

Derece II ve III meningiomların preoperatif prediktif faktörleri

Mustafa GÜDÜK¹ , Baran Bozkurt¹ , Murat Şakir Ekşi¹ , Murat İmre Usseli¹ ,
Mustafa Necmettin Pamir¹ 

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mustafa GÜDÜK, Dr. Öğr. Üyesi
Baran BOZKURT, Doç. Dr.
Murat Şakir EKŞİ, Doç. Dr.
Murat İmre USSELİ, Op. Dr.
Mustafa Necmettin PAMİR, Prof. Dr.

İletişim: Mustafa GÜDÜK
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye
Tel: 02166494130
E-Posta: mustafaguduk@gmail.com

Gönderilme Tarihi : 05 Ekim 2020
Revizyon Tarihi : 21 Kasım 2020
Kabul Tarihi : 01 Aralık 2020

ÖZET

Amaç: Meningiomlar en sık görülen primer intrakraniyal patolojilerdir. Patolojik olarak üç dereceleri vardır. Cerrahi ile total rezeksiyon belirleyici tedavi olmakla beraber, özellikle asemptomatik ve insidental vakalarda, yakın takip veya stereotaktik radyocerrahi tercih edilebilmektedir. Cerrahi tedavi ile konservatif tedavi arasında karar verebilmek açısından, daha agresif klinik seyir gösterebilen Derece II ve III meningiomların, ön görülebilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda, meningiom serimizde kayıtlı hastaların klinik, radyolojik ve yerleşim özelliklerine göre patolojik derecelerinde prediktif olabilecek etkenleri araştırdık.

Hastalar ve Yöntem: İntrakraniyal meningiom veri tabanımıza kayıtlı, Eylül 1986 ile Temmuz 2019 arasında opere edilen hastaların klinik, radyolojik, cerrahi ve patolojik raporları retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, peritümöral ödem olup olmaması, patolojik derecesi not edildi. Patoloji dereceleri açısından yaşın, cinsiyetin, ödemin ve tümör yerleşiminin prediktif olup olmadığı istatistikî yöntemler ile araştırıldı.

Bulgular: Veri tabanımızda 1401 intrakraniyal meningiom hastası tespit edildi. Hastaların 1015'i kadın, 386'sı erkekti (kadın/erkek= 2,6). Ortalama yaşları 52,2 yıl idi. Bin iki yüz on dokuz Derece I, 164 Derece II, 18 Derece III meningiom vardı. Erkek cinsiyeti ve/veya kafa tabanı dışı yerleşim Derece II ve III meningiomlar için prediktif olarak tespit edildi.

Sonuç: Asemptomatik, insidental olarak tespit edilen meningiomlarda, konservatif tedavi (yakın takip veya stereotaktik radyocerrahi) tercih edildiğinde, erkek ve/veya kafa tabanı dışı yerleşimli olanların, daha agresif davranışlı olan Derece II veya III olma ihtimalinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: meningiomlar, derece II meningiomlar, derece III meningiomlar

Pre-operative predictive factors of grade II and III meningiomas

ABSTRACT

Purpose: Meningiomas are the most common primary intracranial tumors. They are graded into three pathologic grades. Surgical gross total resection is the definitive treatment of meningiomas, but follow-up or stereotactic radiosurgery is sometimes advised for asymptomatic, incidentally diagnosed meningiomas. For decision making, pre-operative prediction of Grade II and III meningiomas which are more aggressive clinically is important. We have reviewed our intracranial meningioma series, based on their clinical, radiological, and location, to analyze the predictive factors of Grade II and III meningiomas.

Patients and Methods: The clinical, radiological, operative and pathological reports of patients who were operated on for intracranial meningiomas between September 1986 and July 2019 have been reviewed retrospectively from our patient database. Their age, sex, tumor location, absence or presence of peritumoral edema, and the pathological grade of meningiomas have been noted. The predictive effect of age, sex, peritumoral edema and location of the tumor is analyzed statistically for the pathological grade.

Results: There were 1401 patients with intracranial meningiomas, 1015 of them were female, 386 were male (female/male= 2.6). Their mean age was 52.2 years. There were 1219 Grade I, 164 Grade II, and 18 Grade III meningiomas. Male sex and non-skull base location were predictive for Grade II and III meningiomas.

Conclusion: While advising conservative treatment (follow-up, or stereotactic radiosurgery) for asymptomatic, incidental meningiomas, it should be kept in mind that male sex, and/or non-skull base location are risk factors for the more aggressive Grade II and III meningiomas.

Keywords: meningiomas, grade II meningiomas, grade III meningiomas

AMAÇ

Meningiömler, santral sinir sisteminin sık görülen tümörlerindedir. Amerika Birleşik Devletleri Beyin Tümörleri Kayıt Merkezi (CBTRUS), meningiömlerin en sık görülen primer intrakranyal tümörler olduğunu ve tüm intrakranyal tümörlerin %37'sini oluşturduğunu bildirmiştir.(1) Meningiömler, 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) patolojik sınıflamasına göre üç dereceye ayrılır.(2) Derece I meningiömler, tüm meningiömlerin %81'ini oluştururken, Derece II ve III meningiömler sırasıyla, %17 ve %2'sini oluşturur. (1,2) Derece II ve III meningiömlerin nüks oranı daha yüksektir. Literatürde, bu iki grup genellikle "yüksek dereceli" meningiömler olarak gruplanır ve analiz edilir.(3,4)

Meningiömlerde standart tedavi cerrahi ile gros total rezeksiyondur. Işın tedavisi ve stereotaktik radyocerrahi en önemli adjuvan tedaviler iken, kemoterapinin yeri sınırlıdır.(5) Derece III tümörlerde cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi, protokollere yerleşmişken Derece II tümörlerde radyoterapi ve/veya stereotaktik radyocerrahinin zamanlama ve yararına dair fikir birliği yoktur.(5-7)

Tıbbın hemen her alanında yapılmış yaşam kalitesi çalışmalarını tedavi yaklaşımlarımızı önemli ölçüde etkilemiş, konservatif yaklaşımları ön plana çıkarmıştır. Asemptomatik, insidental ve küçük boyutlu meningiömlerde takip veya stereotaktik radyocerrahi gibi konservatif yaklaşımlar tavsiye edilirken, semptomatik ve radyolojik takipte tümör boyutlarında progresyon olan hastalarda cerrahi tedavi ön plana çıkarılmaktadır. Bazı yayınlarda intrakranyal meningiömlü seçili hasta gruplarında, cerrahi yapılmadan stereotaktik radyocerrahi ve/veya radyoterapi rapor edilip önerilmiştir.(5,8-11)

Konservatif yaklaşımlarda, meningiöm derecesinin öngörülmesi oldukça önemlidir. Hastaların ilk klinik muayenesi sırasında meningiöm derecesine dair klinik prediktif faktörlerden bahseden yayınlar mevcuttur. Erkek cinsiyeti, kafa tabanı dışı yerleşim, tümör büyüklüğü ve ileri yaşın Derece II veya III meningiömler açısından klinik risk faktörleri olduğu ileri sürülmüştür. Ancak çalışmalarda bu risk faktörlerinin tamamı homojen bir şekilde anlamlı bulunmadığı için prediktif faktörlerle ilgili çelişkiler söz konusudur.(12-14)

Çalışmamızda, 33 yılda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Acıbadem MAA Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ABD'da ameliyat ettiğimiz meningiöm tanılı erişkin hastalarda, Derece II ve III patoloji için, ameliyat öncesi prediktif olabilecek klinik ve radyolojik etkenleri araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Intrakranyal meningiömler veri tabanımızda kayıtlı, Eylül 1986 ila Temmuz 2019 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi ve Acıbadem MAA Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniği'nde aynı cerrah (MNP) tarafından opere edilen erişkin hastalar retrospektif olarak tarandı.

Klinik notlar, ameliyat öncesi radyolojik görüntüler, ameliyat ve patoloji raporları gözden geçirildi. Yaşı <18-yıl olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Derece II ve III patoloji tanısının öngörüsünde kullanılabilecek preoperatif klinik ve radyolojik faktörler belirlendi.

Klinik notlardan hasta yaşı ve cinsiyeti kaydedildi. Hastalar, yaşı <65 yıl ve ≥65 yıl olacak biçimde iki gruba bölündü.

Patoloji raporlarından tümör dereceleri belirlendi. Nüks ederek dış merkezden gelen veya takibimizde nüks eden ve tümör derecesi yükselen vakalarda, değerlendirmeye hastaların kliniğimizdeki ilk operasyonundaki tümör derecesi alındı.

Ameliyat notları ve radyolojik görüntülemelerden anatomik tümör yerleşimi belirlendi. Parasagittal, konveksite, falks serebri ve intraventriküler meningiömler "kafa tabanı dışı" meningiömler olarak, geri kalan yerleşimdekiler ise "kafa tabanı" meningiömleri şeklinde gruplandı.

Ameliyat öncesinde, tüm hastalarda, 1992 tarihinden önce bilgisayarlı tomografi (BT), 1992 tarihi itibarı ile kontrendikasyon olmadığı müddetçe, kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Radyolojik faktör olarak ödem değerlendirildi. Ödem değerlendirilirken, mevcut ise, preoperatif T2-ağırlıklı beyin MRG, yok ise beyin BT kullanıldı. Ödem "var" ya da "yok" şeklinde not edildi.

Derece II ve III patoloji için prediktif faktörleri araştırırken sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin sıklığını karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerine göre data normal dağılım göstermiyordu. Derece II ve III patolojilerin prediktif faktörlerini belirlemek için kategorik değişkenler için Ki-kare testi; sürekli değişkenler için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Tümör derecesini öngörebilecek preoperatif faktörlerin odds oranlarını (OR) belirlemek için ikili (binary) lojistik regresyon analizi yapıldı. Regresyon modelinde hasta cinsiyeti, yaşı (65 yaşından küçük ve 65 yaş ve üzeri) ve genel anatomik tümör lokasyonu (kafa tabanı, kafa tabanı dışı yerleşim) yer aldı.

Alfa değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, %95'lik güven aralığı (CI) kullanıldı.

İstatistiksel analizler SPSS programı, 21.0 versiyonu kullanılarak yapıldı (IBM, Armonk, New York, USA).

Çalışmamız ile ilgili etik kurul onayı alındı (ATADEK 2018-4/15).

BULGULAR

Kayıtlara göre kliniğimizde toplam 1401 intrakranyal meningeom vakası opere edildi. Hastaların 1015'i kadın (%72,4); 386 tanesi erkekti (%27,6). Ortalama hasta yaşı $52,2 \pm 11,9$ yıl idi.

Kafa tabanı yerleşimli 688 (%49,1), kafa tabanı dışı yerleşimli 713 (%50,1) meningeom vakası mevcuttu. Kafa tabanı dışı meningeomlar, erkeklerin %55,4 (n= 214), kadınların %49,2'sinde (n= 499) izlendi. Buna karşılık kafa tabanı meningeomları erkeklerin %44,5'inde (n= 172), kadınların ise %50,8'inde (n= 516) saptandı. Kafa tabanı dışı meningeomlar erkeklerde, kafa tabanı yerleşimli meningeomlar ise kadınlarda anlamlı oranda daha sık gözlemlendi ($p= 0,036$, $\chi^2= 4,41$).

Ödem, meningeomların %40,1'inde (n= 562) mevcuttu. Derece I meningeomların %38,9 (n= 474), Derece II meningeomların %43,3 (n= 71), Derece III meningeomların ise %94,4'ünde (n= 17) ödem mevcuttu.

Derece I, II ve III meningeomların sayısı sırasıyla 1219 (%87), 164 (%11,7) ve 18 (%1,3) idi.

Hasta popülasyonuna ait bilgiler Tablo 1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Derece II veya III patolojisi için prediktif faktörler

Bin dört yüz bir hastadan oluşan total kohort incelendiğinde, Derece II ve III meningeomlar kafa tabanı dışı meningeomların %15,3'ünü, kafa tabanı meningeomlarının ise %10,6'sını oluşturmaktaydı. Derece II ve III meningeomlar kafa tabanı dışında anlamlı olarak daha sık izlendi ($p= 0,009$, $\chi^2= 6,78$).

Derece II ve III meningeomların görülme oranı kadınlarda %10,4; erkeklerde %19,7 idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,000$, $\chi^2= 21,149$).

İkili (binary) lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyeti (OR: 2,04, %95 CI 1,476-2,819; $p<0,00$) ve kafa tabanı dışı lokalizasyonun (OR: 1,495, %95 CI 1,084-2,06; $p<0,05$)

Tablo 1: Hasta popülasyonu tablosu								
	Derece I (*)	%	Derece II (*)	%	Derece III (*)	%	Total	%
Hasta sayısı	1219	100	164	100	18	100	1401	100
Medyan yaş (ranj) (yıl)	53 (18-100)		54 (18-88)		55 (18-77)		53 (18-100)	
Ortalama yaş \pm standart sapma (yıl)	$52,2 \pm 11,9$		$51,7 \pm 14,9$		$53,0 \pm 14,2$		$52,1 \pm 12,3$	
Kadın	909	74,6	97	59,1	9	50,0	1015	72,4
Erkek	310	25,4	67	40,9	9	50,0	386	27,6
Kadın/Erkek	2,9		1,4		1,0		2,6	
Kafa tabanı	615	50,5	71	43,3	2	11,1	688	49,1
Kadın	473		43		0		516	
Erkek	142		28		2		172	
Kafa tabanı dışı	604	49,5	93	56,7	16	88,9	713	50,9
Kadın	436		54		9		499	
Erkek	168		39		7		214	
Ödem								
Yok	745	61,1	93	56,7	1	5,6	839	59,9
Var	474	38,9	71	43,3	17	94,4	562	40,1

(*): Kliniğimizdeki ilk ameliyatlardaki sonuçlara göre

Derece II ve III meningiömlar ile yakın ilişkili olduğu bulundu (model gücü %87).

Kategorik değişken olarak ödemin Derece II ve III meningiömlarda prediktif etkisi olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Yaş hem sürekli hem de kategorik değişken olarak (<65 veya ≥ 65 yıl) değerlendirildi. Her iki durumda da yaşın prediktif bir etkisi yoktu ($p>0,05$).

SONUÇ

Çalışmamız; diğer yayınlarla karşılaştırıldığında hasta sayısının yüksek olması, tüm cerrahi tedavi ve takiplerin tek cerrah tarafından yapılmış olması nedeni ile önemlidir.

Son yıllarda tıbbın hemen her alanında yapılmış yaşam kalitesi çalışmaları ile hastaları anlamamızı ve tedavi yaklaşımlarımız önemli ölçüde etkilenmiştir. Bu nedenle asemptomatik ve insidental meningiömlar için daha konservatif bir yaklaşım tercih edilirken, semptomatik ve radyolojik olarak tümör büyüklüğünde progresyon gösteren hastalarda cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Bazı yayınlarda intrakraniyal meningiömlar olan seçili hasta gruplarında stereotaktik radyocerrahi ve/veya radyoterapi kullanımını raporlanmıştır.(5,8–11)

Konservatif veya cerrahi dışı tedavi yaklaşımları için meningiöm derecesinin öngörülmesi oldukça önemlidir. Hastaların ilk klinik muayenesi sırasında meningiöm derecesine dair klinik ve radyolojik prediktif faktörlerden bahseden yayınlar mevcuttur. Erkek cinsiyeti, kafa tabanı dışı yerleşim, tümör büyüklüğü ve ileri yaşın, Derece II ve III meningiömlar açısından klinik risk faktörleri olduğu ileri sürülmüştür. Ancak çalışmalarda bu risk faktörlerinin tamamı, homojen bir şekilde anlamlı bulunmadığı için prediktif faktörlerle ilgili çelişkiler söz konusudur.(12–14)

Maier ve ark., 1582 hastadan elde edilen 1799 meningiöm spesimeni içeren serilerinde, Derece I meningiömların kafa tabanı ve posterior fossa; buna karşılık yüksek dereceli meningiömların genellikle falks veya konveksite yerleşimli olduğunu bildirmişlerdir.(15) Mahmood ve ark. ise Derece II ve III meningiömların %76'sının konveksite ve parasagittal bölgede lokalize olduğunu raporlamışlardır.(16) Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-Onkoloji (ICD-O) kodlarını baz alan, 9000'den fazla meningiöm hastasının yer aldığı bir çalışmada Derece II ve III meningiömlarda kafa tabanı dışı yerleşim anlamlı olarak daha sık izlenmiştir.(17) Daha sonraki pek çok çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir.(3,18–22) Çalışmamızda literatürle uyumlu

olarak Derece II ve III meningiömlarda kafa tabanı dışı lokalizasyona eğilim olduğu gösterilmiştir. Bu durum duranın, kafa tabanı ve kafa tabanı dışı lokalizasyonlarda farklı embriyolojik orijine sahip olmasıyla açıklanabilir. Kafa tabanında bulunan dura mezodermal orijinli iken, kafa tabanı dışındaki telensefalik dura nöral krestten orijin almaktadır; orijinlerdeki farklılık, aynı hücrelerin farklı alt tipleri, farklı mutasyonlar, farklı tümör davranışlarını açıklayabilir.(23–25)

Meningiömlar kadınlarda daha sık olmasına rağmen erkekler Derece II ve III meningiöm açısından daha yüksek riske sahiptir.(3,16,20,26–28) Bazı çalışmalarda, yüksek dereceli meningiöm riski, erkeklerde 2 kat fazla bulunmuştur, fakat aynı sonucun gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur.(20,21,29,30) Bu konu ile ilgili olarak ileri sürülen teoriler, seks kromozomları arasındaki genetik varyasyonlara, hastaların hormon düzeyleri ve progesteron reseptör durumlarındaki farklılıklara dikkat çekmektedirler.(20,24,38,30–37) Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyeti, Derece II ve III meningiömlar için prediktif bir risk faktörüdür.

Yaş, klinik çalışmalarda kanserler için hem prediktif hem de risk faktörü olarak analiz edilmiştir. Yaş aynı zamanda daha kısa nüksüz sağkalım ve genel sağkalım faktörü olarak çoğu kanser klinik çalışmasında değerlendirmeye alınmaktadır. Yıllarla birlikte, daha yüksek sayıda mutasyon veya epigenetik değişiklik yükü olasılığı, dış faktörlere daha uzun süreyle maruz kalmak ve beklenen doğal yaşam süresinin sınırlı olması; yaş her türlü tümör için belirleyici bir faktör durumuna getirmektedir. Meningiömlar en sık beşinci dekad sonrasında görülmektedir. Meningiömlarda da yaş, yüksek derece açısından risk ve olası prediktif faktör olarak analiz edilmiştir. Bazı çalışmalarda yaş ve yüksek dereceli meningiöm arasında anlamlı bir ilişki gösterirken, bazılarında bu görülmemiştir.(3,20,21,28,30) Bizim serimizde yaş, hem sürekli değişken olarak, hem de 65 yaş altı ve 65 ve üstü yaş şeklinde gruplanarak değerlendirilmiş, tümör derecelerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu nedenle hekimler sadece hastanın yaşını göz önüne alarak karar verirken dikkatli olmalıdır.

Meningiömlarda, Derece II ve III açısından preoperatif prediktif bir faktör olarak peritümöral ödem de araştırılmıştır. Altmış hastalık bir seride, peritümöral ödem ve DSÖ derecesi arasında ilişki olup olmadığı retrospektif olarak araştırılmış; Derece I, II ve III tümörler arasında farklılık bulunmamıştır.(39) Literatürde tümör derecesi ve ödem arasında ilişki saptanmayan başka çalışmalar da mevcuttur.(40–43)

Buna karşın, yakın zamanlı bir yayında peritümöral ödem ve yüksek dereceli meningeom patolojisi arasında korelasyon olduğu rapor edilmiştir.(44) Peritümöral ödemi, ödem volümünü tümör volümüne kıyaslayarak iki dereceye ayrılan ilginç bir çalışmada ise, oranın yüksek olduğu grupta daha sık Derece II ve III meningeom olduğu gözlenmiştir. (28) Çalışmamızda, peritümöral ödemin Derece II ve III meningeomlar için prediktif bir etkisi bulunmamıştır.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgular, Derece II ve III açısından daha yüksek riske sahip olmaları nedeniyle erkek ve/veya kafa tabanı dışı yerleşimli tümörü olan hastalarda cerrahi tedaviyi desteklemektedir. Bu nedenle bu grup hastalarda, stereotaktik radyocerrahi tercih edilir ise, Derece II ve III tümörler üzerinde daha az tümör kontrol oranına sahip olması nedeni ile, bu hastalar yakın takip edilmelidir.(20)

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerine bakacak olur isek, retrospektif olması ve veri tabanının üçüncü seviye referans kliniğine ait olması ön plandadır. Diğer yandan 33 yıllık uzun bir süreyi kapsadığı için, patolojiler farklı DSÖ derecelendirme şemalarına dayandırılarak rapor edilmiştir. Bizim serimizdeki Derece II ve III meningeom oranının yakın zamanlı literatürden daha düşük olması da bu durumla açıklanabilir.

Sonuç olarak, meningeom tedavisinde konservatif tedaviler veya cerrahi tedavi konusunda karar verirken, daha yüksek dereceli tümör riski nedeniyle erkek ve/veya kafa tabanı dışı lokalizasyonu olan hastalarda öncelikli yaklaşım cerrahi tedavi olmalıdır. Takip planlanır ise kontrol görüntülemelerin erken dönemde daha sık olması uygundur. Teşhisten sonra 3. ayda görüntüleme, lezyonda progresyon görülmez ise 6 ay sonra tekrar görüntüleme tavsiye edilebilir. Eğer lezyon halen stabil ise ve lezyonun benign doğasından emin olunur ise, yıllık görüntülemeler ile takibe devam edilebilir. Bu kontrollerin herhangi birinde lezyonda progresyon lehine görüntü, cerrahi açısından tekrar değerlendirmeyi gerektirir.

KAYNAKLAR

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Sep 29];19(suppl_5):v1-88. [Crossref](#)
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016 May 9 [cited 2016 May 12];131(6):803-20. [Crossref](#)
- Liang R-F, Xiu Y-J, Wang X, Li M, Yang Y, Mao Q, et al. The potential risk factors for atypical and anaplastic meningiomas: Clinical series of 1,239 cases. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 12];7(12):5696-700. [Crossref](#)
- Li D, Jiang P, Xu S, Li C, Xi S, Zhang J, et al. Survival impacts of extent of resection and adjuvant radiotherapy for the modern management of high-grade meningiomas. *J Neurooncol* [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2019 Sep 29]; [Crossref](#)
- Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Sep 29];17(9):e383-91. [Crossref](#)
- Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus observation following surgical resection of atypical meningioma: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2019 Sep 29];16(1):519. [Crossref](#)
- Jenkinson MD, Weber DC, Haylock BJ, Mallucci CL, Zakaria R, Javadpour M. Atypical meningoma: Current management dilemmas and prospective clinical trials. *J Neurooncol* [Internet]. 2015 Jan 26 [cited 2019 Sep 29];121(1):1-7. [Crossref](#)
- van Nieuwenhuizen D, Klein M, Stalpers LJA, Leenstra S, Heimans JJ, Reijneveld JC. Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *J Neurooncol* [Internet]. 2007 Sep 13 [cited 2019 Oct 22];84(3):271-8. [Crossref](#)
- Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* [Internet]. 2009 Oct 14 [cited 2019 Oct 20];4:42. [Crossref](#)
- Starke RM, Przybylowski CJ, Sugoto M, Fezeu F, Awad AJ, Ding D, et al. Gamma Knife radiosurgery of large skull base meningiomas. *J Neurosurg* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Oct 20];122(2):363-72. [Crossref](#)
- Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, et al. Incidental intracranial meningiomas: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol* [Internet]. 2019 Apr 17 [cited 2019 Oct 20];142(2):211-21. [Crossref](#)
- Czyz M, Radwan H, Li JY, Filippi CG, Tykocki T, Schulder M. Fractal analysis may improve the preoperative identification of atypical meningiomas. *Neurosurgery* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2019 Oct 20];80(2):300-8. [Crossref](#)
- Filippi CG, Demopoulos A, Radwan H, Li J, Schulder M, Czyz M. Diffusion-weighted imaging and MRI-based fractal analysis as quantitative metrics for preoperative prediction of atypia in meningiomas. *Neuro Oncol* [Internet]. 2018 Jan 31 [cited 2019 Oct 20];20(suppl_1):i12-i12. [Crossref](#)
- Morin O, Chen WC, Nassiri F, Susko M, Magill ST, Vasudevan HN, et al. Integrated models incorporating radiologic and radiomic features predict meningioma grade, local failure, and overall survival. *Neuro-Oncology Adv* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2019 Oct 20];1(1):vzd011. [Crossref](#)
- Maier H, Öfner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H. Classic, atypical, and anaplastic meningioma: Three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg* [Internet]. 1992 Oct [cited 2019 Oct 28];77(4):616-23. [Crossref](#)
- Mahmood A, Caccamo D V., Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: A clinicopathological review. *Neurosurgery* [Internet]. 1993 Dec [cited 2019 Oct 6];33(6):955-63. [Crossref](#)
- McCarthy BJ, Davis FG, Freels S, Surawicz TS, Damek DM, Grutsch J, et al. Factors associated with survival in patients with meningioma. *J Neurosurg* [Internet]. 1998 May [cited 2019 Oct 28];88(5):831-9. [Crossref](#)

18. Sade B, Chahlavi A, Krishnaney A, Nagel S, Choi E, Lee JH. World Health Organization grades II and III meningiomas are rare in the cranial base and spine. *Neurosurgery* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2019 Oct 22];61(6):1194–8. [Crossref](#)
19. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krenqli M, et al. Atypical and malignant meningioma: Outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2019 Oct 12];71(5):1388–93. [Crossref](#)
20. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, et al. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2019 Oct 6];117(6):1272–8. [Crossref](#)
21. Cornelius JF, Sloty PJ, Steiger HJ, Hänggi D, Polivka M, George B. Malignant potential of skull base versus non-skull base meningiomas: Clinical series of 1,663 cases. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2013 Mar 15 [cited 2019 May 10];155(3):407–13. [Crossref](#)
22. Hammouche S, Clark S, Wong AHL, Eldridge P, Farah JO. Long-term survival analysis of atypical meningiomas: Survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2014 Aug 26 [cited 2019 Oct 16];156(8):1475–81. [Crossref](#)
23. Kalamirides M, Stemmer-Rachamimov AO, Niwa-Kawakita M, Chareyre F, Taranchon E, Han Z-Y, et al. Identification of a progenitor cell of origin capable of generating diverse meningioma histological subtypes. *Oncogene* [Internet]. 2011 May 17 [cited 2019 Oct 6];30(20):2333–44. [Crossref](#)
24. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2016 Jul 7];339(6123):1077–80. [Crossref](#)
25. Patel AJ, Wan Y-W, Al-Ouran R, Revelli J-P, Cardenas MF, Oneissi M, et al. Molecular profiling predicts meningioma recurrence and reveals loss of DREAM complex repression in aggressive tumors. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2019 Oct 22 [cited 2019 Nov 14];116(43):21715–26. [Crossref](#)
26. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg* [Internet]. 1989 Nov [cited 2019 Oct 6];71(5 Pt 1):665–72. [Crossref](#)
27. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: An analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1997 Dec [cited 2019 Nov 5];21(12):1455–65. [Crossref](#)
28. Hwang WL, Marciscano AE, Niemierko A, Kim DW, Stemmer-Rachamimov AO, Curry WT, et al. Imaging and extent of surgical resection predict risk of meningioma recurrence better than WHO histopathological grade. *Neuro Oncol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2016 May 20];18(6):863–72. [Crossref](#)
29. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg* [Internet]. 1999 Mar [cited 2019 Oct 6];90(3):455–62. [Crossref](#)
30. Zhou P, Ma W, Yin S, Li Y, Jiang S. Three risk factors for WHO grade II and III meningiomas: A study of 1737 cases from a single center. *Neurol India* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 10];61(1):40. [Crossref](#)
31. Hsu DW, Efid JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: Prognostic considerations. *J Neurosurg* [Internet]. 1997 Jan [cited 2019 Oct 6];86(1):113–20. [Crossref](#)
32. Watson MA, Gutmann DH, Peterson K, Chicoine MR, Kleinschmidt-DeMasters BK, Brown HG, et al. Molecular characterization of human meningiomas by gene expression profiling using high-density oligonucleotide microarrays. *Am J Pathol* [Internet]. 2002 Aug [cited 2019 Oct 6];161(2):665–72. [Crossref](#)
33. Wolfsberger S, Doostkam S, Boecher-Schwarz H-G, Roessler K, van Trotsenburg M, Hainfellner JA, et al. Progesterone-receptor index in meningiomas: Correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2004 Oct 27 [cited 2019 Oct 6];27(4):238–45. [Crossref](#)
34. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: Opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Oct 27];105(2):163–73. [Crossref](#)
35. Smith JS, Lal A, Harmon-Smith M, Bollen AW, McDermott MW. Association between absence of epidermal growth factor receptor immunoreactivity and poor prognosis in patients with atypical meningioma. *J Neurosurg* [Internet]. 2007 Jun [cited 2019 Oct 6];106(6):1034–40. [Crossref](#)
36. Taberero MD, Espinosa AB, Maillo A, Rebelo O, Vera JF, Sayagues JM, et al. Patient gender is associated with distinct patterns of chromosomal abnormalities and sex chromosome linked gene-expression profiles in meningiomas. *Oncologist* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2019 Oct 6];12(10):1225–36. [Crossref](#)
37. Keller A, Ludwig N, Backes C, Romeike BFM, Comtesse N, Henn W, et al. Genome wide expression profiling identifies specific deregulated pathways in meningioma. *Int J Cancer* [Internet]. 2009 Jan 15 [cited 2019 Oct 6];124(2):346–51. [Crossref](#)
38. Cahill KS, Claus EB. Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. Clinical article. *J Neurosurg* [Internet]. 2011 Aug [cited 2015 Sep 12];115(2):259–67. [Crossref](#)
39. de Vries J, Wakhloo AK. Cerebral oedema associated with WHO-I, WHO-II, and WHO-III meningiomas: Correlation of clinical, computed tomographic, operative and histological findings. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 1993 [cited 2019 Nov 1];125(1–4):34–40. [Crossref](#)
40. Kasuya H, Kubo O, Tanaka M, Amano K, Kato K, Hori T. Clinical and radiological features related to the growth potential of meningioma. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2006 Oct 5 [cited 2019 Nov 2];29(4):293–7. [Crossref](#)
41. Hsu C-C, Pai C-Y, Kao H-W, Hsueh C-J, Hsu W-L, Lo C-P. Do aggressive imaging features correlate with advanced histopathological grade in meningiomas? *J Clin Neurosci* [Internet]. 2010 May [cited 2019 Nov 3];17(5):584–7. [Crossref](#)
42. Kim B-W, Kim M-S, Kim S-W, Chang C-H, Kim O-L. Peritumoral brain edema in meningiomas: correlation of radiologic and pathologic features. *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Nov 16];49(1):26–30. [Crossref](#)
43. Lin B-J, Chou K-N, Kao H-W, Lin C, Tsai W-C, Feng S-W, et al. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma. *J Neurosurg* [Internet]. 2014 Nov [cited 2019 Nov 1];121(5):1201–8. [Crossref](#)
44. Liu Y, Chotai S, Chen M, Jin S, Qi S, Pan J. Preoperative radiologic classification of convexity meningioma to predict the survival and aggressive meningioma behavior. Sherman JH, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 18 [cited 2019 Nov 1];10(3):e0118908. [Crossref](#)