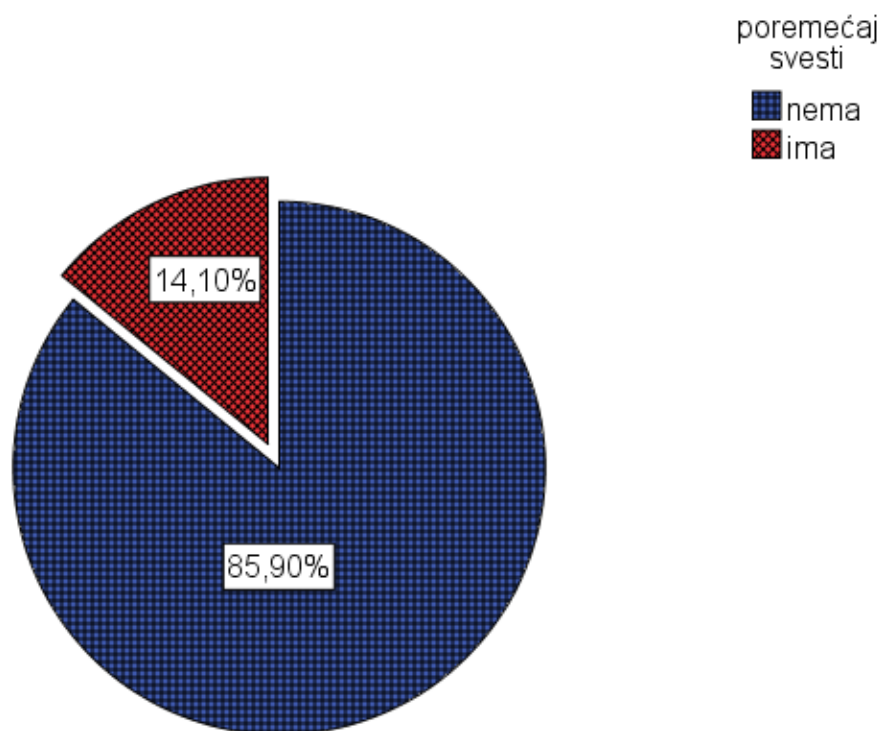
TABELA BR. 7 *Neurohirurške komplikacije u celoj seriji procentualno*

<b>POSTOPERATIVNE NEUROHIRURŠKE KOMPLIKACIJE</b>					
<b>TIP</b>	Neurološki deficit	Poremećaj svesti	Hematom	Edem	Ishemijska lezija
<b>Nema</b>	68,0	85,9	80,8	78,2	89,7
<b>Ima</b>	32,0	14,1	19,2	21,8	10,3
<b>UKUPNO</b>	<b>100%</b>				

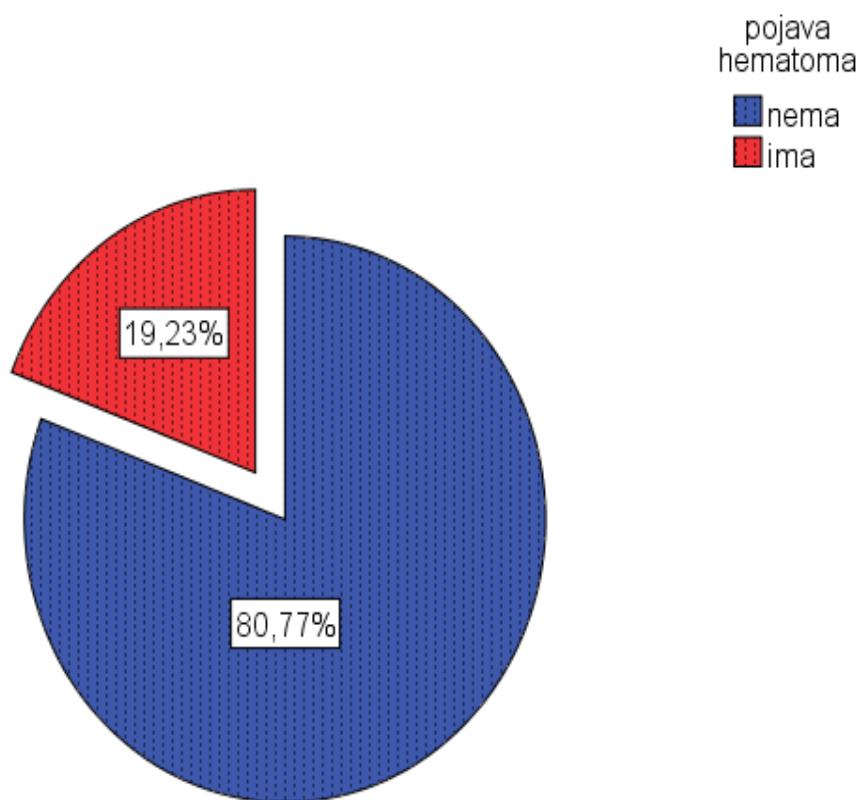
GRAFIKON BR. 7 *Klinički tok bolesti postoperativno*



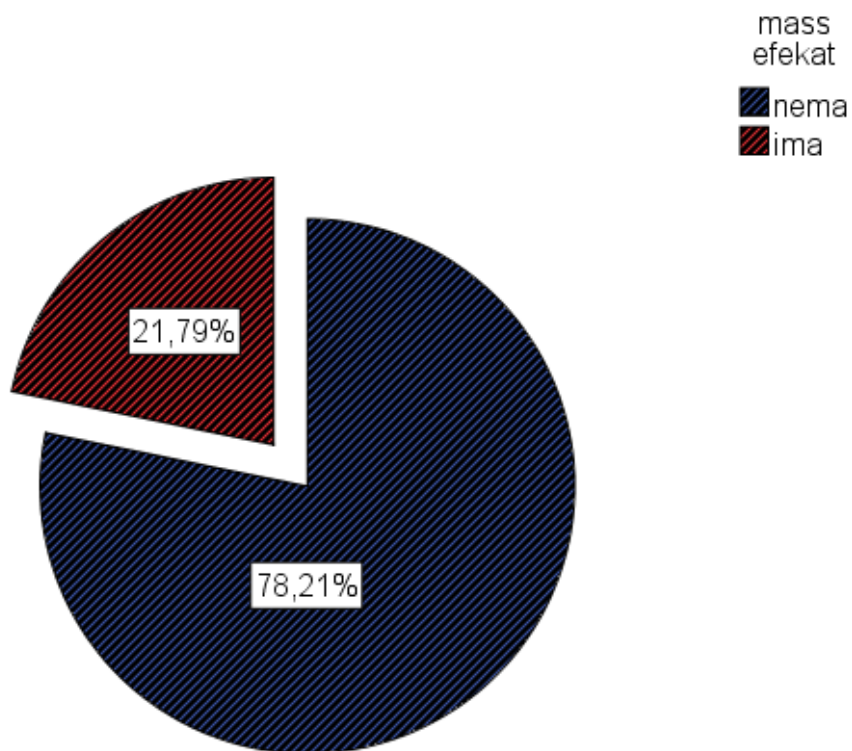
GRAFIKON BR. 8



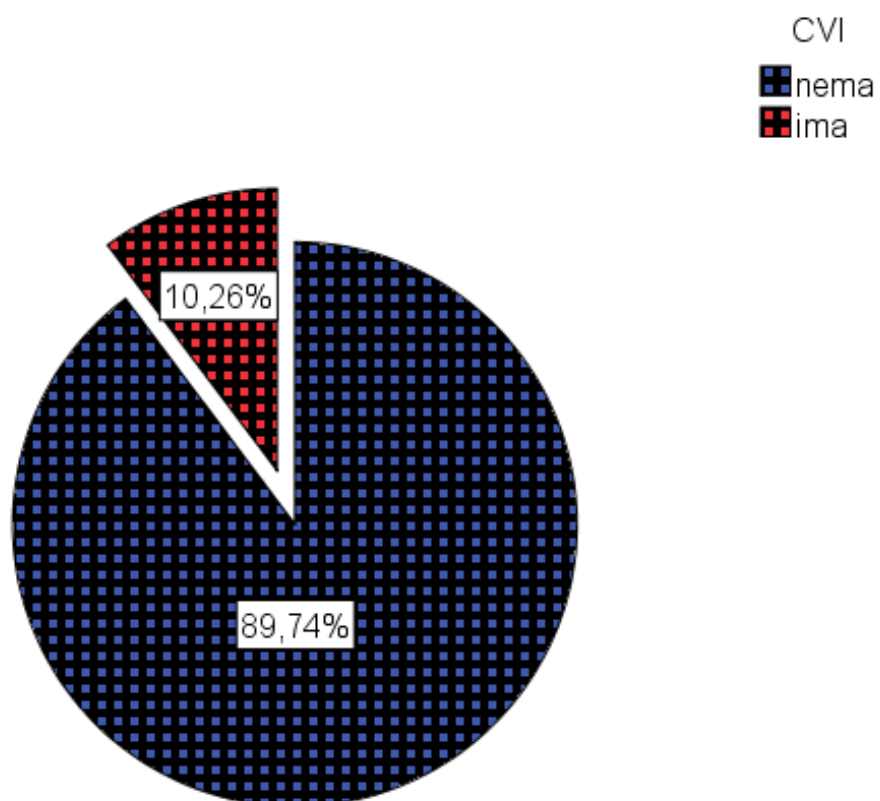
GRAFIKON BR. 9 *Pojava hematoma na kontrolnom CT postoperativno*



GRAFIKON BR. 10 *Pojava edema sa mass efektom na kontrolnom CT postop.*

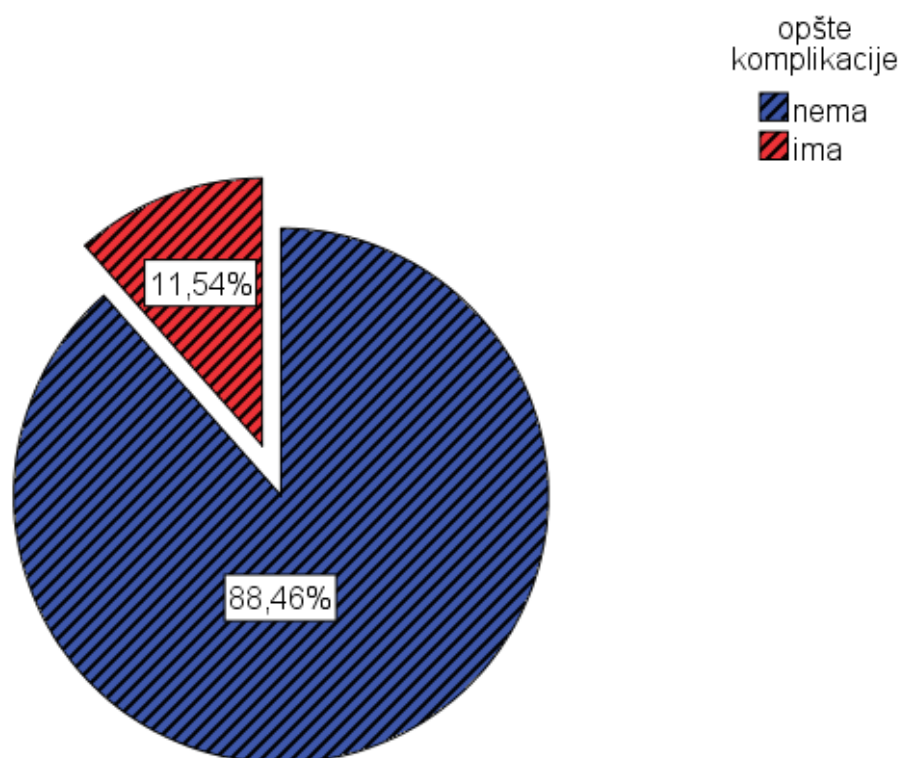


GRAFIKON BR. 11 *Pojava ishemijske lezije na kontrolnom CT postoperativno*



Opšte komplikacije postoperativno javile su se kod 9 (11,5%) pacijenata.

GRAFIKON BR. 12 *Pojava opštih komplikacija postoperativno*



Ishod lečenja na otpustu i posle godinu dana praćenja (Tabela 8,9,10 i 11):

TABELA BR. 8 *Ishod lečenja (GOS) na otpustu u celoj seriji*

<b>Glasgow Outcome Scale (GOS) na dan otpusta</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Dobar oporavak	20	25,6
Sposoban - lakši deficit	34	43,6
Potrebna tuđa nega i pomoć - teži deficit	19	24,4
Trajno vegetativno stanje	0	0
Letalni ishod	5	6,4
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

TABELA BR. 9 *Ishod lečenja (ECOG scale) na otpustu u celoj seriji*

<b>ECOG Performanse Scale na dan otpusta</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Bez znakova bolesti	11	14,1
Sposoban za lakši posao – manje oštećenje	18	23,1
Sposoban za samostalnu brigu o sebi ali ne i za rad	27	34,6
Delimično sposoban za brigu o sebi (više od 50% vremena vezan za postelju)	12	15,4
Potpuno vezan za postelju – teško oštećenje	5	6,4
Letalan ishod	5	6,4
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

TABELA BR. 10 *Ishod lečenja (GOS) posle godinu dana praćenja*

<b>GOS posle godinu dana</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Dobar oporavak	34	43,6
Sposoban - lakši deficit	32	41,0
Potrebna tuđa nega i pomoć - teži deficit	7	9,0
Trajno vegetativno stanje	0	0,0
Letalni ishod	5	6,4
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

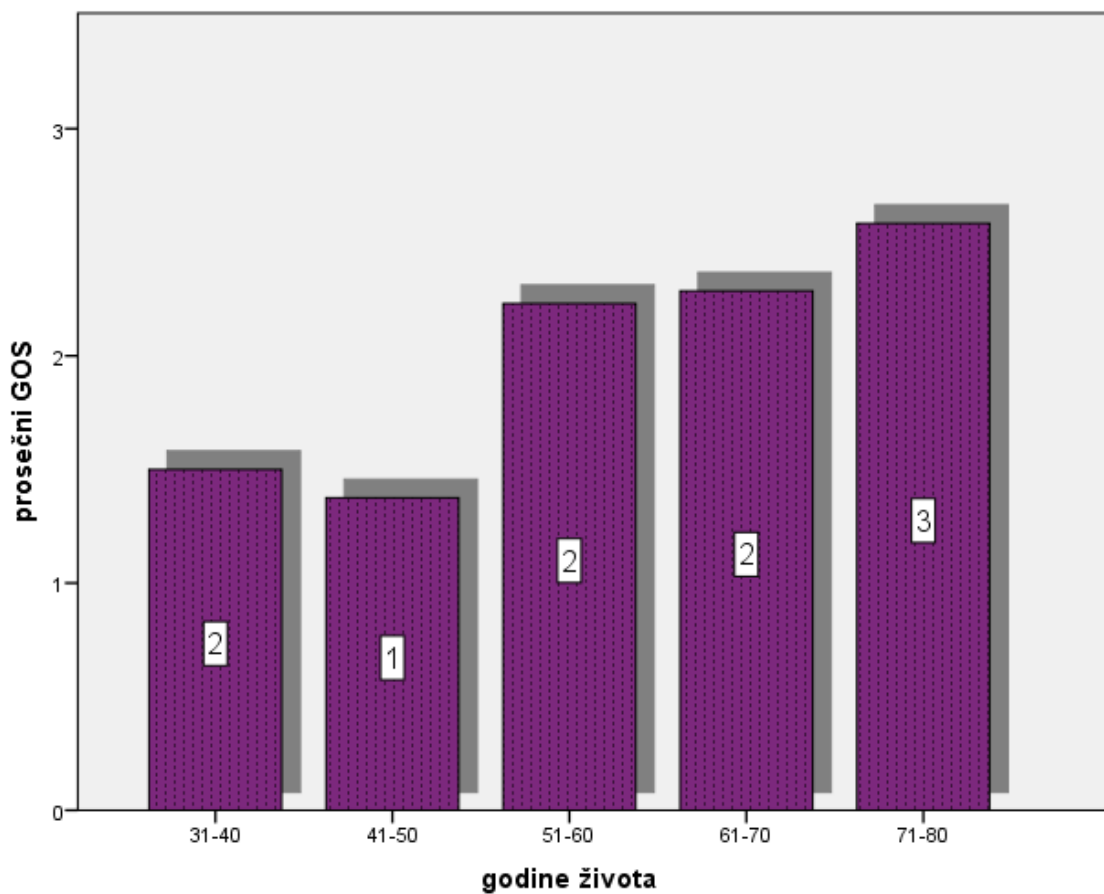
TABELA BR. 11 *Ishod lečenja (ECOG scale) posle godinu dana praćenja*

<b>ECOG posle godinu dana</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Bez znakova bolesti	27	34,6
Sposoban za lakši posao – manje oštećenje	13	16,7
Sposoban za samostalnu brigu o sebi ali ne i za rad	28	35,9
Delimično sposoban za brigu o sebi (više od 50% vremena vezan za postelju)	5	6,4
Potpuno vezan za postelju – teško oštećenje	0	0,0
Letalan ishod	5	6,4
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100,0</b>

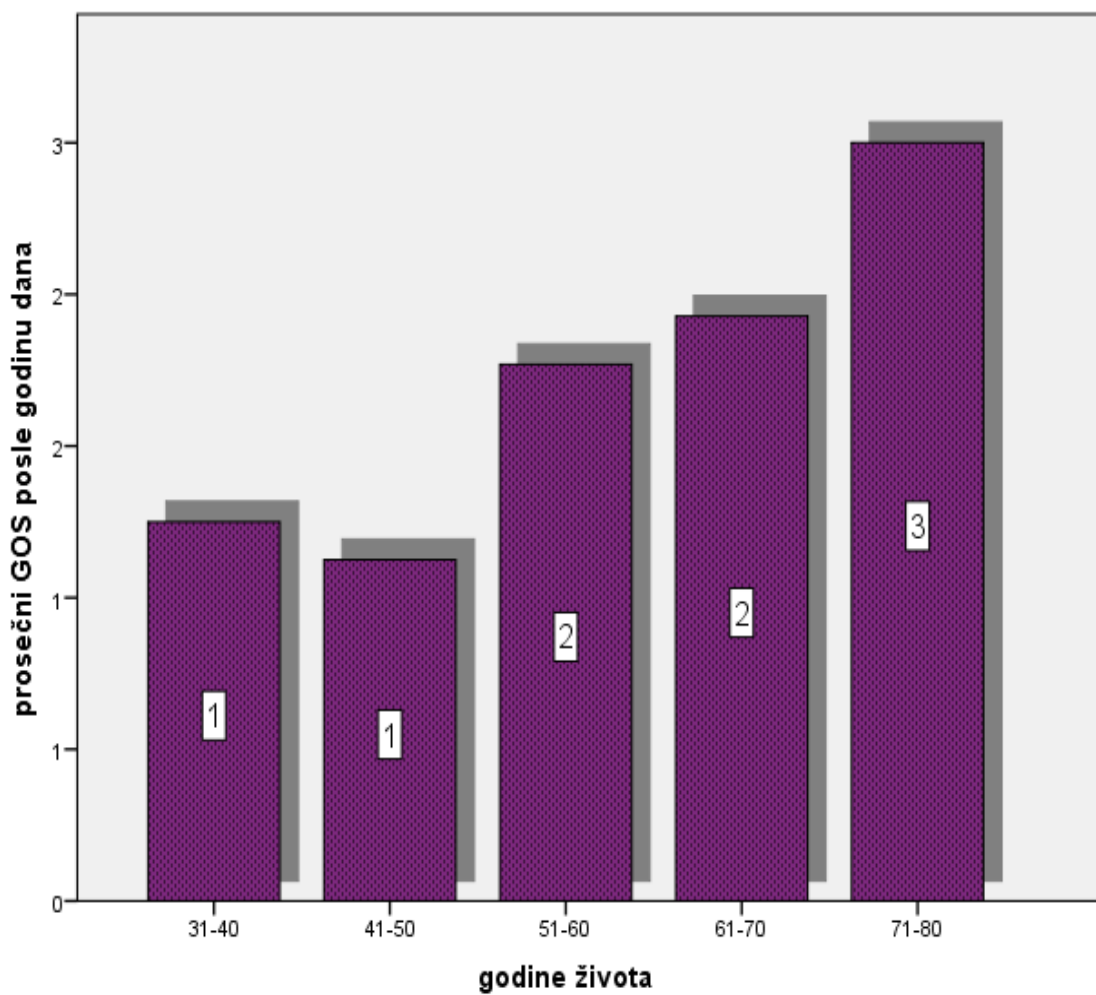


Ishod lečenja (GOS, ECOG scale) prilikom otpusta i posle godinu dana praćenja u odnosu na životnu dob pacijenata izgledao je ovako:

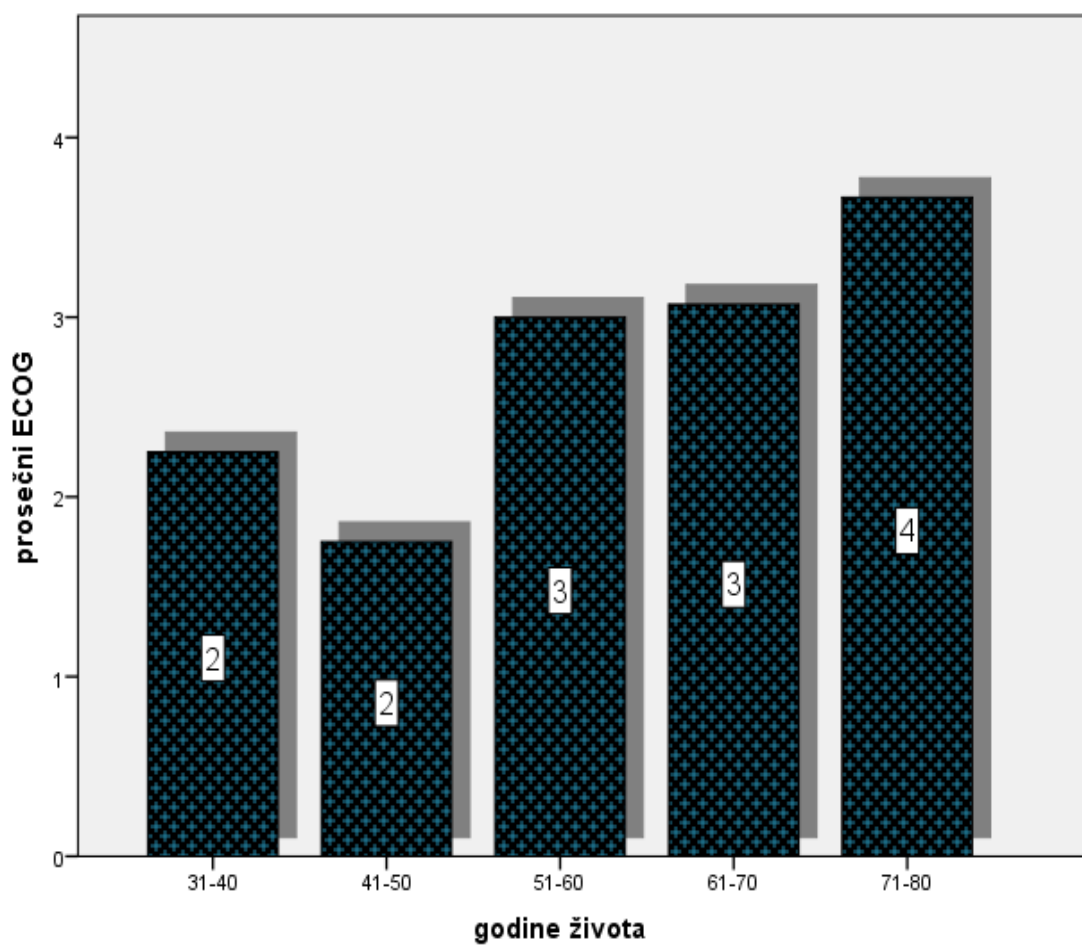
GRAFIKON BR. 13 *Ishod lečenja (GOS) na otpustu u odnosu na starosnu dob u celoj seriji*



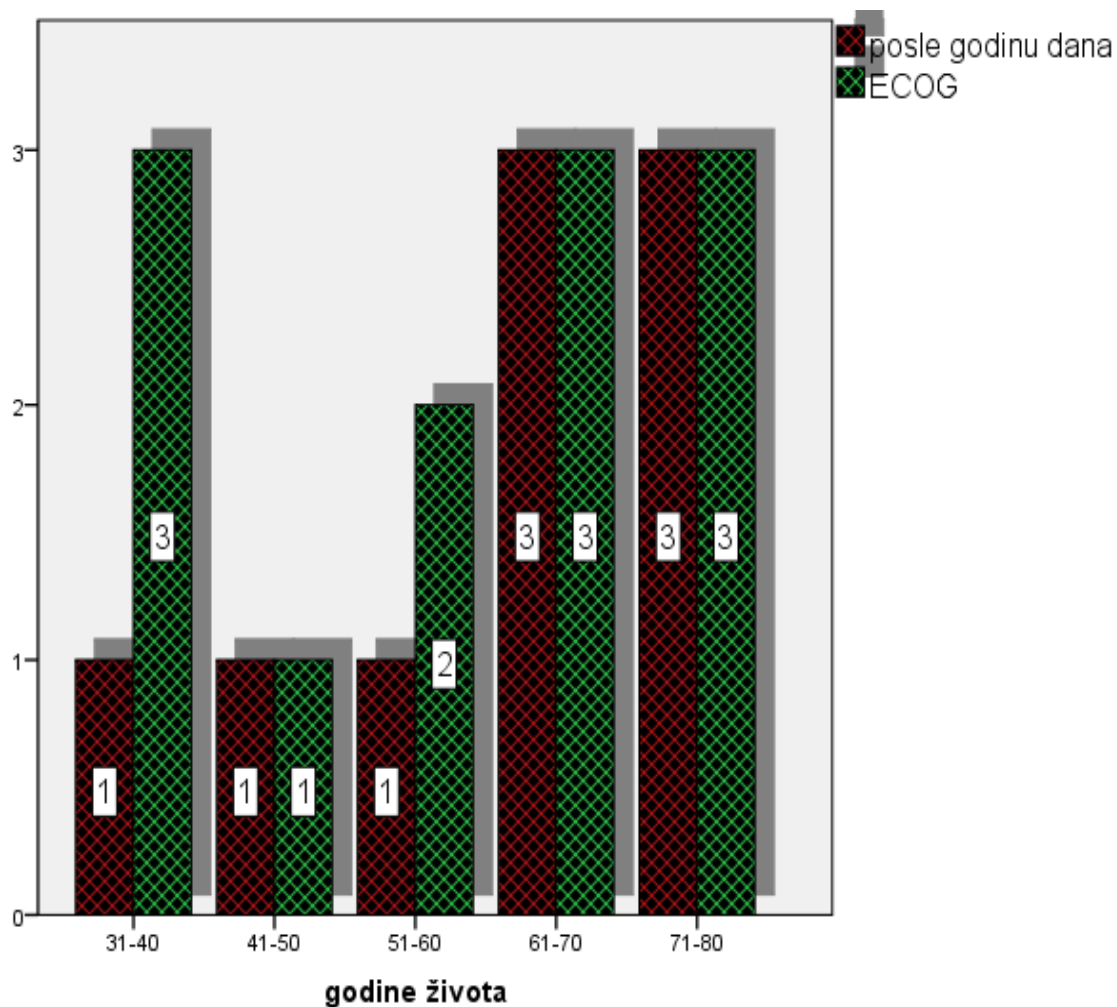
GRAFIKON BR. 14 *Ishod lečenja (GOS) u odnosu na starosnu dob posle godinu dana praćenja u celoj seriji*



GRAFIKON BR. 15 *Ishod lečenja (ECOG scale) na otpustu u odnosu na starosnu dob u celoj seriji*



GRAFIKON BR. 16 *Ishod lečenja (ECOG scale) u odnosu na starosnu dob  
posle godinu dana praćenja u celoj seriji*



Pacijenti su dalje podeljeni u dve grupe koje su međusobno poredene :

- Bez peritumorskog edema- kontrolna grupa, 25 (32,1%) pacijenata
- Sa peritumorskim edemom- ispitivana grupa, 53 (67,9%) pacijenata

## GRUPA PACIJENATA BEZ PERITUMORSKOG EDEMA

Od ukupno 25 pacijenata, 4 (16,0%) je bilo muškog, a 21 (84,0%) ženskog pola. Pacijenti su bili starosne dobi od 37 do 78 god., tako da je prosečna starosna dob iznosila 59,12. Prosečna dužina hospitalizacije je iznosila 13 dana, a prosečan broj dana provedenih u jedinici intenzivne nege 4.

TABELA BR. 12 *Starosna dob, karakteristike tumora i klinički tok u grupi pacijenata bez PTE*

<b>Opšti podaci kontrolna grupa</b>	<b>Svega</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Prosek</b>	<b>SD</b>
Godine života	25	37	78	59,12	10,329
Trajanje simptoma (u mes.)	25	1	23	6,00	6,583
Veličina meningeoma (u mm)	25	12	95	35,16	18,085
Dužina hospitalizacije (dani)	25	6	27	12,96	4,945
Intenzivna nega (dani)	25	1	27	3,68	5,047

Neurološke ispade na prijemu je imalo 22 (88%) pacijenta, a bez neuroloških ispada je bilo njih 3 (12,0%) i to:

TABELA BR. 13 *Tip neurološkog ispada na prijemu u grupi bez PTE*

<b>Tip fokalnog ispada</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Nema	3	12,0
epi napad	14	56,0
piramidni deficit	5	20,0
poremećaj vida	2	8,0
Ostalo	1	4,0
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Znake povišenog intrakranijalnog pritiska na prijemu je imalo 3 (12,0%) pacijenta.

Zastupljenost meningioma po histološkom tipu i WHO gradusu izgledala je ovako (Tabela 14 i 15):

TABELA BR. 14 *Histološki tip meningioma u grupi pacijenata bez PTE*

<b>Histološki tip</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Meningotelijalni	11	44,4
Psamomatozni	4	16,0
Fibroblastični	5	20,0
Atipični	1	4,0
Ostalo	4	16,0
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

TABELA BR. 15 WHO gradus meningioma u grupi bez PTE

WHO gradus	Učestalost	%
I	24	96,0
II	1	4,0
TOTAL	25	100,0

Imunohistohemijska analiza VEGF, mikrovaskularne gustine (CD 34) i proliferativnog ćelijskog potencijala (Ki 67) je pokazala sledeće (Tabela 16 i 17):

TABELA BR. 16 Procentualno izražena imunoekspresija VEGF

Imunoekspresija VEGF	Učestalost	%
Do 25%	24	96,0
26-50%	1	4,0
UKUPNO	25	100,0

GRAFIKON BR. 17 Imunoekspresija VEGF u grupi bez PTE- grafički prikaz

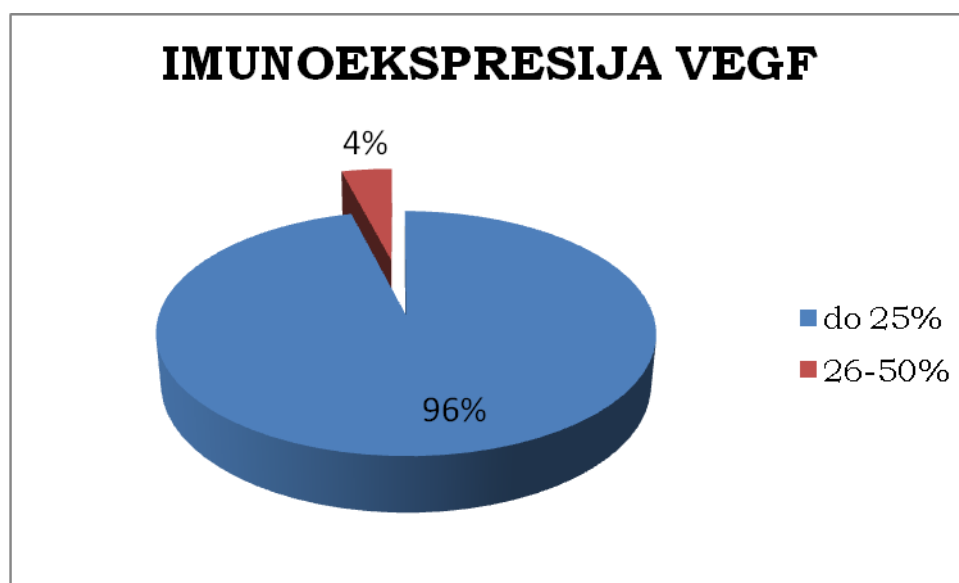


TABELA BR. 17 Mikrovaskularna gustina (CD 34) i proliferativni ćelijski potencijal (Ki67) u grupi pacijenata bez PTE

<b>Faktori angiogeneze</b>	<b>Svega</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Prosek</b>	<b>SD</b>
CD34 (broj vaskularnih polja sa imunopozitivnošću na anti CD34)	25	17	48	29,68	11,007
KI67 (broj ćelija koje pokazuju nuklearnu imunopozitivnost)	25	6	27	3,56	2,181

Procentualna zastupljenost postoperativnih neurohirurških komplikacija izgledala je ovako:

TABELA BR. 18 Neurohirurške komplikacije u grupi bez PTE procentualno

<b>NEUROHIRURŠKE KOMPLIKACIJE</b>					
<b>TIP</b>	<b>Neurološki deficit</b>	<b>Poremećaj svesti</b>	<b>Hematom</b>	<b>Edem</b>	<b>Ishemijska lezija</b>
<b>Nema</b>	76,0	96,0	92,0	96,0	92,0
<b>Ima</b>	24,0	4,0	8,0	4,0	8,0
<b>Ukupno</b>	<b>100%</b>				

Opšte postoperativne komplikacije javile su se kod 4 (16,0%) pacijenata.



Ishod lečenja prilikom otpusta i posle godinu dana praćenja je bio sledeći (Tabela 19 i 20):

TABELA BR. 19 *Ishod lečenja (GOS) na otpustu u grupi pacijenata bez PTE*

<b>Glasgow Outcome Scale (GOS) na dan otpusta</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Dobar oporavak	11	44,0
Sposoban - lakši deficit	10	40,0
Potrebna pomoć - teži deficit	2	8,0
Trajno vegetativno stanje	0	0,0
Letalni ishod	2	8,0
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

TABELA BR. 20 *Ishod lečenja (GOS) posle godinu dana praćenja*

<b>GOS posle godinu dana</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Dobar oporavak	17	68,0
Sposoban - lakši deficit	4	16,0
Potrebna tuđa nega i pomoć - teži deficit	2	8,0
Trajno vegetativno stanje	0	0,0
Letalni ishod	2	8,0
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

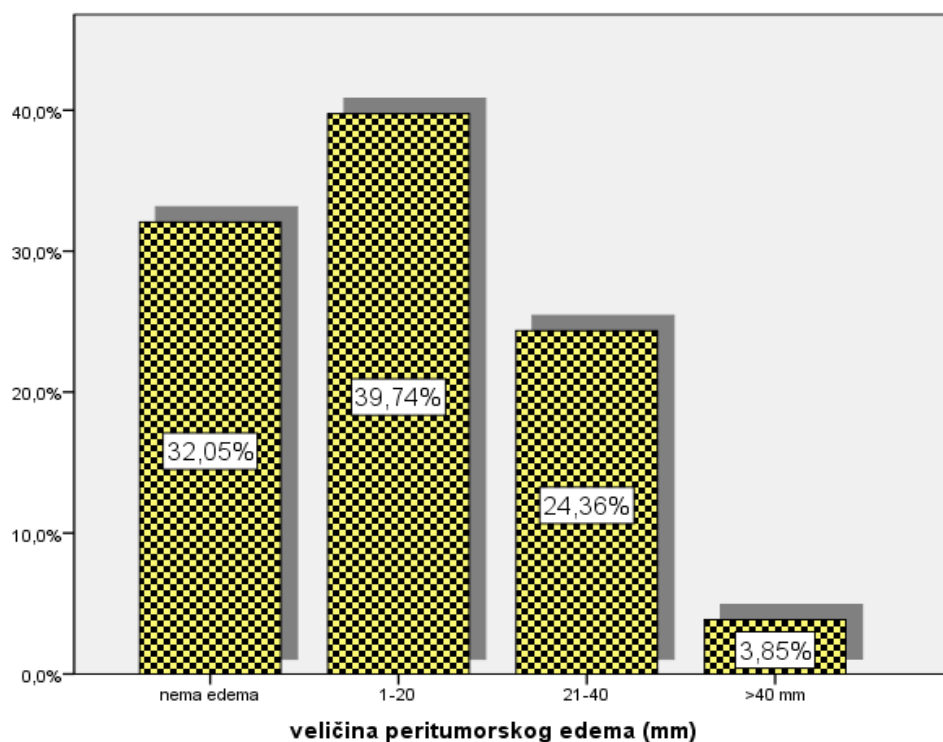
## GRUPA PACIJENATA SA PERITUMORSKIM EDEMOM

Od ukupno 53 pacijenta, 13 (24,5%) je bilo muškog, a 40 (75,5%) ženskog pola. Pacijenti su bili starosne dobi od 39 do 80 god., tako da je prosečna starosna dob iznosila 61,53. Prosečna dužina hospitalizacije je iznosila 14 dana, a prosečan broj dana provedenih u jedinici intenzivne nege 7.

TABELA BR. 21 *Starosna dob, karakteristike tumora i klinički tok u grupi pacijenata sa PTE*

<b>Opšti podaci ispitivana grupa</b>	<b>Svega</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Prosek</b>	<b>SD</b>
Godine života	53	39	80	61,53	9,895
Trajanje simptoma (u mes.)	53	1	60	8,19	12,824
Veličina meningeoma (u mm)	53	26	52	20,19	11,683
Dužina hospitalizacije (dani)	53	2	33	14,45	5,902
Intenzivna nega (dani)	53	2	28	6,85	6,249

GRAFIKON BR. 18 *Procentualna zastupljenost stepena PTE u ispitivanoj grupi*



Neurološke ispade na prijemu je imalo 47 (88,7%) pacijenta, a bez neuroloških ispada je bilo njih 6 (11,3%) i to:

TABELA BR. 22 *Tip neurološkog ispada na prijemu u grupi sa PTE*

Tip fokalnog ispada	Učestalost	%
Nema	6	11,3
epi napad	8	15,1
piramidni deficit	21	39,6
Disfazija	4	7,5
psihoorganski sindrom	10	18,9
Ostalo	4	7,5
TOTAL	53	100,0

Znake povišenog intrakranijalnog pritiska na prijemu je imalo 13 (24,5%) pacijenata.

Zastupljenost meningioma po histološkom tipu i WHO gradusu (Tabela 23 i 24):

TABELA BR. 23 *Histološki tip meningioma u grupi pacijenata sa PTE*

<b>Histološki tip</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Meningotelijalni	15	28,3
Psamomatozni	3	5,7
Fibroblastični	11	20,8
Angiomatozni	2	3,8
Atipični	3	5,7
Anaplastični	2	3,8
Ostalo	17	32,1
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>100,0</b>

TABELA BR. 24 *WHO gradus meningioma u grupi sa PTE*

<b>WHO gradus</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
I	44	83,0
II	6	11,3
III	3	5,7
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>100,0</b>

Imunohistohemijska analiza VEGF, mikrovaskularne gustine (CD 34) i proliferativnog ćelijskog potencijala (Ki 67) je pokazala sledeće (Tabela 25 i 26):

TABELA BR. 25 Procentualno izražena imunoekspresija VEGF

Imunoekspresija VEGF	Učestalost	%
Do 25%	28	52,8
26-50%	8	15,1
51-75%	12	22,6
76-100%	5	9,4
UKUPNO	53	100,0

GRAFIKON BR. 19 Imunoekspresija VEGF u grupi sa PTE- grafički prikaz

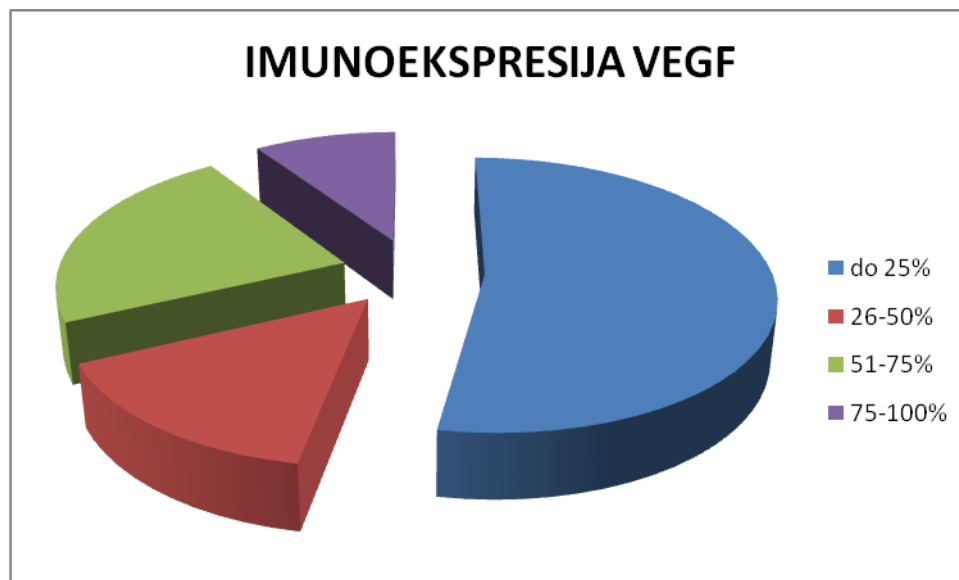


TABELA BR. 26 Mikrovaskularna gustina (CD 34) i proliferativni ćelijski potencijal (Ki67) u grupi pacijenata sa PTE

<b>Faktori angiogeneze</b>	<b>Svega</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Prosek</b>	<b>SD</b>
CD34 (broj vaskularnih polja na anti CD 34)	53	15	75	41,34	16,421
KI67 (broj ćelija koje pokazuju nuklearnu imunopozitivnost)	53	1	20	5,55	4,392

Procentualna zastupljenost postoperativnih neurohirurških komplikacija u ispitivanoj grupi izgledala je ovako:

TABELA BR. 27 Neurohirurške komplikacije u grupi sa PTE procentualno

<b>POSTOPERATIVNE NEUROHIRURŠKE KOMPLIKACIJE</b>					
<b>TIP</b>	<b>Neurološki deficit</b>	<b>Poremećaj svesti</b>	<b>Hematom</b>	<b>Edem</b>	<b>CVI</b>
<b>Nema</b>	64,2	81,1	75,5	69,8	88,7
<b>Ima</b>	35,8	18,9	24,5	30,2	11,3
<b>Ukupno</b>	<b>100%</b>				

Opšte postoperativne komplikacije javile su se kod 5 (9,4%) pacijenata.

Ishod lečenja prilikom otpusta i posle godinu dana praćenja (Tabela 28 i 29):

TABELA BR. 28 *Ishod lečenja (ECOG scale) na otpustu u ispitivanoj grupi*

<b>ECOG performance stat. na dan otpusta</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Bez znakova bolesti	3	5,7
Sposoban za lakši posao – manje oštećenje	11	20,8
Sposoban za samostalnu brigu o sebi ali ne i za rad	21	39,6
Delimično sposoban za brigu o sebi (više od 50% vremena vezan za postelju)	10	18,9
Potpuno vezan za postelju – teško oštećenje	5	9,4
Letalan ishod	3	5,7
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>100,0</b>

TABELA BR. 29 *Ishod lečenja (ECOG scale) posle godinu dana praćenja*

<b>ECOG posle godinu dana</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>
Bez znakova bolesti	11	20,8
Sposoban za lakši posao – manje oštećenje	12	22,6
Sposoban za samostalnu brigu o sebi	23	43,4
Delimično sposoban za brigu o sebi	4	7,5
Letalan ishod	3	5,7
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>100,0</b>

**POREĐENJEM ISPITIVANE I KONTROLNE GRUPE DOBIJENI SU SLEDEĆI REZULTATI:**

TABELA BR. 30: *Prosečna starosna dob i trajanje simptomatologije u grupi bez i sa PTE*

<b>PERITUMORSKI EDEM</b>	<b>Godine života</b>	<b>Trajanje simptoma (meseći)</b>
<b>NEMA</b>	59,12±10,329	6,00±6,586
<b>IMA</b>	61,53±9,895	8,19±12,824
<b>T</b>	-0,989	-0,803
<b>P</b>	>0,005	>0,005

Poređenjem prosečne starosne dobi između grupe sa i bez peritumorskog edema, nije dobijena statistički značajna razlika.

Statistički značajne razlike nije bilo ni u srednjoj dužini trajanja simptoma, niti po polu.



TABELA BR 31 Neurološki nalaz na prijemu u grupi bez i sa PTE

Neurološki nalaz na prijemu	Peritumorski edem	Peritumorski edem
	NEMA	IMA
Bez deficit	3	6
Epi napad	<b>14</b>	8
Piramidni deficit	5	<b>21</b>
Disfazija	0	4
Poremećaj vida	2	0
Psihoorganski sindrom	0	<b>10</b>
Ostalo	1	4

Poređenjem učestalosti fokalnih neuroloških ispada dobijena je statistički visoko značajna razlika ( $\chi^2=23,224$ ,  $p<0,001$ ): u grupi bez peritumorskog edema bolest je najčešće počela epi napadom, a u grupi sa edemom razvio se najčešće piramidni deficit ili psihoorganski sindrom.

TABELA BR. 32 Znaci povišenog ICP na prijemu u grupi bez i sa PTE

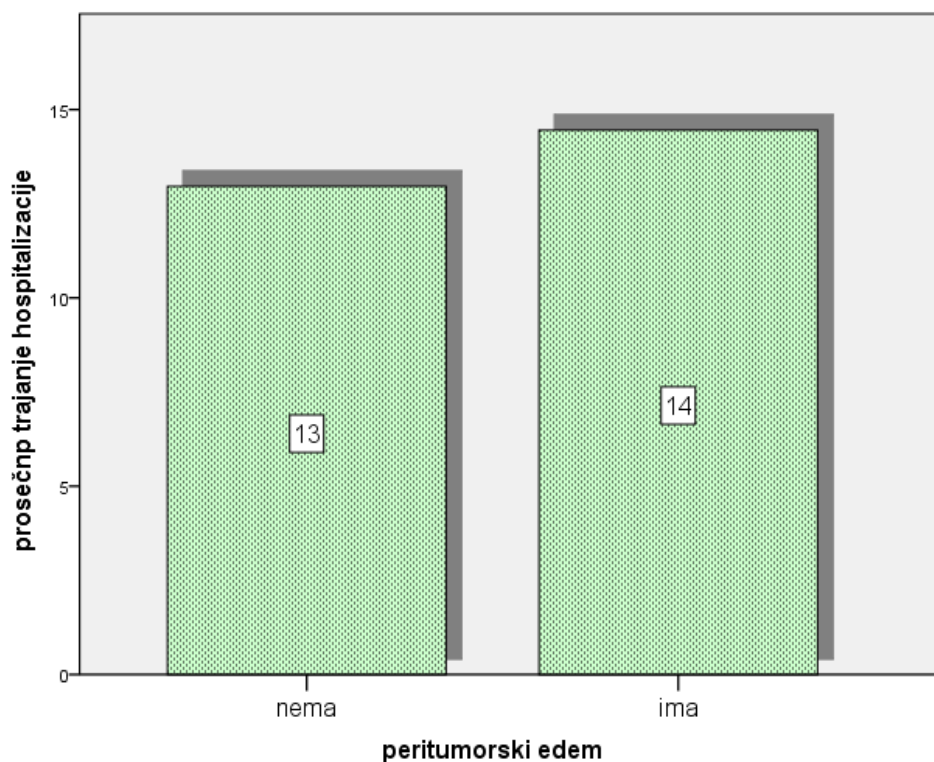
PERITUMORSKI EDEM	ZNACI POVIŠENOG INTRAKRANIJALNOG PRITISKA NA PRIJEMU	
	ODSUTNI	PRISUTNI
NEMA	22	3
IMA	40	13
P	>0,005	

TABELA BR. 33 *Dužina hospitalizacije i broj dana provedenih u jedinici intenzivne nege u grupi bez i sa PTE*

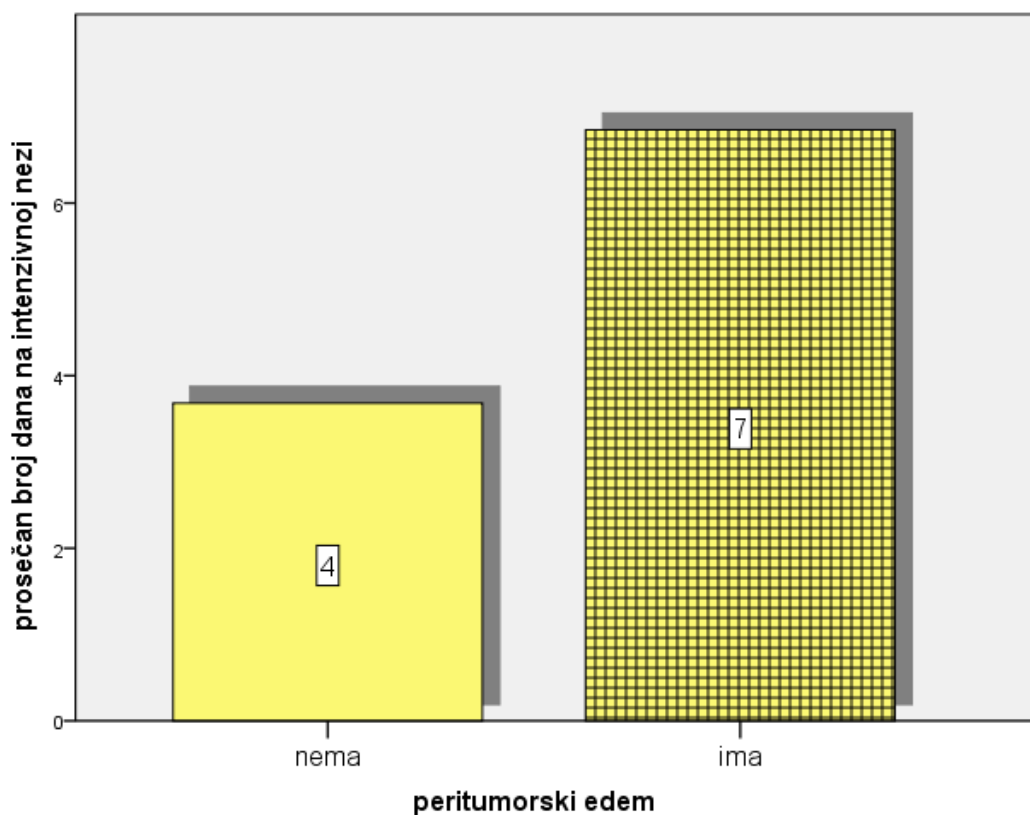
PERITUMORSKI EDEM	Trajanje hospitalizacije	Broj dana u intenzivnoj nezi
NEMA	12,96±4,945	3,68±5,047
IMA	14,45±5,902	6,85±6,249
T	-1,095	<b>-6,018</b>
P	>0,005	<b>&lt;0,003</b>

Poređenjem prosečnog broja dana hospitalizacije, između grupe sa i bez peritumorskog edema, nije dobijena statistički značajna razlika ali je razlika u broju dana provedenih u intenzivnoj nezi bila statistički značajna.

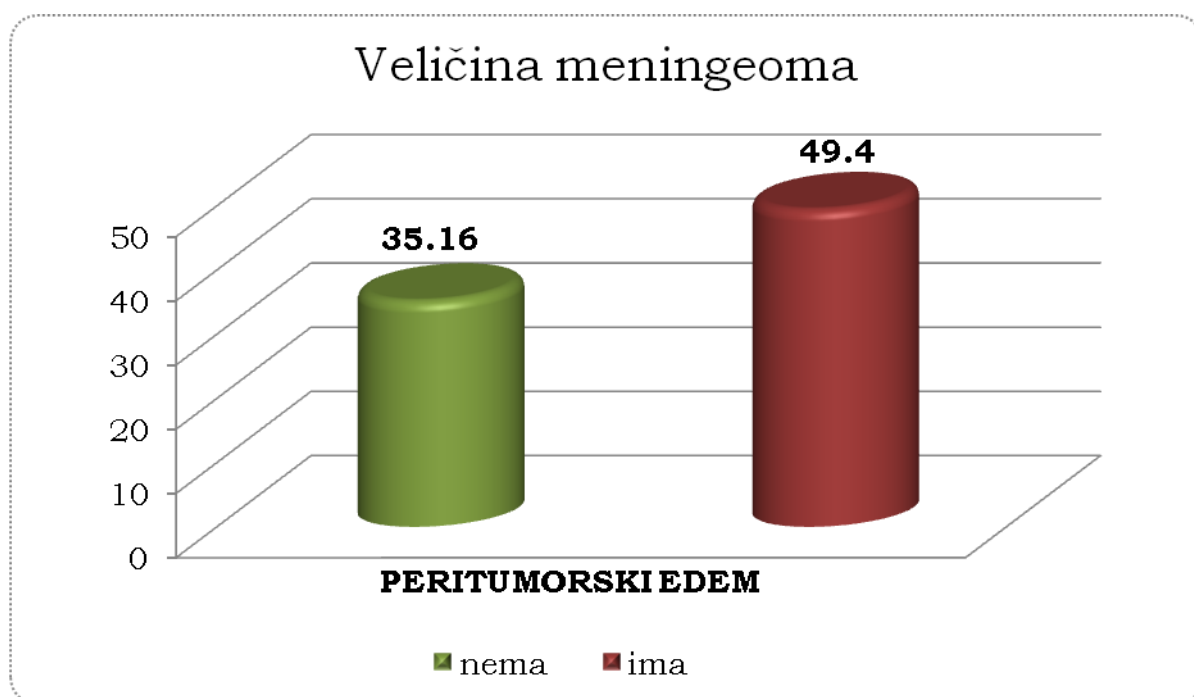
GRAFIKON BR 20. *Dužina hospitalizacije u grupi bez i sa PTE- grafički prikaz*



GRAFIKON BR. 21 *Broj dana provedenih u jedinici intenzivne nege u grupi bez i sa PTE- grafički prikaz*



GRAFIKON BR. 22 *Veličina meningioma u grupi bez i sa PTE*



Poređenjem veličine meningeoma između grupa dobijena je statistički visoko značajna razlika:  $t=-4,006$ ,  $p<0,001$ .

TABELA BR. 34 *Histološki tip meningioma u grupi bez i sa PTE*

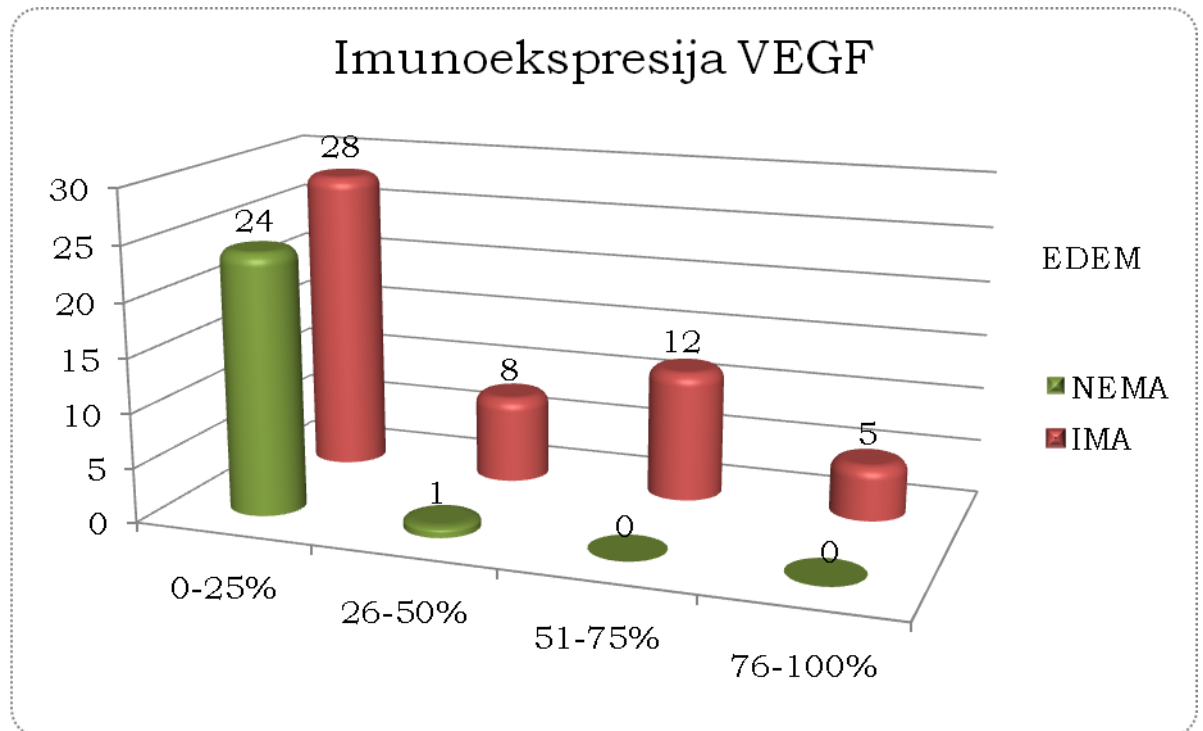
<b>Histološki tip Meningeoma</b>	<b>Peritumorski edem</b>	
	<b>nema</b>	<b>Ima</b>
<b>Meningotelijalni</b>	11	15
<b>Psamomatozni</b>	4	3
<b>Fibroblastični</b>	5	11
<b>Angiomatozni</b>	0	2
<b>Atipični</b>	1	3
<b>Anaplastični</b>	0	2
<b>Ostalo</b>	4	17

TABELA BR. 35 *WHO gradus meningioma u grupi bez i sa PTE*

<b>WHO gradus meningeoma</b>	<b>Peritumorski edem</b>	
	<b>nema</b>	<b>ima</b>
<b>I</b>	24	44
<b>II</b>	1	6
<b>III</b>	0	3

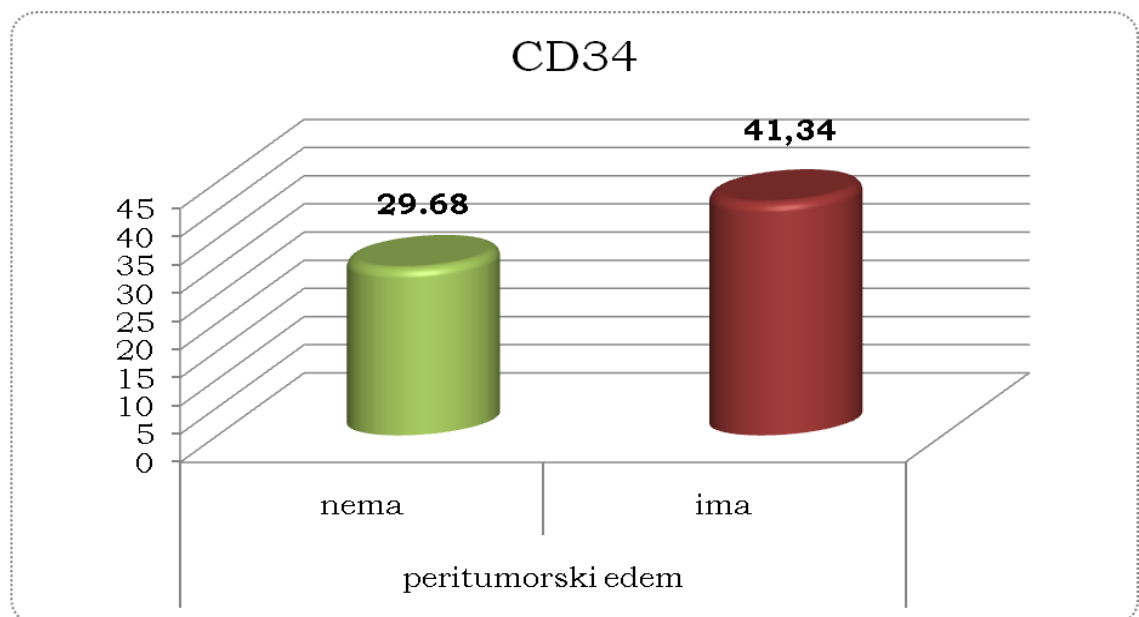
Poređenjem histoloških tipova meningioma kao i WHO gradusa nije dobijena značajna razlika.

GRAFIKON BR. 23 *Imunoekspresija VEGF u grupi bez i sa PTE*



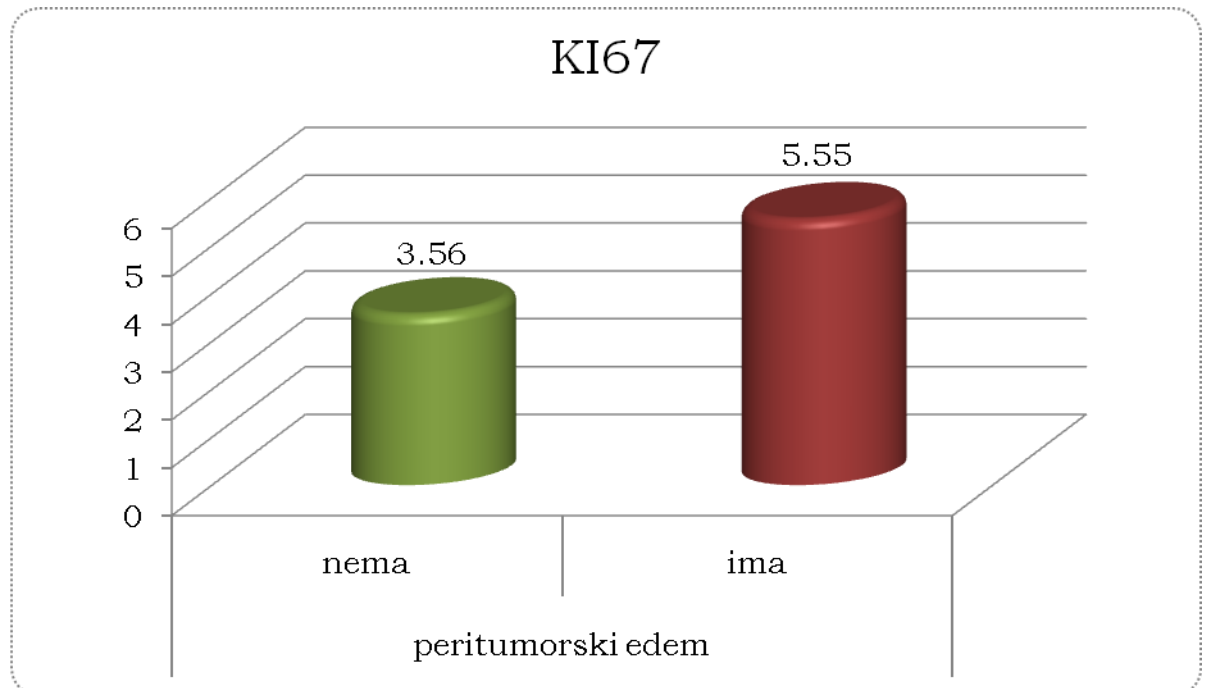
24 pacijenta u grupi bez peritumorskog edema imalo je nisku imunoekspresiju VEGF do 25%, a samo jedan od 25-50%. U grupi sa peritumorskim edemom, 17 pacijenata je imalo ekspresiju od 50-100% i poređenjem ovih rezultata dobijena je **statistički visoko značajna razlika** ( $\chi^2=14,580$ ,  $p<0,001$ ).

GRAFIKON BR. 24 *Mikrovaskularna gustina (CD 34) u grupi bez i sa PTE*



Broj vaskularnih polja koja pokazuju imunoekspresiju na anti CD 34 bio je visoko statistički značajno veći u grupi sa peritumorskim edemom ( $t=-3,220$ ,  $p<0,001$ ).

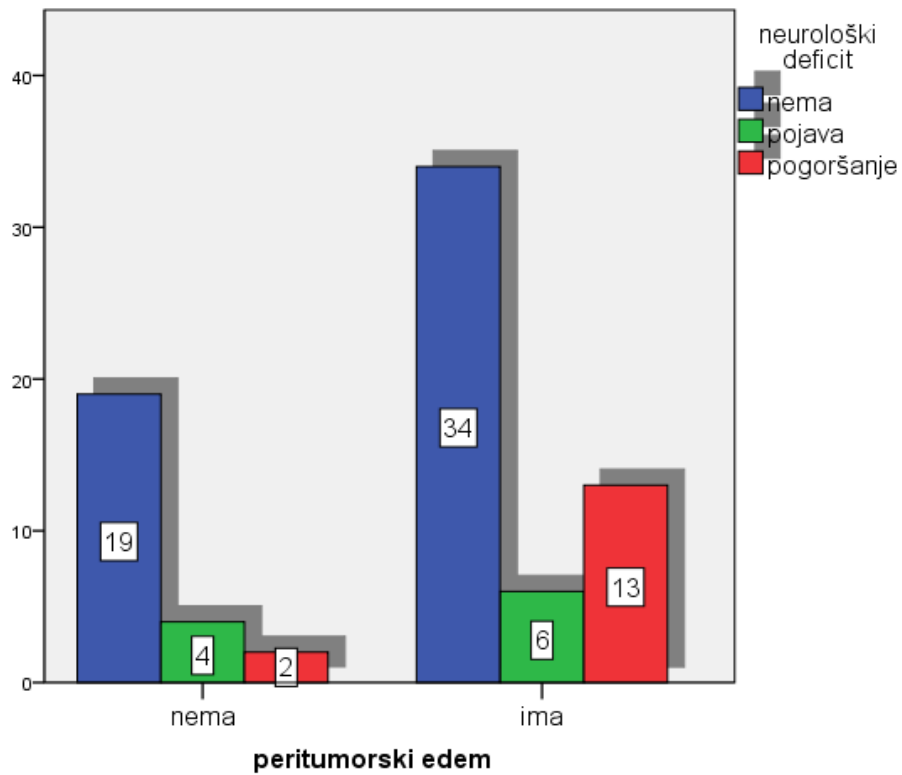
GRAFIKON BR. 25 Proliferativni ćelijski potencijal (Ki67) u grupi bez i sa PTE



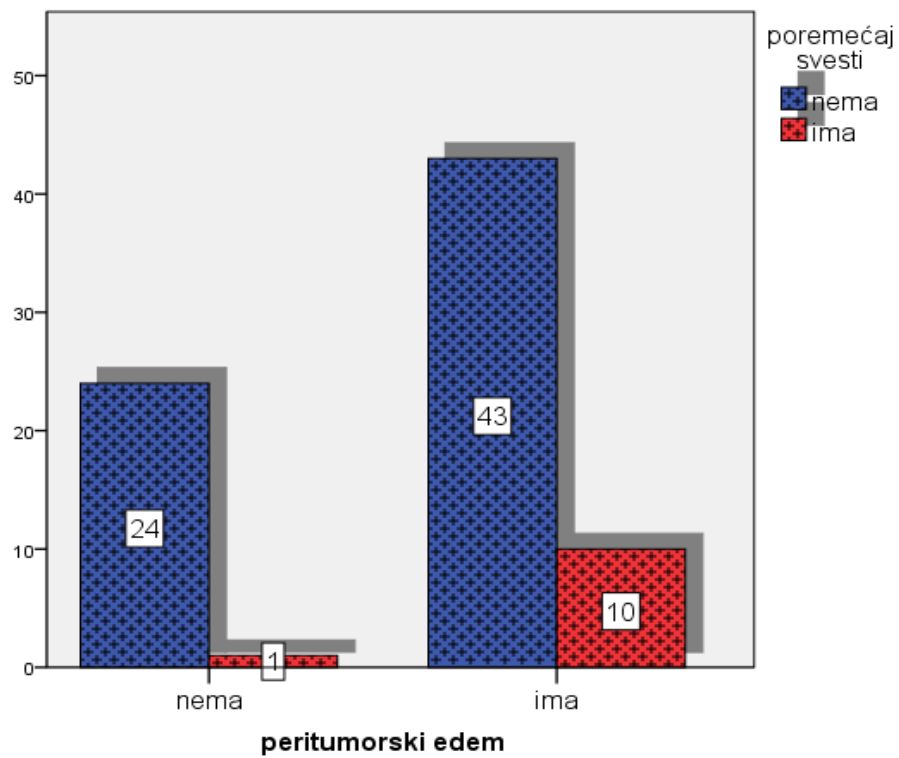
Poređenjem broja ćelija pozitivnih na Ki67 dobijena je statistički značajna razlika:  $t=-2,136$ ,  $p<0,005$ .

Grupe se nisu značajno razlikovale u učestalosti pojave neurohirurških komplikacija (pojava ili pogoršanje neurološkog deficita, poremećaj stanja svesti, pojava značajnog hematoma na kontrolnom CT-u, razvoj ishemijske lezije na kontrolnom CT-u; Grafikon br. 26, 27, i 28).

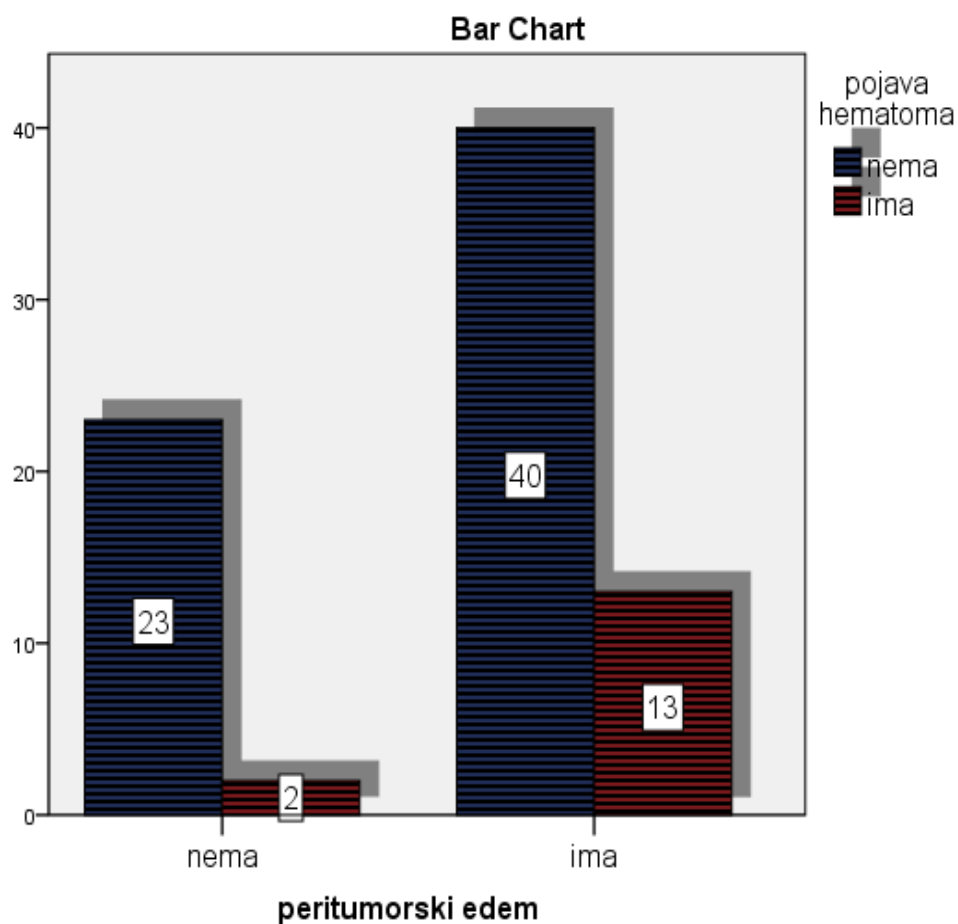
GRAFIKON BR. 26 *Pojava ili pogoršanje neurološkog deficita u grupi bez i sa PTE*



GRAFIKON BR. 27 *Poremećaj stanja svesti u grupi bez i sa PTE*



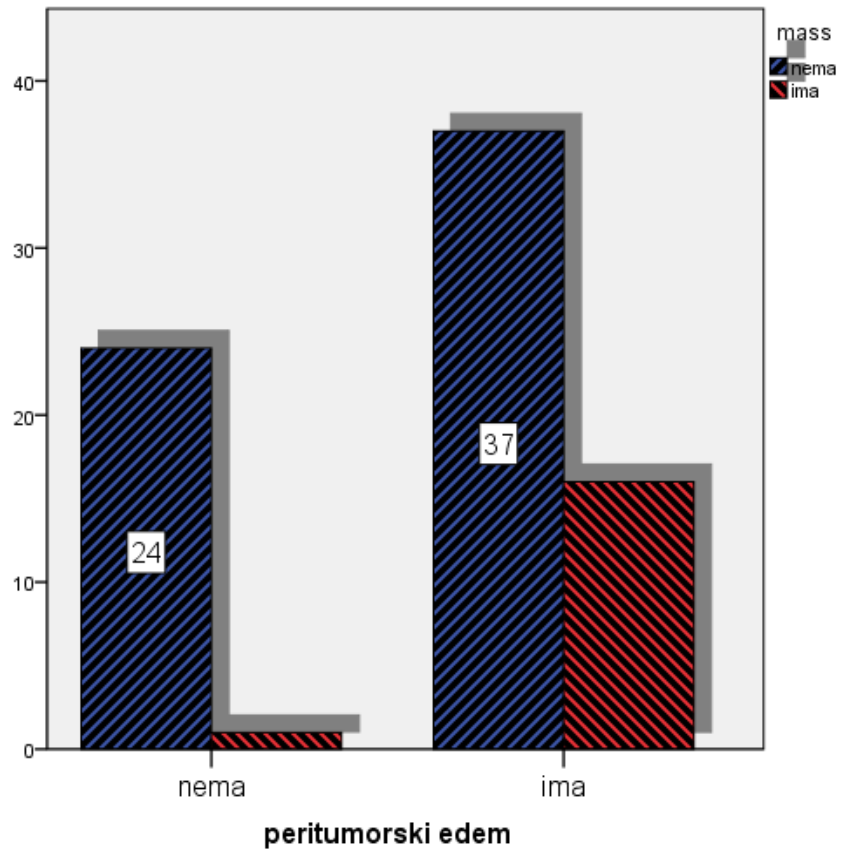
GRAFIKON BR. 28 *Pojava značajnog hematoma na kontrolnom CT pregledu u grupi bez i sa PTE*



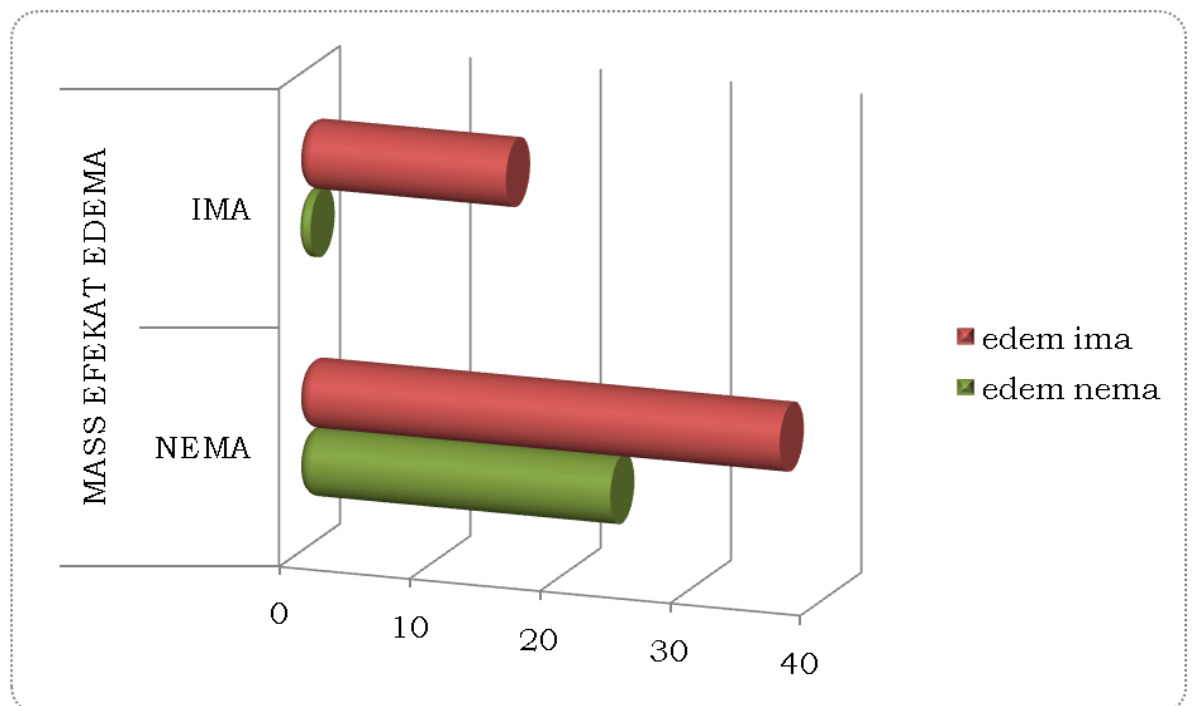
Pojava edema sa kompresivnim efektom postoperativno na kontrolnom CT pregledu javljala se češće u grupi sa peritumorskim edemom i ova razlika je bila statistički visoko značajna. ( $\chi^2=6,825$ ,  $p<0,001$ ; Grafikon br. 29 i 30).



GRAFIKON BR. 29 *Pojava edema sa kompresivnim efektom na kontrolnom CT pregledu u grupi bez i sa PTE- prikaz 1*

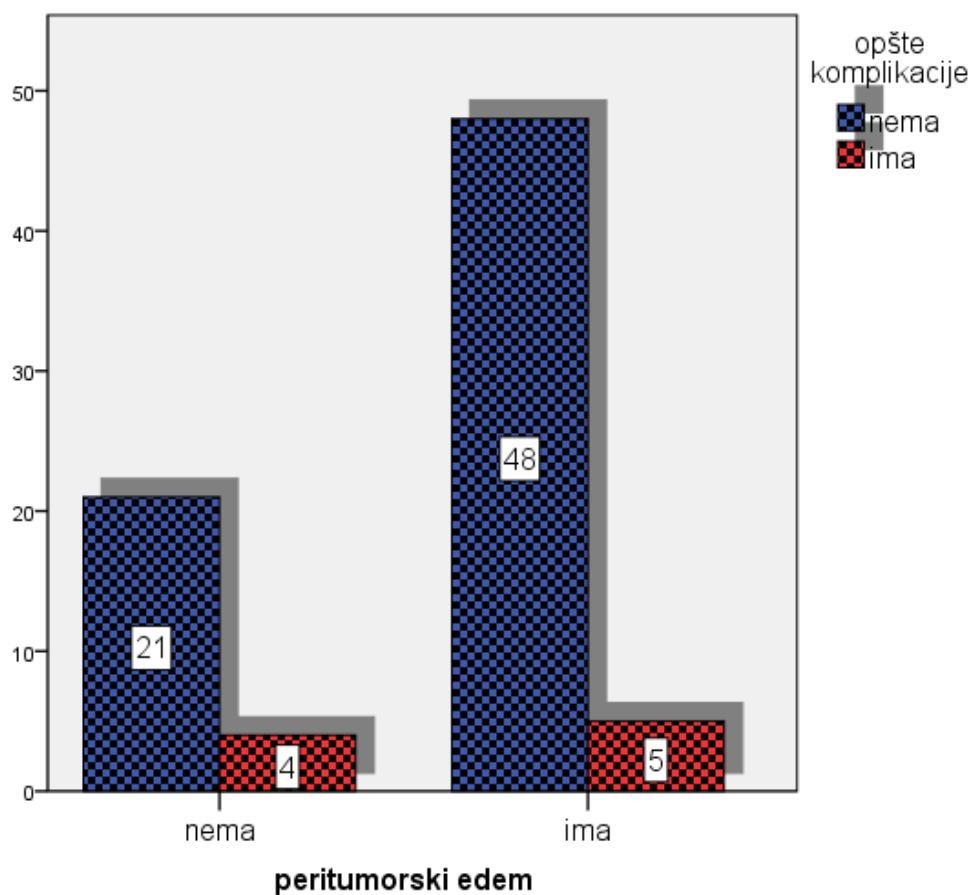


GRAFIKON BR. 30 *Edem sa kompresivnm efektom na kontrolnom CT pregledu u grupi bez i sa PTE- prikaz 2*



Grupe se nisu značajno razlikovale u učestalosti pojave opštih postoperativnih komplikacija.

GRAFIKON BR. 31 *Pojava opštih komplikacija postoperativno u grupi bez i sa PTE*



Poređenjem ishoda lečenja između grupa sa i bez PTE merenog GOS ( $\chi^2=9,132$ ,  $p<0,05$ ) i ECOG skalom ( $\chi^2=13,749$ ,  $p<0,05$ ), dobijena je statistički značajna razlika koja se održava i dostiže stepen visoke značajnosti posle godinu dana praćenja ( $\chi^2=10,830$ ,  $p<0,05$ ;  $\chi^2= 15,778$ ,  $p<0,01$ ); Tabela br. 36, 37, 38 i 39.

TABELA BR. 36 *Ishod lečenja (GOS) na otpustu u grupi bez i sa PTE*

Glasgow Outcome Scale (GOS)	Peritumorski edem	
	nema	ima
dobar oporavak	11	9
lakši deficit	10	24
teži deficit	2	<b>17</b>
letalni ishod	2	3

TABELA BR. 37 *Ishod lečenja (ECOG) na otpustu u grupi bez i sa PTE*

ECOG Performance Status	Peritumorski edem	
	Nema	Ima
bez znakova bolesti	8	3
sposoban za lakši posao	7	11
sposoban za samostalnu brigu o sebi ali ne i za rad	6	<b>21</b>
delimično sposoban, više od 50% vremena vezan za postelju	2	<b>10</b>
nesposoban, potpuno vezan za postelju	0	5
letalni ishod	2	3

TABELA BR. 38 *Ishod lečenja (GOS) posle godinu dana praćenja u grupi bez i sa PTE*

Glasgow OutcomeScale (GOS) -posle godinu dana-	Peritumorski edem	
	Nema	Ima
dobar oporavak	17	17
lakši deficit	4	<b>28</b>
teži deficit	2	5
letalni ishod	2	3

TABELA BR. 39 *Ishod lečenja (ECOG scale) posle godinu dana praćenja u grupi bez i sa PTE*

ECOG PERFORMANCE STATUS -posle godinu dana-	Peritumorski edem	
	nema	ima
bez znakova bolesti	16	11
sposoban za lakši posao	1	12
sposoban za samostalnu brigu o sebi ali ne i za rad	5	<b>23</b>
delimično sposoban, više od 50% vremena vezan za postelju	1	4
letalni ishod	2	3

Kada smo veličinu edema grupisali u intervale od po 20 mm i uporedili ekspresiju VEGF-a, dobijena je statistički značajna razlika ( $\chi^2=15,795$ ,  $p<0,05$ ); svi pacijenti sa edemom većim od 40 mm imali su i ekspresiju VEGF veću od 50%.

TABELA BR. 40 *Ekspresija VEGF i veličina peritumorskog edema*

EDEM (mm)	VEGF				UKUPNO
	Do 25%	25-50%	51-75%	76-100%	
1-20	21	5	2	3	<b>31</b>
21-40	7	3	8	1	<b>19</b>
>40 mm	0	0	2	1	<b>3</b>
<b>SVEGA</b>	<b>28</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>53</b>

Ova razlika održavala se i poređenjem prosečnih vrednosti mikrovaskularne gustine (CD34) i proliferativnog ćelijskog potencijala (Ki67) između grupa sa različitom veličinom edema ali nije dostigla statističku značajnost.

TABELA BR. 41 *Mikrovaskularna gustina (CD34), proliferativni ćelijski potencijal (Ki67), i veličina peritumorskog edema*

EDEM (mm)	CD34	KI 67
1-20	38,39±16,305	6,09±2,892
21-40	45,16±16,764	8,67±5,431
>40 mm	47,67±12,662	7,67±9,866

Poređenjem ishoda lečenja prikazanog Glasgow Outcome Skalom u odnosu na stepen ekspresije VEGF, dobijena je statistički značajna razlika ( $\chi^2=0,024$ ,  $p<0,05$ ); značajna većina sa manjom ekspresijom VEGF imala je dobar oporavak, dok je viši procenat ekspresije VEGF značio i lošiji oporavak.

TABELA BR. 42 *Ekspresija VEGF i ishod lečenja (GOS) na otpustu*

GOS	VEGF				UKUPNO
	Do 25%	25- 50%	51- 75%	76- 100%	
<b>Dobar oporavak</b>	18	1	1	0	20
<b>Lakši deficit</b>	25	4	3	2	34
<b>Teži deficit</b>	6	3	<b>7</b>	<b>3</b>	19
<b>Letalni ishod</b>	3	1	1	0	5
<b>TOTAL</b>	52	9	12	5	78

Statistički značajna razlika održavala se i posle godinu dana praćenja ( $\chi^2=18,964$ ,  $p<0,05$ ).

TABELA BR. 43 *Ekspresija VEGF i ishod lečenja (GOS) posle godinu dana*

GOS -posle godinu dana-	VEGF				UKUPNO
	Do 25%	25- 50%	51- 75%	76- 100%	
<b>Dobar oporavak</b>	31	1	1	1	34
<b>Lakši deficit</b>	16	5	8	3	32
<b>Teži deficit</b>	2	2	2	1	7
<b>Letalni ishod</b>	3	1	1	0	5
<b>TOTAL</b>	52	9	12	5	78

Poređenjem ishoda lečenja izraženog ECOG skalom nije dobijena statistički značajna razlika.

TABELA BR. 44 *Ekspresija VEGF i ishod lečenja (ECOG scale) na otpustu*

ECOG performance status	VEGF				UKUPNO
	Do 25%	25-50%	51-75%	76-100%	
bez znakova bolesti	11	0	0	0	11
spособan za lakši posao	14	1	3	0	18
spособan za samostalnu brigu o sebi	18	5	2	2	27
delimično sposoban, više od 50% vremena vezan za postelju	4	2	4	2	12
potpuno vezan za postelju	2	0	2	1	5
letalni ishod	3	1	1	0	5
UKUPNO	52	9	12	5	78



TABELA BR. 45 *Ekspresija VEGF i ishod lečenja (ECOG scale) posle godinu dana praćenja*

ECOG performance status -posle godinu dana-	VEGF				UKUPNO
	Do 25%	25- 50%	51- 75%	76- 100%	
bez znakova bolesti	25	1	1	0	27
sposoban za lakši posao	7	2	3	1	13
sposoban za samostalnu brigu o sebi	15	4	6	3	28
delimično sposoban preko 50% vremena vezan za postelju	2	1	1	1	5
letalni ishod	3	1	1	0	5
UKUPNO	52	9	12	5	78

## V. DISKUSIJA

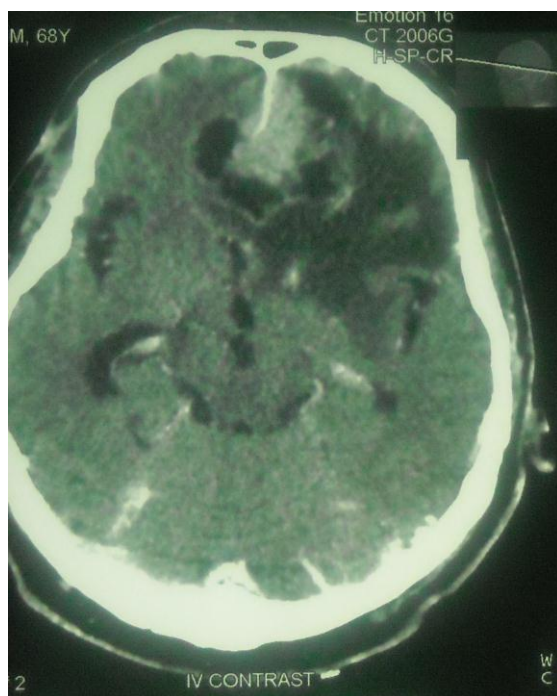
U većem broju studija je primećena veća učestalost meningioma kod osoba ženskog pola. Tako je primećeno da je kod odrasle populacije odnos zastupljenosti žensko/muško od 3:2 do 2:1. Neki autori procenjuju da je godišnja incidenca meningioma kod osoba ženskog pola 2-7/100000, a kod muškaraca 1-5/100000<sup>10,11</sup>. U Manitoba studiji predominacija javljanja meningioma kod osoba ženskog pola je primećena samo posle pete decenije života<sup>6</sup>.

U našoj seriji zabeležena je međutim velika predominacija zastupljenosti meningioma kod osoba ženskog pola, kako u celoj ispitivanoj grupi (78.2%) tako i u ispitivanoj (75.5%) i kontrolnoj grupi (84%). Ovi rezultati ukazuju na moguću i sve izvesniju povezanost progesteronskih i estrogenskih receptora sa rastom meningioma. Prosečna starosna dob pacijenata u celoj ispitivanoj grupi je iznosila oko 60 god. što je sasvim u skladu sa do sada iznetim podacima iz literature kao i sa činjenicom da meningiomi pokazuju porast incidence sa godinama starosti te da je najveća učestalost u šestoj i sedmoj deceniji života<sup>5</sup>.

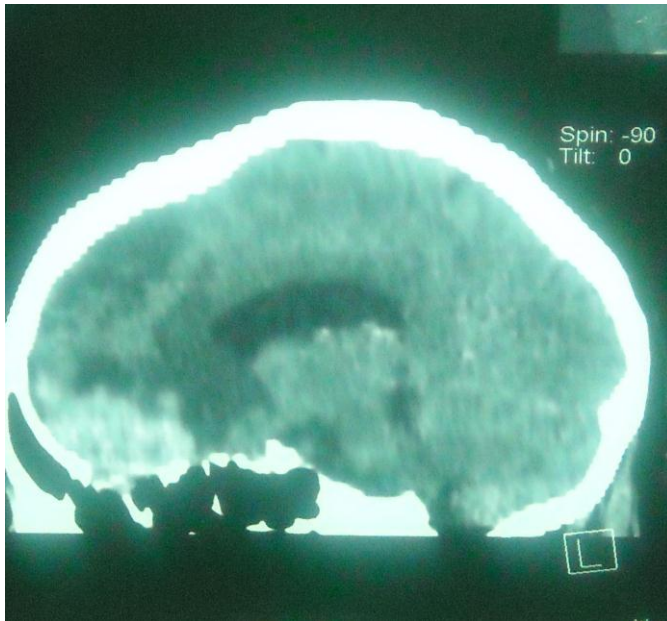
U celoj ispitivanoj seriji, meningiomi su se najčešće manifestovali fokalnim neurološkim ispadima u vidu piramidnog deficita (33.3%) i Epi napadima parcijalnog tipa (28.2%), dok je znake povišenog intrakranijalnog pritiska na prijemu imao svaki peti pacijent (20.5%) što svakako ide na račun kasno dijagnostikovane bolesti i uznapredovale veličine meningioma kao i peritumorskog edema (PTE) koji je bio prisutan kod 67.9% pacijenata. Gore navedene kliničke manifestacije su u skladu sa navodima većeg broja autora, kao i prisustvo PTE koji se kod intrakranijalnih meningioma kreće od 50% do oko 60% pacijenata.<sup>55,61,62,101</sup>

Meningiomi su u ubedljivo najvećem broju slučajeva (preko 90%) benigni tumori WHO gradusa I, atipični WHO gr. II broje 5-7%, a incidenca anaplastičnih (malignih) meningioma WHO gr.III je procenjena na samo 0.17/100000 godišnje.<sup>5,37</sup>

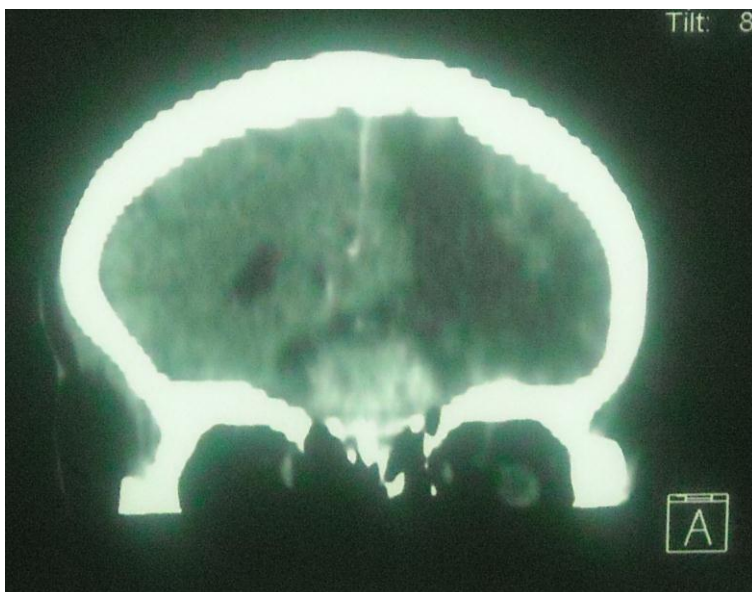
U našoj celokupnoj seriji, 87.2% meningioma je bilo benigne prirode WHO gr.I, atipičnih meningioma WHO gr.II je bilo u nešto većem procentu 9%, dok je malignih WHO gr.III bilo 3.8%. Najčešći histološki tipovi su prema očekivanjima bili meningotelijalni 33.3% i fibroblastični 20.5%. U grupi pacijenata sa meningiomima bez PTE, takodje su najčešći histološki tipovi bili meningotelijalni (44.4%) i fibroblastični (20%), dok je čak 96% bilo WHO gr.I a samo jedan pacijent (4%) je imao atipični meningiom WHO gr.II. U ispitivanoj grupi meningioma sa PTE, meningotelijalnih meningioma je bilo 28.3%, fibroblastičnih 20.8%, dok je visok procenat (32.1%) meningioma bio kombinovanog i nekih ređih histoloških tipova. Za razliku od meningioma bez PTE, atipičnih i anaplastičnih meningioma (WHO gr.II i III) je bilo 17% što nije dostiglo stepen statistički značajne razlike ali svakako ukazuje na potencijalnu ulogu agresivnijeg i malignog histološkog tipa, i njihove vaskularizacije, u stvaranju peritumorskog edema. (slike 9, 10 i 11.)



Slika 9. Atipični olfaktorni meningiom (WHO gr.II) sa velikim peritumorskim edemom.



Slika 10. Isti meningiom u sagitalnoj projekciji, vidi se izražen peritumorski edem.



Slika 11. Isti olfaktorni meningiom u koronarnoj projekciji CT endokranijuma sa kontrastom na kome se najbolje vidi ekstenzivnost peritumorskog edema.

## **1. Ekspresija VEGF, mikrovaskularna gustina (CD 34), proliferativni potencijal (Ki 67) i peritumorski edem (PTE) kod intrakranijalnih meningioma**

U studiji Otsuke i sar.<sup>102</sup> koja je obuhvatila 118 pacijenata ispitivan je uticaj ekspresije VEGF (i njegova dva glavna receptora, Flt-1 i Flk-1) na razvoj peritumorskog edema (PTE) kod intrakranijalnih meningioma. U toj studiji 68.6% pacijenata je bilo pozitivno na VEGF antitela što je u skladu sa nalazima Bitzera i sar.<sup>78</sup>, Goldmana i sar.<sup>95</sup>, i Yoshioke i sar.<sup>90</sup> koji iznose da je imunopozitivnost VEGF kod meningioma u pozitivnoj korelaciji sa PTE. Ekspresija VEGF i njegovih receptora je imunohistohemijski ispitivana u odnosu na više faktora kao što su veličina tumora, lokalizacija, prokrvljenost i tip vaskularizacije tumora (što je vizualizovano na digitalnoj suptrakcionoj angiografiji), veličina edema i PTE indeks. Veličina i indeks PTE su imali statistički značajnu povezanost sa ekspresijom VEGF, za razliku od veličine tumora. Imunopozitivnost na Flt-1 i Flk-1 receptore je prevashodno ispitivana na krvnim sudovima tumora, tako je 37.2% bilo pozitivno na Flt-1 antitela, a 31.4% na Flk-1 antitela. Srednja vrednost PTE indeksa Flt-1 pozitivne grupe je bila značajno veća nego kod Flt-1 negativne grupe pacijenata, dok je PTE indeks Flk-1 pozitivne grupe bio blago povišen u odnosu na Flk-1 negativnu grupu. Podaci iz ove studije ukazuju da su ekspresija VEGF i VEGF receptora u pozitivnoj korelaciji i da pozitivno utiču na formiranje PTE kod intrakranijalnih meningioma.

Yoshioka i sar.<sup>90</sup> u svojoj seriji od 73 pacijenta sa supratentorijalnim meningiomima ispitivali su faktore, kao što su tip arterijske vaskularizacije i ekspresija VEGF, koji mogu uticati na razvoj PTE. Arterijska vaskularizacija tumora je procenjivana na osnovu selektivne digitalne angiografije. Veličina PTE je prezentovana kroz edema indeks i procenjivana na osnovu preoperativnog MRI. PTE je bio prisutan kod 63% pacijenata, a multipla regresiona statistička analiza je pokazala snažnu korelaciju između PTE i tipa arterijske vaskularizacije, veličine tumora, vaskularne gustine, i ekspresije VEGF. Tako je,

kod meningioma sa predominantnom cerebro-pijalnom vaskularizacijom PTE indeks značajno visok, i prisutna je visoka ekspresija VEGF. Sa druge strane, meningiomi bez cerebro-pijalne vaskularizacije imaju značajno manji PTE (ili su bez PTE) i manju VEGF ekspresiju. Ovi rezultati ukazuju na to da ekspresija VEGF značajno utiče na formiranje PTE samo kod meningioma sa prisutnom cerebro-pijalnom vaskularizacijom. Autori navode da se potencijalno ciljanom blokadom VEGF ili jednog od njegovih substrata duž rezultirajuće biohemijske i ćelijske kaskade, može u perspektivi smanjiti morbiditet i mortalitet, i time poboljšati ishod lečenja posle komplikacija uzrokovanih prisustvom PTE kod meningioma.

Bitzer i sar.<sup>78</sup> su analizirali povezanost angiografske ``neovaskularizacije``, peritumorskog edema, i ekspresije VEGF kod 30 pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima. Preoperativna angiografija je pokazivala dominantan tip vaskularizacije meningioma. Pored toga procenjivano je prisustvo makroskopske tumorske neovaskularizacije i displastične promene u tumorskim drenažnim venama. Ekspresija VEGF je dobijena imunohistohemijskom analizom. Veličina tumora i veličina PTE je merena na osnovu preoperativnog CT ili MRI endokranijuma, dok je odnos volumen PTE/tumor izražen kroz indeks PTE. Meningiomi sa visokom VEGF ekspresijom pokazivali su značajno veći indeks PTE i veću učestalost pojave PTE u odnosu na VEGF negativne meningiome. Isto tako, meningiomi sa dominantnom cerebro-pijalnom ishranom imali su značajno veći PTE indeks i veću incidencu pojave PTE u odnosu na meningiome koji se ishranjuju prevashodno preko duralnih arterijskih krvnih sudova. Svi meningiomi sa visokom VEGF ekspresijom su pretežno cerebro-pijalne vaskularizacije, dok je kod VEGF negativnih tumora to bio slučaj u samo 50%. Ovi podaci ukazuju na snažnu vezu između VEGF ekspresije, tipa arterijske vaskularizacije i PTE. Autori su mišljenja da razvoj cerebro-pijalne vaskularizacije može biti značajan u formiranju PTE kod meningioma, dok VEGF može biti potencijalni medijator u razvoju ovog tipa vaskularizacije meningioma.

Grupa južnokorejskih autora (Paek Sun Ha i sar.<sup>103</sup>) je ispitala povezanost više kliničkih i bioloških parametara sa peritumorskim edemom kod

intrakranijalnih meningioma u seriji od 20 pacijenata. Ispitivani su pored kliničkih parametara i ekspresija VEGF, matrix metaloproteinaze (MMPs) i njenih inhibitora (TIMPs) imunohistohemijskim tehnikama. Lokalizacija tumora je bila usko povezana sa PTE tako da su meningiomi locirani frontalno ili frontotemporalno na bazi imali veliki PTE, dok su oni locirani parietookcipitalno, u zadnjoj lobanjskoj jami ili petroklivalno imali mali PTE. Nivo ekspresije VEGF je bio značajno povezan sa PTE ali ne i sa histološkim gradusom meningioma (u smislu maligniteta). Nivo MMP-9 je bio značajno povišen kod meningioma sa umereno velikim ili velikim PTE, dok je MMP-2 bio povišen u grupi sa minimalnim ili blagim PTE. Prisustvo TIMPs nije imalo statistički značajnu povezanost sa PTE. Meningiomi sa velikim PTE su imali visoke vrednosti VEGF i MMP-9 i niske vrednosti MMP-2. Ekspresija MMP, TIMP kao i VEGF u ovoj studiji ukazuje na značajnu povezanost sa prisustvom PTE, kao i da mogu imati značajnu ulogu u formiranju PTE kod intrakranijalnih meningioma.

Pistolesi i sar.<sup>79</sup> su posebno radili imunohistohemijsko i molekularno ispitivanje angiogeneze kod intrakranijalnih meningioma. U seriji od 40 meningioma (od čega su 31 benigni, 7 atipični i 2 anaplastična) analizirana je vaskularizacija tumora, kao i broj i morfologija ``mikro`` krvnih sudova. Ispitivana je takodje ekspresija VEGF na nivou mRNA, i uz to imunohistohemijska analiza mikrovaskularne gustine. Meningiomi gr. II i III pokazivali su veliki broj malih ``mikro`` krvnih sudova, dok je većina meningioma gr.I pokazivala nekolicinu većih krvnih sudova. Dobijena je značajna povezanost gradusa meningioma sa obrazcem vaskularizacije, kao i mikrovaskularne gustine i imunohistohemijske ekspresije VEGF. Na osnovu rezultata ove studije autori su izneli pretpostavku da obrazac mikrovaskularizacije može biti odraz većih metaboličkih potreba najverovatnije kao posledica brzog rasta što dovodi do lošije kliničke manifestacije tumora. U tom smislu, vaskularizacija tumora može biti prognostički faktor prevashodno kod onih meningioma gr.I koji imaju veću verovatnoću recidiviranja ili pak razvoja peritumorskog edema.

U našoj studiji koja je obuhvatila ukupno 78 pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima rađena je imunohistohemijska analiza imunoekspresije **VEGF**

čija je procentualna zastupljenost svrstana u 4 ranga. Mikrovaskularna gustina (MVD) je izražena brojem vaskularnih polja sa imunopozitivnošću na anti **CD34**, dok je proliferativni potencijal (**Ki67**) izražen brojem ćelija koje pokazuju nuklearnu imunopozitivnost. Ukupno posmatrajući u celoj seriji, imunoekspresija VEGF u niskom rangu (do 25%) je bila prisutna u 66.7% pacijenata, prosečna vrednost CD34 je iznosila 37,60, a prosečna vrednost Ki67 4.91. Stepent ekspresije VEGF u celokupnoj seriji na prvi pogled deluje nizak, ali ovaj rezultat ide dobrim delom na račun podatka da je 96% pacijenata sa meningiomima bez PTE imalo VEGF u niskom rangu (do 25%), dok je preostali jedan pacijent imao VEGF u rangu od 25-50%. Sa druge strane, u ispitivanoj grupi pacijenata sa PTE 17 (32%) pacijenata je imalo veliku ekspresiju VEGF (50-100%) što predstavlja *statistički visoko značajnu razliku*. Pored toga, dobijena je *statistički značajna povezanost* ekspresije VEGF i veličine PTE, tako da su svi pacijenti sa teškim oblikom PTE (>40 mm, merenog u pravcu najvećeg dijametra tumora) imali veliku ekspresiju VEGF (>50%). Prosečna vrednost CD34 u grupi sa PTE je iznosila 41.34, a u grupi bez PTE 29.68 što je takođe *statistički visoko značajna razlika*. Prosečna vrednost Ki67 kod meningioma sa PTE je iznosila 5.55, a kod meningioma bez PTE 3.56 tako da je i ova razlika u proliferativnom potencijalu bila *statistički značajna*. Razlika u vrednostima CD34 i Ki67 između meningioma sa različitom veličinom PTE se takođe održavala ali nije dostigla statističku značajnost.

Ovi rezultati naše studije, slično rezultatima drugih autora, ukazuju na značajnu povezanost ekspresije VEGF kao glavnog faktora angiogeneze sa stvaranjem i veličinom peritumorskog edema kod intrakranijalnih meningioma. Mikrovaskularizacija (mikrovaskularna gustina) meningioma i proliferativni potencijal njegovih ćelija imaju takodje značajnog udela u formiranju PTE.



## **2. Peritumorski edem i kliničke, neuroradiološke i patohistološke karakteristike kod intrakranijalnih meningioma**

U svojoj velikoj prospektivnoj studiji Lee Kyung-Jin i sar.<sup>63</sup> su analizirali kliničke, neuroradiološke, i patološke karakteristike peritumorskog edema kod 79 pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima. Ispitivani su posebno pol, starosna dob, veličina tumora, peritumorski ``likvorski prsten`` na preoperativnom MRI, oblik margine tumora na MRI, cerebro-pijalna vaskularizacija (na selektivnoj angiografiji), intenzitet signala tumora na T2 sekvenci MRI, i patohistološki WHO gradus (gradus I- benigni, gr.II- atipični, gr.III- maligni). U ispitivanoj seriji osoba ženskog pola je bilo 76%, dok je muškaraca bilo svega 19 (24%). Ovaj podatak je vrlo sličan našem, gde je u seriji pacijenata praktično iste brojnosti 78.2% osoba ženskog pola. PTE je bio prisutan kod 38% pacijenata, što je niži procenat u odnosu na naše i ispitivanja drugih autora. Kod osoba muškog pola PTE je bio prisutan u 63.2%, dok je kod žena PTE bio zastupljen sa svega 30% i u tom pogledu je dobijena statistički značajna razlika. U našoj seriji, uprkos velikoj predominaciji osoba ženskog pola, značajne razlike u prisustvu PTE u odnosu na pol nije bilo.

Veličina meningioma u grupi sa PTE je bila značajno veća nego u grupi bez PTE. Incidenca PTE je bila veća u grupi sa tumorima sa kortiko-pijalnom arterijskom ishranom. Kortiko-pijalna vaskularizacija je takođe bila značajno povezana sa veličinom tumora. Zastupljenost PTE je bila značajno veća kod meningioma gr.II i III u odnosu na benigne meningiome gr.I. U našoj seriji razlika u zastupljenosti PTE je takođe bila prisutna, ali nije dostigla stepen statističke značajnosti. Rezultati ove studije su pokazali da su u univarijantnoj statističkoj analizi muški pol, veličina tumora, atipični ili maligni histološki tip, hiperintenzitet tumora na T2 sekvenci MRI, i pijalno-kortikalna arterijska vaskularizacija povezani sa stvaranjem PTE. U multivarijantnoj analizi, samo pijalno-kortikalna vaskularizacija je značajno povezana sa stvaranjem PTE. Na osnovu ovih rezultata veliki tumorski volumen je blisko povezan sa pijalno-kortikalnom arterijskom ishranom koja se može smatrati najkritičnijim faktorom u razvoju

PTE. Autori zaključuju da više faktora kao što su muški pol, veličina tumora, intenzitet signala na T2 sekvenci MRI, i pre svega pijalno-kortikalna vaskularizacija može biti povezano sa stvaranjem PTE što utiče na perioperativni morbiditet i mortalitet kod pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima.

Grupa Japanskih autora (Ide M. i sar.<sup>108</sup>) u seriji od 39 intrakranijalnih meningioma ispitivali su potencijalne faktore koji mogu uzrokovati PTE. Veličina tumora i destrukcija mekih moždanica i korteksa su bili značajno povezani sa edemom. Meningotelijalni tip meningioma je nešto češće u odnosu na ostale histološke tipove ispoljavao PTE. Nije nađena korelacija između prisustva PTE i lokalizacije tumora, kao i histološkog nalaza meningioma. Autori su izneli hipotezu da veliki tumori oštećuju meke moždanice i cerebralni korteks, omogućavajući time direktan prelazak proteinske tečnosti (``humoral edema-promoting factor``) u belu moždanu masu, što dovodi do stvaranja vazogenog edema.

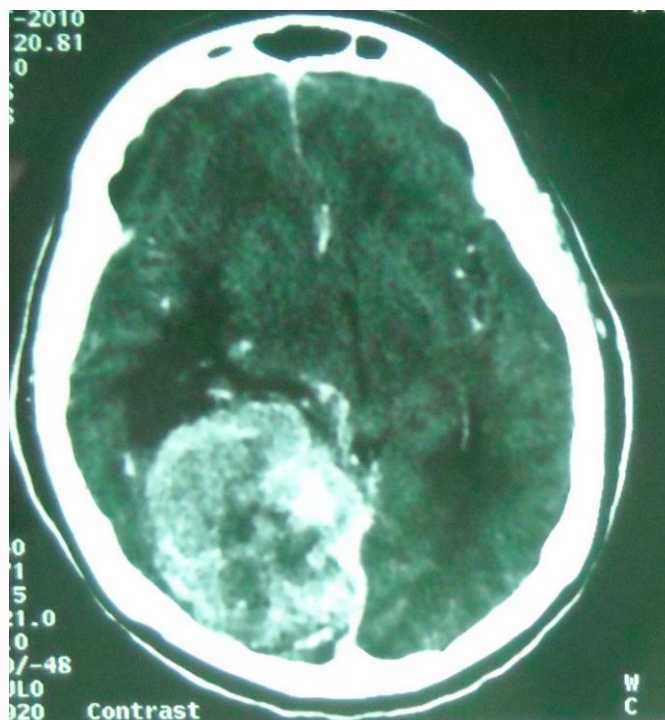
Više drugih autora u svojim studijama iznose snažnu korelaciju između tipa vaskularizacije meningioma i pojave peritumorskog edema.<sup>104,105</sup>

Smith i sar.<sup>106</sup> su objavili da meningiomi povećane celularnosti, vaskularnosti, i mitotske aktivnosti značajno češće razvijaju PTE.

Grupa Turskih autora (Gurkaniar i sar.<sup>107</sup>) u seriji od 55 pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima je analizirala uticaj više faktora kao što su starosna dob, pol, lokalizacija meningioma, histološki tip (WHO gradus), veličina tumora, i oblik (lobuliranost) tumora na stvaranje peritumorskog edema. Veličina PTE je izražena kod PTE indeks koji predstavlja odnos najšireg dijametra tumora i PTE sa dijametrom tumora. Korišćena je univarijantna statistička analiza u utvrđivanju odnosa PTE indeksa i pomenutih faktora. Rezultati ispitivanja su pokazali da nijedan od pomenutih faktora nema uticaj na stvaranje PTE, osim starosne dobi od 60 do 70 god. koja je značajno povezana sa PTE. Srednji PTE indeks se statistički značajno razlikovao u starosnoj dobi od 41 do 50 god. u odnosu na dob od 61 do 70 god. koji je bio značajno viši. Autori zaključuju da ovi rezultati u starosnoj dobi od 61 do 70 god. mogu predstavljati povećan rizik

od perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima.

U našoj seriji od 78 pacijenata, od toga 53 (67.9%) sa PTE, nije bilo značajne razlike u starosnoj dobi između pacijenata sa i bez PTE. U grupi sa PTE, značajno veći broj pacijenata je bio ženskog pola (75.5%) za razliku od nalaza nekih autora. Veličina PTE je merena u pravcu najšireg dijametra tumora i izražena u mm. PTE smo podelili na blago izražen od 1 do 20 mm (58.5%), umeren od 21 do 40 mm (35.8%), i veliki >40 mm (5.7%). Poređenjem veličine meningioma između grupa sa i bez PTE dobijena je statistički visoko značajna razlika u korist grupe sa PTE, tako da je srednja veličina tumora u grupi sa PTE iznosila 49.4 dok je u grupi bez PTE iznosila 35.16. Ovaj rezultat govori u prilog značajne povezanosti veličine tumora sa PTE kako se navodi od strane više navedenih autora.<sup>63,108</sup> (slike 12, 13 i 14.)



Slika 12. Veliki meningiom tentorijuma sa izraženim peritumorskim edemom dijagnostikovao u uznapredovaloj fazi bolesti na CT endokranijuma sa kontrastom



Slika 13. Meningiom piramide sa PTE lokalizovan temporalno levo veličine 44x32 mm na CT endokranijuma sa kontrastom.



Slika 14. Isti meningiom u sagitalnoj projekciji, vidi se izraženi peritumorski edem.

### **3. Uticaj peritumorskog edema i angiogeneze na klinički tok, prognozu i ishod lečenja kod pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima**

U prospektivnoj studiji 30 intrakranijalnih meningioma, sa periodom praćenja od godinu dana, Vignes i sar.<sup>64</sup> su posebno ispitali uticaj PTE na prognozu operisanih pacijenata. Od kliničkih parametara ispitivani su starosna dob, pol, trajanje bolesti u danima (između pojave prvih simptoma i prvog pregleda) i neurološki status. Lokalizacija i veličina tumora procenjivana je na osnovu preoperativnog CT i/ili MRI pregleda. Tumori su u odnosu na veličinu podeljeni na male (najveći dijametar <1.5 cm), srednje veličine (1.5- 5 cm), i velike (>5 cm). Ivice tumora na preoperativnom CT/MRI su klasifikovane kao glatke ili nepravilne (iregularne). PTE je klasifikovan kao perifokalni, umereni, ili teški. Tip vaskularizacije meningioma je utvrđivan na osnovu cerebralne angiografije. Otežana resekcija tumora i prisustvo/odsustvo arahnoidalnog sloja intraoperativno su posebno registrovani. Transfuzija krvi intraoperativno je registrovana kao pokazatelj otežane hirurške resekcije. Kod svih pacijenata je rađen kontrolni CT endokranijuma do 7. postoperativnog dana, a poslednja klinička i neuroradiološka kontrola je rađena godinu dana posle operativnog zahvata. Od ukupno 30 pacijenata, 22 (74%) je bilo ženskog pola, dok je muškaraca bilo 26%. Predominacija ženskog pola je viđena u serijama većeg broja autora kao i u našoj seriji. Fokalne neurološke ispade na prijemu je imalo 40%, znake povišenog intrakranijalnog pritiska 60%, parcijalne ili generalizovane Epi napade 30%, i 3.3% psihoorganski sindrom. Veličina tumora < 1.5 cm je zabeležena kod jednog pacijenta (3.3%), 1.5- 5 cm kod 33.3%, i preko 5 cm kod 63.3%. PTE je bio prisutan kod 63.3% pacijenata (perifokalni 20%, intermedijarni 23.3%, i teški 20%). Cerebralna angiografija je pokazala predominantnu eksternu vaskularizaciju (od meningealnih arterija) u 36.6%, kortiko-pijalnu u 20%, i oba tipa vaskularizacije kod 43.3%. Otežana hirurška resekcija (odsustvo jasnog arahnoidalnog sloja, kortiko-pijalna vaskularizacija..) je zabeležena kod 53.3% pacijenata. Ukupna dužina hospitalizacije je iznosila od 5 do 80 dana (prosečno 21.7 dana), a ukupni boravak u jedinici intenzivne nege od 1 do 68 dana (u proseku 4.4 dana). Kod 9 (30%) pacijenata kontrolni CT je

pokazao isti ili povećani hipodenzitet koji je zahtevao kortikosteroidnu terapiju kod svih, hiperosmolarnu terapiju kod 2 pacijenta, i intenzivno neurološko lečenje kod 3 pacijenta (3-28 dana). Postoperativno, 4 pacijenta (13.3%) su imala intrakranijalni hematom koji nije zahtevao hiruršku reviziju, ali su imali produženu intenzivnu negu (6-52 dana). Posle godinu dana praćenja, 76.6% pacijenata nije imalo značajnih neuroloških ispada (Karnofsky skor 80-100), 16.6% je imalo umereni neurološki deficit (Karnofsky 50-80), i jedan (3.3%) je imao teška oštećenja (Karnofsky < 50). Fokalne ili generalizovane Epi napade uprkos terapiji je imalo 10% pacijenata. Perzistentni PTE na kontrolnom CT/MRI posle godinu dana bez znakova recidiva tumora je imalo 30% pacijenata. Na osnovu svih ovih rezultata i nakon multivarijantne statističke analize, pokazano je da je PTE bio značajno povezan sa povećanim morbiditetom u smislu duže hospitalizacije, otežane hirurške resekcije, povećanog rizika od intrakranijalnog hematoma i intrakranijalne hipertenzije postoperativno, u odnosu na meningiome bez PTE. Ukupni mortalitet kod intrakranijalnih meningioma u ranom postoperativnom periodu varira od strane raznih autora od 4% do 23%.<sup>109,110,111</sup> U ovoj studiji nije bilo značajno većeg mortaliteta u grupi sa PTE. Edem je povezan i sa kraćim kliničkim tokom bolesti što sugeriše da njegovo prisustvo uzrokuje brže javljanje i pogoršanje neurološke simptomatologije.<sup>112</sup> Ova studija je pokazala da PTE kod intrakranijalnih meningioma utiče na prognozu hirurški lečenih pacijenata u smislu povećanog rizika od morbiditeta i postoperativnih komplikacija. Stoga autori ističu značaj preoperativnog tretmana PTE i ranog postoperativnog monitoringa.

Neki autori iznose da meningiomi imaju glukokortikoidne receptore.<sup>113</sup> Kortikosteroidi se često koriste u neurohirurgiji<sup>114</sup> i mogu smanjiti edem,<sup>115</sup> ali njihov mehanizam dejstva još uvek je nepotpuno razjašnjen.<sup>116</sup> Postoje mišljenja da njihova antiinflamatorna aktivnost štiti krvno-moždanu barijeru.<sup>117</sup> Drugi pak autori veruju da kortikosteroidi smanjuju kapilarnu permeabilnost tumora,<sup>118</sup> smanjuju intrakranijalni pritisak,<sup>119</sup> ili pak smanjuju produkciju likvora.<sup>120</sup> Efekat kortikosteroida je progresivan i edem se smanjuje u proseku za oko 50% posle 7 dana terapije,<sup>117</sup> ali PTE kod intrakranijalnih meningioma dosta je manje senzitivna i slabije reaguje na terapiju.<sup>121</sup> Kod 30% pacijenata hipodenzitet na

CT nalazu perzistira do godinu dana nakon hirurške resekcije meningioma,<sup>64</sup> što sugerirše multiple mehanizme u formiranju PTE.<sup>122</sup> Sa druge strane, dinamički perfuzioni MRI endokranijuma postoperativno najčešće ne pokazuje bilo kakvo prisustvo edema,<sup>123</sup> što ukazuje na slabu povezanost neuroimaging-a i kliničke simptomatologije tokom dužeg perioda praćenja.

Nakasu i sar.<sup>124</sup> su analizirali kliničku seriju od 101 pacijenta sa intrakranijalnim meningiomima koji su imali kompletnu hiruršku resekciju, sa periodom praćenja od 5 godina (ili do pojave recidiva tumora). Tokom perioda praćenja 15 (14.8%) meningioma je recidiviralo. Multivarijantna statistička analiza je pokazala da samo oblik tumora (`pečurkasti`, lobulirani), za razliku od brojnih drugih faktora, ima značajan uticaj na stopu recidiva i u tom smislu na prognozu operisanih pacijenata dugoročnije gledano.

U drugoj studiji (Yamasaki i sar.<sup>125</sup>) koja je obuhvatila 54 pacijenta sa meningiomima lokalizovanih supratentorijalno na konveksitetu i periodom praćenja od najmanje 3 godine posle kompletne hirurške resekcije, ispitivana je korelacija između pojave recidiva i više faktora kao što su životna dob, pol, veličina tumora, oblik tumora, koštane promene, PTE, tip vaskularizacije tumora, histološki tip, i VEGF. Nakon detaljne analize, *visok nivo ekspresije VEGF* se pokazao kao najznačajniji predskazatelj pojave recidiva i prognoze u odnosu na sve druge ispitivane faktore.

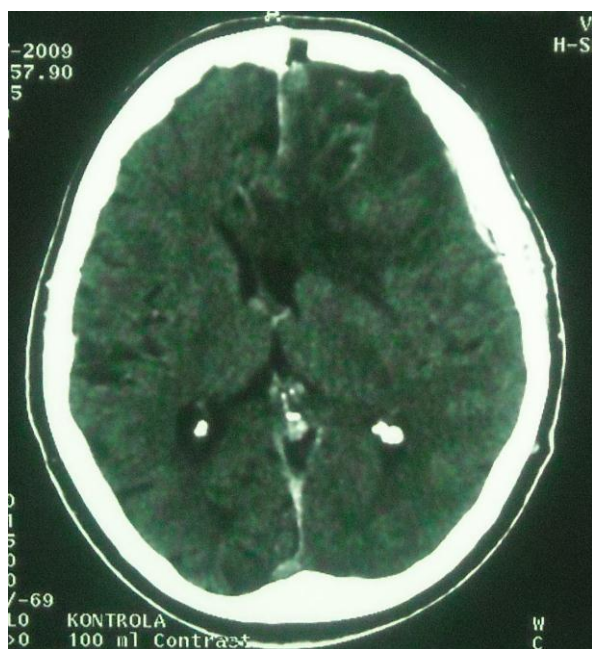
Naša studija je obuhvatila nešto veći broj pacijenata (ukupno 78) u odnosu na studije više navedenih autora koji su se bavili problematikom PTE kod intrakranijalnih meningioma, sa periodom praćenja od najmanje godinu dana. Težište našeg ispitivanja je bio upravo uticaj PTE i ekspresije VEGF (kao najvažnijeg faktora angiogeneze) na rani postoperativni klinički tok, pojavu komplikacija, morbiditet na kraju hospitalizacije, i u tom smislu prognozu operisanih pacijenata. Sa obzirom da se radi u ubedljivo najvećem broju slučajeva o benignim tumorima, sa relativno malom stopom mortaliteta koji je u našoj seriji zabeležen kod 5 (6.4%) pacijenata, uticaj PTE i angiogeneze na mortalitet nije bio predmet analize u našem ispitivanju.

U celokupnoj seriji, trajanje bolesti u mesecima (od prve pojave simptoma do prvog pregleda) je iznosilo od 1 do 60 (u proseku 7.49), veličina meningioma je bila od 12 do 95 mm (prosečno 44.83 mm), a širina PTE od 0 do 52 mm (13.72 mm u proseku). Ukupna dužina hospitalizacije postoperativno je iznosila od 2 do 33 dana (prosečno 13.97 dana), a broj dana provedenih u intenzivnoj nezi od 1 do 28 dana (5.83 dana prosečno). U ranom postoperativnom periodu, od neurohirurških komplikacija najčešće se javljala pojava ili pogoršanje neurološkog deficita kod 32%, zatim pojava edema sa mass efektom 21.8%, pojava intrakranijalnog hematoma 19.2%, poremećaj stanja svesti 14.1%, i ishemijska lezija kod 10.3% pacijenata. Dobar oporavak na kraju lečenja je imalo 25.6% pacijenata, a posle godinu dana praćenja taj procenat se popeo na 43.6%. Sposobnih pacijenata sa manjim ispadima je bilo 43.6%, a posle godinu dana od otpusta 41%. Pacijenata sa težim deficitom koji zahtevaju tuđu negu i pomoć je bilo 24.4% (posle godinu dana 9%). Ishod lečenja prilikom otpusta posmatran kroz funkcionalnu sposobnost pacijenata za rad je bio: bez znakova bolesti 14.1%, sposobni za lakši posao 23.1%, sposobni za brigu o sebi ali ne i za rad 34.6%, delimično sposobni 15.4%, i nesposobni sa teškim oštećenjem 6.4%. Posle godinu dana praćenja vidan je dodatni oporavak: 34.6% bez znakova bolesti, 16.7% sposobnih za lakši posao, sposobnih za brigu o sebi 35.9%, i delimično sposobnih 6.4%.

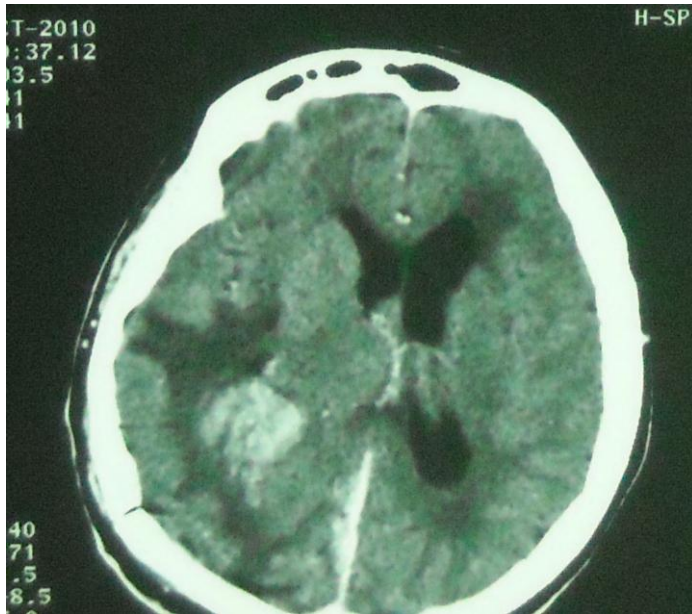
Klinička manifestacija bolesti se značajno razlikovala kod pacijenata sa i bez PTE, tako da su u grupi sa PTE prilikom prijema najčešći neurološki ispadi bili piramidni deficit- 39.6% i psihoorganski sindrom- 18.9%, dok se u grupi bez PTE bolest najčešće manifestovala Epi napadima- 56%, i *ta razlika je bila statistički visoko značajna*. Sa druge strane, znake povišenog intrakranijalnog pritiska na prijemu u grupi sa PTE je imalo 13 (24.5%) pacijenata, a u grupi bez PTE 3 (12%) što nije predstavljalo značajnu razliku. Ovi podaci govore u prilog tome da je kod meningioma sa PTE značajno funkcionalno oštećenje moždanog korteksa što se zavisno od lokalizacije tumora različito manifestuje, dok je kod meningioma bez PTE iritativna kortikalna disfunkcija uzrokovana neposrednim pritiskom od strane tumora dominantna.



U ispitivanoj grupi pacijenata sa PTE, prosečna dužina hospitalizacije (14.45 dana) se nije značajno razlikovala u odnosu na pacijente sa meningiomima bez PTE (12.96 dana), ali se *broj dana provedenih u jedinici intenzivne nege* (6.85 dana prosečno, naspram 3.68) *statistički značajno razlikovao*. Učestalost pojave većine zabeleženih neurohirurških komplikacija se nije statistički značajno razlikovala između pacijenata sa i bez PTE, ali je prisustvo svake od njih veće kod meningioma sa PTE- tako je pojava ili pogoršanje neurološkog deficita zabeležena kod 35.8% naspram 24%, značajni intrakranijalni hematomi kod 24.5% naspram 8%, poremećaj stanja svesti kod 18.9% naspram 4%, i ishemijska lezija kod 11.3% naspram 8%. Medjutim, *edem sa kompresivnom efektom na kontrolnom CT-u se statistički visoko značajno češće javljao kod meningioma sa PTE (30.2%) u odnosu na meningiome bez PTE (samo 4%)* (slika 15 i 16.). Ovi rezultati jasno ukazuju na teži klinički tok sa češćom pojavom komplikacija kod pacijenata operisanih od intrakranijalnih meningioma sa prisutnim PTE, i u skladu su sa rezultatima drugih autora.<sup>62,61</sup>



Slika 15. Perzistentni edem sa kompresivnim efektom posle kompletne resekcije meningioma konveksiteta sa PTE lokalizovanog frontalno levo. Kontrolni CT endokranijuma 7. postoperativnog dana.



Slika 16. Hematom u loži tumora sa perzistentnim edemom sa blagim kompresivnim efektom, kontrolni CT endokranijuma 6. dana posle kompletne resekcije velikog meningioma tentorijuma sa PTE

Ishod lečenja u ispitivanoj grupi pacijenata sa PTE predstavljen GOS i ECOG skalom (koja izražava i funkcionalnu sposobnost pacijenta za rad) je bio *statistički značajno lošiji* u odnosu na pacijente sa meningiomima bez PTE. Prilikom otpusta dobar oporavak u grupi sa PTE je imalo 17%, a u grupi bez PTE 44%. Bez znakova bolesti u grupi sa PTE je bilo svega 5.7%, a u grupi bez PTE 32% pacijenata. Teži neurološki deficit na kraju lečenja u grupi sa PTE je imalo 32.1%, dok je u grupi bez PTE to bio slučaj kod samo 2 (8%) pacijenta. Nesposobnih za rad u grupi sa PTE je bilo 39.6% naspram 24% u grupi bez PTE. Delimično sposobnih za brigu o sebi u grupi sa PTE je bilo 18.9%, a u grupi bez PTE 8%. Nesposobnih pacijenata potpuno vezanih za postelju u grupi sa PTE je bilo 9.4%, dok ih u grupi bez PTE nije bilo.

Posle perioda praćenja od najmanje godinu dana razlika u ishodu lečenja između pacijenata sa i bez PTE dostiže stepen *statistički visoke značajnosti*, tako je dobar oporavak (GOS skala) u grupi sa PTE postignut kod 32.1%, a u grupi bez PTE kod 68%. Sa još uvek prisutnim lakšim deficitom u grupi sa PTE je bilo 52.8%, a u grupi bez PTE svega 16%. Sposobnih za brigu o sebi ali ne i za rad

(posle godinu dana kućnog lečenja i rehabilitacije) u grupi sa PTE je bilo 43.4%, a u grupi bez PTE 20% pacijenata.

Stepen ekspresije VEGF u celokupnoj kliničkoj seriji pokazao je takođe *statistički značajan uticaj na ishod lečenja pacijenata* (merenog GOS skalom) koji se održavao i posle godinu dana praćenja. Pacijenti sa višim stepenom ekspresije VEGF (>50%) imali su značajno lošiji ishod lečenja (58.8% sa težim deficitom na kraju lečenja) i oporavak posle godinu dana praćenja.

Nakon detaljne i sveobuhvatne analize sa većim brojem parametara, rezultati ove prospektivne studije pokazuju da peritumorski edem i stepen ekspresije VEGF značajno utiču na pojavu morbiditeta, ishod lečenja, i u tom smislu prognozu pacijenata operisanih od intrakranijalnih meningioma.

## VI. ZAKLJUČAK

- ❖ Kod pacijenata sa intrakranijalnim meningiomima značajna je predominacija osoba ženskog pola. Ova velika predominacija pacijenata ženskog pola zabeležena je i kod meningioma sa peritumorskim edemom, što ukazuje na moguću povezanost progesteronskih i estrogenskih receptora sa rastom meningioma i produkcijom peritumorskog edema.
- ❖ Kod meningioma sa peritumorskim edemom nešto je veća zastupljenost atipičnog (WHO gr.II) i anaplastičnog (WHO gr.III) histološkog tipa, što ukazuje na potencijalnu ulogu histološki agresivnijeg i malignog tipa meningioma, i tipa vaskularizacije, u stvaranju peritumorskog edema.
- ❖ Klinička manifestacija intrakranijalnih meningioma sa peritumorskim edemom se značajno razlikuje od meningioma bez PTE, tako da kod njih značajnog udela ima funkcionalno oštećenje moždanog korteksa dok kod meningioma bez PTE dominira iritativna kortikalna disfunkcija uzrokovana neposrednim pritiskom od strane tumora.
- ❖ Intrakranijalni meningiomi sa peritumorskim edemom pokazuju značajno veću ekspresiju VEGF, značajno veću mikrovaskularnu gustinu (MVD, CD 34), i veći proliferativni potencijal (Ki 67) u odnosu na meningiome bez PTE, a pored toga značajna je i povezanost ekspresije VEGF i veličine PTE.
- ❖ Ekspresija VEGF značajno je povezana sa stvaranjem i veličinom peritumorskog edema kod intrakranijalnih meningioma. Mikrovaskularizacija (mikrovaskularna gustina) meningioma i proliferativni potencijal njegovih ćelija imaju takodje značajnog udela u formiranju PTE.
- ❖ Veličina tumora značajno je povezana sa prisustvom peritumorskog edema kod intrakranijalnih meningioma.

- ❖ Kod pacijenata hirurški lečenih od intrakranijalnih meningioma sa peritumorskim edemom češća je pojava neurohirurških komplikacija u ranom postoperativnom periodu, a pojava edema sa kompresivnim efektom značajno je češća u odnosu na pacijente operisane od meningioma bez PTE.
- ❖ Pacijenti operisani od intrakranijalnih meningioma sa PTE imaju teži klinički tok sa dužom hospitalizacijom i značajno većim brojem dana provedenih u jedinici intenzivne nege, u odnosu na pacijente sa meningiomima bez PTE.
- ❖ **Prisustvo peritumorskog edema i visok stepen ekspresije VEGF značajno utiču na ishod lečenja, i funkcionalnu sposobnost za rad, pacijenata operisanih od intrakranijalnih meningioma, što u dužem vremenskom periodu dolazi još više do izražaja.**
- ❖ **Peritumorski edem i ekspresija VEGF značajno utiču na prognozu pacijenata operisanih od intrakranijalnih meningioma u vidu povećanog rizika od morbiditeta i pojave komplikacija.**
- ❖ **Određivanje stepena ekspresije VEGF imunohistochemijskom analizom u uzorku resektiranog meningioma sa preoperativno dijagnostikovanim PTE, može imati veliki prognostički značaj ukoliko se uvede u standardnu kliničku praksu.**

## VII. LITERATURA

1. Al-Rodhan NRF, Laws ER Jr: The history of intracranial meningiomas. In Al-Mefty O (ed): Meningiomas. New York, Raven press, 1991, pp 1-7.
2. Bakay L: The history of surgery of meningiomas. In Schmidek HH (ed): Meningiomas and Their Surgical Management. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 173.
3. Cushing H: The meningiomas (dural endotheliomas): Their source, and favoured seats of origin. *Brain* 45:282, 1922.
4. Cushing H, Eisenhardt L: Meningiomas: Their Classification, Regional behavior, Life history, and Surgical end results. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1938.
5. Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A, Kepes JJ. Meningiomas. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. Pathology and genetics. Tumours of the nervous system. WHO classification of tumors. Lyon: IARS Press; 2000. p. 176-84.
6. Sutherland GR, Florell R, Louw D, et all: Epidemiology of primary intracranial neoplasms in Manitoba, Canada. *Can J Neurol Sci* 14:586-592, 1987.
7. Kurland LT, Schoenberg BS, Annegers JF, et all: The incidence of primary intracranial neoplasms in Rochester, Minnesota, 1935-1977. *Ann N Y Acad Sci* 381:6-16, 1982.
8. Yoneoka Y, Fujii Y, Tanaka R: Growth of incidental meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 142:507-511, 2000.
9. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y: Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg* 92:766-770, 2000.
10. Lantos P, van den Berg SR, Kleihues P. Tumours of the nervous system. In: Graham DI, Lantos PL, editors. Greenfield's neuropathology. 6th ed. London: Arnold; 1996. p. 583-879.
11. Longstreth WT, dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD. Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer* 1993;72:639-48.

12. Erdinçler P, Lena G, Sarioglu AC, et al: Intracranial meningiomas in children: Review of 29 cases. *Surg Neurol* 49:136, 1998.
13. Reinhardt G: Trauma-Fremdkorper-Hirngeschwulst. *Munch Med Wochenschr* 75:399, 1928.
14. Preston-Martin S, Pogoda JM, Schlehofer B, et al: An intracranial case-control study of adult glioma and meningioma: The role of head trauma. *Int J epidemiol* 27:579-586, 1998.
15. Barnett GH, Chou SM, Bay JW: Post-traumatic intracranial meningioma: A case report and review of the literature. *Neurosurgery* 18:75-78, 1986.
16. Inskip PD, Mellekjaer L, Gridley G, et al: Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control* 9:109-116, 1998.
17. Inoue YK: Inoue-Melnick virus and associated diseases in man: Recent advances. *Prog Med Virol* 38:167-179, 1991.
18. Rachlin JR, Rosenblum ML: Etiology and biology of meningiomas. In Al-Mefty O(ed):*Meningiomas*. New York. Raven press, 1991, p 27.
19. Mann I, Yates PC, Ainslie JP: Unusual case of double primary orbital tumour. *BR J Ophthalmol* 37:758-762, 1953.
20. Modan B, Baidatz D, Mart H, et al: Radiation-induced head and neck tumours. *Lancet* 1:277-279, 1974.
21. Stojan 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* 48:65-73, 2000.
22. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, et al: Cellular-telephone use and brain tumours: *N Engl J Med* 344:79-86, 2001.
23. Fox JL: Meningiomas and associated lesions. In Al-Mefty O (ed): *Meningiomas*. New York, Raven Press, 1991, p 129.
24. Schoenberg BS, Christine BW, Whisnant JP: Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites: The unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology* 25:705-712, 1975.
25. Kirsch M, Zhu JJ, Black PM: Analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in sporadic meningiomas. *Gene Chromosome Cancer* 20:53-59, 1997.

26. Sawaya R, Ramo OJ: Systemic and thromboembolic effects of meningiomas. In Al-Mefty O (ed): Meningiomas. New York, Raven Press, 1991, p 137.
27. Schmitz U, Mueller W, Weber M, et al: INI1 mutations in meningiomas at a potential hotspot in exon 9. *Br J Cancer* 84:199-201, 2001.
28. 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* 110:103-110, 1999.
29. Menon AG, Rutter JL, von Sattel JP, et al: Frequent loss of chromosome 14 in atypical and malignant meningioma: Identification of a putative 'tumor progression' locus. *Oncogene* 14: 611-616, 1997.
30. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al: A novel moesin-ezrin-radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 72:791-800, 1993.
31. Kimura Y, Saya H, Nakao M: Calpain-dependent proteolysis of NF2 protein: Involvement in schwannomas and meningiomas. *Neuropathology* 20:153-160, 2000.
32. Donnell MS, Meyer GA, Donegan WL: Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 50:499-502, 1979.
33. Durmaz R, Deliorman S, Isiksoy S, et al: Luteinizing hormone releasing hormone increases proliferation of meningioma cells in vitro. *Arch Physiol Biochem* 107:286-291, 1999.
34. Kokoglu E, Tuter Y, Sandikci KS, et al: Prostaglandin E2 levels in human brain tumor tissues and arachidonic acid levels in the plasma membrane of human brain tumors. *Cancer Lett* 132:17-21, 1998.
35. Tsunoda S, Takeshima T, Sakaki T, et al: Secretory meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen level. *Surg Neurol* 37:415-418, 1992.
36. Muccioli G, Ghe C, Faccani G, et al: Prolactin receptors in human meningiomas: Characterization and biological role. *J Endocrinol* 153:365-371, 1997.



37. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg* 1989;71:665-72.
38. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumours of the central nervous system (International Histological Classification of Tumours). Book 2000.
39. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:22-39,1957.
40. Kinjo T, Al-Mefty O, Kanaan I: Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. *Neurosurgery* 33:394-399, 1993.
41. Kobayashi K, Okudera H, Tanaka Y: Surgical considerations on skull base meningioma. Presented at the First International Skull Base Congress, June 18, 1992, Hanover, Germany.
42. Tasić GM, Jovanović VT, Slavik EE, Radulović DV, Nikolić IM, Janićijević MA. Relation of surgical results and proposed skull base meningioma grading system: analysis of clinical series with 42 patients. *Acta Chir Jugosl.* 2007;54(2):23-8. Serbian.
43. Rakic M., Jovanovic S., Janicijevic M., Antunovic V., Djordjic Lj., Piperski V., Nestorovic B. Relationship between surgical and immunohistochemical parameters of the invasiveness of meningiomas. Significance for recurrence. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Volume 99, Supplement 1, July 1997, Page S3.
44. Guthrie BL, Carabell SC, Laws ER Jr: Radiation therapy for intracranial meningiomas. In Al-Mefty O (ed): *Meningiomas*. New York, Raven Press, 1991, p 255.
45. Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, et al: Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 74:552-554, 1991.
46. Dufour H, Muracciole X, Metellus P, et al: 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* 48:285-294, 2001.

47. Aichholzer M, Bertalanffy A, Dietrich W, et al: Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 142:647-652, 2000.
48. Oura S, Sakurai T, Yoshimura G, et al: Regression of a presumed meningioma with the antiestrogen agent mepitiostane: Case report. *J Neurosurg* 93:132-135, 2000.
49. Sharif S, Brennan P, Rawluk D: Non-surgical treatment of meningioma: A case report and review. *Br J Neurosurg* 12:369-372, 1998.
50. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, et al: 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* 86:845-852, 1997.
51. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, et al: Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg* 86: 840-844, 1997.
52. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, et al: The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery* 40:271-275, 1997.
53. Todo T, Adams EF, Fahlbusch R: Inhibitory effect of trapidil on human meningioma cell proliferation via interruption of autocrine growth stimulation. *J Neurosurg* 78:463-469, 1993.
54. McCutcheon IE, Flyvberg A, Hill H, et al: Antitumor activity of the growth hormone receptor antagonist pegvisomant against human meningiomas in nude mice. *J Neurosurg* 94:487-492, 2001.
55. Salpietro FM, Alafaci C, Lucerna S, et al: Peritumoral edema in meningiomas: microsurgical observations of different brain tumor interfaces related to computed tomography. *Neurosurgery* 35:638-41, 1994.
56. Lobato RD, Alday R, Gomez PA, et al: Brain edema in patients with intracranial meningioma. Correlation between clinical, radiological, and histological factors and the presence and intensity of edema. *Acta Neurochir (Wien)* 138:485-93, discussion 93-4, 1996.

57. Nakano T, Asano K, Miura H, et al. Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature. *Clin Imaging* 26:243-9, 2002.
58. Oh J, Cha S, Aiken AH, et al. Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema. *J Magn Reson Imaging* 21:701-8, 2005.
59. Inamura T, Nishio S, Takeshita I, et al: Peritumoral brain edema in meningiomas-influence of vascular supply on its development. *Neurosurgery* 31:179-85, 1992.
60. Kalkanis SN, Carroll RS, Zhang J, et al: Correlation of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas. *J Neurosurg* 85:1095-101, 1996.
61. Maiuri F, Gangemi M, Cirillo S, et al: Cerebral edema associated with meningiomas. *Surg Neurol* 27:64-8, 1987.
62. Vries J, Wakloo AK. Cerebral oedema associated with WHO-I, WHO-II, WHO-III meningiomas: correlation of clinical, computed tomography, operative and histological findings. *Acta Neurochir (Wien)* 125:34-40, 1993.
63. Lee KJ, Joo WI, Rha HK, Park HK, Chough JK, Hong YK, Park CK. Peritumoral brain edema in meningiomas: correlations between magnetic resonance imaging, angiography, and pathology. *Surg Neurol.* 69(4):350-5, 2008.
64. Vignes JR, Sesay M, Rezajooi K, Gimbert E, Liguoro D. Peritumoral edema and prognosis in intracranial meningioma surgery. *Journal of Clinical Neuroscience* 15:764-8, 2008.
65. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nature Medicine* 2003;9(6):653 -660.
66. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularisation. *Circulation research* 1999; 85(3):221-228

67. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine reviews*, 1997; 18(1): 4-25.
68. Olewniczak S, Chosia M, Kolodziej B, Kwas A, Kram A, Domagala W. Angiogenesis as determined by computerised image analysis and the risk of early relapse in women with invasive ductal breast carcinoma. *Pol J Pathol*. 2003; 54(1):53-9.
69. Tsutsui S, Kume M, Era S. Prognostic value of microvessel density in invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast Cancer*. 2003; 10(4):312-9.
70. Ludovini V, Sidoni A, Pistola L, Bellezza G, De Angelis V, Gori S, et al. Evaluation of the prognostic role of vascular endothelial growth factor and microvessel density in stages I and II breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Sep; 81(2):159-68.
71. White JD, Hewett PW, Kosuge D, McCulloch T, Enholm BC, Carmichael J, Murray JC. Vascular endothelial growth factor-D expression is an independent prognostic marker for survival in colorectal carcinoma. *Cancer Res*. 2002 Mar 15; 62(6):1669-75.
72. Onogawa S, Kitadai Y, Amioka T, Kodama M, Cho S, Kuroda T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in early gastric carcinoma: correlation with clinico-pathological parameters. *Cancer Lett*. 2005 Aug 8; 226 (1):85-90.
73. Niki T, Iba S, Yamada T, Matsuno Y, Enholm B, Hirohashi S. Expression of vascular endothelial growth factor receptor 3 in blood and lymphatic vessels of lung adenocarcinoma. *J Pathol*. 2001 Apr; 193(4):450-7.
74. Ogunshola OO, Antic A, Donoghuet JM, Fan SY, Kim H, Stewart BW, et al. Paracrine and Autocrine Functions of Neural vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the Central Nervous System. *The J of Biology Chemistry* 2002; 277(13):11410-41 5.
75. Zang X, Yamashita M, Uetsuki H, Kakehi Y. Angiogenesis in renal cell carcinoma: Evaluation of microvessel density, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases. *International J of Urology* 2002; 9:509-14.

76. Paek HS, Kim YC, Kim YY, Park AI, Kim SM, Kim GD et al.  
Correlation of clinical and biological parameters with peritumoral edema in meningioma. *J Of Neuro-Oncol* 2002; 60:235-45.
77. Kilic T, Bayri Y, Özduman K, Acar M, Diren S, Kurtkaya Ö, et al.  
Tenascin in Meningioma: Expression Is Correlated with Anaplasia, Vascular Endothelial Growth Factor Expression, and Peritumoral Edema But not with Tumor Border Shape. *Neurosurgery* 2002; 51:183-93.
78. Bitzer M, Opitz H, Popp J, Morgalla M, Gruber A, Heiss E, Voigt K:  
Angiogenesis and brain oedema in intracranial meningiomas: influence of vascular endothelial growth factor. *Acta Neurochir (Wien)* 140: 333-340, 1998.
79. Pistolesi S., Boldrini L., Gisfredi S., et al: Angiogenesis in intracranial meningiomas: immunohistochemical and molecular study.  
*Neuropathology and Applied Neurobiology* 30: 118-125, 2004.
80. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman M. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature* 1995; 376:66-70.
81. Gluzman-Poltorak Z, Cohen R, Herzog Y, Neufeld G. Vascular endothelial growth factor receptor-1 and neuropilin-2 form complexes *J Biol Chem* 2000; 24:18040-045.
82. Landgren E, Schiller P, Cao Y, Claesson-Welsh L. Placenta growth factor stimulates MAP kinase and mitogenicity but not phospholipase C-gamma and migration of endothelial cells expressing Flt. *Oncogene* 1998; 16:359-367.
83. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13:9-22.
84. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. *Nature* 1995; 376(6535):62-66.
85. Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH. Different signal transduction properties of KDR and Flt-1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1994; 269:26988-995.

86. Millauer B, Longhi MP, Plate KH, Shawver LK, Risau W, Ullrich A, Strawn LM. Dominant-negative inhibition of Flk-1 suppresses the growth of many tumor types in vivo. *Cancer Res.* 1996; 56(7):1615-20.
87. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 67(2):153-7, 2008.
88. Cerda-Nicolas M, Lopez-Gines C, Perez-Bacete M, Barcia-Salorio JL, Liombart-Bosch A. Histopathological and cytogenetic findings in benign, atypical and anaplastic human meningiomas: a study of 60 tumors. *Clin Neuropathol* 19:259-67, 2000.
89. Konstantinidou AE, Korkolopoulou P, Kavantzias N, et al. Mitosin, a novel marker of cell proliferation and early recurrence in intracranial meningiomas. *Histol Histopathol* 18:67-74, 2003.
90. 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.* 85(4):936-44, 1999.
91. Christov C, Lechapt-Zalcman E, Adle-Biassette H, Nachev S, Gherardi RK. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) and its receptor flt-1 in microcystic meningiomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 98:414-20, 1999.
92. Bitzer M, Nagele T, Barth BG, Klose U, Gronewaller E, Morgalla M, Heiss E, Voigt K: Role of hydrodynamic process in the pathogenesis of peritumoral brain edema in meningiomas. *J Neurosurg* 93:594-604, 2000.
93. Bradac GB, Ferszt R, Bender A, Schorner W: Peritumoral edema in intracranial meningiomas: a radiological and histological study. *Neuroradiology* 28: 304-312, 1986.
94. 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* 33: 212-218, 1993.
95. Goldman CK, Bharara S, Palmer CA, Vitek J, Tsai JC, Weiss HL, Gillespie GY: Brain edema in meningiomas is associated with increased

- vascular endothelial growth factor expression. *Neurosurgery* 40: 1269-1277, 1997
96. Hiyama H, Kubo O, Tajika Y, Tohyama T, Takakura K: Meningiomas associated with peritumoral venous stasis: three types on cerebral angiogram. *Acta Neurochir (Wien)* 129: 31-38, 1994.
97. Machein MR, Plate KH: VEGF in brain tumors. *J NeuroOncol* 50: 109-120, 2000.
98. 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* 40: 1016-1026, 1997.
99. Yao Y, Kubota T, Sato K, Kitai R, Takeuchi H, Arishima H: Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1 and Flk-1 in astrocytic tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 143: 159-166, 2001.
100. Senger DR, Van de Water L, Brown LF, Nagy JA, Yeo KT, Yeo TK, Berse B, Jackman RW, Dvorak AM, Dvorak HF: Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology (Review). *Cancer Metastasis Rev* 12: 303-324, 1993.
101. Alaywan M., Sindou M. Prognostic factors in the surgery for intracranial meningioma. Role of the tumoral size and arterial vascularisation originating from the pia mater. Study of 150 cases. *Neurochirurgie* 1993; 39:337-47.
102. Otsuka S., Tamiya T., Ono Y., et al: The relationship between peritumoral brain edema and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in intracranial meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology* 70: 349-357, 2004.
103. Paek SH., Kim C-Y., Kim YY., et al: Correlation of clinical and biological parameters with peritumoral edema in meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* 60: 235-245, 2002.
104. Kim IS., Kim HD., Kim KU, et al: Factors influencing the development of peritumoral brain edema in meningiomas. *J Korean Neurosurg Soc* 26: 940-5, 1997.

105. Tamiya T., Ono Y., Matsumoto K., et al: Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 49: 1046-51, 2001.
106. Smith HP., Challa VR., Moody DM., et al: Biological features of meningiomas that determine the production of cerebral edema. *Neurosurgery* 8: 428-33, 1981.
107. Gurkaniar D., Uygur Er., Sanli M., Ozkan M., Sekerci Z.: Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *Journal of Clinical Neuroscience* 12(7): 750-3, 2005.
108. Ide M., Jimbo M., Kubo O., Yamamoto M., Imanaga H.: Peritumoral brain edema associated with meningioma- histological study of the tumor margin and surrounding brain. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 32: 65-71, 1992.
109. Meixensberger J., Meister T., Janka M., et al. Factors influencing morbidity and mortality after cranial meningioma surgery- a multivariate analysis. *Acta Neurochir Suppl* 65: 99-101, 1996.
110. Chan RC., Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* 60: 52-60, 1984.
111. Simoca I., Olarescu AA., Jipescu I., et al. Postoperative outcome of intracranial meningiomas; long-term prognosis. *Rom J Neurol Psychiatry* 32: 237-51, 1994.
112. Trittmacher S., Traupe H., Schmid A. Pre- and postoperative changes in brain tissue surrounding a meningioma. *Neurosurgery* 22: 882-5, 1988.
113. Yu ZY., Wrange O., Boethius J., et al. A study of glucocorticoid receptors in intracranial tumors. *J Neurosurg* 55:757-60, 1981.
114. Galicich JH., French LA., Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J Lancet* 81: 46-53, 1961.
115. Hadjidimos A., Steingass U., Fischer F., et al. The effects of dexamethasone on rCBF and cerebral vasomotor response in brain tumors. Preliminary communication. *Eur Neurol* 10: 25-30, 1973.



116. Skjoeth J., Bjerre PK. Effect of glucocorticoids on ICP in patients with a cerebral tumour. *Acta Neurol Scand* 96: 167-70, 1997.
117. Andersen C., Astrup J., Gyldensted C. Quantitative MR analysis of glucocorticoid effects on peritumoral edema associated with intracranial meningiomas and metastases. *J Comput Assist Tomogr* 18: 509-18, 1994.
118. Jarden JO., Dhawan V., Moeller JR., et al. The time course of steroid action on blood-to-brain and blood-to-tumor transport of  $^{82}\text{Rb}$ : a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 25: 239-45, 1989.
119. Brock M., Diefenthaler K., Zywiets C., et al. Proceedings: The application of pressure-distribution frequency analysis to the continuous monitoring of intracranial pressure. *Acta Neurochir (Wien)* 31: 299-300, 1975.
120. Leenders KL., Beaney RP., Brooks DJ., et al. Dexamethasone treatment of brain tumor patients: effects on regional cerebral blood flow, blood volume, and oxygen utilization. *Neurology* 35: 1610-6, 1985.
121. Andersen C., Astrup J., Gyldensted C. Quantitation of peritumoral edema and the effect of steroids using NMR-relaxation time imaging and blood-brain barrier analysis. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 60: 413-5, 1994.
122. Domingo Z., Rowe G., Blamire AM., et al. Role of ischaemia in the genesis of edema surrounding meningiomas assessed using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Br J Neurosurg* 12: 414-8, 1998.
123. Uematsu H., Maeda M., Itoh H. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas evaluated by dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study. *Eur Radiol* 13: 758-62, 2003.
124. Nakasu S., Nakasu Y., Nakajima M., et al. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg* 90: 455-462, 1999.
125. Yamasaki F., Yoshioka H., Hama S., et al. Recurrence of meningiomas. *Cancer* 89: 1102-1110, 2000.

## VIII. BIOGRAFIJA AUTORA

- Dr Marko Marković rođen je 1974. godine u Beogradu
- Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1992. god i završio 1998. god. sa prosečnom ocenom 8,71.
- Specijalistički ispit iz neurohirurgije položio je aprila 2006. god. sa odličnim uspehom na Klinici za Neurohirurgiju, Kliničkog Centra Srbije.
- Magistarsku tezu pod nazivom **”Intraventrikularna hemoragija kao prognostički faktor kod rupture intrakranijalne aneurizme: vreme hirurške intervencije i njen uticaj na ishod lečenja”** odbranio je oktobra 2003. god. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.
- Zaposlen je na odeljenju Neurohirurgije KBC Zemun od aprila 2000. god.
- Problematika i rezultati ispitivanja iz doktorske disertacije publikovani su u originalnom radu pod nazivom *“Prognostic value of peritumoral edema and angiogenesis in intracranial meningioma surgery”* u međunarodnom stručnom časopisu- Journal of B.U.ON.
- Autor i koautor je 13 radova publikovanih u CC i SCI časopisima, i autor 4 rada i dva predavanja prezentiranih na kongresima i stručnim sastancima u zemlji i inostranstvu.
- Bio je na stručnom usavršavanju u Nemačkoj iz oblasti kompletno endoskopske hirurgije lumbalnog, torakalnog, i cervikalnog segmenta kičmenog kanala, u referentnom centru “St. Anna Hospital”, Herne, Germany, 2010. god.
- Od marta 2011. god. počeo sa izvođenjem i prvi u našoj zemlji uveo u kliničku praksu kompletno endoskopske operacije lumbalne diskus hernije.
- Govori tečno engleski jezik.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Изјава о истинитости штампане и електронске  
верзије докторског рада

Потписани-а МАРКО МАРКОВИЋ

број уписа \_\_\_\_\_

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ПРОЦЕНЕ ПЕРИТУМОРСКОГ  
ЕДЕМА И АНГИОГЕНЕЗЕ У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ  
ИНТРАКРАНИЈАЛНИХ МЕНИНГИОМА"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 15.01.2013.

Марко Марковић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске  
верзије докторског рада

Име и презиме аутора МАРКО МАРКОВИЋ

Број уписа \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада "ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ПРОЦЕНЕ ПЕРИТУМОРСКОГ  
ЕДЕМА И АНГИОГЕНЕЗЕ У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ  
ИНТРАКРАНИЈАЛНИХ МЕНИНГИОМА"

Ментор ПРОФ. ДР ВАСО АНТУНОВИЋ

Потписани МАРКО МАРКОВИЋ

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 15.01.2013.

Марко Марковић



Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

"ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ПРОЦЕНЕ ПЕРИТУМОРСКОГ ЕДЕМА И АНГИОГЕНЕЗЕ У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ ИЦТРАКРАНИЈАЛНИХ МЕНИНГИОМА"

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 15.01.2013.

*Милош Марковић*