

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan M. Bogdanović

**ZNAČAJ KLINIČKIH I BIOHEMIJSKIH
FAKTORA ZA NASTANAK EPILEPSIJE KOD
BOLESNIKA SA SUPRATENTORIJALNIM
MENINGEOMIMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Ivan M. Bogdanović

**THE SIGNIFICANCE OF CLINICAL AND
BIOCHEMICAL FACTORS IN THE
DEVELOPEMENT OF EPILEPSY IN
PATIENTS WITH SUPRATENTORIAL
MENINGIOMAS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Mentor

Prof. dr Aleksandar Ristić

Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Komentor

Prof. dr Danica Grujičić

Klinika za neurohirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu



Članovi komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije

Prof. dr Dragoslav Sokić

Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Petar Vuleković

Klinika za neurohirurgiju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine

Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Prof. dr Vladimir Baščarević

Klinika za neurohirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Datum odbrane doktorske disertacije: _____, Beograd

Zahvaljujem se:

Svom mentoru, **prof. dr Aleksandru Ristiću**, na neizmernoj pomoći i podršci, tokom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Komentoru i učitelju, **prof. dr Danici Grujičić**, na savetima i podršci tokom izrade disertacije, kao i mentorstvu i neprekidnoj podršci u svetu neurohirurgije.

Prof. dr Vladimiru Bašćareviću, na svim savetima i smernicama tokom izrade disertacije, kao i mentorstvu i nezamenljivoj podršci u težnji ka ovladavanju veštinom i umetnošću neurohirurgije.

Doc. dr Rosandi Ilić, na stalnoj pomoći i podršci, tokom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Prof. dr Zoranu Bukumiriću, na pomoći prilikom obrade i tumačenja statističkih podataka.

Svim zaposlenim na **Klinici za neurohirurgiju UKCS**, na pomoći prilikom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Supruzi Jasni, sinu Mihailu i ćerkama Sofiji i Ani, na ljubavi, podršci i trpeljivosti.

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: *prof. dr Aleksandar Ristić, doc. dr Rosanda Ilić;*

2. Prikupljanju podataka: *doc. dr Rosanda Ilić, dr Filip Milisavljević, dr Aleksandar Miljković, ass.dr Igor Lazić, ass.dr Aleksandar Stepanović;*

3. Formalnoj analizi: *prof. dr Vladimir Baščarević;*

4. Istraživanju: *dr Ivan Spasojević, dr Miloš Opačić, doc. dr Rosanda Ilić;*

5. Metodologiji: *prof.dr Zoran Bukumirić; dr Ivan Spasojević, dr Miloš Opačić;*

6. Superviziji: *prof. dr Danici Grujičić;;*

7. Pisanju – originalni nacrt: *prof. dr Aleksandar Ristić, dr Miloš Opačić;*

8. Pisanju – recenzija i uređivanje: *prof. dr Aleksandar Ristić, prof. dr Danici Grujičić, prof.dr Zoran Bukumirić;*

ZNAČAJ KLINIČKIH I BIOHEMIJSKIH FAKTORA ZA NASTANAK EPILEPSIJE KOD BOLESNIKA SA SUPRATENTORIJALNIM MENINGEOMIMA

SAŽETAK

Uvod: Epileptički napad je inicijalni simptom kod nešto manje od trećine pacijenata sa supratentorijskim meningeomima. Etiologija epilepsije kod ovih, inače uglavnom dobroćudnih tumora, nije u potpunosti razjašnjena, a do sada nisu jasno definisani ni faktori koji bi mogli predvideti pojavu epileptičkih napada. Postoperativno oslobađanje tereta epilepsije je veoma bitno za kvalitet života pacijenata.

Cilj: Identifikovati prevalencu i karakteristike preoperativne i postoperativne epilepsije, ključne kliničke faktore i karakteristike meningeoma povezane sa javljanjem epileptičkih napada, uticaj hirurģije, intrahospitalnog i vanhospitalnog toka bolesti na ishod epilepsije, kao i ustanoviti vezu između pojave epileptičnih napada kod obolelih od meningeoma sa promenama indukovanim mehano-stimulacijom na nivou tumorskog i tkiva korteksa.

Metodologija: Sprovedena su dva nezavisna unicentrična istraųivanja na razliĉitim grupama pacijenata koji su operisani zbog novodijagnostikovanog supratentorijskog meningeoma. Prva studija je retrospektivnog karaktera sa prospektivnim praćenjem i obuhvata 333 adultnih pacijenta, sa uključivanjem kliničkih, radioloških i hirurģskih varijabli u univarijantnu i multivarijantnu logistiĉku regresiju. Analizirani ishodi su pojava preoperativne, kao i rane i kasne postoperativne epilepsije. Druga studija je naĉinjena na kohorti od 43 pacijenta kod kojih je uzimano tkivo tumora i peritumorskog korteksa ne-elokventne regije mozga u kontaktu sa tumorom, a potom je analiziran nivo proteina koji ĉine razliĉite kalijumske mehanoreceptore.

Rezultati: Prevalenca preoperativne epilepsije je bila 26.7%. Najvaųniji klinički faktori povezani sa javljanjem preoperativne epilepsije su prisustvo peritumorskog edema, odsustvo glavobolje i mlađi uzrast. Ključni prediktori za ranu postoperativnu epilepsiju su bili prisustvo preoperativne epilepsije i takođe mlađi uzrast, a za kasnu postoperativnu epilepsiju postoperativno neurološko pogoršanje i recidiv tumora. Od pacijenata koji su imali preoperativnu epilepsiju 62,9% posle operacije nije imalo ni jedan napad, a incidenca novonastale epilepsije posle operacije je 11,9%. Nivo kalijumovog KCNK2 mehanoreceptora u kortikalnom peritumorskom tkivu je bio sniųen kod pacijenata sa preoperativnim napadima, nivo KCNK4 mehanoreceptora u peritumorskom korteksu je bio povišen

kod pacijenata koji su postoperativno oslobođeni napada, dok je utvrđena nishodna regulacija KCNK4 receptora i u kortikalnom i u tumorskom tkivu kod pacijenata koji su koristili levetiracetam.

Zaključak: Faktori koji utiču na javljanje preoperativne i postoperativne epilepsije kod pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima su višestruki i često međusobno povezani. Resektivna hirurgija, iako skopčana sa rizicima, je efikasan način lečenja epilepsije kod bolesnika sa ovom vrstom tumora. Udruženost epilepsije i meningeoma je uzrokovana kompleksnim, još uvek do kraja nerazjašnjenim mehanizmima u kojima mehanosenzitivni kalijumovi kanali mogu imati ulogu.

Ključne reči: meningeomi; epilepsija; neurohirurgija; prediktor; tumor; mehanosenzitivni kalijumovi kanali; peritumorski korteks; antikonvulzivna terapija;

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

UDK br. _____

THE SIGNIFICANCE OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF EPILEPSY IN PATIENTS WITH SUPRATENTORIAL MENINGIOMAS

ABSTRACT

Introduction: Epileptic seizure is the initial symptom in slightly less than one-third of patients with supratentorial meningiomas. The etiology of epilepsy in these otherwise mostly benign tumors is not fully understood, and so far, factors predicting the onset of seizures have not been clearly defined. Postoperative relief from epilepsy is crucial for the quality of life of patients.

Aim: To identify the prevalence and characteristics of preoperative and postoperative epilepsy, key clinical factors and meningioma characteristics associated with the occurrence of epileptic seizures, the impact of surgery, in-hospital and outpatient disease course on epilepsy outcome, as well as to establish a connection between the occurrence of epileptic seizures in meningioma patients with mechano-stimulation-induced changes at the level of tumor and cortical tissue.

Methodology: Two independent unicentric studies were conducted on different groups of patients who underwent surgery for newly diagnosed supratentorial meningioma. The first study is retrospective in nature with prospective follow-up and includes 333 adult patients, with the inclusion of clinical, radiological, and surgical variables in univariate and multivariate logistic regression. Analyzed outcomes include the occurrence of preoperative, as well as early and late postoperative epilepsies. The second study was conducted on a cohort of 43 patients from whom tumor tissue and peritumoral cortex of non-eloquent brain regions in contact with the tumor were taken, followed by analysis of the levels of proteins that constitute various potassium mechanoreceptors.

Results: The prevalence of preoperative epilepsy was 26.7%. The most important clinical factors associated with the occurrence of preoperative epilepsy were the presence of peritumoral edema, absence of headache, and younger age. Key predictors for early postoperative epilepsy were the presence of preoperative epilepsy and also younger age, and for late postoperative epilepsy, postoperative neurological deterioration and tumor recurrence. Of the patients who had preoperative epilepsy, 62.9% had no seizures after surgery, and the incidence of newly developed epilepsy after surgery was 11.9%. The level of potassium KCNK2 mechanoreceptor in cortical peritumoral tissue was decreased in patients with preoperative seizures, the level of KCNK4 mechanoreceptor in peritumoral cortex was increased in patients who were postoperatively seizure-free, while

downregulation of KCNK4 receptors was found in both cortical and tumor tissue in patients who used levetiracetam.

Conclusion: Factors influencing the occurrence of preoperative and postoperative epilepsy in patients with supratentorial meningiomas are multiple and often interconnected. Resective surgery, although associated with risks, is an effective way to treat epilepsy in patients with this type of tumor. The association of epilepsy and meningioma is caused by complex, still not fully elucidated mechanisms in which mechanosensitive potassium channels may play a role.

Keywords: meningiomas; epilepsy; neurosurgery; predictor; tumor; mechanosensitive potassium channels; peritumoral cortex; anticonvulsant therapy;

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Neurology

UDK No. _____

SADRŽAJ

1.UVOD	1
<i>1.1 PROBLEMATIKA SIMPTOMATSKE EPILEPSIJE KOD PACIJENATA SA MENINGEOMIMA</i>	<i>1</i>
<i>1.2 ISTORIJAT HIRURGIJE MENINGEOMA</i>	<i>2</i>
<i>1.3 EPIDEMIOLOGIJA MENINGEOMA</i>	<i>4</i>
<i>1.4 FAKTORI RIZIKA</i>	<i>5</i>
<i>1.4.1. Genetski faktori rizika.....</i>	<i>5</i>
<i>1.4.2. Zračenje.....</i>	<i>9</i>
<i>1.4.3. Hormonski faktori</i>	<i>9</i>
<i>1.4.4. Ostali spoljašnji faktori rizika</i>	<i>10</i>
<i>1.5. MOLEKULARNA BIOLOGIJA MENINGEOMA</i>	<i>10</i>
<i>1.6. PATOLOGIJA MENINGEOMA</i>	<i>12</i>
<i>1.7. RADIOLOŠKA PREZENTACIJA MENINGEOMA</i>	<i>21</i>
<i>1.7.1. Lokalizacija tumora</i>	<i>21</i>
<i>1.7.2. Karakteristike meningeoma na CT snimcima</i>	<i>21</i>
<i>1.7.3. Karakteristike meningeoma na MRI snimcima.....</i>	<i>23</i>
<i>1.7.4. Angiografske karakteristike meningeoma.....</i>	<i>25</i>
<i>1.7.6. Radiološka diferencijalna dijagnoza</i>	<i>28</i>
<i>1.8. KLINIČKA PREZENTACIJA MENINGEOMA</i>	<i>28</i>
<i>1.9. OPSERVACIJA MENINGEOMA.....</i>	<i>32</i>
<i>1.10. HIRURŠKO LEČENJE MENINGEOMA</i>	<i>34</i>
<i>1.10.1. Indikacije za operaciju.....</i>	<i>34</i>
<i>1.10.2. Stepen resekcije meningeoma i faktori značajni za recidiviranje.....</i>	<i>34</i>
<i>1.10.3. Tehnički aspekti hirurgije meningeoma.....</i>	<i>35</i>
<i>1.10.3. Postoperativni tok i postoperativne komplikacije u hirurgiji meningeoma</i>	<i>39</i>
<i>1.11. ULOGA RADIOTERAPIJE U LEČENJU MENINGEOMA</i>	<i>41</i>

1.12. ULOGA FARMAKOTERAPIJE U LEČENJU MENINGEOMA	42
1.13. DOSADAŠNJA RAZMATRANJA O MOGUĆIM PATOFIZIOLOŠKIM MEHANIZMIMA NASTANKA EPILEPSIJE KOD PACIJENATA SA MENINGEOMIMA	43
1.14. ULOGA KALIJUMOVIH KANALA U NASTANKU EPILEPSIJE I POTENCIJALNI ZNAČAJ MEHANOSENZITIVNOSTI	44
1.16. DOSADAŠNJA KLINIČKA ISTRAŽIVANJA O FAKTORIMA KOJI MOGU UTICATI NA NASTANAK EPILEPSIJE KOD PACIJENATA SA MENINGEOMIMA	46
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	49
3. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA.....	50
3.1. DIZAJN STUDIJA, POPULACIJA ISPITANIKA I MATERIJAL KORIŠĆEN U STUDIJAMA	50
3.1.1. Prva studija: Klinički prognostički faktori za nastanak preoperativne, rane i kasne postoperativne epilepsije kod pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima.....	50
3.1.1. Druga studija: Potencijalna uloga mehano-zavisnih kalijumovih kanala kod pacijenata sa epilepsijom i supratentorijalnim meningeomima.....	54
3.2. ETIČKO ODOBRENJE ZA SPROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA	55
3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	56
4. REZULTATI	57
4.1. REZULTATI U PRVOJ STUDIJI	57
4.1.1. Kliničke karakteristike ispitanika prve studije.....	57
4.1.2. Prediktori preoperativne epilepsije.....	68
4.1.3. Prediktori postoperativne epilepsije.....	71
4.1.4. Uticaj hirurgije na epilepsiju i administracija antikonvulzivne terapije	79
4.2. REZULTATI U DRUGOJ STUDIJI.....	82
4.2.1. Kliničke karakteristike ispitanika druge studije.....	82
4.2.2. Poređenje nivoa mehanoreceptora u odnosu na postojanje preoperativne epilepsije.....	83
4.2.3. Poređenje nivoa mehanoreceptora u odnosu na postojanje postoperativne epilepsije.....	86
4.2.5. Poređenje nivoa mehanoreceptora u odnosu na ostale karakteristike ispitanika.....	93

5. DISKUSIJA	94
6. ZAKLJUČCI	109
7. LITERATURA	110

1.UVOD

1.1 Problematika simptomatske epilepsije kod pacijenata sa meningeomima

Meningeomi predstavljaju najčešće primarne tumore mozga, uglavnom dobroćudnih karakteristika, sporog rasta i lokalnog kompresivnog efekta na moždani parenhim. Manji procenat ovih tumora je invazivan prema mozgu, a ređe se javljaju agresivne forme sa sklonošću ka lokalnom recidiviranju. Neurološki simptomi i znaci uglavnom zavise od lokalizacije, veličine tumora i prisustva perifokalnog edema okolnog moždanog parenhima. Ukoliko se prisustvo ove vrste tumora ne prezentuje epileptičkim napadom, reklo bi se da meningeomi imaju predvidivo kliničko ispoljavanje, uzimajući u obzir prethodne tri karakteristike. Udružen efekat zapremine tumora i perifokalnog edema će dovesti do povišenog intrakranijalnog pritiska i glavobolje, a lokalni kompresivni efekat do fokalnih neuroloških znakova. Kod pacijenta sa velikim olfaktornim meningeomom je, gotovo po pravilu, primećen poremećaj ličnosti duže vreme pre dijagnoze, dok pacijent sa parasagitalnim meningeomom iznad primarne motorne zone prijavljuje slabost kontralateralne noge. Pojava simptomatske epilepsije, sa druge strane, je teško predvidiva kod supratentorijalnih meningeoma, te je i dalje aktuelno pitanje zašto neki pacijenti sa meningeomima imaju epilepsiju, a drugi ne?

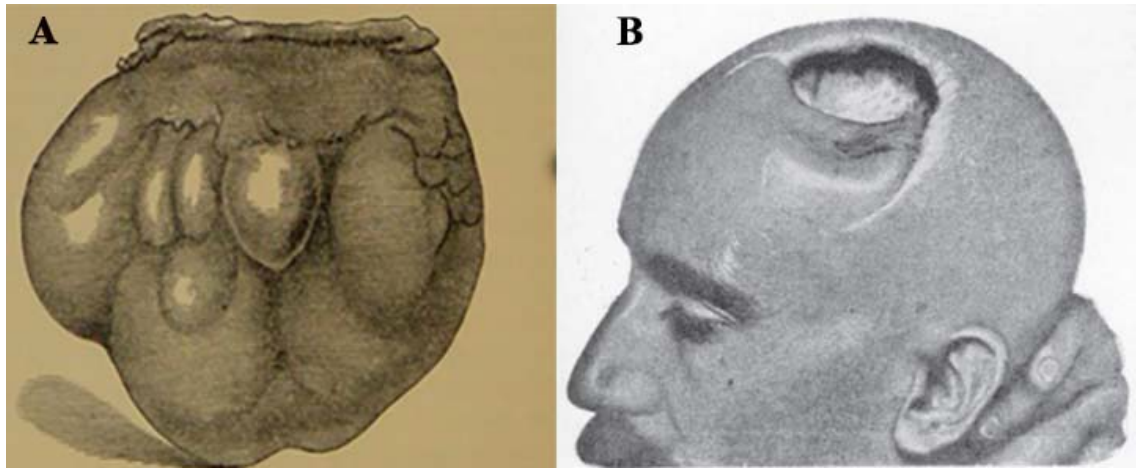
Epileptički napadi su inicijalni simptom kod nešto manje od 30% pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima [1-4]. Sama hirurška resekcija dovodi do izlečenja epilepsije kod približno dve trećine pacijenata, ali se mora uzeti u obzir da do novonastale postoperativne epilepsije dolazi kod 12-19% pacijenata [2, 5]. Epilepsija utiče negativno na kvalitet života ovih pacijenata, uključujući pojavu anksioznosti, depresije i mogućnosti povrede [6, 7]. Antikonvulzivni lekovi nisu uvek efikasni, a ne možemo zanemariti njihove neželjene efekte, uključujući uticaj na kogniciju [8]. Uzimajući ove činjenice u obzir, dolazi se do zaključka da se radi o pacijentima koji, u suštini, imaju dve bolesti, i da je postojanje epilepsije ponekad značajniji faktor opterećenja za samog pacijenata od tumora. Iako je incidenca epilepsije kod pacijenata sa meningeomima manja nego kod primarnih malignih tumora mozga, efikasnost operacije i relativno nizak stepen rekurencije često samu epilepsiju stavljaju u prvi plan u odnosu na onkološki aspekt bolesti.

Postoji više kontroverzi povezanih sa epilepsijom kod pacijenata sa meningeomima. One se odnose na uvođenje antiepileptika kod pacijenata koji preoperativno nisu imali napade, trajanje primene i ukidanje antiepileptika kod pacijenata koji su ih imali, mehanizme koji učestvuju u genezi

epileptičkih napada, predikciju napada, kao i način lečenja samog tumora koji bi mogao pozitivno da utiče na kontrolu epilepsije. Jasniji odgovori na ova pitanja bi mogli da dovedu i do većeg uspeha u lečenju i poboljšanja kvaliteta života pacijenata.

1.2 Istorijat hirurgije meningeoma

Najstariji paleontološki dokaz za postojanje hiperostotskog meningeoma se nalazi na lobanji iskopanoj u jugozapadnoj Nemačkoj [9]. Prvi pisani dokaz za tumor koji može biti prepoznat kao meningeom potiče iz sedamnaestog veka, kada je tokom autopsije pacijenta umrlog od progresivne demencije identifikovana tvrda, okrugla, ekstra-aksijalna masa zalepljena za falks cerebri [10]. Do pronalaska modernih radioloških metoda vizuelizacije meningeomi nisu mogli biti preoperativno dijagnostikovani, osim u slučajevima kada su uzrokovali lokalnu hiperostozu kalvarije. Prvi dokumentovani pokušaji hirurškog uklanjanja meningeoma datiraju iz osamnaestog veka [11]. Hirurgija je tada, zbog nedostatka adekvatne anestezije i antiseptike i zbog upotrebe primitivnih instrumenata, bila izuzetno rizična. Preduslovi za uspešnu hirurgiju intrakranijalnih lezija su postignuti krajem devetnaestog veka. Prvu uspešnu operaciju uklanjanja meningeoma je učinio Vilijam Kin, koji se smatra prvim američkim neurohirurgom. On je 1887. godine klinički dijagnostikovao tumor u levoj frontalnoj regiji kod pacijenta sa progresivnom afazijom, glavoboljama, papiloedemom i desnostranom hemiplegijom. Tokom dvočasovne operacije kompletno je uklonio konveksitetni meningeom od 88 grama, a za disekciju je koristio svoj mali prst (Ilustracija 1). Pacijent je, posle produženog i komplikovanog postoperativnog toka, živio narednih trideset godina bez recidiva [12]. Već dve decenije ranije je Džon Kliland, profesor anatomije iz Glazgova, primetio da ovi tumori, iako vezani za duru, potiču od arahnoidnog omotača [13].



Ilustracija 1: Prva dokumentovana operacija resekcije meningeoma: **A.** Izgled tumora sa duralnim pripojem, **B.** Izgled kraniotomije.

Preuzeto iz [12]

Najznačajniji doprinos u hirurgiji meningeoma donosi otac moderne neurohirurgije, Harvi Kušing, koji je u monografiji predstavio svoja iskustva nakon 313 operisanih pacijenata sa ovom bolešću od 1903. do 1932. godine [14]. On je prepoznao značaj hemostaze u hirurgiji ovih tumora i svoje operacije izvodio pažljivo, postupno, čak i sporo po standardima svog vremena [15]. Uvođenjem elektrokauterizacije 1926.godine je omogućena resekcija tumora prethodno smatranih neresektabilnim. Kušing je dodatno uveo praksu redukcije centralne mase meningeoma pre uklanjanja same kapsule, tehniku koja je i danas u upotrebi. Njemu se takođe može pripisati i definisanje konačnog naziva tumora, koji je do tada sukcesivno nazivan fungoidnim tumorom, sarkomom, cilindromom, endoteliomom, fibromom i meningoteliomom [13]. I dalje je aktuelna njegova misao: „ *U svetu neurohirurgije nema ničeg lepšeg od uspešnog uklanjanja meningeoma sa posledičnim savršenim funkcionalnim oporavkom pacijenta*“ [16].

Značajni koraci u napretku hirurgije meningeoma u drugoj polovini dvadesetog veka su uvođenje operativnog mikroskopa u svakodnevnu hiruršku praksu, usavršavanje mikrohrurške tehnike i instrumenata, kao i bezbednija anestezija. Neizmerno bitno za ovaj segment neurohirurgije je postojanje savremenih radioloških metoda koji pokazuju jasne anatomske odnose, vaskularizaciju tumora i omogućavaju planiranje same resekcije. Za dodatno lečenje agresivnijih formi meningeoma, kao i za tretman hirurški teško dostupnih ostataka tumora na bazi lobanje na raspolaganju su savremeni radioterapijski aparati.

1.3 Epidemiologija meningeoma

Meningeomi su najčešći primarni tumori mozga. U okviru aktuelnog Centralnog registra tumora mozga Sjedinjenih Američkih Država (Central Brain Tumor Registry of the United States - CBTRUS) tumori meninga su imali najvišu incidencu od 9,42 na 100000 stanovnika [17]. U ovom registru meningeomi čine 55% benignih tumora mozga, a ukupno uzevši svu patologiju, histologija meningeoma čini 40%, zatim slede tumori hipofize sa 17,2% i glioblastom (14.2%). U Srbiji ne postoji centralni registar, ali uzimajući u obzir da je u SAD procenjeni broj pacijenata sa meningeomima za 2023. godinu 42,260 slučajeva, procenjeni broj za populaciju naše države bi bio 850 novodijagnostikovanih pacijenata svake godine. Incidenca ovih tumora raste sa godinama, najčešće se javljaju kod osoba starijih od 65 godina, a veoma su retki kod dece (1,5%) [17]. Incidenca kod žena je značajno veća, 12.8 na 100,000, u odnosu na 5.8 na 100,000 kod muškaraca [17], iako su tumori višeg gradusa [18, 19] i supratentorijalne lokalizacije relativno češći u muškoj populaciji [20]. Dok je kod jako mladih osoba učestalost kod oba pola približno jednaka, u uzrastu od 35 do 54 godina je čak tri puta veća kod žena. Imajući u vidu da je predominacija ženskog pola najizraženija u reproduktivnom periodu, smatra se da bi se ova predispozicija za razvoj meningeoma mogla povezati sa ženskim polnim hormonima. Uzimajući u obzir sve uzraste pacijenata, incidenca je 2,3 puta veća kod žena [17]. Posmatrajući klasifikaciju Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization - WHO), četiri od pet meningeoma je WHO gradusa 1, 18,3% su WHO gradusa 2 i 1.5% WHO gradusa 3 [17]. Ukupno desetogodišnje preživljavanje kod benignih meningeoma je 83.4%. Relativno desetogodišnje preživljavanje kod osoba ispod 40 godina je 95%, a kod starijih, koji su i značajno brojniji, 82.5% [17]. Ukupno desetogodišnje preživljavanje kod malignih meningeoma je 60% i to 78% za populaciju od 20-44 godina, a 38.5% za osobe starije od 75 godina [17].

Većina meningeoma je locirana supratentorijalno [20-22], i dele se na meningeome baze lobanje i one koji nisu locirani na bazi [19, 20, 23]. Relevantnost ove dihotomije se ogleda u tome što između ove dve velike grupe postoje značajne razlike u kliničkoj prezentaciji, načinu lečenja, histološkom gradusu tumora i prognozi bolesti [24]. I jedni i drugi se mogu dalje dodatno klasifikovati u zavisnosti od anatomske lokalizacije samog pripoja tumora.

Vredna je pomena činjenica da je veliki broj meningeoma asimptomatski i da se slučajno otkrivaju tokom snimanja iz drugih razloga, a ponekad i na autopsiji. Statistika koja se bazira na histologiji iz tog razloga može potceniti pravu incidencu ovih tumora. U velikoj prospektivnoj studiji prevalenca incidentalnih meningeoma u populaciji otkrivenih na magnetnoj rezonanci endokranijuma

je 2,5% [25]. Meningeomi su najčešći incidentalno otkriveni intrakranijalni tumori i čak deset puta se češće otkrivaju nego gliomi. Autopsijske serije pokazuju da je prevalenca meningeoma kod osoba starijih od 60 godina 3%, a uglavnom su to tumori manji od 1 cm u prečniku [26]. Navedeni podaci nas dovode do zaključka da su meningeomi u većini slučajeva asimptomatski.

1.4 Faktori rizika

1.4.1. Genetski faktori rizika

1.4.1.1. Neurofibromatoza tip 2

Neurofibromatoza tip 2 je sindrom koji nastaje usled mutacije u NF2 tumor- supresorskom genu na hromozomu 22q12. Poremećaj se javlja kod jednog od 25 000 novorođenčadi i nasleđuje se autosomno dominantno [27]. Ima široku fenotipsku varijabilnost i penetrantnost od gotovo 100% do 60. godine života. Pacijenti su skloni razvoju lezija nervnog sistema, očiju i kože (Tabela 1). Bilateralni vestibularni švanomi su karakteristična osobina neurofibromatoze tip 2, ali švanomi se mogu javiti i na drugim kranijalnim, spinalnim i perifernim nervima. Ostali tumori nervnog sistema koji se javljaju kod obolelih pacijenata uključuju meningiome, endimome, astrocitome, i retko, neurofibrome.

Tabela 1. Učestalost tumora i lezija u neurofibromatozi tip 2

Neurološke lezije	
Bilateralni vestibularni švanomi	90–95%
Švanomi drugih kranijalnih nerava	24–51%
Intrakranijalni meningeomi	45–58%
Spinalni tumouri	63–90%
Ekstramedularni	55–90%
Intramedularni	18–53%
Periferne neuropatije	Do 66%
Oftalmološke lezije	
Katarakta	60–81%
Epiretinalne membrane	12–40%
Retinalni hamartomi	6–22%
Kožne lezije	
Tumori kože	59–68%
Kožni plakovi	41–48%
Tumori potkože	43–48%

Adaptirano prema [27]

NF2 gen kodira merlin, protein koji povezuje transmembranske receptore i signalne molekule koji regulišu ćelijsku proliferaciju i preživljavanje [27, 28]. Abnormalna ili odsutna funkcija merlina onemogućava normalnu tumorsku supresiju na više načina, pri čemu je od najvećeg značaja disregulacija PI3K (fosfoinozimid-3-kinaza) i MAPK (mitogen-aktivirajuća protein kinaza) onkogenih signalnih puteva [27]. Pacijenti ili nasleđuju mutaciju jednog alela već prisutnu u polnoj ćeliji roditelja ili se mutacija dešava „de novo“ u postzigotnoj fazi embriogeneze. Tokom života se tumori razvijaju u osetljivim organima iz ćelija koje izgube funkciju drugog „wild type“ NF2 alela [27].

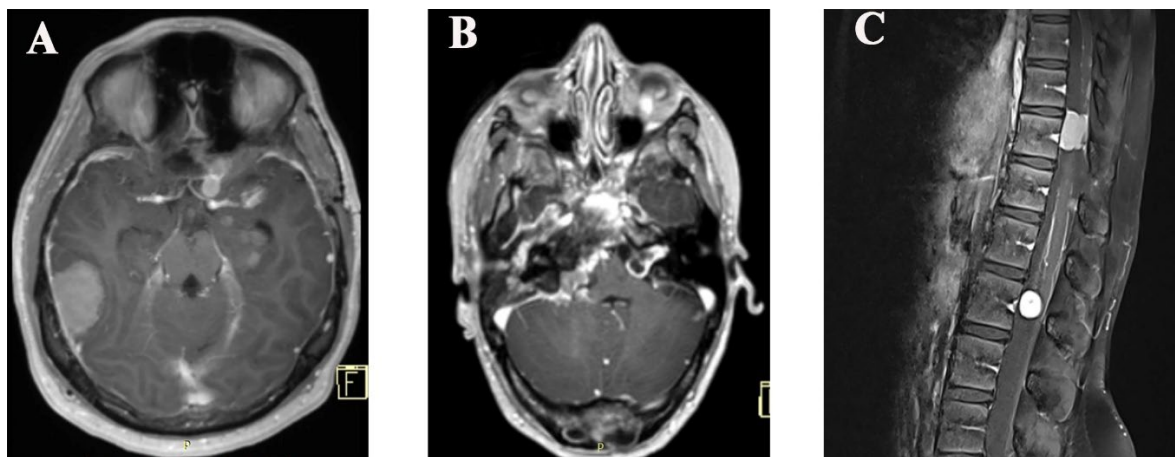
Dijagnoza se bazira na kliničkim kriterijumima [29] (Tabela 2), i može se potvrditi genetskim ispitivanjem [30].

Tabela 2: Mančesterski kriterijumi za postavljanje dijagnoze neurofibromatoze tip 2

Primarni nalaz	Dodatni nalazi potrebni za postavljanje dijagnoze
Bilateralni vestibularni švanomi	/
Rođak prvog kolena sa NF2	Postojanje unilateralnog vestibularnog švanoma ili bilo koja dva od navedenih: <ul style="list-style-type: none">• neurofibrom• gliom• meningiom• švanom• zamućenost sočiva
Unilateralni vestibularni švanom	Bilo koja dva od navedenih <ul style="list-style-type: none">• neurofibrom• gliom• meningeom• švanom• zamućenost sočiva
Multipli meningeomi	Unilateralni vestibularni švanom ili bilo koja dva od: <ul style="list-style-type: none">• švanom• neurofibrom• gliom• zamućenost sočiva

Adaptirano prema [30]

Bolest se manifestuje najčešće u trećoj deceniji života i dominantna klinička karakteristika je gubitak sluha zbog postojanja vestibularnog švanoma. Meningiomu su drugi tumori po učestalosti, često su multipli i dijagnostikuju se u mlađem uzrastu nego kod sporadičnih slučajeva van ovog sindroma [31] (Ilustracija 2). Učestalost meningeoma u ovom sindromu je 45–58% [32-35], ali je kumulativna incidenca ovog tipa tumora čak 80% do sedamdesetete godine života [36]. Meningeomi kod pacijenata sa NF2 pokazuju povećanu proliferativnu aktivnost i srazmerno je više atipičnih i anaplastičnih formi u odnosu na sporadične [37]. Obzirom na sve pomenute činjenice lečenje je kompleksnije i teže nego kod nesindromskih meningeoma. Dijagnoza ovog tipa tumora u ranom uzrastu kod obolelih pacijenata je negativan prognostički faktor za preživljavanje i invaliditet [38].



Ilustracija 2 : Kliničke manifestacije neurofibromatoze tip 2: **A.** Multipli intrakranijalni meningeomi i meningeomatoza meninga, **B:** Bilateralni vestibularni švanomi **C:** Multipli intraspinalni meningeomi i švanomi

Preuzeto iz digitalne baze pacijenata odeljenja neuroonkologije Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije

1.4.1.2. Ostali genetski faktori rizika

Osim NF2, drugi genetski faktori koji imaju značaja u nastanku meningeoma su retki. Određeni pacijenti sa rabdoidnim meningeomima imaju „*BRCAl-associated protein-1*“ (BAP1) germinativnu mutaciju, i nalaze se pored uvealnog i kutanog melanoma, malignog mezotelioma, karcinoma bubrežnih ćelija, holangiokarcinoma, kao i multiplih ne-melanomskih tumora kože u spektru tumora kod BAP1 kancerskog sindroma [39]. „*SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1*“ – SMARCB1 i „*SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily E member 1*“ – SMARCE1 mutacije povećavaju rizik za nastanak meningeoma, posebno „clear cell“ histopatološkog tipa tumora [40, 41]. Postojanje poremećaja „*Sonic Hedgehog*“ antionkogenog sistema može biti faktor rizika za nastanak ovog tipa tumora [42], kao i prisustvo Proteus sindroma, gde su meningeomi karakteristično udruženi sa kranijalnom hiperostozom [43]. Mutacija „*cerebral cavernous malformation 3*“ – CCM3 gena, pored rizika za nastanak krvarećih kavernoma mozga, nosi i određeni rizik za pojavu multiplih meningeoma [44].

1.4.2. Zračenje

Posle NF2, izloženost jonizujućem zračenju je je primarni faktor rizika i osnovni spoljni faktor za nastanak meningeoma. Na tu činjenicu ukazuje studija koja se odnosi na preživjele stanovnike Hirošime [45], kao i druge studije koje se odnose na osobe koje su u detinjstvu bile izložene nižim dozama zračenja u tretmanu Tinee capitis, hemangioma kože ili tumora mozga [46-48]. Rizik od razvoja postiradijacionog meningeoma posle kranijalnog zračenja zbog malignog tumora je 0,53% u petogodišnjem, odnosno 8,18% u dvadesetpetogodišnjem periodu praćenja, ali je redukovan upotrebom modernih metoda zračenja [49]. Pacijenti sa meningeomima koji su indukovani zračenjem često imaju određeni stepen atrofije kože, što otežava njihovo hirurško lečenje. Češće se radi o relativno mlađim pacijentima, sa multiplim tumorima, srazmerno većom učestalošću atipičnih i anaplastičnih varijanti, i sa povećanim rizikom za recidiviranje [50].

1.4.3. Hormonski faktori

Povezanost hormonskog statusa i rizika za nastanak meningeoma je naslućena samom činjenicom da su ovi tumori 2-3 puta češći kod žena. Neki tipovi meningeoma pokazuju prisustvo estrogenskih i naročito progesteronskih receptora [51, 52]. Takođe je primećena povezanost karcinoma dojke i meningeoma [53, 54], kao i ubrzani rast ovih tumora u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa i trudnoći, pogotovo ako se radi o meningeomima baze lobanje [55-57]. Nekoliko istraživanja je pokazalo kontradiktorne rezultate u pogledu efekta polnih hormona, uključujući i postmenopauzalnu hormonsku terapiju [58-68]. Iako to neke studije opovrgavaju [62-64, 69], druge su pokazale povećanu incidencu meningeoma kod upotrebe oralnih kontraceptiva [70-73], a postoje i dokazi za posebno negativan uticaj sintetskih progestina [74]. Iako u praksi, pa i u našoj grupi pacijenata, srećemo pacijente sa meningeomima dijagnostikovanim posle trudnoće ili tokom uzimanja hormonske terapije, ekspresija progesteronskih i estrogenskih receptora je veoma kompleksna, i podaci iz literature su još uvek nedovoljni da bi se hormoni mogli okarakterisati kao sigurni faktori rizika za nastanak ove vrste tumora.

1.4.4. Ostali spoljašnji faktori rizika

Za sada nema pouzdanih dokaza koji bi povezali nastanak meningeoma sa specifičnim hemikalijama, ishranom, zanimanjima ili upotrebom mobilnih telefona [75]. Trauma glave je u više navrata [76-80] dovođena u vezu sa rizikom za nastanak meningeoma kasnije u životu, sa objašnjenjem da prilikom povrede može doći do meningealnog oštećenja sa granulomatoznom reakcijom i hroničnom inflamacijom koja vodi ćelijskoj atipiji. U većim populacionim studijama [81-83], sa druge strane, ova povezanost nije dokazana.

1.5. Molekularna biologija meningeoma

Knudsonova hipoteza „dva udara“ objašnjava patogenezu tumora inaktivacijom obe kopije tumor-supresorskih gena u ćeliji i dokazana je kod mnogih tumora, uključujući i tumore centralnog nervnog sistema, kao što su gliomi i meningeomi [84]. U sindromima koji su skopčani sa nastankom meningeoma već postoje mutacije u jednoj kopiji tumor-supresorskog gena i potrebna je još jedna somatska alteracija u drugom alelu da bi došlo do onkogeneze. Za razliku od ovih sindroma, „de novo“ somatske mutacije nastaju samo u tumorskim ćelijama.

Najčešća genetska abnormalnost kod meningeoma je monozomija hromozoma 22 i više od polovine meningeoma pokazuju deleciju ili drugu vrstu inaktivacije alela 22q12.2, regiona koji kodira NF2 gen [75, 85-88]. Ukupno uzevši, NF2 alteracije su prisutne kod 70–80% meningeoma WHO gradusa 2–3 i 40% gradusa 1, i posmatrajući lokalizaciju, ređe su kod meningeoma baze lobanje [88, 89]. Meningeomi viših gradusa pokazuju i kompleksnije genetske promene, sa hromozomskim gubicima 1p, 6p/q, 10q, 14q, 18p/q, kao i hromozomskom nadogradnjom 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, i 20q [88, 90, 91].

Genetsko sekvencioniranje je definisalo dve grupacije meningeoma različite po svom genetskom profilu, anatomskoj lokalizaciji i kliničkom ponašanju [75]. Prva grupa je definisana opisanom NF2 alteracijom, dok su kod druge prisutne onkogene mutacije. Relativno česte mutacije iz druge grupe su „*v-Akt murin thymoma viral oncogene homolog 1*“ - AKT1, „*tumor necrosis factor receptor-associated factor 7*“ - TRAF7, „*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*“ - PIK3CA, „*Kruppel-like factor 4*“ - KLF4, RNA mutacija „*polymerase II subunit A*“ - POLR2A i „*smoothed*“ - SMO [86, 92-96]. Tumori druge grupe su većinom benigni meningeomi na bazi lobanje [85, 97]. NF2 alteracije se nalaze kod meningeoma svih gradusa i prema tome predstavljaju rani događaj u razvoju ove vrste tumora [98]. Kod tri četvrtine atipičnih sporadičnih

meningeoma su prisutne mutacije u NF2 genu [95]. NF2 mutirani meningeomi se javljaju laterano na bazi lobanje i posteriorno na konveksitetu, tipično iza koronarne suture, dok meningeomi sa drugim mutacijama pokazuju predilekciju za spoj prednje i srednje lobanjske jame, sfenoid i variraju u svojoj lateralizaciji [85]. SMARCB1/NF2 komutirani meningeomi se često nalaze van baze lobanje i kod „de novo“ atipičnih meningeoma [85]. SMARCE1 mutacija je prisutna kod „clear cell“ meningioma [99], a BAP1 kod rabdoidnog tipa [100]. Hedgehog put, koji je fiziološki uključen i u embriogenezu i ćelijski ciklus, je značajan za nastanak oko 6% meningeoma [101]. PIK3CA mutacija se nalazi kod 4–7% meningeoma, a ovaj gen, koji se nalazi na hromozomu 3, je mutiran u čak 15% svih kancera [102]. Mutacije „*Switch/Sucrose Non-Fermentable*“ -SWI/SNF genetskog kompleksa se češće javljaju kod malignih meningeoma, nego onih nižeg gradusa i same po sebi nose lošu prognozu [103]. Mutacija „*telomerase reverse transcriptase*“ - TERT promotera se ne nalazi u okviru familijalnih sindroma, ali ima prognostički značaj zbog toga što je indikator brzog recidiviranja i agresivnog rasta [104, 105]. Mutacije i homozigotne delecije „*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*“ - CDKN2A i „*cyclin-dependent kinase inhibitor 2B*“ - CDKN2B gena pojedinačno čine dovoljan uslov za svrstavanje u WHO gradus 3 prema najnovijoj klasifikaciji tumora mozga [75].

Jedna petina meningeoma nema jasno definisanu somatsku mutaciju u gore pomenutim genima. Moguće je da se kod ovih tumora radi o epigenetskim abnormalnostima [85].

Patel i saradnici su u svojoj studiji [106] identifikovali tri glavna molekularna podtipa (A, B, i C) koji sadrže genetske osobine koje bi predvidele rizik recidiviranja preciznije nego samo gradiranje Svetske zdravstvene organizacije. Tip A uglavnom uključuje tumore gradusa 1, bez NF2 mutacije i aberacija u broju hromozoma, ali sa prisutnim somatskim mutacijama (najčešće TRAF7, KLF4, AKT1) i niskom verovatnoćom recidiviranja. Tip B meningeoma obuhvata tumore sa NF2 mutacijama i gubitkom kratkog kraka hromozoma 22, sa sličnim stepenom recidiviranja kao prva grupa. Konačno, u grupi C, sa najgorom prognozom, meningeomi imaju NF2 mutaciju zajedno sa visokom genomskom nestabilnošću, koja se ogleda u čestim gubicima hromozoma (među kojima su najčešći 22q i 1p).

1.6. Patologija meningeoma

Meningeomi su uglavnom benigne, spororastuće neoplazme, koje potiču od meningotelijalnih (arahnoidnih) ćelija. Veruje se da je sama ćelija od koje potiče tumor „*arachnoid cap*“ ćelija [13]. Arahnoidne čupice su umetnute u venske sinuse, a venski endotel je u kontaktu sa celom površinom ili sa delom arahnoidnih čupica. Ćelije čupica u kontaktu sa endotelom su pomenute „*arachnoid cap*“ ćelije, dok je ostatak granulacije pokriven fibroznom kapsulom. Arahnoidne čupice su najbrojnije u regiji gornjeg sagitalnog sinusa, zatim kavernoznog sinusa, tuberkuluma sele, lamine cribrose, foramena magnuma i torkulara [13].

Makroskopski, meningeomi su obično globularni, inkapsulirani tumori (Ilustracija 3). Pripojeni su za duru i pritiskaju okolni mozak uglavnom bez invazije. U zavisnosti od svoje onkološke prirode, načina rasta, lokalizacije i veličine mogu, ili ne moraju, poštovati pijalnu granicu. Sami tumori mogu biti meki, tvrdi, kalcifikovani, trošni ili žilavi, beličasti ili ružičasti, zavisno od sastava strome i od vaskularizacije. Intratumorsko krvarenje je retko, a nekroza je obično odsutna, osim kod meningeoma viših gradusa. Za razliku od arterija i nerava koje meningeomi komprimuju, duralne venske sinuse i kost često invadiraju.



Ilustracija 3: Makroskopski izgled meningeoma reseciranog „en-bloc“ – fotografija iz lične arhive

Širok histopatološki spektum meningeoma je prikazan u tabeli 3. Najpouzdaniji prediktor za rekurenciju ovih tumora je WHO gradus, koji prema tome i služi i kao vodič za donošenje terapijskih

odluka. Po principima gradiranja meningeoma razlikujemo tri kategorije na osnovu mikroskopije. Većina meningeoma histološki odgovara gradusu 1 sa stopom recidiva 7-25%, manji procenat su gradusa 2 sa stopom recidiva 29-52%, dok su najređi gradusa 3, ali najčešće recidiviraju (50-94%) [17, 107]. Meningeomi viših gradusa nastaju češće de-novo, a ređe transformacijom tumora koji je prethodno bio niži gradus. Tumori lokalizovani na bazi lobanje su uglavnom lezije WHO gradusa 1 [19, 20].

Osnovne mikroskopske histološke karakteristike meningeoma su postojanje vrtložnih formacija, psamoznih tela, svetlih jedara i psudoinkluzija [108]. Najčešći histološki tipovi ovih tumora su meningotelijalni, fibrozni i tranzicionalni. Karakteristike agresivnijeg rasta se mogu ispoljiti u bilo kom od ovih morfoloških oblika, a kriterijumi za gradus 2 ili 3 mogu biti zadovoljeni bez obzira na samu morfologiju (tabela 3) [75]. Obzirom na tendencu ka bržem recidiviranju, hordoidni i „clear cell“ se svrstavaju u WHO gradus 2 samo na osnovu morfologije, nezavisno od drugih kriterijuma, dok nova klasifikacija tumora centralnog nervnog sistema iz 2021. godine ne svrstava više rabdoidni i papilarni tip u gradus 3, već se oslanja i na histološke i molekularne karakteristike [75].

Tabela 3 : Gradiranje meningeoma prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije
(World Health Organization – WHO)

WHO 2016		WHO 2021
Gradus	Kriterijum	
1	Histologija	
	Histološki tipovi:	Nedostatak kriterijuma za gradus 2 ili 3
	<ul style="list-style-type: none"> • Meningotelijelni • Fibrozni • Tranzicionalni • Psamomatozni • Angiomatozni • Mikrocistični • Sekretorni • Lymphoplasmacyte-rich • Metaplastični 	
2	Histološki	
	<ul style="list-style-type: none"> • hordoidni • clear cell 	
	Atipična histologija	Svi drugi podtipovi
	4-19 mitoza na 10 polja velikog uveličanja ili Invazija moždanog parenhima ili Najmanje tri od sledećih parametara:	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Bestrukturni rast b. Fokusi građeni od sitnih ćelija c. Hipercelularnost d. Nukleolusi (uvećanje x100) e. Fokusi tumorske nekroze 	
3	Histološki kriterijumi	Molekularni
	<ul style="list-style-type: none"> • Papilarni 	TERT promotor mutacija
	<ul style="list-style-type: none"> • Rabdoidni 	CDKN2A/CDKN2B delecija
	<ul style="list-style-type: none"> • Anaplastični 	Svi podtipovi

Adaptirano prema[109]

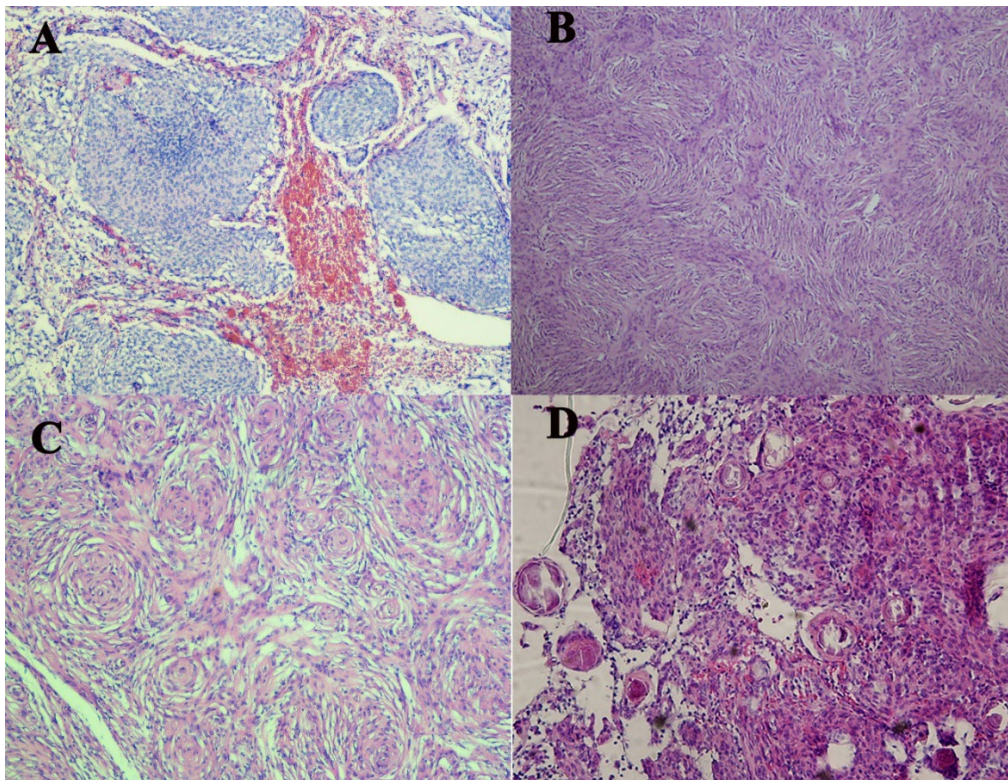
Meningotelijalni meningeom je jedna od najčešćih histoloških varijanti meningeoma koja sadrži dobro demarkirane lobule arahnoidnih ćelija koje su delimično okružene kolagenim septama. Unutar lobulusa tumorske ćelije obično imaju nejasne granice i formiraju multi-nukleusni sincicijum. Tumorske ćelije sadrže uniformne nukleuse sa čestim pseudoinkluzijama koje su karakteristične za ovaj histopatološki tip (Ilustracija 4). Za razliku od tranzicionalnog i fibroznog tipa, vrtložne formacije i psamomatozna tela nisu čest nalaz [75].

Fibrozni meningeom je druga česta varijanta i tipično ima izdužene tumorske ćelije sa kratkim snopovima između kojih se nalaze kolagena vlakna (Ilustracija 4). Vrtložna i psamomatozna tela su često prisutna i tumorske ćelije mogu pokazati klasične odlike jedara meningotelijalnog meningeoma, barem fokalno. Ove karakteristike su bitne za razlikovanje fibroznog meningeoma od drugih tumora

sa izduženim ćelijama, kao što je švanom ili kolagenih tumora kao što je fibrozni tumor/hemangiopericitom. Ovaj tip tumora se obično nalazi na konveksitetu [75].

Tranzicionalni meningeom je treća česta varijanta sa mikroskopskim karakteristikama koje se nalaze na prelazu meningotelijalne i fibrozne varijante. Tumor često sadrži meningotelijalne lobuluse sa umetnutim izduženim ćelijama, psamomatoznim telima i vrtlozima (Ilustracija 4). I ovaj tip tumora se često nalazi na konveksitetu [75].

Psamomatozni meningeom ima karakteristični mikroskopski oblik i sadrži brojna psamomatozna tela koja su često brojnija od samih tumorskih ćelija (Ilustracija 4). Ova psamomatozna tela mogu da se stapaju i kalcifikuju ili da formiraju metaplastično koštano tkivo. Klasično javljanje ovih tumora je u torakalnom segmentu kičme žena srednje životne dobi [75].



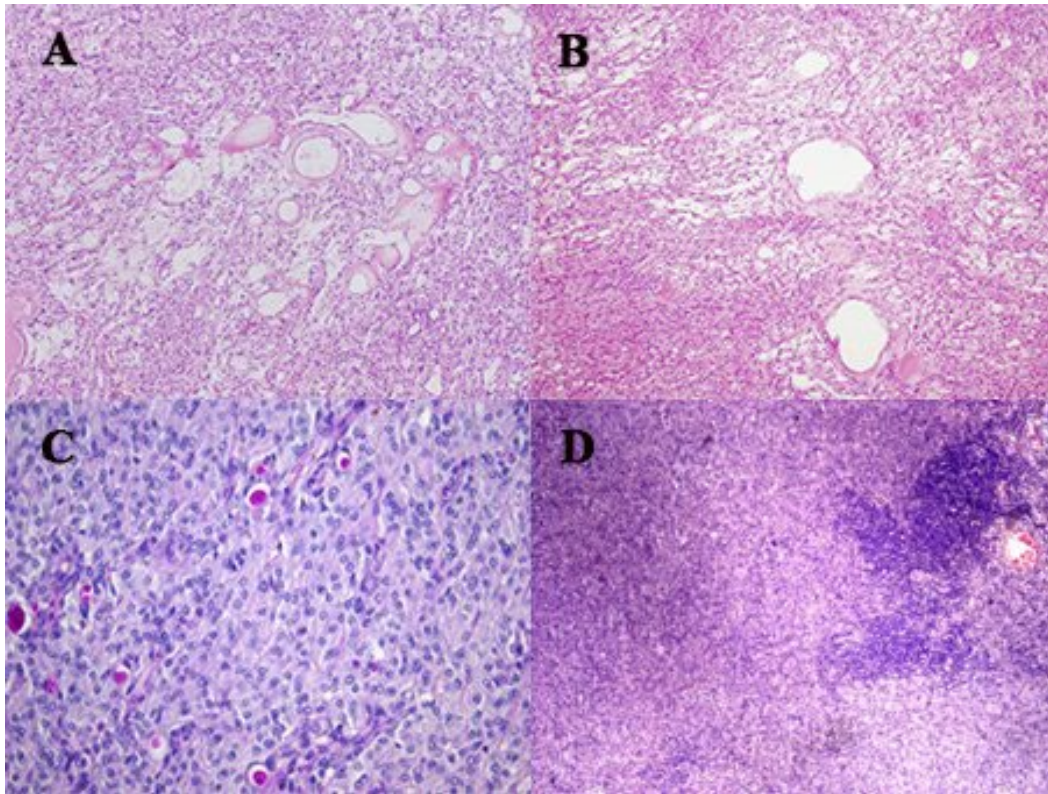
Ilustracija 4: **A.** Meningotelni meningeom: sincicijalna i lobularna građa, sa fokusom sitnih ćelija, **B:** Fibrozni meningeom: izdužene ćelije sa kratkim snopovima između kojih se nalaze kolagena vlakna, **C:** Tranzicionalni meningeom: karakteristične vrtložaste formacije, **D:** Psamomatozni meningeom: psamomatozna tela. Histološki preparati iz kolekcije Kabineta za neuropatologiju Klinike za neurohirurgiju UKCS, ljubaznošću dr Sava Raičevića i dr Aleksandra Kostića

Angiomatozni meningeom je dobro vaskularizovana varijanta prožeta brojnim krvnim sudovima u celoj masi tumora (Ilustracija 5). Krvni sudovi često variraju u veličini i kalibru i mogu biti hijalinizovani. Ovaj tip meningeoma može podsećati na hemangioblastom ili vaskularnu malformaciju. Klasičan nalaz je degenerativna atipija tumorskih jedara koja ga ipak ne svrstava u viši gradus. Značajan peritumorski edem je još jedna od karakteristika angiomatoznog meningeoma [75].

Mikrocistični meningeom je ređa forma tumora koju karakteristično odlikuju mikrocistični prostori demarkirani nastavcima tumorskih ćelija, a ponekad se i na preoperativnim snimcima mogu uočiti makrociste (Ilustracija 5). Kao i kod angiomatoznog meningeoma, mogu se javiti hijalinizovani krvni sudovi i atipija. Smatra se da ovaj tip tumora nastaje od arahnoidnih trabekularnih ćelija, a mikrociste podsećaju na male subarahnoidne prostore [75].

Sekretorni meningeom pokazuje fokalnu epitelijalnu diferencijaciju i sadrži intercelularne eozinofilne sekrecije poznate kao pseudopsamomatozna tela (Ilustracija 5). Ove sekrecije mogu nastati pojedinačno ili u malim klasterima, u pozadini inače klasičnog meningeoma. Fokalna epitelijalna diferencijacija može biti pokazana pozitivnošću na citokeratin i karcinoembrionalni antigen (CEA). I kod ove histopatološke varijante je naglašen peritumorski edem [75].

Limfocitima bogat meningeom je retka varijanta koja se karakteriše mikroskopskim znacima hronične inflamacije koja često zamagljuje meningotelijalnu komponentu (Ilustracija 5). Diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze limfoproliferativna oboljenja, pahimeningitis i druga sistemska hematološka i autoimuna oboljenja [75].

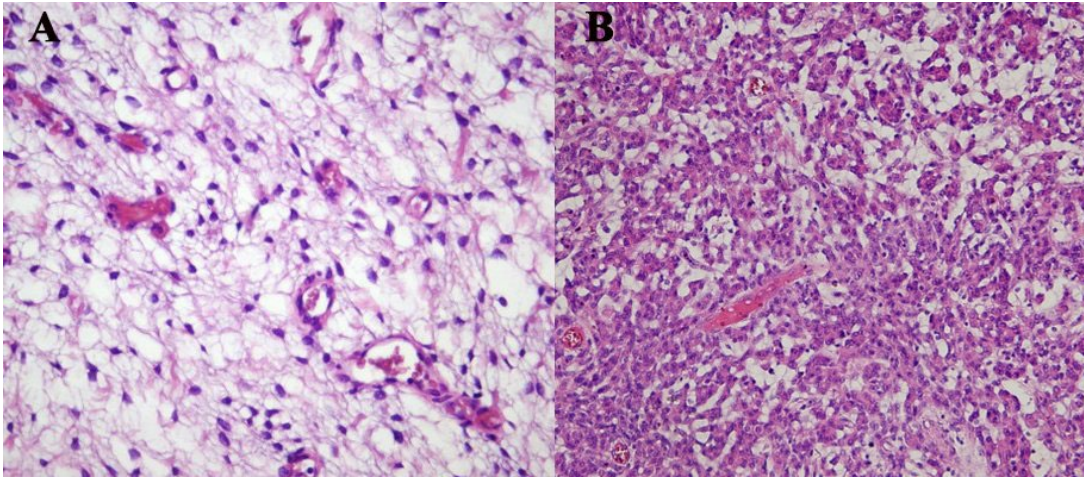


Ilustracija 5: **A.** Angiomatozni meningeom, **B:** Mikrocistični meningeom, **C:** Sekretorni meningeom: pseudopsamomatozna telašca (H&E bojenje). **D:** Limfocitima bogat meningeom
 Histološki preparati iz kolekcije Kabineta za neuropatologiju Klinike za neurohirurgiju UKCS, ljubaznošću dr Sava Raičevića i dr Aleksandra Kostića

Metaplastični meningeom je takođe retka forma tumora koju odlikuje mezenhimalna diferencijacija koja uključuje koštano, hrskavičavo, lipomatozno ili mešano tkivo [75].

Svetloćelijski meningeom je retka varijanta koja se uglavnom javlja u zadnjoj lobanjskoj jami i kičmenom kanalu mlađih pacijenata. Sastoji se od poligonalnih ćelija sa čistom citoplazmom koje su okružene intersticijalnim i naglašenim perivaskularnim kolagenom (Ilustracija 6). Biološki je agresivan i često ima u osnovi SMARCE1 mutaciju [75].

Hordoidni meningeom je građen od nodula ćelija sa vakuolama koje se nalaze u mikroidnoj stromi i histološki podseća na hordom (Ilustracija 6). Karakteristično je odsustvo psamomatoznih kalcifikacija [75].

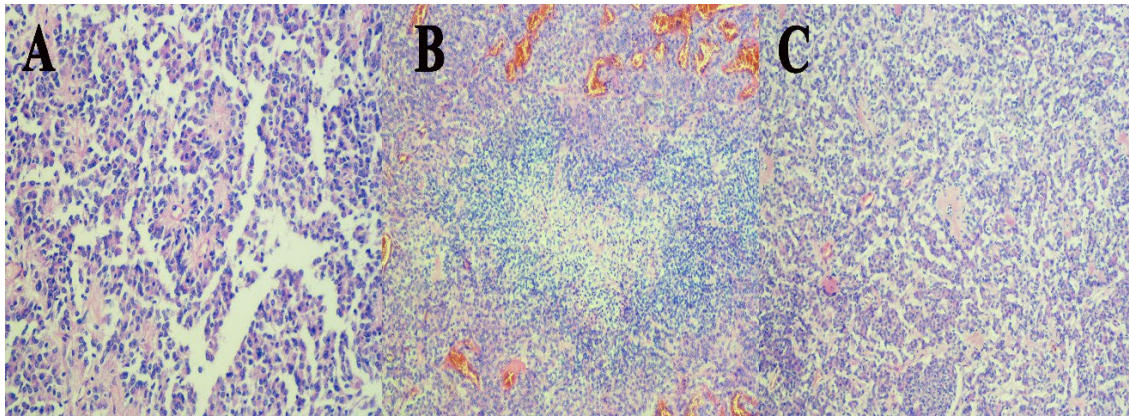


Ilustracija 6: **A.** Svetloćelijski meningeom, **B:** Hordoidni meningeom
 Histološki preparati iz kolekcije Kabineta za neuropatologiju Klinike za neurohirurgiju
 UKCS, ljubaznošću dr Sava Raičevića i dr Aleksandra Kostića

Rabdoidni meningeom ima karakteristične tumorske ćelije sa ekcentričnim jedrima, naglašenim nukleolusima i globularnim hijalnim citoplazmatskim materijalom. Česte su maligne karakteristike kao što su nekroza i značajna mitotska aktivnost.

Papilarni meningeom ima dominantno papilarni ili perivaskularni pseudopapilarni rast u više od 50% tumora. Pravi papilarni tumori imaju klasičan karfiolast izgled, međutim u većini slučajeva izgled ovog tumora je u stvari pseudopapilarni, sa tumorskim ćelijama vezanim za krvne sudove koji su razdvojeni špagovima. Neki od ovih tumora mogu imati fokalne rabdoidne karakteristike [75].

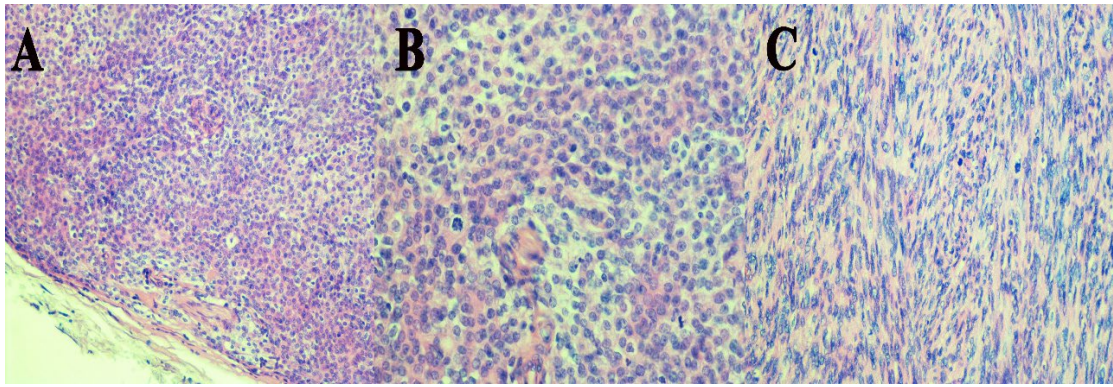
Dijagnoza atipičnog meningeoma se postavlja ako postoji 4 i više mitoze na 10 polja velikog uveličanja definisanih površinom od 0.16mm^2 , invazija moždanog parenhima ili najmanje tri od sledećih parametara: bestrukturni rast, fokusi građeni od sitnih ćelija, hipercelularnost, nukleolusi ili fokusi tumorske nekroze (Ilustracija 7). Uprkos nazivu, jedarna atipija nije kriterijum za dijagnozu, pa tako neki meningeomi gradusa 1 kao što su angiomatozni i mikrocistični mogu imati jedarnu atipiju. U evaluaciji dolazi u obzir samo tumorska spontana nekroza, pa se mora isključiti eventualna embolizaciona preoperativna nekroza. Moždana invazija se prezentuje ostrvcima meningeomskih ćelija koja su potpuno okružena moždanim parenhimom, obično uz reaktivnu astrogliozu. Atipični meningeomi su češći kod muškaraca i ređe se nalaze na bazi lobanje [75].



Ilustracija 7: **A**. Atipični meningiom (H&E bojenje): fokus papilarne građe, **B**: Atipični meningiom (H&E bojenje): fokus spontane tumorske nekroze, **C**: Atipični meningiom (H&E bojenje): područje hordoidne građe unutar atipičnog meningioma.

Histološki preparati iz kolekcije Kabineta za neuropatologiju Klinike za neurohirurgiju UKCS, ljubaznošću dr Sava Raičevića i dr Aleksandra Kostića

Anaplastični meningeomi se javljaju u 1–3% slučajeva i karakteriše ih prava anaplastična citologija koja podseća na nediferentovani karcinom, melanom ili sarkom. Tumor je neretko tako loše diferentovan da ga je teško definisati kao meningeom bez dodatnih imunohistohemijskih studija. Obično pokazuju visoku mitotsku aktivnost sa 20 i više mitoza na 10 polja velikog uveličanja (Ilustracija 8). Ki67 proliferativni indeks je obično značajno uvećan, a tumorska nekroza i moždana invazija su česte. Neki anaplastični meningeomi imaju značajnu epitelijalnu ili mezenhimalnu diferencijaciju i ovo može predstavljati dodatnu dijagnostičku poteškoću. U takvim situacijama od pomoći su podatak o prethodnom postojanju meningeoma na istoj lokalizaciji, imunohistohemijske i genetske analize [75].



Ilustracija 8: **A**: Anaplastični meningiom (H&E bojenje): povećana celularnost i difuzni, bezredni rast (sheet-like growth), **B**: Anaplastični meningiom (H&E bojenje): mitotska aktivnost sa atipičnim mitozama, **C**: Anaplastični meningiom (H&E bojenje): “Spindle cell sarcoma-like” izgled sa mitozama

Histološki preparati iz kolekcije Kabineta za neuropatologiju Klinike za neurohirurgiju UKCS, ljubaznošću dr Sava Raičevića i dr Aleksandra Kostića

Imunohistohemija obično pomaže u postavljanju histopatološke dijagnoze meningeoma isključujući druge tumore iz diferencijalne dijagnoze. Meningeomi tipično ekspimiraju epitelijski membranski antigen (EMA) i vimentin [75]. EMA bojenje može biti bledo, fokalno ili čak odsutno, posebno kod fibroznog i kod visokogradusnih meningeoma, a pozitivnost na vimentin ima malu specifičnost [75]. Somatostatinski receptor SSTR2A se ekspimirira snažno i difuzno u gotovo svim slučajevima, ali treba imati na umu da se može ekspimirati i kod neuroendokrinih tumora [110]. Glijalni fibrilarni kiselinski protein (GFAP) je negativan u meningeomskim ćelijama, ali može biti dobar indikator invazije mozga tumorom [111]. Imunohistohemija za Ki-67 pokazuje nejednaku distribuciju u proliferaciji i predstavlja vodič za procenu broja mitozama. Studije pokazuju da meningeomi sa proliferativnim indeksom $>4\%$ imaju stepen recidiva u nivou WHO gradusa 2, a oni sa indeksom $> 20\%$ agresivnost gradusa 3 [75].

1.7. Radiološka prezentacija meningeoma

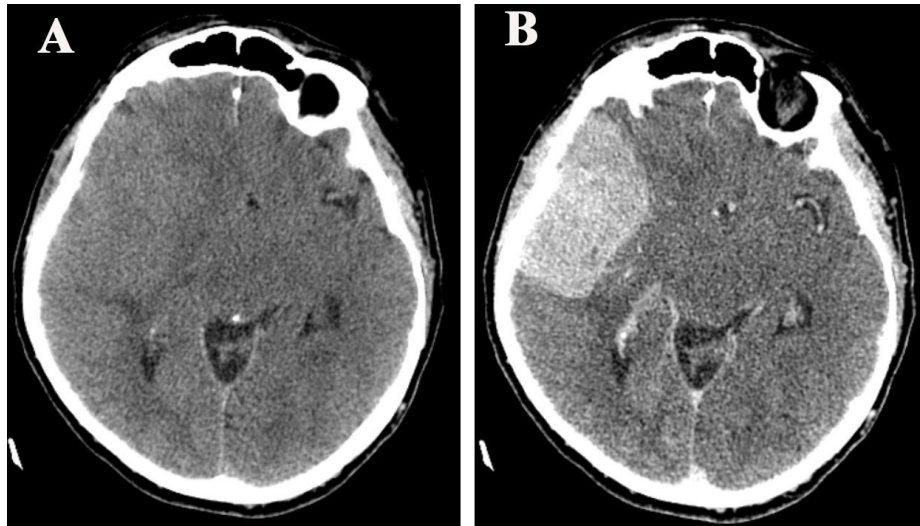
1.7.1. Lokalizacija tumora

I simptomatski i asimptomatski meningeomi se otkrivaju na snimcima skenera ili magnetne rezonance. Meningeomi se obično prikazuju kao ekstra-aksijalne mase sa pripojem na duri mater [112]. Ovaj pripoj ponekad može biti srazmerno značajno veće površine u odnosu na samu debljinu tumora kada govorimo o takozvanim „*en plaque*“ meningeomima (Ilustracija 10).

Kao što je već pomenuto, meningeomi nastaju od meningoepitelijalnih „*arachnoid cap*“ ćelija i kao takvi se češće nalaze na mestima gde su te ćelije najbrojnije, kao što je to kod arahnoidnih granulacija duž venskih sinusa [112]. Oko 90% meningeoma se nalazi supratentorijalno, a najčešće lokalizacije su konveksitet (20%), parasagitalna regija (16%), falks velikog mozga (11%) i sfenoid (10%) [22]. Kada analiziramo generalizovanu podelu na konveksitetne, parasagitalne i meningeome baze, uviđamo da su najčešći meningeomi baze lobanje, prisutni u gotovo polovini slučajeva [22]. U velikoj većini slučajeva imaju duralni pripoj, mali broj je prisutan ekstraduralno, uključujući intraventrikularne i intraosealne meningeome, čije je poreklo najverovatnije posledica ektopično prisutnih ćelija prekursora [113]. Supratentorijalni meningeomi su najčešće solitarni tumori, mada su u novijim studijama u skoro 10% pacijenata multipli [114].

1.7.2. Karakteristike meningeoma na CT snimcima

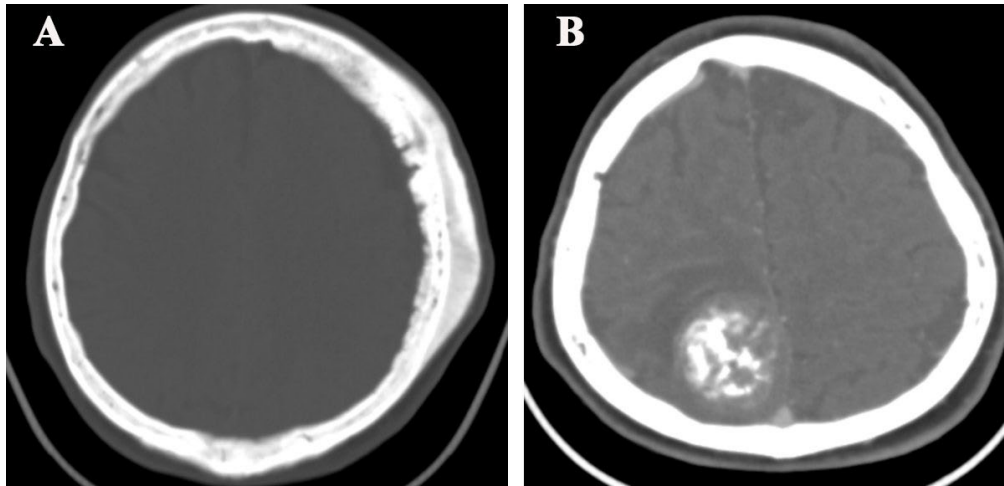
Nativni CT endokranijuma obično pokazuje homogene i izodenzne ili hiperdenzne ekstra-aksijalne mase, a kontrastni homogeno pojačanje signala čitavog tumora (Ilustracija 8). Gotovo tri četvrtine meningeoma su blago ili umereno hiperdenzni u odnosu na okolni korteks, jedna četvrtina je izodenzna, dok su hipodenzni tumori retki [115]. Prava nekroza ili hemoragija je retka. CT pokazuje peritumorski vazogeni edem, koji se prikazuje kao sliveni hipodenzitet u okolnom mozgu u 60% slučajeva [115].



Ilustracija 8: **A.** Nativni CT endokranijuma: Tumor je ponekad izodenzan sa okolnim moždanim parenhimom i inicijalno teško uočljiv, **B.** Kontrastni CT endokranijuma: jasno demarkirana tumorska masa

Preuzeto iz digitalne baze pacijenata neuroonkološkog odeljenja Klinike za neurohirurgiju UKCS

Intratumorske kalcifikacije su česte, a znaci kalcifikacije čitave mase tumora ukazuju na njegovu indolentnost (Ilustracija 9). CT takođe najbolje prikazuje promene na susednoj kosti, kao što su hiperostoza ili osteoliza (Ilustracija 9). Najčešće se viđa hiperostoza kod konveksitetnih i sfenoidnih meningeoma, koja je prisutna u trećini slučajeva [116]. Hiperostoza može biti reaktivna ili udružena sa invazijom kosti i ova dva stanja nije uvek lako razlikovati. Promene okolne kosti nisu znak tumora višeg gradusa.



Ilustracija 9: **A.** CT endokranijuma- koštani „prozor“: hiperostoza iznad meningeoma, **B.** Kalcifikacije unutar tumora

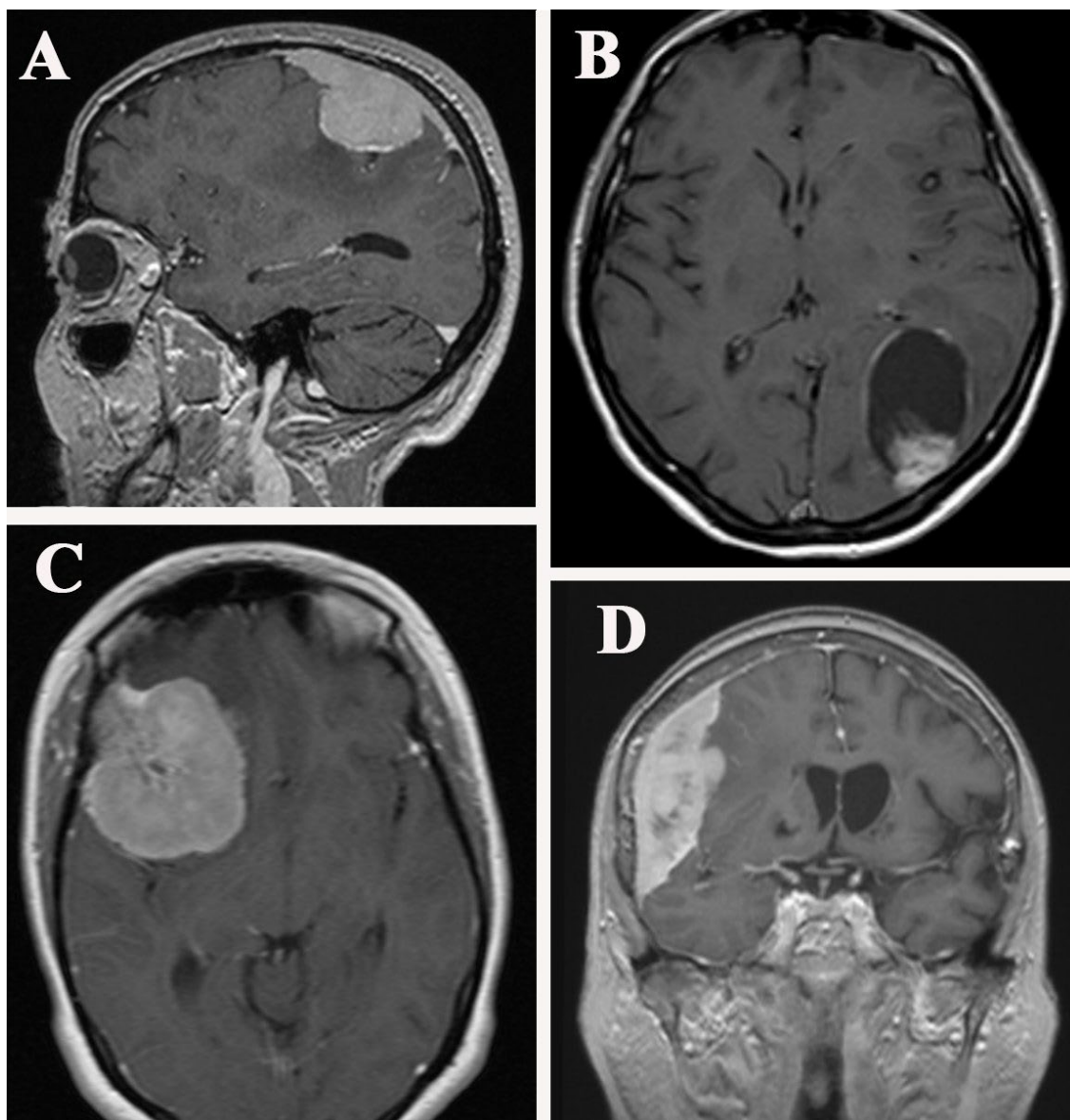
Preuzeto iz digitalne baze pacijenata neuroonkološkog odeljenja Klinike za neurohirurgiju UKCS

1.7.3. Karakteristike meningeoma na MRI snimcima

Magnetna rezonanca pokazuje meningeome kao hipointenzne do izointenzne promene na T1 sekvencama i izointenzne do hiperintenzne promene na T2 sekvencama (Ilustracija 10). Hiperintenzitet na T2 sekvencama je sugestivan za visok sadržaj vode, i češći je kod meningotelijalnog, vaskularnog ili menigeoma agresivnijeg rasta [117]. Sa druge strane ova radiološka karakteristika može ukazivati i na potencijalno mekši tumor koji se prilikom hirurgije lakše aspirira. T2/FLAIR hipointenzni tumori su obično tvrđi, dok su izraziti hipointenzitet na ovim sekvencama ukazuje na kalcifikovan tumor [115]. Kalcifikacije su najbolje uočljive na T2* (*T2 zvezda*) sekvenci.

Postkontrastno pojačanje signala je prisutno gotovo uvek, čak i kod kalcifikovanih tumora [115] (Ilustracija 10). Katkada je uočljiv radijalan "sunburst" obrazac koji oslikava duralnu vaskularu ishranu tumora i širi se ka periferiji [115] (Ilustracija 10). Prisustvo intratumorskih cisti, nekroze ili retko krvarenja je prisutno u 10-25% slučajeva [115] i može ukazivati na agresivniju prirodu tumora. Peritumorske ciste, ako postoje, nisu neoplastične i nemaju postkontrastno pojačanje inteziteta signala [115] (Ilustracija 10). Takozvani „duralni rep“, kao postkontrastno pojačanje duž dure u kontinuitetu pripoja, je prisutan kod oko 70% meningeoma [118] (Ilustracija 10). I ovde se može raditi o reaktivnoj promeni, ali često duralni rep može sadržati tumorske ćelije [119]. Iako značaj

resekcije duralnog repa u prognozi lečenja ovih pacijenata nije dokazan, ovaj znak može biti koristan prilikom diferencijalne dijagnoze u odnosu na švanome, pituitarne adenome ili intra-aksijalne tumore.

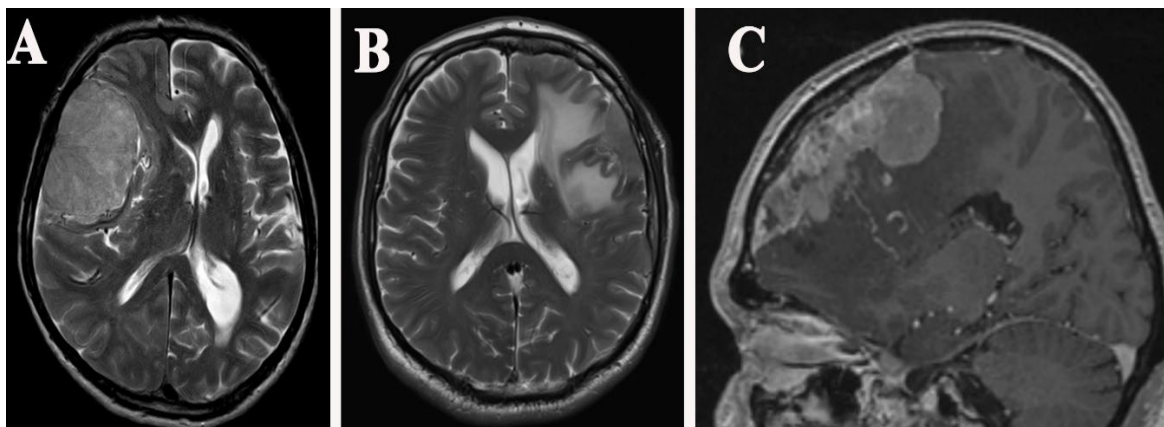


Ilustracija 10 - MRI T1 postkontrastne sekvence: **A.**Meningeom sa izraženim „dural tail“ znakom, **B.** Cistični meningeom, **C:** Klasičan globularni izgled meningeoma, **D:**“En plaque“ rast meningeoma

Preuzeto iz digitalne baze pacijenata neuroonkološkog odeljenja Klinike za neurohirurgiju UKCS

U difuzionim sekvencama, ADC koeficijenti su varijabilni i ne mogu pouzdano ukazati na histopatološki gradus [120], a spektroskopija pokazuje elevaciju holina (Cho) i alanina (Ala) i snižen

N-acetilspartat (NAA) i kod tipičnih i atipičnih meningeoma [121]. Stepent delineacije tumora od moždanog tkiva može biti procenjen na T2 sekvenci, tako da je kod tumora sa dobrom arahnoidnom granicom vidljiv hiperintenzni špag oko tumorske mase. Meningeomi su vaskularizovani duralnim arterijama svog pripoja, ali mnogi imaju i dodatnu, takozvanu „pijalnu“ vaskularizaciju iz samog moždanog tkiva, čiji stepen ponekad može biti procenjen na osnovu magnetne rezonance [122] (Ilustracija 11). T2 i FLAIR sekvence su reprezentativne u prikazivanju peritumorskog edema, koji je uočljiv u približno tri četvrtine slučajeva [123]. Pojava i veličina peritumorskog edema nije direktno povezana sa veličinom tumora [115] (Ilustracija 11).

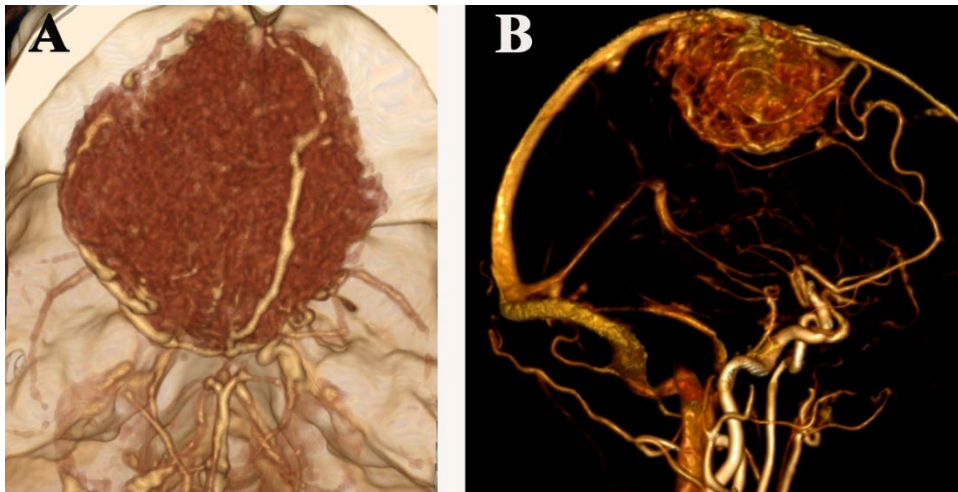


Ilustracija 11: **A.** Veliki konveksitetni meningeom bez peritumorskog edema -T2 sekvenca, **B.** Mali konveksitetni meningeom sa značajnom peritumorskim edemom- T2 sekvenca, **C:** Frontalni meningeom sa izraženim edemom i vidljivom pijalnom vaskularizacijom- T1 postkontrastna sekvenca

Preuzeto iz digitalne baze pacijenata neuroonkološkog odeljenja Klinike za neurohirurgiju UKCS

1.7.4. Angiografske karakteristike meningeoma

Procena stepena, načina vaskularizacije, kao i odnosa sa susednim krvnim sudovima je veoma bitna u planiranju hirurgije. Zbog toga se u preoperativnu evaluaciju često uključuje i skenerska, magnetna, pa i konvencionalna angiografija, koje uključuju i venografije u ispitivanju eventualne invazije venskih sinusa. U našoj praksi kao inicijalnu metodu koristimo CT angiografiju, ukoliko prethodno nije učinjena MR angiografija kada se sumnja na invaziju sinusa. Ona pokazuje i odnose sa okolnim krvnim sudovima i daje grublju sliku vaskularizacije samog tumora (Ilustracija 12).



Ilustracija 12: **A.** CT angiografija dobro vaskularizovanog meningeoma prednje baze lobanje, **B.** CT venografija – prohodan gornji sagitalni sinus

Preuzeto iz digitalne baze pacijenata neuroonkološkog odeljenja Klinike za neurohirurgiju UKCS

Digitalna subtraktivna angiografija (DSA) je invazivna, ali najpreciznija metoda za evaluaciju vaskularizacije pre hirurgije, a takođe je inicijalni korak u prehirurškoj embolizaciji. Klasična angiografska slika prikazuje već spomenutu radijalni "sunburst" izgled vaskularizacije koji se širi od baze tumora ka periferiji [115]. Periferija mase može biti vaskularizovana pijalnim krvnim sudovima koji potiču iz grana unutrašnje karotidne arterije. Pažljivo ispitivanje venske faze daje precizniju sliku u odnosu na sinuse u odnosu na CTA i MRA, i pokazuje odnos sa većim kortikalnim venama, što je takođe bitno u planiranju hirurgije.

Osnovne radiološke karakteristike meningeoma, koje se koriste u praktičnoj evaluaciji ovih tumora, su prikazane u Tabeli 4.

Tabela 4: Osnovne radiološke karakteristike meningeoma

Opšte

- Globularni ili "en plaque" tumori, pripojeni za duru
- Ekstra-aksijalne mase sa određenom demarkacijom od tkiva mozga

CT

- Hiperdenzni (70-75%)
- Kalcifikovani (20-25%)
- Ciste (peritumorske ili intratumorske) (10-15%)
- Krvarenje u tumoru - retko
- Postkontrastno pojačanje denziteta (> 90%)

MRI

- Obično su izointenzni sa sivom masom
- Ponekad je prisutan likvorski "špag"
- ± Vaskularni "flow voids"
- Snažno, često heterogeno pojačanje inteziteta signala (> 98%)
- Duralni "rep" (60%)

Angiografija

- Vaskularizacija po tipu „sunčevih zraka“
- Duralna i pijalna vaskularizacija
- Produženi, gust vaskularni "blush"

Adaptirano prema [115]

1.7.5. Ostale dijagnostičke metode u evaluaciji meningeoma

Scintigrafija za somatostatinski receptor koja koristi Indium 111 (^{111}In) - oktreatid je ekstremno senzitivni test na meningeome i može se koristiti u spornoj preoperativnoj evaluaciji. Takođe se može koristiti i u slučajevima kada treba napraviti diferencijaciju postoperativnog postkontrastnog pojačanja recidiva ili resta tumora u odnosu na nespecifičnu hiperperfuziju [124].

Pozitronska emisiona tomografija (PET) je metoda koja može biti takođe veoma korisna u preoperativnoj dijagnostici tumora. Najčešće se koristi ^{18}F -fluorodeoksiglukoz (FDG). Nedostaci ^{18}F -FDG PET-a su relativno niska specifičnost, obzirom da preuzimanje može biti povišeno i u inflamaciji, infekciji ili kod granuloma, kao i činjenica da meningeomi, kao spororastući tumori, mogu pokazati samo umereno povišen metabolizam glukoze, te je aminokiselinska PET u ovim slučajevima pouzdanija [125].

1.7.6. Radiološka diferencijalna dijagnoza

Iako meningeomi dominiraju u svojoj učestalosti među ekstra-aksijalnim netraumatskim lezijama, diferencijalna dijagnoza je relativno široka. U nju spadaju na prvom mestu metastaze, zatim sarkomi, uključujući i gliosarkom, limfomi, leukemije i solitarni fibrozni tumor - hemangiopericitom. Velike metastaze se često ni u toku operacije ne mogu jasno diferencirati u odnosu na atipične ili anaplastične meningeome. Obzirom na učestalost i heterogenost i glioblastoma i meningeoma, ova dva tumora takođe ulaze u međusobnu diferencijalnu dijagnozu, pogotovo ako se ne iskoriste sve mogućnosti MR imidžinga ili ako se u operaciju ulazi hitno, samo na osnovu CT snimka. Postkontrastno pojačanje je prisutno i kod sarkoidoze i tuberkuloze, ali su promene uglavnom multiple [112]. Povlačenje radiološke lezije posle administracije kortikosteroida ukazuje na neurosarkoidozu [126]. Idiopatski hipertofični pahimeningitis i ekstrapodalna sinusna histiocitoza se ponekad mogu protumačiti kao „en plaque“ meningeom [127]. Radiološke karakteristike koje mogu pomoći u razlikovanju drugih tipova tumora od meningeoma uključuju homogeni T2 hipo- ili hiperintenzitet, destrukciju susedne kosti, leptomeningealnu ili pijalnu ekstenziju i odsustvo duralnog repa [128].

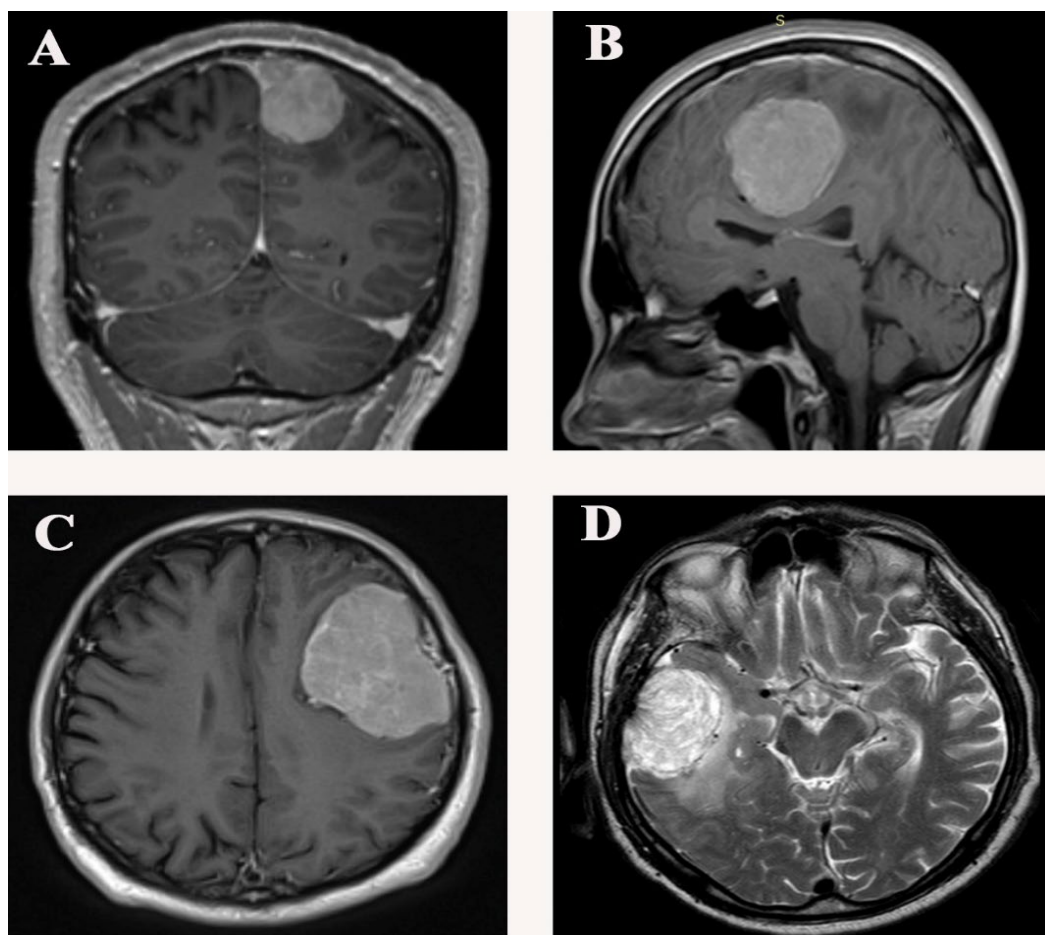
1.8. Klinička prezentacija meningeoma

Supratentorijalni meningeomi izazivaju različite neurološke simptome i znake u zavisnosti od lokalizacije, veličine i stepena peritumorskog edema. Obzirom da su spororastući, pacijenti u dužem vremenskom periodu ne moraju imati simptome, ili mogu imati diskretne manifestacije koje jasno ne upućuju na postojanje intrakranijalnog tumora. Postepeni rast dozvoljava mozgu da se adaptira na postojanje ekstra-aksijalne ekspanzije, ali se kompenzatorni mehanizmi iscrpljuju u kasnijim fazama bolesti. Pacijenti mogu imati ili lokalizacione simptome i znake (fokalni neurološki deficit, epileptički napad i/ili u retkim slučajevima vidljivu kranijalnu egzostozu) ili nelokalizacione simptome i znake (glavobolja, mučnina, povraćanje, dvoslike, poremećaj stanja svesti) koji su posledica povišenog intrakranijalnog pritiska. Fokalni neurološki deficit je posledica direktnog efekta mase tumora na okolne strukture i češće je reverzibilan i posledica kompresije nego ireverzibilne destrukcije. Postojanje specifičnih fokalnih neuroloških deficita je često karakteristično za određenu lokalizaciju meningeoma.

Pacijenti sa parasagitalnim i falksnim meningeomima (ilustracija 13) ispoljavaju različitu simptomatologiju u zavisnosti od regije kojoj pripadaju u odnosu na prostiranje sagitalnog sinusa i

falksa. Meningeomi srednje trećine parasagitalne regije i falksa su najčešći i obično se prezentuju fokalnim epileptičkim napadom ili postepenim gubitkom motorne i senzorne funkcije, inicijalno kontralateralnog stopala i noge, a daljim rastom tumora i ruke. Meningeomi u prednjoj trećini sinusa obično ne daju tako naglašenu kliničku sliku, rastu duže vreme i, ukoliko se ne oglase epilepsijom, budu relativno veliki u vreme postavljanja dijagnoze. Kod takvih pacijenata je česta promena ličnosti i intelektualnih funkcija, kao i glavobolja.

Konveksitetni meningeomi mogu nastati u bilo kojoj regiji na konveksitetu, sa učestalijim javljanjem u blizini koronalne suture i parasagitalne regije (Ilustracija 13). Rastu na površini i ne moraju dati jasnu kliničku sliku dok ne dostignu veliku zapreminu. Ukoliko se ne prezentuju epileptičkim napadom, simptomi uglavnom odgovaraju regiji iznad koje se nalaze. Meningeomi iznad temenog režnja dominantne hemisfere mogu uzrokovati Gerštmanov sindrom (akalkulija, agrafija, agnozija prstiju i desno-leva dezorijentacija), iznad nedominantnog temenog režnja do smetnji u taktilnoj i vizuelnoj obradi podataka i kontralateralnom zanemarivanju, dok oni iznad potiljačnog režnja dovode do ispada u vidnom polju koje nekada dostiže kompletnu homonimnu hemianopsiju.



Ilustracija 13: **A.** Parasagitalni meningeom sa vidljivom infiltracijom gornjeg sagitalnog sinusa- T1 postkontrastna sekvenca, **B.** Falksni meningeom- T1 postkontrastna sekvenca, **C:** Frontalni konveksitetni meningeom- T1 postkontrastna sekvenca, **D.** Temporalni konveksitetni meningeom- T2 sekvenca

Preuzeto iz digitalne baze pacijenata neuroonkološkog odeljenja Klinike za neurohirurgiju UKCS

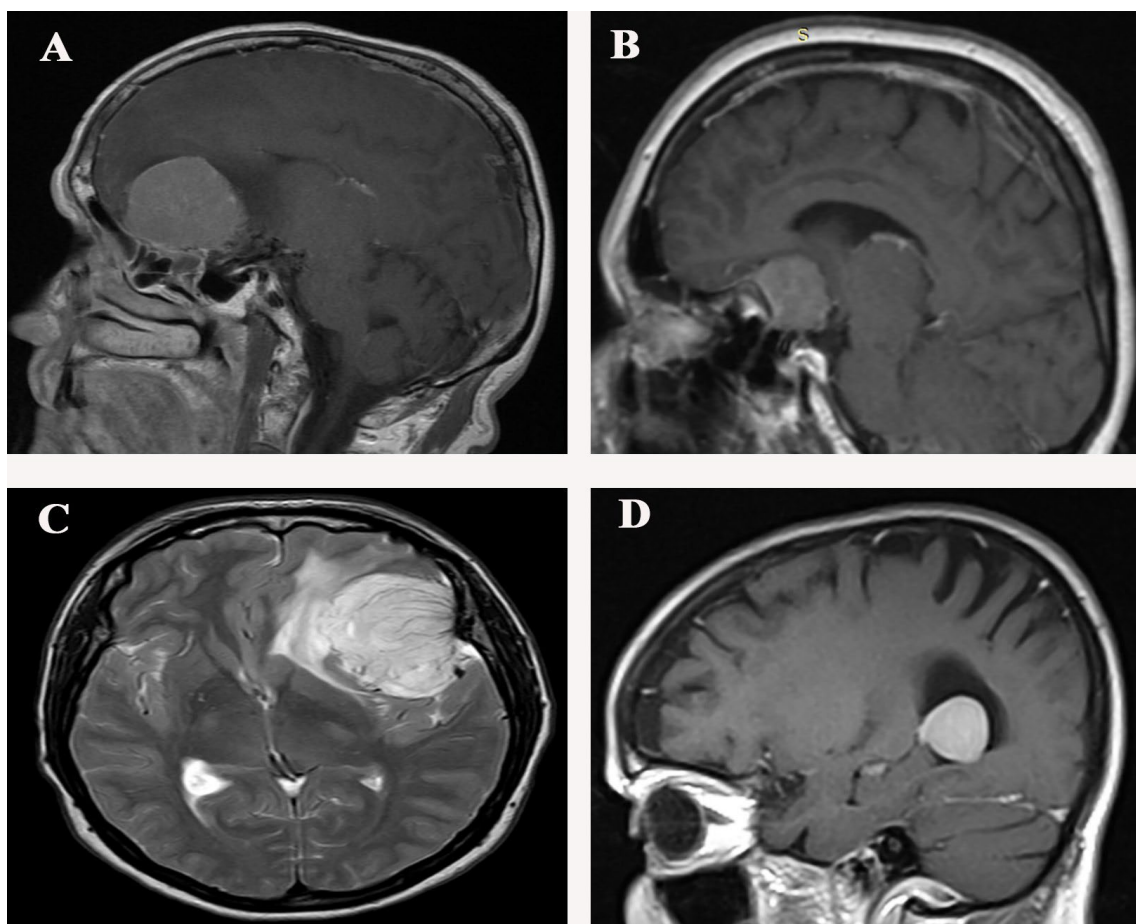
Olfaktorni meningeomi nastaju od arahnoidnih ćelija duž kribriiformnog platoa i frontosfenoidne suture i kao takvi obično sporo i postupno potiskuju na gore čeone režnjeve bilateralno (ilustracija 14). Ipsilateralna ili bilateralna anosmija se zbog toga javlja dosta ranije nego poremećaj vida, a obično je u međuvremenu kod pacijenta uočljivo izmenjeno ponašanje i promena u strukturi ličnosti. Kada tumor dosegne značajnu veličinu dolazi do znakova povišenog intrakranijalnog pritiska, sa glavoboljama i ponekad prisutnim Foster-Kenedijevim sindromom (unilateralna optička atrofija i kontralateralni papiloedem). Karakteristično za pacijente sa ovim

tumorima u našoj praksi je da su često lečeni na odeljenjima psihijatrije pre nego što je urađena neuroradiološka dijagnostika.

Supraselarni meningeomi (ilustracija 14) potiču od tuberkuluma sele, dijafragme sele i planuma sfenoidale. Karakteristično za supraselarne meningeome je da rano dolazi do poremećaj vida obzirom na neposrednu blizinu optičkih nerava i hijazme. Najčešće dolazi do asimetričnog poremećaja vida, bilo monookularnog ili binokularnog, mada se ovi tumori mogu prezentovati glavoboljama i epilepsijom. Najčešće se javljaju meningeomi tuberkuluma sele koji uzrokuju bitemporalnu hemianopsiju, obično bez endokrinoloških poremećaja.

Meningeomi sfenoidnog grebena su locirani na malom krilu sfenoida (ilustracija 14). Svojim rastom se mogu širiti medijalno do zida kavernoznog sinusa, napred ka orbiti i lateralno ka temporalnoj kosti. Rast ka orbiti i optičkom kanalu često dovodi do direktnog oštećenja optičkog nerva, koji vodi progresivnom padu vidne oštine, gubitku kolornog vida, javljanju centralnih defekata u vidnom polju i aferentnom pupilarnom defektu. Dalji progresivni rast i kompresija živca dovodi do optičke atrofije i slepila. Slične simptome daju i retki meningeomi samog omotača optičkog nerva. Rast u kavernozi sinus dovodi do oštećenja drugih kranijalnih nerava (okulomotorijusa, trohlearisa, oftalmičke i maksilarne grane trigeminusa), simpatičkih vlakana i venske cirkulacije. Klinički se ova oštećenja ispoljavaju kao diplopija, Hornerov sindrom, otok kapaka ili egzoftalmus. Unilateralni egzoftalmus je često prisutan, a najčešće zahvaćeni kranijalni živac je abducens. Klinoidni meningeomi se nalaze medijalno od sfenoidnih, sa pripojem na duri prednjeg klinoidnog nastavka. Ispoljavaju se najčešće unilateralnim poremećajem vida, ali ponekad i poremećajem funkcije drugih kranijalnih nerava, ili nelokalizacionim znacima.

Intraventrikularni meningeomi su retki i obično locirani u trigonumu lateralne komore. Obično se ispoljavaju znacima povišenog intrakranijalnog pritiska, a u zavisnosti od veličine i perifokalnog edema može biti prisutan i lokalizacioni znak kao što je homonimna hemianopsija.



Ilustracija 14: **A.**Olfaktorni meningeom- T1 postkontrastna sekvenca, **B.** Meningeom tuberkuluma sele - T1 postkontrastna sekvenca, **C:** Sfenoidni meningeom sa edemom i „sunburst“ znakom- T2 sekvenca, **D.** Intraventrikularni meningeom u trigonumu lateralne komore – T1 postkontrastna sekvenca

Preuzeto iz digitalne baze pacijenata neuroonkološkog odeljenja Klinike za neurohirurgiju UKCS

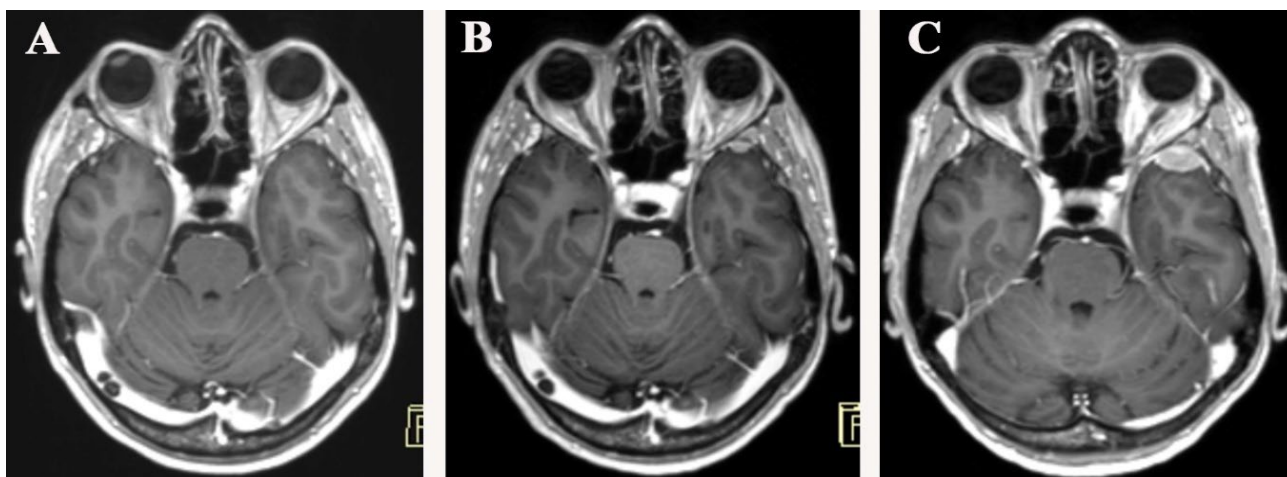
1.9. Opservacija meningeoma

Imajući u vidu da je populacija sve starija i da je povećana upotreba magnetne rezonance kao dijagnostičkog sredstva, otkrivanje incidentalnog meningoma kod asimptomatskih pacijenata je sve učestalije. Zbog toga je procena prirodnog toka bolesti veoma bitna. Studije prezentuju veoma heterogene rezultate i pokazuju da tumorsko uvećanje postoji kod 28%-64% pacijenata [129-133], sa godišnjom stopom rasta od 1,9 mm [133], 4 mm [132], i 0.54 cm³ kod mlađih od 60 godina i 0.83 cm³ kod starijih [131]. Meningeomi mogu rasti eksponencijalno, linearno ili ne menjati zapreminu [134]. Obzirom na heterogenost ovih rezultata, precizniju statistiku će dati volumetrijske studije

[135]. Najnovija studija [129] pokazuje da čak tri četvrtine meningeoma nema klinički značajan rast tokom prosečnog perioda praćenja od sedamdeset meseci. Podaci iz literature ukazuju da je potrebno relativno učestalije praćenje meningeoma većeg inicijalnog volumena [136, 137], i onih koji se ne nalaze na bazi lobanje [138].

U današnjoj informativnoj eri dostupni su Internet alati, kao što je „*The Incidental Meningioma: Prognostic Analysis using patient Comorbidity and MRI Tests (IMPACT) score*“ koji koristi kliničke i neuroradiološke odlike tumora da bi pomogao u proceni rizika budućeg rasta (<https://www.impact-meningioma.com/>) [139-142].

Naša praksa je praćenje asimptomatskih meningeoma bez peritumorskog edema i predlaganje operativnog tretmana pacijentima koji razviju simptome ili čiji tumori progresivno rastu. Strategija praćenja podrazumeva kontrolnu kontrastnu magnetnu rezonancu 6 meseci od inicijalnog dijagnostičkog snimanja, da bi isključili agresivne forme tumora, zatim posle godinu dana, a potom praćenje u jednogodišnjim vremenskim intervalima, koje posle nekoliko godina može preći u dvogodišnje radiološko praćenje, ukoliko se ne detektuje rast tumora. Praćenje je preciznije kada se vrši komparacija najnovijeg snimka sa najranijim urađenim, da bi se izbegle promene koje se ne moraju uvek uočiti na sukcesivnim (ilustracija 15).



Ilustracija 15: Nastanak i relativno brz rast meningeoma na kontrolnim snimcima magnetne rezonance iznad levog temporalnog pola kod pacijentkinje iz naše serije koja je operisana zbog anaplastičnog meningeoma konveksiteta temene lokalizacije: **A.** Kontrolni snimak bez tumora u navedenoj lokalizaciji, **B.** MRI T1 sekvenca posle 6 meseci
C: Sfenoidni meningeom sa edemom i „sunburst“ znakom- T2 sekvenca

Preuzeto iz digitalne baze pacijenata neuroonkološkog odeljenja Klinike za neurohirurgiju

UKCS

1.10. Hirurško lečenje meningeoma

1.10.1. Indikacije za operaciju

Kompletna hirurška resekcija je najefikasniji vid lečenja meningeoma i jedini način definitivnog lečenja. Operativno lečenje je indikovano kod simptomatskih slučajeva ili kada postoji perifokalni edem u moždanom parenhimu. Vremenski okvir za izvođenje operacije zavisi od kliničkog, odnosno neurološkog stanja pacijenta, veličine tumora i stepena kompresivnog efekta, izraženosti peritumorskog edema i postojanja mogućih indirektnih znakova agresivnosti kao što su izražena invazija kosti ili intratumorska nekroza. Tumori određenih lokalizacija kao što su oni koji su u blizini očnog živca, ili tumori pontocerebelarnog ugla zahtevaju relativno raniju operaciju. Prilikom postavljanja indikacija za operaciju u obzir treba uzeti uzrast pacijenta, kao i prisutne komorbiditete, odnosno proceniti adekvatno rizik operativnog lečenja u odnosu na rizik prirodnog toka bolesti. Prilikom dijagnoze multiplih i postiradijacionih meningeoma važe ista pravila, operišu se oni koji su simptomatski, sa praćenjem preostalih. Obzirom na često agresivniju prirodu tumora u ovim situacijama, kontrole treba sprovoditi u kraćim vremenskim intervalima.

1.10.2. Step en resekcije meningeoma i faktori značajni za recidiviranje

Što je kompletnija hirurška resekcija, manja je verovatnoća za recidiviranje tumora [13, 143-147]. Ovaj princip je u neurohirurškoj praksi izuzetno važan, posebno za agresivnije forme meningeoma, odnosno tumore WHO gradusa 2 i 3 [148, 149]. Još 1957. godine je Simpson [150] predložio klasifikaciju stepena hirurške radikalnosti resekcije ovih tumora (Tabela 5). Inicijalna klasifikacija se sastoji od 5 gradusa. Naknadno je u terminologiju uveden i gradus 0 koji označava i dodatnu resekciju najmanje 2 cm okolne dure i u najvećem broju slučajeva se postiže kod konveksitetnih meningeoma, posle čega se recidiv praktično ne očekuje [151]. Kobajaši je 1992. godine sa saradnicima predložio novi sistem gradiranja koji se bazira na stepenu mikroskopske resekcije [152].

Tabela 5: Modifikovana klasifikaciju stepena hirurške radikalnosti resekcije po Simpsonu

Gradus	Opis	% recidiva
1	Makroskopski kompletna resekcija tumora sa ekscizijom duralnog pripoja i zahvaćene kosti	9%
2	Makroskopski kompletna resekcija tumora sa koagulacijom duralnog pripoja	19%
3	Makroskopski kompletna resekcija intraduralnog tumora bez resekcije ili koagulacije pripoja i bez resekcije ekstraduralnog dela tumora	29%
4	Subtotalna resekcija tumora	44%
5	Dekompresija tumora	100%

Adaptirano prema [150]

Anatomska lokalizacija meningeoma utiče na stopu recidiva. Tumori koji se teže kompletno odstranjuju, kao što su sfenoidni ili petroklivalni meningeomi, ili invadiraju duralne venske sinuse, kao što to ponekad čine parasagitalni meningeomi, češće recidiviraju. Sa druge strane konveksitetne meningeome je lakše kompletno ukloniti, te je i stopa recidiva niža.

Dobro ograničeni meningeomi se mogu kompletno ukloniti, dok su oni sa „en plaque“ rastom, kojih je do 10%, teži za resekciju [13, 153]. Kao što je već pomenuto, rekurencija je češća kod meningeoma koji ispunjavaju uslov za WHO gradus 2 i visoka kod WHO gradusa 3. Osim stepena resekcije, gradusa tumora i lokalizacije, uticaj drugih karakteristika tumora na verovatnoću recidiviranja nije definitivno dokazan. Studija Jamasakija i saradnika [154] je ukazala na pozitivnu korelaciju recidiviranja tumora i visokih vrednosti vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (*eng.* - *vascular endothelial growth factor-VEGF*) i MIB-1 ćelijskog proliferacionog markera (specifičnog antitela na jedarne proteine).

1.10.3. Tehnički aspekti hirurgije meningeoma

Tehnika hirurške resekcije meningeoma se najkraće može opisati sa skraćenicom „4D“ - „*eng.* - *devascularization, detachment, debulking, dissection*“ – devaskularizacija, odlublјivanje, dekompresija, disekcija. Ove hirurške metode se u toku operacije sprovode u različitim fazama, a često se i kombinuju i smenjuju jedna drugu u zavisnosti od lokalizacije i veličine tumorske mase. Rana devaskularizacija tumora je jako bitna, ali i očuvanje okolnih arterijskih i venskih krvnih sudova, koji ne učestvuju u vaskularizaciji samog tumora.

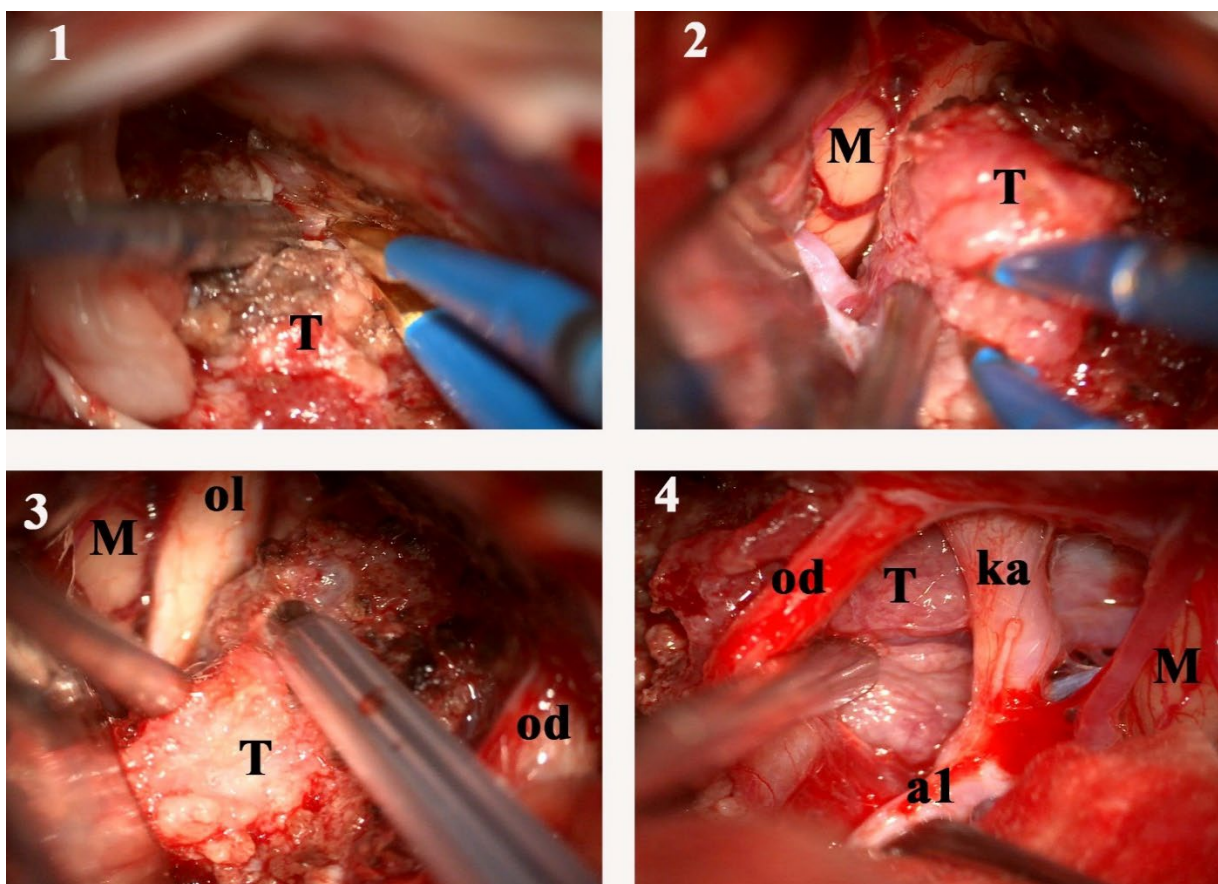
Meningeomi su uglavnom vaskularizovani granama spoljašnje karotidne arterije, meningealnim granama unutrašnje karotidne arterije i vertebrobazilarnim meningealnim granama. Kod velikih tumora sa znacima naglašene vaskularizacije na preoperativnim snimcima u obzir dolazi preoperativna embolizacija. Ona potencijalno vodi lakšoj resekciji sa manjim gubitkom krvi, smanjenoj stopi komplikacija i kraćim vremenom operacije [155-159]. Preoperativna embolizacija menja dinamiku vaskularizacije tumora, a i nije bezbedna kod svih meningeoma, obzirom na činjenicu da mnogi imaju značajnu vaskularizaciju iz duralnih grana unutrašnje karotidne arterije i pijalnih krvnih sudova. Opisane su razne komplikacije ove procedure, od ishemijskih moždanih udara usled neželjene lokalizacije embolizacionog sredstva, preko progresije peritumorskog edema ili krvarenja u samom tumoru koji zahtevaju hitnu kraniotomiju, do oštećenja kranijalnih nerava [160-164]. Još uvek nema konsenzusa o optimalnom vremenskom okviru tumorske resekcije posle same embolizacije.

Kod postojanja značajne zahvaćenosti okolne kosti ili intraosealnih meningeoma potrebno je pre same operacije isplanirati adekvatnu koštanu zamenu. Najčešće se koriste plastični polimeri ili titanijum. Poslednjih godina je moguće napraviti implante preoperativno koristeći savremenu kompjutersku tehnologiju, uključujući i trodimenzionalne štampače. Rekonstrukcije defekta su bitne i u funkcionalnom i u estetskom pogledu [165-167].

Upotreba neuromonitoringa u operaciji meningeoma, a posebno supratentorijalnih meningeoma je od ograničenog značaja. Razlog za to je što se radi o ekstra-aksijalnim tumorima koji komprimuju okolne strukture, i gde je cilj potpuna resekcija tumorske mase sa što manjom manipulacijom okolnog mozga bez obzira na lokalizaciju tumora, za razliku od glioma gde stepen resekcije infiltrativnog tumora zavisi od elokventnosti zahvaćene regije. Kao što je već opisano, meningeomi mogu ponekad probiti arahnoidnu granicu prema moždanom tkivu, ali njihova kapsula nije adherentna za kranijalne nerve kao što je to slučaj kod švanoma. Neuromonitoring može, dakle, pomoći u ranoj identifikaciji nervnih struktura, ali retko utiče na samu resekciju [168]. Upotreba neuronavigacije, sa druge strane, postaje standard u hirurgiji meningeoma. Bitna je u planiranju kraniotomije, jer omogućava optimalnu kraniotomiju u odnosu na zahvaćenu duru, venske sinuse i frontalni sinus [168]. Preoperativna upotreba manitola i intraoperativna upotreba spoljašnje lumbalne drenaže može biti od pomoći u pristupima tumorima baze lobanje, jer smanjuju potrebu za retrakcijom mozga.

Kod velikih meningeoma je redukcija tumorske mase neophodna pre kompletiranja devaskularizacije i odvajanja, i često se može efikasnije postići upotrebom ultrazvučnog aspiratora (Ilustracija 16). Obzirom na dobru prokrvljenost meningeoma, devaskularizacija duralnih arterija

pripoja je ključna i neophodna u ranim fazama operacije (Ilustracija 16). Disekcija kapsule i odvajanje od okolnih struktura je lakša posle devaskularizacije i redukcije tumora. Disekcija se vrši duž arahnoidne ravni u čemu je neophodno korišćenje operativnog mikroskopa (Ilustracija 16). Ključno je uspostaviti barijeru između mozga i tumora, posebno kada je u pitanju elokventni korteks, kao i svesti retrakciju mozga prilikom odvajanja tumora na minimum. Potrebno je ispratiti krvne sudove duž kapsule i koagulisati i preseći samo one koje direktno ulaze u tumor, a poštediti arterije i vene koje su samo naslonjene ili splepljene za tumor, a ne učestvuju u direktnoj vaskularizaciji mase [13]. Velike arterije mogu biti obavijene tumorom, ali zahvatanje adventicije je retko [13] i mogu biti oslobođene pažljivom disekcijom (Ilustracija 16). Rizik od oštećenja arterijskih perforatora je uvek prisutan kada se radi o meningeomima baze lobanje. U slučajevima gde su ove bitne grane potencijalno ugrožene treba razmotriti subtotalnu redukciju, pre nego rizikovati težak neurološki deficit [13].



Ilustracija 16 – Četiri osnovne faze resekcije meningeoma – 4 D: 1. „Devascularization“ - Devaskularizacija, 2. „Detachment“ - odvajanje, 3: „Debulking“ – dekompresija , postepeno smanjenje mase iznutra, 4. „Dissection“ – disekcija od okolnih struktura ; T – tumor, M – mozak, ol – levi optički nerv, od – desni optički nerv, ka – unutrašnja karotidna arterija, a1 – početni segment prednje karotidne arterije

Fotografije iz lične arhive

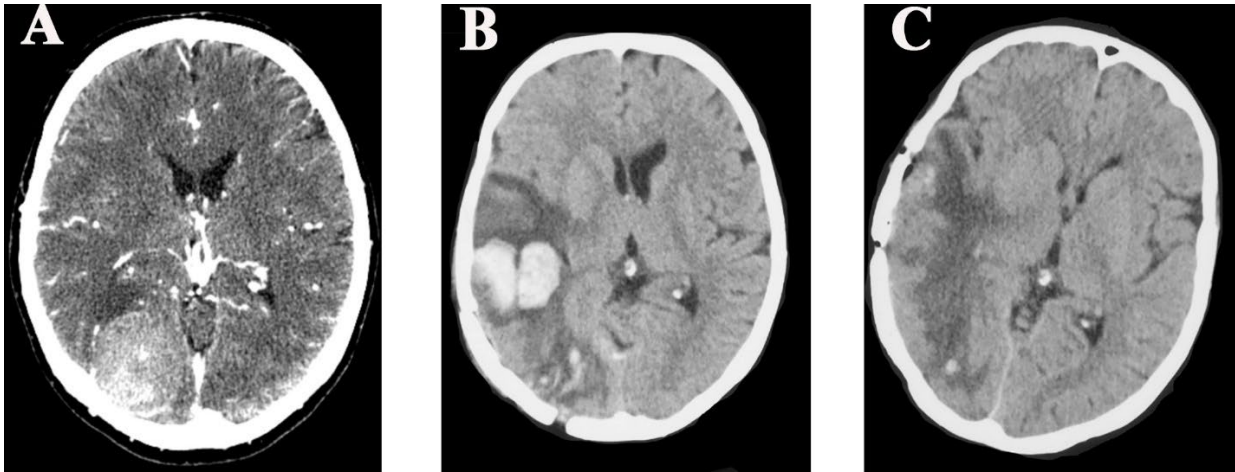
Situacije u kojima meningeomi menjaju vensku anatomiju su najčešće kod parasagitalnih tumora. Postoji definisana gradacija invazije sinusa koju je moguće odrediti i preoperativno, počevši od tumora koji je priljubljen za lateralni zid do potpune invazije i obliteracije sinusa, sa posledično razvijenom kolateralnom venskom drenažom [169]. Potpuna obliteracija sinusa dozvoljava i njegovu resekciju, ali je neophodno sačuvati sve venske kolaterale. U slučajevima nepotpune obliteracije postoji više strategija čiji je cilj da se ne načini opstrukcija sinusa. Podvezivanje gornjeg sagitalnog sinusa je rizično čak i u prednjoj trećini, a nikako to ne treba činiti u srednjoj i zadnjoj trećini [170-172]. Moguća je potpuna resekcija tumora uz rekonstrukciju sinusa, ali i manje agresivan pristup, gde se intrasinusni deo tumora ostavlja da svojim rastom potpuno okludira sinus i potom bude reseciran naknadno [173-179].

Obzirom da je rizik za nastanak postoperativnog hematoma kod meningeoma relativno visok u odnosu na drugu patologiju tumora [180, 181] hemostaza je jako bitan deo operacije. Faktori koji doprinose povećanom riziku nastanka postoperativnog hematoma su starija životna dob pacijenata, vaskularizovanost tumora, veća manipulacija moždanim tkivom u odnosu na glijalne tumore sa retrakcionom povredom udaljenih vena i često dugotrajna statička retrakcija mozga [182-186].

1.10.3. Postoperativni tok i postoperativne komplikacije u hirurgiji meningeoma

Posle operativnog zahvata pacijent uobičajno boravi nekoliko sati u neurohirurškoj intenzivnoj nezi. Kontrolišu se vitalni znaci i uočavaju promene u neurološkim funkcijama. Analgetska terapija je bitna, ne samo zbog simptomatskog lečenja pacijenta, već i zato što postojanje bola može dovesti do porasta arterijskog pritiska, što posledično može dovesti do naknadnog krvarenja u loži tumora. U situacijama kada se stanje svesti pogoršava po inicijalnom buđenju iz anestezije i kada postoji novonastali neurološki deficit, u našoj praksi je hitna CT dijagnostika obavezna, da bi se isključilo postojanje intrakranijalnog hematoma. Sam hematom se može nalaziti u loži reseciranog tumora, ali i u parenhimu, subduralno, ili epiduralno, ponekad može biti i udaljen od mesta kraniotomije (Ilustracija 17). Rana evakuacija ovakvog hematoma je obavezna i utiče pozitivno na ishod lečenja [187].

Pogoršanje stanja svesti i neurološkog statusa se može desiti i zbog progresije postoperativnog edema, venskog infarkta ili ishemije moždanog tkiva, koje ne zahtevaju urgentnu rekraniotomiju, ali je lečenje u intenzivnoj nezi produženo. Tokom resekcije tumora može doći do venskog oštećenja, obzirom da su meningeomi u bliskom kontaktu sa venskim sistemom, kao što je već spomenuto. Reakcija organizma zavisi kako od stepena oštećenja, tako i od individualnih karakteristika venske anatomije, odnosno od stepena razvijenosti venskih kolaterala. Ukoliko je kolateralna venska mreža dobro razvijena, ovo oštećenje može proći bez posledica. Ukoliko to nije slučaj, venska kongestija može dovesti do otoka moždanog tkiva ili hemoragičnog venskog infarkta. Ovo edematozno ili hemoragično moždano tkivo može izgubiti funkciju, generisati epileptičke napade, vršiti kompresivni efekat na okolne strukture, i, ukoliko je zahvaćena velika zapremina moždanog tkiva, voditi intrakranijalnoj hipertenziji i hernijaciji [188, 189]. Nastanak, odnosno progresija edema posle operacije se može desiti i bez jasnog venskog oštećenja, pogotovo ako se radi o tumorima sa invazijom moždanog parenhima. Ovakav vid postoperativnog edema je učestaliji kod pacijenata koji su pre operacije imali epileptičke napade [190].



Ilustracija 17: Postoperativna komplikacija resekcije meningeoma: **A.** Preoperativni CT endokranijuma sa kontrastom pokazuje konveksitetni meningeom potiljačno desno sa umerenim edemom, **B.** Postoperativni nativni CT endokranijuma pokazuje hematom dominantno u desnom temporalnom režnju sa izraženijim perifokalnim edemom kao posledica povrede veće drenažne vene, **C:** Nativni CT endokranijuma posle revizije hirurgije pokazuje novu kraniotomiju, evakuaciju intraparenhimskog hematoma, održava se edem

Preuzeto iz digitalne baze pacijenata neuroonkološkog odeljenja Klinike za neurohirurgiju
UKCS

Uobičajena kontrolna neuroradiološka dijagnostika se po pravilu radi u prva dva postoperativna dana, a poželjno je uraditi MRI endokranijuma. Kortikosteroidi se redukuju, kao i manitol, u zavisnosti od rezidualnog edema, a antibiotici se koriste 1 do 5 dana postoperativno. Tečnosti se obično zadržavaju u terapiji nekoliko dana posle operacije, uz postepeni prelaz na peroralni unos, kao i aplikaciju profilaktičkih doza niskomolekularnog heparina. Ove mere imaju za cilj smanjenje incidence duboke venske tromboze i plućne embolije, koje se kod operisanih meningeoma javljaju u 2-8% slučajeva [191-197]. Primećen je porast incidence postoperativne plućne embolije u periodu posle Covid-19 infekcije u našoj ustanovi, koji je u skladu sa aktuelnim publikacijama iz ove oblasti [198-201]. Uvođenje profilaktičkih, a posebno terapijskih doza niskomolekularnog heparina ili drugih anitikoagulansnih lekova povećava rizik za intrakranijalno krvarenje, pogotovo u ranom postoperativnom toku, te među neurohirurzima ne postoji konsenzus za njihovu upotrebu [202, 203]. Kontrola vrednosti serumskih elektrolita, posebno natrijuma je podrazumevana mera, posebno bitna kod meningeoma baze lobanje, zbog rizika od dijabetesa insipidusa, cerebralnog gubitka soli ili sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (eng.-

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone ADH release- SIADH). Ponekad se uočava anemija, koja može biti posledica intraoperativnog krvarenja dobro vaskularizovanih meningeoma i koja može povećati incidencu postoperativnih komplikacija [204-206], te je, u takvim slučajevima, potrebna pažljiva nadoknada derivata krvi. Postoperativni delirijum je relativno čest obzirom da su pacijenti sa meningeomima generalno starije životne dobi nego u slučaju drugih neurohirurških oboljenja, što je jedan od faktora rizika za ovakvo stanje [207]. Prevencija se sastoji u održavanju adekvatne oksigenacije, administraciji analgetika, korekciji elektrolitnih abnormalnosti, izbegavanju psihoaktivnih lekova, dobroj nutriciji i ranoj mobilizaciji pacijenta [208].

Incidenca hidrocefalusa posle hirurgije meningeoma je od 2%-13% [209]. Kod supratentorijalnih meningeoma, hidrocefalus se češće javlja posle resekcije meningeoma baze lobanje ili intraventrikularnih meningeoma. Određeni autori savetuju upotrebu spoljašnje ventrikularne drenaže tokom i nakon operacije tumora navedenih lokalizacija [210]. Za vreme same operacije ispuštanje cerebrospinalne tečnosti omogućava više radnog prostora, a posle operacije omogućava ispiranje zaostale krvi, debrisa, ali i drenažu viška likvora dok se ne uspostavi njegov fiziološki tok i apsorpcija [211]. Postoperativna ventrikulostomija omogućava i merenje intrakranijalnog pritiska radi isključivanja postojanja hidrocefalusa, kao i drenažu likvora kao terapijsku meru, u slučaju porasta vrednosti pritiska, koji se kontinuirano prikazuje. Hidrocefalus može doprineti nastanku pseudomeningocele i likvoreje, što dodatno komplikuje lečenje pacijenata.

1.11. Uloga radioterapije u lečenju meningeoma

Iako je hirurgija zlatni standard u lečenju meningeoma, zračna terapija se povremeno koristi kao primarna ili kao adjuvantna postoperativna terapija. Indikacije za radioterapiju meningeoma zavise od veličine primarnog tumora odnosno rest/recidiva, lokalizacije, histopatologije, uzrasta, komorbiditeta i preferencija samog pacijenta. Standardne doze za različite radioterapijske modalitete su sledeće: 12–16 Gy za stereotaksičnu radiohirurgiju u jednoj frakciji [212], 25–30 Gy u pet frakcija za hipofrakcionisanu stereotaksičku radioterapiju [213], 50.4 Gy za gradus 1, 54 Gy za gradus 2 i 60 Gy za gradus 3 u standardnoj frakcionisanoj radioterapiji [214, 215]. Čestično zračenje, kao što je „*proton-beam*“ se takođe može koristiti, obično u slučajevima reiradijacije agresivnih, hirurški neresektabilnih, meningeoma [216-218] ali njegova upotreba još nije standardizovana.

Uloga stereotaksične radiohirurgije u lečenju meningeoma je kontroverzna. Iako mnogi asimptomatski supratentorijalni meningeom podležu kontinuiranom praćenju, može se razmotriti i ovakav vid preventivnog fokusiranog zračenja, prvenstveno kod postojanja tumora baze lobanje

[219]. Hirurgija ima prednost, pogotovo onda kada je uočljiva progresija tumora, kada postoji sumnja na viši gradus meningeoma ili je priroda promene nejasna na osnovu preoperativnog imidžinga [24]. Lokalna kontrola tumora je dobra i iznosi preko 90% kod malih tumora do 3 cm u prečniku, sa primenjenim dozama od 13Gy i više [212, 220-223]. Sama procedura nije bez rizika i može doći do uvećanja peritumorskog edema, radijacione nekroze [219], ili čak progresije u viši gradus, pogotovo kod meningeoma koji se ne nalaze na bazi lobanje [224], što se dešavalo i u našoj praksi. Činjenica jeste da je zračenje jedan od najbitnijih faktora rizika za nastanak ovih tumora [13] i stoga jeste paradoksalno da se bilo koji vid zračenja koristi za tretman. Stereotaksična radiohirurgija, odnosno gama nož, ipak ima svoju ulogu kada je u pitanju meningeom kavernoznog sinusa, progresija relativno malih, teško dostupnih tumora baze kao što su meningeomi u petroklivalnoj regiji ili recidivi tumora u navedenoj regiji.

Prema savremenim onkološkim protokolima svi meningeomi WHO gradusa 3 tipično podležu fracionisanoj postoperativnoj radioterapiji bez obzira na stepen resekcije [223]. I dalje postoji debata da li koristiti postoperativnu radioterapiju kod meningeoma WHO gradusa 2. Kod pacijenata kod kojih je resekcija subtotalna, fracionisana radioterapija značajno pozitivno utiče na preživljavanje [225, 226]. U slučaju potpune resekcije tumora, neke studije su pokazale manji stepen lokalnog recidiviranja posle dodatnog zračenja, ali nijedna nije pokazala benefit u odnosu na ukupno preživljavanje [227]. Naša praksa je da se pacijenti sa meningeomima WHO gradusa 2 posle hirurgije radiološki kontrolišu, a da se bilo koji vid zračenja sprovodi samo u slučaju progresije hirurški inoperabilnog resta ili recidiva tumora.

1.12. Uloga farmakoterapije u lečenju meningeoma

Uloga farmakoterapije u lečenju meningeoma je za sada izuzetno mala i kliničke studije daju uglavnom ograničene rezultate. Sistemska onkološka terapija se razmatra u onim situacijama kada su kod agresivnih formi meningoma iscrpljene mogućnosti hirurgije i zračenja [223]. Klasični citotoksični lekovi uglavnom ne pokazuju efekat. Ovo je takođe ustanovljeno i sa trabektedinom, koji se nije pokazao rezultate u EORTC 1320 trajalu [228]. Parcijalni odgovor meningeoma je povremeno opisivani, uglavnom nakon primene multikinaznih inhibitora [229]. Takođe je opisan efekat bevacizumaba u vidu usporavanja rasta progresivnih tumora [230]. Prikazi pojedinačnih slučajeva ukazuju da primena sistemske terapije multikinaznim inhibitorima i blokadom VEGF signalnog puta mogu biti potencijalno korisni [231]. Značaj ovih rezultata umanjuje retrospektivni dizajn, mali broj pacijenata, heterogenost pacijenata vezano za tip tumora i predhodno primenjene terapije, i

nedostatak kontrolne grupe. Ni jedna od kliničkih studija vezanih za farmakoterapiju meningeoma nije do sada završena [232]. Različiti lekovi, uključujući hidroksiureu, ciklofosamid/adriamicin/vinkristin, interferon alfa, megestrol acetat, medroksiprogesteron acetat, oktreotid, sandostatin, imatinib, erlotinib, gefitinib, sunitinib i bevacizumab su ispitivani u retrospektivnim studijama, sa relativno malim brojem pacijenata sa meningeomima WHO gradusa 2 i 3 [223]. Najbolji rezultati su postignuti primenom antiangiogenetskih komponenti kao što su bevacizumab, vatalanim i sunitinib [233-235]. U prisustvu NF2 mutacije prisutna je aktivacija mTOR signalnog puta, te je ispitivana kombinacija antiangiogenetskih lekova sa mTOR inhibitorima, kao što je everolimus. Ove rezultate je ipak neophodno potvrditi u randomizovanim prospektivnim studijama, pre nego što se prihvate kao zvanične preporuke. U ovom momentu nema sistemske terapije koja je pokazala efikasnost u lečenju meningeoma.

1.13. Dosadašnja razmatranja o mogućim patofiziološkim mehanizmima nastanka

epilepsije kod pacijenata sa meningeomima

Patofiziologija epilepsije kod moždanih tumora je multifaktorijalna i uključuje kompleksne mehanizme na molekulskom i biohemijskom nivou. Rasvetljavanje ovih mehanizama je važno i iz ugla neuroonkologije i iz ugla epileptologije, jer može dati odgovor na uzroke nastanka napada i pomoći u pronalaženju optimalnog načina lečenja tumorske epilepsije.

Spor rast meningeoma je potencijalni faktor koji ide u prilog simptomatskoj epilepsiji. Pacijenti koji imaju manje agresivne tumore duže žive, što ostavlja više vremena za epileptogenezu, dok brzorastući tumori ne daju dovoljno vremena da bi epileptogeneza u okolnom korteksu dala svoj klinički efekat [3]. Ako posmatramo incidencu pojave epilepsije kod pacijenata sa tumorima mozga, uočavamo da je ona najviša kod niskogradusnih neuroepitelijalnih tumora povezanih sa epilepsijom (engl. - *low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors* – LEAT) kao što su disembrioplastični neuroepitelijalni tumor (100%) i gangliogliom (80-90%) , a potom kod difuznih glioma (75%) [236]. Ovi tumori spadaju i intra-aksijalne , odnosno tumore koji rastu u samom tkivu mozga. Za razliku od njih, meningeomi su ekstra-aksijalni tumori i u većini slučajeva su odvojeni arahnoidnom membranom od samog mozga, tako da je incidenca epilepsije kod meningeomana na prvi pogled začuđujuće visoka.

Epileptički napad je, uopšteno gledajući, posledica poremećaja inhibitornog i ekscitatornog balansa koji dovodi do hiperekscitabilnosti korteksa [237]. Pretpostavljeni mehanizmi kojim

meningeomi dovode do kortikalne hiperekscitabilnosti su kortikalna iritacija efektom mase, invazija mozga i/ili peritumorski edem [238-241]. Navedena kortikalna iritacija samom masom tumora nije dovoljno proučena, ali je činjenica da rast tumora može u okolnom mozgu dovesti do fokalnih ishemijskih promena, glioze i promene u funkcionisanju jonskih kanala [242]. Invazija mozga kao uzrok epilepsije kod meningeoma čini ove ekstracerebralne tumore delimično intracerebralnim, i time se, na prvi pogled, nameće kao logičnije objašnjenje za pojavu epilepsije. Kada meningeomi invadiraju moždano tkivo, oni to čine prstolikim projekcijama tumorskih ćelija koje remete pijalno-glijalnu bazalnu membranu [241]. Ova pojava može indukovati jak astrocitni odgovor koji dovodi do promena u okolini tumora i do same epileptogeneze [243, 244]. Iako se edem mozga može javiti i kod onih meningeoma čija invazivnost histološki nije potvrđena, relativno veliki volumen edema često ukazuje na invazivnu prirodu tumora [245, 246]. Sam peritumorski edem je u mnogim studijama koje će biti citirane, dokazan faktor za pojavu i preoperativne i postoperativne epilepsije, i može se smatrati surogat markerom peritumorskih promena koje vode epileptogenezi. Ovaj edem je obično vazogeni i u vezi je sa pijalnom invazijom, angiogenezom i pojačanom ekspresijom vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (eng.- *vascular endothelial growth factor*-VEGF), metaloproteinaza 2 i 9, kao i akvaporina 4 i 5 [246-250]. VEGF koga sekretuju tumorske ćelije indukuje proliferaciju pijalnih i tumorskih krvnih sudova, što rezultuje povišenom vaskularnošću i posledičnim edemom u okolnom mozgu [250]. Ponekad edem može biti uzrokovan, ili bar pojačan, kompresijom na površni venski krvni sud, što kompromituje normalnu cirkulaciju u okolnom parenhimu. Povišen nivo glutamata u peritumorskom edematoznom tkivu je takođe naveden kao faktor koji bi mogao doprineti objašnjenju hiperekscitabilnosti i epilepsije [1].

1.14. Uloga kalijumovih kanala u nastanku epilepsije i potencijalni značaj

mehanosenzitivnosti

Kalijumovi (K^+) kanali su eksprimirani u gotovo svakoj ćeliji i ubikvitarni su neuronalnim i glijalnim ćelijskim membranama [251]. Oni predstavljaju najveću grupu jonskih kanala koji regulišu električnu aktivnost ćelija u različitim tkivima, uključujući i mozak, a otkriveno je više od 80 gena koji kodiraju ove kanale [251]. Mutacije gena koje dovode do disfunkcija K^+ kanala povezane su sa naslednom epilepsijom u animalnim i humanim modelima [252]. Više fenotipskih tipova epilepsije je direktno povezano sa disfunkcijom određenih K^+ kanala i u literaturi postoji tendencija da se ovakvi sindromi nazivaju „kanalepsije“ [253]. Subfamilije K^+ kanala čija je mutacija detektovana u

„kanalepsijama“ do sada, pripadaju voltažno zavisnim, zatim takozvanim „unutar usmeravajućim“, natrijum (Na) -aktivirajućim i kalcijum (Ca²⁺) aktivirajućim (Tabela 6) [254].

Tabela 6: Humani K⁺ kanali uključeni u nastanak epilepsije

Subfamilija	Osnovne funkcije	Subjedinice povezane sa pojavom epilepsije
Voltažno – zavisni K⁺ kanali (Kv)	Regulacija izlaznih struja K ⁺ i akcionih potencijala, modulacija oslobađanja neurotransmitera, kontrola ekscitabilnosti i električnih svojstava neurona	Kv1.1; Kv1.2 Kv4.2; Kv4.3 Kv7.1; Kv7.2; Kv7.3 Kv8.2 Kv11.1
„Unutar – usmeravajući“ K⁺ kanali (Kir)	Održavanje membranskog potencijala mirovanja i regulacija ćelijske ekscitabilnosti	Kir2.1 Kir4.1 Kir6.2
Natrijum – aktivirajući K⁺ kanali (K_{Na})	Regulacija izlaznih struja K ⁺ i adaptacija ekscitabilnosti	K _{Ca} 4.1
Kalcijum – aktivirajući K⁺ kanali (K_{Ca})	Regulacija aktivacije neurona u krugovima ekscitabilnosti	K _{Ca} 1.1

Adaptirano prema [251]

Osim gore pomenutih, postoje i mehanosenzitivni, odnosno mehanoreceptivni K⁺ kanali, takozvani „two pore domain“ kanali. Mehanorecepcija, konverzija fizičke sile u biohemijski signale, je osnovna komponenta brojnih fizioloških procesa, uključujući ne samo svesna čula kao što su dodir i sluh, nego i nesvesne, autonomne, fiziološke procese kao što je regulacija krvnog pritiska. Do sada je otkriveno 15 mehanoreceptivnih K⁺ kanala [255], od kojih su se tri pokazala kao posebno aktivna na mehanostimulaciju, odnosno povećanje tenzije ćelijske membrane. To su kanali takozvane TREK subfamilije kalijumovih kanala: TREK-1 (KCNK2) [256], TREK-2 [257] i TRAAK (KCNK4) [258]. Navedeni kanali reaguju na membransku tenziju promenom kompatibilnosti između otvorenog i zatvorenog stanja [259]. Istraživanja ukazuju i na određeni uticaj voltažnih K⁺ kanala na otvaranje mehanosenzitivnih K⁺ kanala [260, 261]. Kanali navedene subfamilije su jasno eksprimirani u centralnom nervnom sistemu, uključujući amigdalnu, bazalne ganglije, hipokampus, korteks i

ganglione dorzalnih korenova [259]. Dosadašnji animalni modeli su pokazali da u slučaju delecije gena za navedene proteine dolazi do hipersenzitivnosti za stimulaciju epilepsije, odnosno do rezistentnosti na određene anestetike [262-264].

U patološkom procesu u kome postoji mehanički pritisak na kortikalno tkivo, a uzimajući u obzir centralnu ulogu K⁺ struja u hiperekscitabilnosti i epilepsiji, mehanoreceptivni kalijumovi kanali mogu biti od posebnog interesa za pojavu napada [265]. Ni mehaničke interakcije između meningeoma i korteksa, kao ni potencijalna uloga mehanosenzitivnih kanala u nastanku humane epilepsije do sada nisu dovoljno proučene. Postavlja se pitanje da li kod pacijenata kod kojih rast meningeoma dovodi i do pojave epilepsije postoji promene i u relativnom broju, odnosno količini navedenih kanala i da li takve promene mogu potencijalno promeniti ekscitabilnost kortikalnih neurona?

1.16. Dosadašnja klinička istraživanja o faktorima koji mogu uticati na nastanak epilepsije kod pacijenata sa meningeomima

Do sada je sprovedeno više istraživanja koje analiziraju određene faktore koji se mogu dovesti u vezu sa pojavom preoperativne i postoperativne epilepsije kod pacijenata sa meningeomima (tabele 7 i 8). U gotovo svim istraživanjima su analizirani pacijenti sa supratentorijalnim meningeomima, sa mnoštvom ispitivanih kliničkih varijabli. Rezultati nisu uniformni i faktori rizika nisu jasno definisani ni za preoperativnu, niti za postoperativnu epilepsiju, ali se zapažaju određena preklapanja rezultata koja mogu delimično dovesti do jasnije korelacije između ove dve bolesti. Naše istraživanje se zasniva na navedenim studijama i predstavlja pokušaj da se dopune odgovori na aktuelna pitanja iz ove oblasti.

Tabela 7 : Dosadašnja istraživanja koja su se bavila prediktorima preoperativne epilepsije kod pacijenata sa meningeomima

Autor (godina publikacije)	Referenca	Dizajn istraživanja	Pacijenti (n)	% pacijenata sa preoperativnim napadima
Kawaguchi (1996)	[266]	Retrospektivna kohortna studija	83	33%
Lieu i Howng, (1999)	[239]	Retrospektivna kohortna studija	222	26.6%
Chaichana (2013)	[1]	Retrospektivna kohortna studija	626	13%
Wirsching (2016)	[267]	Retrospektivna studija	779	31,3%
Englot (2016)	[4]	Meta analiza 39 opservacionih serija	4709	29,2%
Skardelly (2017)	[268]	Retrospektivna kohortna studija	634	15%
Xue (2018)	[269]	Retrospektivna kohortna studija	113	18.6%
Chen (2017)	[270]	Retrospektivna kohortna studija	1033	22.7%
Seyedi (2018).	[271]	Retrospektivna kohortna studija	295	24.4%
Islim (2018)	[272]	Retrospektivna kohortna studija	283	24%
Hess (2018)	[246]	Retrospektivna studija	176	19%
Lu (2019)	[273]	Meta analiza 4 elektronske baze podataka	5681	28%
Li (2020)	[23]	Retrospektivna kohortna studija	778	12.9%
Gupte (2021)	[245]	Retrospektivna kohortna studija	394	16,8%
Pauletto (2023)	[274]	Retrospektivna kohortna studija	358	20,4%

Tabela 8 : Dosadašnja istraživanja koja su se bavila prediktorima postoperativne epilepsije kod pacijenata sa meningeomima

Autor (godina publikacije)	Referenca	Dizajn istraživanja	Pacijenti (n)	% pacijenata oslobodenih od napada	% pacijenata sa novonastalim napadima
Chozick (1996)	[275]	Retrospektivna studija	158	63.5%	8.4%
Lieu i Howng (1999)	[239]	Retrospektivna kohortna studija	222	62.7%	18.4%
Zheng (2013)	[276]	Retrospektivna studija	97	66.0%	/
Chaichana (2013)	[1]	Retrospektivna kohortna studija	626	87,5%	/
Englot (2016)	[4]	Meta analiza 39 opservacionih serija	4709	69,3%	12,3%
Wirsching (2016)	[267]	Retrospektivna studija	779	59.0%	19.4%
Chen (2017)	[270]	Retrospektivna kohortna studija	1033	62.2%	10%
Seyedi (2018)	[271]	Retrospektivna kohortna studija	295	63,9%	15,2%
Xue (2018)	[269]	Retrospektivna kohortna studija	113	38,1%	14,1%
Islim (2018)	[272]	Retrospektivna kohortna studija	283	79,4%	13,5%
Li (2020)	[23]	Retrospektivna kohortna studija	778	51%	11,4%
Gupte (2021)	[245]	Retrospektivna kohortna studija	394	83,3%	/
Gadot (2021)	[277]	Retrospektivna studija	384	74%	/

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Identifikovati prevalencu i karakteristike epileptičnih napada kod bolesnika koji su podvrgnuti primarnoj resekciji supratentorijalnih meningeoma
2. Identifikovati i analizirati kliničke faktore povezane sa javljanjem preoperativnih epileptičnih napada kod bolesnika sa novodijagnostikovanim resektabilnim supratentorijalnim meningeomima
3. Identifikovati i analizirati kliničke faktore povezane sa javljanjem postoperativne epilepsije kod bolesnika operisanih zbog postojanja supratentorijalnog meningeoma
4. Evaluirati efekte stepena hirurške resekcije, operativnih i postoperativnih komplikacija, terapijskih modaliteta, veličine, morfologije, histopatologije i kliničkog ponašanja samog tumora na kontrolu epileptičnih napada
5. Ustanoviti vezu između pojave epileptičnih napada kod obolelih od meningioma pre operacije sa promenama indukovanim mehano-stimulacijom na nivou tumorskog i tkiva korteksa, a kroz poređenje dve grupe operisanih bolesnika sa supratentorijalnim meningeomima - pacijenata sa epileptičnim napadima i onih bez napada

3. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

3.1. Dizajn studija, populacija ispitanika i materijal korišćen u studijama

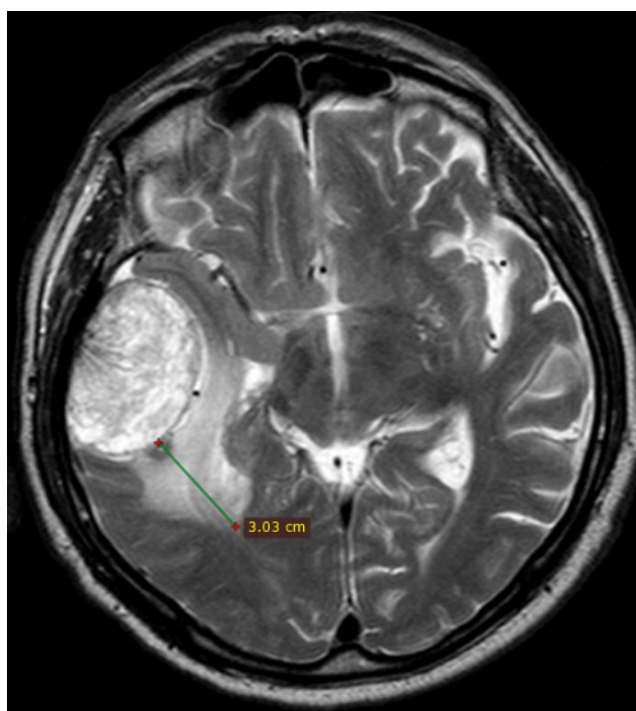
Na osnovu definisanih ciljeva doktorske disertacije realizovane su dve dole navedene studije.

3.1.1. Prva studija: Klinički prognostički faktori za nastanak preoperativne, rane i kasne postoperativne epilepsije kod pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima

Prva studija je unicentrično opservaciono istraživanje, dizajnirano kao retrospektivna kohortna studija sa prospektivnim praćenjem. U prvu studiju su uključeni bolesnici sa novodijagnostikovanim supratentorijalnim meningeomima koji su hirurški lečeni na odeljenju neuroonkologije Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 1. januara 2007. godine do 31. decembra 2019. godine. U ovom delu istraživanja svi podaci su bili prikupljeni iz istorija bolesti i prapratne medicinske dokumentacije, kao i na osnovu periodičnih kontrolnih pregleda sa upitnikom o anamnezi epileptičnih napada. Korišćena je elektronska baza pacijenata neuroonkološkog odeljenja, koja sadrži i radiološku preoperativnu i postoperativnu dijagnostiku. Podaci su uneti na osnovu kontrolnih pregleda pacijenata do 1. januara 2022. godine. Pacijenti uključeni u studiju su bili stariji od 18 godina, sa histopatološki potvrđenom dijagnozom, operativnim nalazom, prijemnom i otpusnom dokumentacijom i preoperativnim i postoperativnim snimkom magnetne rezonance. Inicijalno je izdvojeno 385 pacijenata, ali je zbog nepotpune medicinske dokumentacije i podataka kontrolnih pregleda isključeno 52 pacijenta. Ukupan broj pacijenata u prvom delu studije je, prema tome, bio 333.

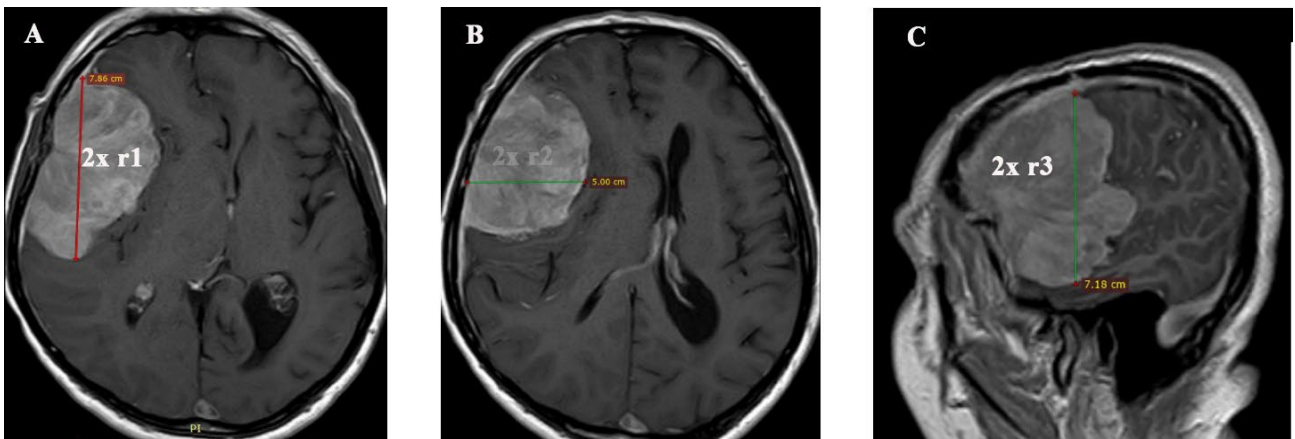
Primarno je izvršena detaljna evaluacija karakteristika svakog bolesnika. Analizirana je učestalost preoperativnih napada, napada u prvoj postoperativnoj sedmici i onih koji su se javili posle tog perioda. Faktori čija je udruženost sa javljanjem preoperativnih epileptičkih napada bila ispitivana su: pol, uzrast, histopatološki tip i gradus tumora, lateralizacija i lokalizacija tumora, veličina peritumorskog edema, volumen tumora, prisustvo multiplih lezija, preoperativni neurološki deficit, nalaz elektroencefalografije, tip napada, korišćenje antikonvulzivne terapije, postojanje glavobolje i kognitivne deterioracije, zahvaćenosti kalvarije tumorom i prisustvo somatskih komorbiditeta (hipertenzije, dijabetes melitusa, prethodnog infarkta miokarda, hronične opstruktivne bolesti pluća, hipotireoze ili hipertireoze). Lateralizacija, lokalizacija, veličina peritumorskog edema i dimenzije

samog tumora su određivane na osnovu detaljne analize preoperativne magnetne rezonance. Peritumorski edem je definisan kao hiperintezitet na aksijalnim T2 ili FLAIR sekvencama i veličina je zabeležena kao najduža perpendikularna distanca od ivice tumora do ivice okolnog hiperinteziteta (Ilustracija 18). Više od jednog centimetra perpendikularne razdaljine ivice tumora od okolnog hiperinteziteta je definisano kao značajno prisustvo edema. WHO gradus tumora je određen na osnovu originalnog histopatološkog nalaza modifikovanog po potrebi prema prethodnoj klasifikaciji iz 2016. godine.



Ilustracija 18: Način određivanja veličine peritumorskog edema kod jednog od pacijenata iz serije

Lokalizacije meningeoma su bile sledeće: tuberkulum/planum, frontalni konveksitet, temporalni konveksitet, okcipitalni konveksitet, parijetalni konveksitet, falksni/parasagitalni, sfenoidni greben, olfaktorni, tentorijalni (aspekt), petroklivalni (ukoliko je imao supratentorijalnu propagaciju), intraventrikularni, srednja lobanjska jama, i druge. Dalja klasifikacija je uprostila podelu lokalizacije na meningeome baze lobanje, parasagitalne i konveksitetne. Tumorske dimenzije na preoperativnoj magnetnoj rezonanci su izmerene u antero-posteriornoj, transverznoj i kranio-kaudalnoj ravni, a potom je volumen izračunat prema jednačini, odnosno aproksimaciji za sferoid (Ilustracija 19).

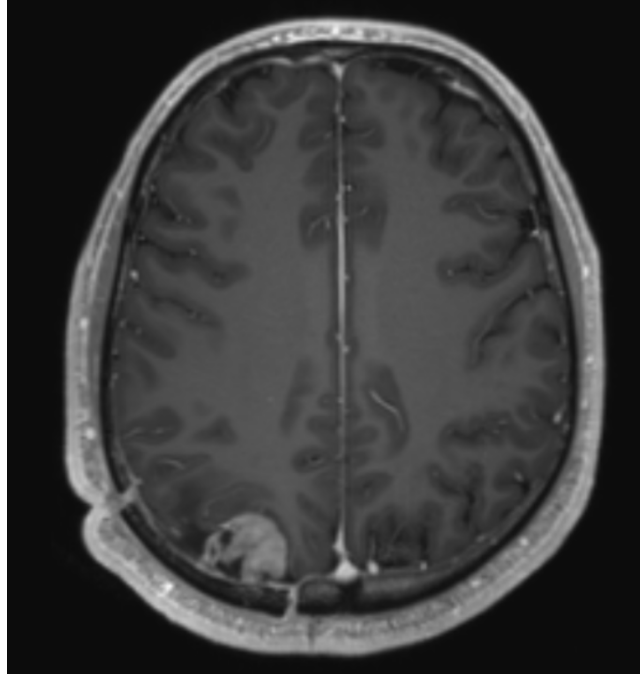


Ilustracija 19: Izračunavanje volumena tumora prema sledećoj formuli $V = 4/3 \times \pi \times r1 \times r2 \times r3$; gde je “r” radius, koji iznosi polovinu najdužeg dijametra tumora u: **A.** Antero-posteriornoj (r1),

B. Transverznoj (r2) i **C.** Kranio-kaudalnoj (r3) ravni

Iz elektronske baze pacijenata prve studije

Dodatni faktori čija je udruženost sa javljanjem akutnih i neakutnih postoperativnih epileptičnih napada bila ispitivana (osim gore pomenutih) su: stepen resekcije tumora, prisustvo definisanih postoperativnih komplikacija, nastanak novog ili pogoršanje postojećeg neurološkog deficita, postojanje radioterapijske procedure, višestrukih operacija ili revizija, prisustvo recidiva, kao i vrsta i doza antikonvulzivne terapije. Stepenn resekcije je određen prema operativnom nalazu i neposrednoj postoperativnoj magnetnoj rezonanci na osnovu originalne Simpson klasifikacije. Medicinske/hirurške komplikacije su uključivale duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, pneumoniju, infarkt mozga, intrakranijalno krvarenje, edem mozga, hidrocefalus i infekciju rane. Tumorska progresija, odnosno recidiv je definisana kao povećanje dijametra postkontrastnog pojačanja inteziteta signala na jednoj od kontrolnih MR endokranijuma tokom praćenja pacijenta (Ilustracija 20).



Ilustracija 19: Recidiv meningeoma
Iz elektronske baze pacijenata prve studije

Podaci o postojanju napada i antikonvulzivnoj terapiji posle hirurgije su dobijeni iz istorije bolesti, kontrolnih izveštaja i telefonskih intervjuua prema posebno strukturisanom upitniku. Pomenuta podela na akutne simptomatske napade i neprovocirane napade je preuzeta po preporukama Internacionalne lige protiv epilepsije (engl. *The International League Against Epilepsy-ILAE*) [278, 279]. Ona definiše akutne postoperativne napade kao one koji su se dogodili u okviru sedam dana od kraniotomije, dok su kasni postoperativni napadi oni koji su se desili nakon ovog perioda. Druga podela napada je izvršena na fokalne i sekundarno generalizovane toničko-kloničke. Dijagnoza epilepsije je postavljena ukoliko je pacijent sa meningeomom imao makar jedan neprovocirani napad, bilo preoperativno ili postoperativno, takođe prema kriterijumima ILAE-e. Pacijenti koji su imali napade uprkos primeni najmanje dva antiepileptika u vremenskom trajanju od najmanje godinu dana su definisani kao pacijenti sa farmakorezistentnom, odnosno refraktornom epilepsijom.

3.1.1. Druga studija: Potencijalna uloga mehano-zavisnih kalijumovih kanala kod pacijenata sa epilepsijom i supratentorijalnim meningeomima

Druga studija je unicentrično opservaciono istraživanje, dizajnirano kao kohortna studija i realizovana je u periodu 2021-2022. godine u okviru saradnje Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i Instituta za biološka istraživanja „Siniša Stanković“ u Beogradu. Obuhvatila je pacijente sa intrakranijalnim supratentorijalnim meningeomima koji se operišu zbog tumora prvi put, imaju tumore nad ne-elokventnom kortikalnom zonom i koji su preoperativno potpisali pisani pristanak za učešće u studiji.

Svi ispitanici su obavešteni o ciljevima istraživanja, intraoperativnom postupcima, uslovima učešća, predviđenim aktivnostima i očekivanim rezultatima. Informisani pristanak za učešće u studiji u pisanom formatu je dobijen od svih uključenih pacijenata. Ispitanicima nije nuđena bilo kakva materijalna stimulacija ili nadoknada za učešće u istraživanju. Podaci dobijeni u ovoj studiji su bili analizirani u odnosu na različite parametre: prisustvo preoperativnih napada, prisustvo peritumorskog edema, tip napada, prisustvo ili odsustvo napada postoperativno, lokalizaciju, WHO gradus i upotrebu antikonvulzivne terapije. Obzirom na relativno kratak vremenski period korišćenja antikonvulzivnih lekova u ovoj grupi pacijenata (od jedne sedmice do četiri meseca) nije bilo uslova za ispitivanje farmakorezistentnosti.

Tkivo meningioma i moždanog peritumorskog korteksa su se prikupljali odvojeno. Dimenzije moždanog tkiva uzete tokom operacije su iznosile približno 3 mm x 3 mm x 3 mm i obuhvatale su korteks u kontaktu sa samim tumorom. Odmah po operativnom odstranjivanju tkivo je pakovano u plastične vijale i istog trenutka skladišteno u tečnom azotu na -80°C. Uzorci su uzimani tokom operacije pacijenata u Klinici za neurohirurgiju UKCS u periodu od jula 2021. godine do juna 2022. godine. Tkivo je bilo skladišteno na -80°C do same analize na nivo KCNK2, KCNK4, i KCNQ2 proteina.

Nakon odmrzavanja na ledu, uzorci su prebačeni u test tube za homogenizaciju sa ohlađenim RIPA puferom čiji je sastav bio 50 mM Tris-HCl pH 7,40, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 0.5% SDS, 1 mM EDTA, 2 mM DTT, 0.1 mM PMSF i koktel proteaznih inhibitora. Odnos mase uzorka u gramima i zapremine pufera u mililitrima bio je 1:10. Sve hemikalije su bile analitičkog stepena čistoće od proizvođača Merck („Merck“, Darmštat, Nemačka). Homogenati tkiva su blago mešani na ledu u trajanju od 30 minuta uz kratko mućkanje (vorteksovanje) od 5 sekundi na svakih 30 sekundi, nakon čega su talozi oboreni centrifugalnom silom od 16.000 G u trajanju od 30 minuta na 4 °C.

Supernatanti sa ukupnim tkivnim proteinskim sadržajem su odliveni i sačuvani na -80 °C za dalju analizu.

Proteinski supernatanti su skuvani sa Lemlijevim puferom u odnosu 1:1 u trajanju od 10 minuta, nakon čega su ukupni tkivni proteini razdvojeni denaturišućom elektroforezom na 10% poliakrilamidnom gelu a zatim elektrotransferom preneseni na PVDF membranu. Uspešnost transfera je pokazana reverzibilnim bojenjem proteina na membrani bojom Ponceau S, nakon čega je sledilo blotiranje u 5% rastvoru albumina iz seruma govečeta (BSA) te inkubacija sa primarnim i sekundarnim antitelom, sukcesivno. Za detekciju KCNK2, KCNQ2 i β -aktina korišćena su primarna antitela ab90855, ab22897 i ab8227, tim redom, proizvođača Abcam (Trappington, Kembridž, Ujedinjeno Kraljevstvo), dok je za detekciju KCNK4 korišćeno primarno antitelo PA5-109267 proizvođača Thermo Fisher Scientific (Valtam, Masačusets, Sjedinjene Američke Države). Nakon inkubacije u primarnim antitelima preko noći na 4 °C, membrane su isprane u rastvoru PBS sa 1% deterdžentom *Tween-20* a zatim prebačene na inkubaciju sa sekundarnim anti-mišjim antitelom ab6721, konjugovanim sa peroksidazom rena, proizvođača Abcam (Trappington, Kembridž, Ujedinjeno Kraljevstvo) u trajanju od 120 minuta na sobnoj temperaturi uz blago mešanje. Detekcija imunopozitivnih traka nakon inkubacije antitelima urađena je metodom pojačane hemiluminiscencije na skeneru iBright™ FL1500 Imager proizvođača Thermo Fisher Scientific (Valtam, Masačusets, Sjedinjene Američke Države). Radi boljeg poređenja, svi uzorci, pozitivne kontrole primarnih antitela i proteinski markeri mase su zajedno nanošeni na isti gel, odnosno blot membranu. Kvantifikacija imunopozitivnih traka vršena je denzitometrijski pomoću softverskog paketa ImageJ (Nacionalni Institut za zdravlje, Betesda, Sjedinjene Američke Države). Za svaki pojedinačni uzorak, vrednosti traka ispitivanih proteina su normalizovane na vrednosti traka β -aktina, koji je služio kao interna kontrola jednakog nanošenja uzorka na gel.

3.2. Etičko odobrenje za sprovođenje istraživanja

Saglasnost za sprovođenje svih faza naučnoistraživačkog rada u okviru izrade doktorske disertacije dao je Etički odbor Univerzitetskog kliničkog centra Srbije 17. marta 2021. godine (evidencioni broj 1322/III-23). Studije su realizovane u skladu sa postulatima Helsinške deklaracije i standardima Svetske zdravstvene organizacije za istraživanja koja se sprovode na ljudima [280].

3.3. Statistička obrada podataka

Kompletna deskriptivna i inferencijalna statistička analiza podataka sprovedena je primenom Statističkog paketa za društvene nauke - *Statistical Package for Social Science* (verzija 21, SPSS Inc., Čikago, IL, SAD).

Od deskriptivnih statističkih metoda za opis podataka korišćeni su: mere centralne tendencije (aritmetička sredina) i mere varijabiliteta (standardna devijacija, SD), apsolutni i relativni brojevi, kao i tabelarno i grafičko prikazivanje.

Izbor korišćenih testova inferencijalne statističke obrade zavisio je od raspodele i vrsta obeležja posmatranja. U prvom istraživanju je inicijalno načinjena univarijantna analiza različitih varijabli u kontekstu ishoda (prisustvo preoperativnih napada, prisustvo ranih i kasnih postoperativnih napada i prisustva refraktorne epilepsije) sa dvosmernim nivoom značajnosti od 0.50 ($p \leq 0.50$). Pearsonov χ^2 test i Fišerov test tačne verovatnoće su korišćeni za kategorička obeležja, dok su za numerička obeležja korišćeni t -test u slučaju normalne raspodele, odnosno Mann–Whitney U test, u slučaju da distribucija podataka nije bila normalna. Za analizu odnosa binarnih ishoda i potencijalnih prediktora korišćena je logistička regresija. Faktori koji su u univarijantnim modelima izdvojeni kao statistički značajni uključeni su u multivarijantni logistički regresioni model. Rezultati logističke regresije su prikazani kao odnos šansi (**OR**) i 95%-ni interval poverenja (95% CI).

Rezultati druge studije su prezentovani box-plot dijagramima (box predstavlja medijanu i 25te i 75te percentile; whiskeri predstavljaju vrednosti koje su unutar uzorka a krugovi predstavljaju autlajere, vrednosti koje se nalaze izvan ukupnog uzorka- više od $1.5 \times$ IQR van boksa). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t -test, Mann-Whitney test Analiza varijanse ili Kruskal-Wallis test.

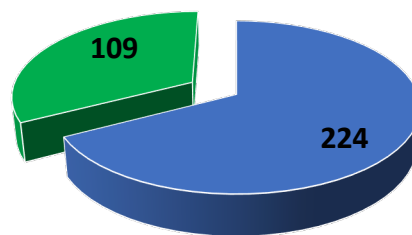
U svim primenjenim analitičkim metodama hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0.05.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati u prvoj studiji

4.1.1. Kliničke karakteristike ispitanika prve studije

Žene su činile 67.3% (224), a muškarci 32,7% (109) ispitanika (Ilustracija 21).

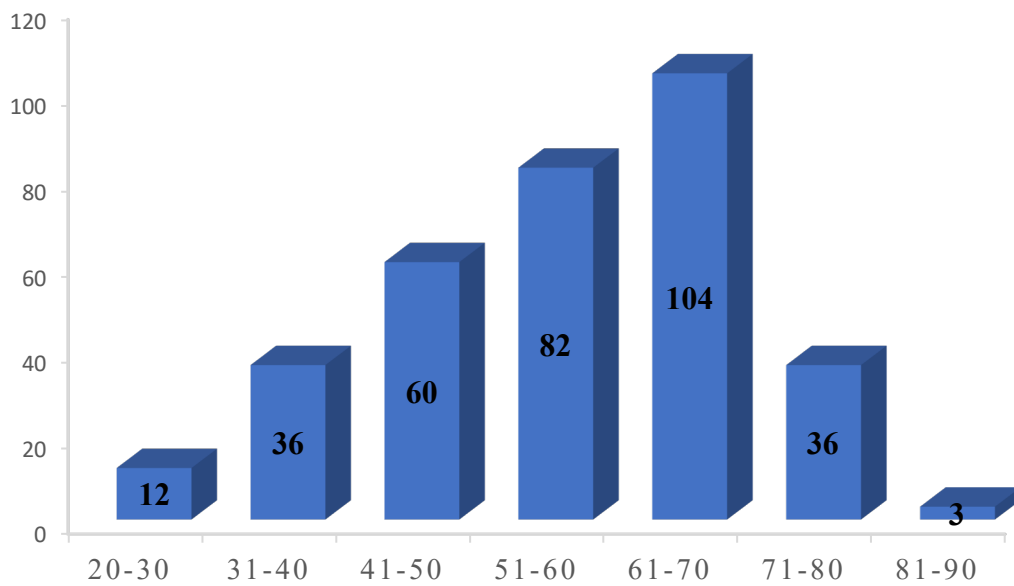


■ Žene ■ Muškarci

Ilustracija 21: Raspodela pacijenata prema polu

Raspodela pacijenata prema starosnoj dobi je prikazana na Ilustraciji 21.

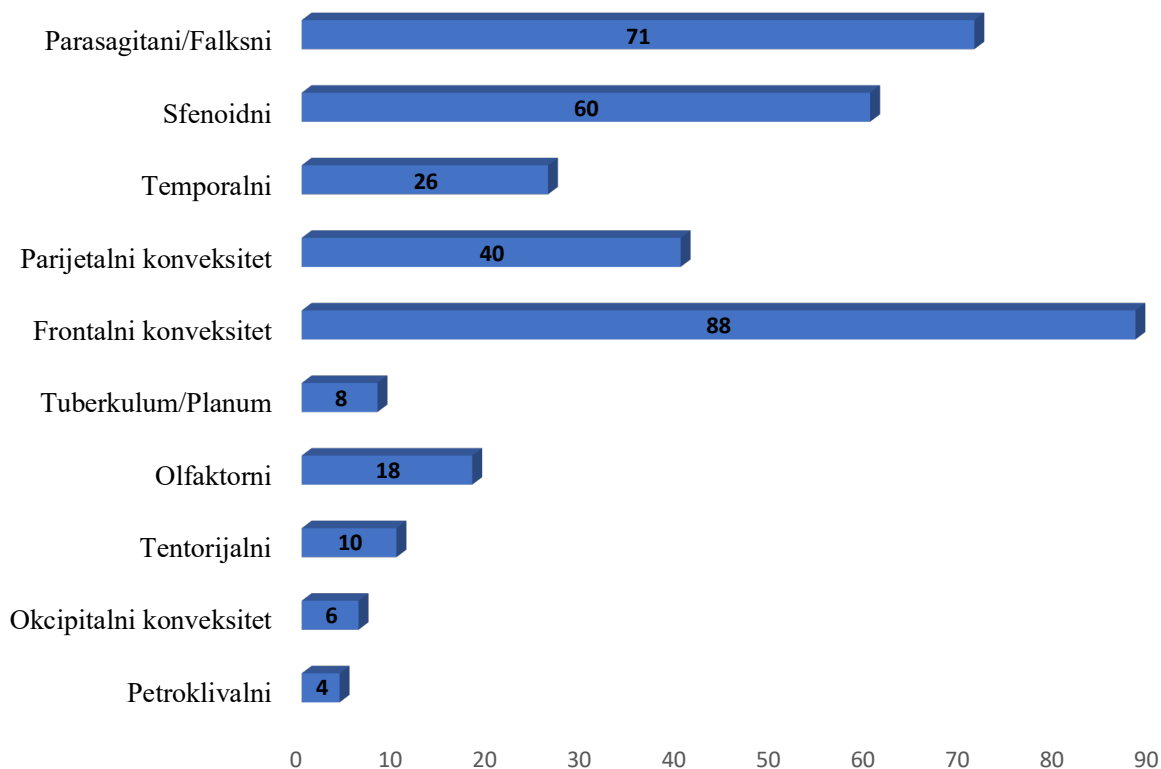
Najmlađi pacijent u celoj studiji je imao 20 godina, a najstariji 86 godina. Srednja starost u celoj grupi pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima je iznosila $56.04 \pm 13,02$ godina. Prosečna starost muškaraca bila je $55,44 \pm 13,71$ godina, a žena $56,33 \pm 12,69$, godina. Najviše pacijenata je bilo u sedmoj deceniji, zatim u šestoj i petoj, podjednako u četvrtoj i osmoj, najmanje u devetoj i trećoj.



Ilustracija 22: Raspodela pacijenata prema starosnim grupama

Volumen tumora je varirao od $1,17 \text{ cm}^3$ do $307,52 \text{ cm}^3$. Prosečan volumen meningeoma je bio $47.01 \pm 44.01 \text{ cm}^3$.

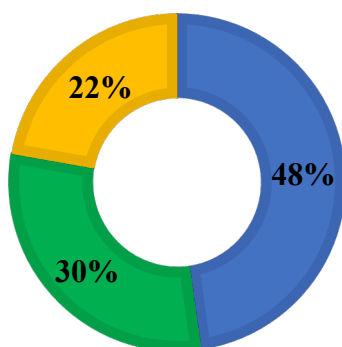
Kada se posmatraju pojedinačne lokalizacije pripoja najčešći su bili tumori frontalnog konveksiteta (26.4%), potom parasagitalni/falksni meningeomi (21.3%), zatim meningeomi sfenoidnog krila (18%), potom temenog konveksiteta (12%), temporalne regije (7,8%), olfaktorni (5,4%), tuberkulum/planum (3%), gornja površina tentorijuma (2,4%), okcipitalni (1,8%) i petroklivalni sa supratentorijalnom propagacijom (1,2%) (Ilustracija 23).



Ilustracija 23 : Raspodela tumora prema lokalizaciji

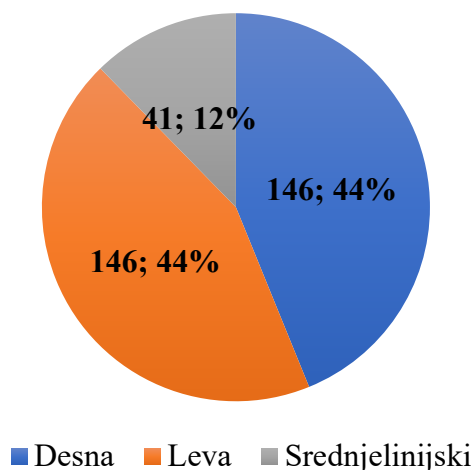
Daljim grupisanjem meningeoma u tri osnovne lokalizacije uočavamo da je najviše konveksitetnih meningeoma, zatim tumora sa pripojem na duri baze lobanje, a potom slede oni sa pripojem na ili u blizini falksa cerebri (Ilustracija 24).

■ Konveksitet ■ Baza lobanje ■ Parasagitalni



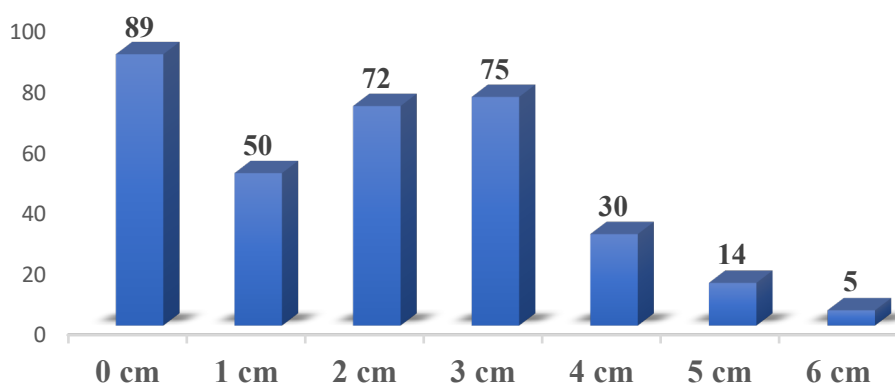
Ilustracija 24: Raspodela tumora prema lokalizaciji posle grupisanja

U našoj grupi pacijenata je podjednako bilo tumora nad desnom i nad levom velikoždanom hemisferom – 146 (43,84%), dok je srednjelinijskih, odnosno onih tumora koji su bili u kontaktu sa korteksom obe hemisfere bilo 41 (12,31%) (Ilustracija 25)



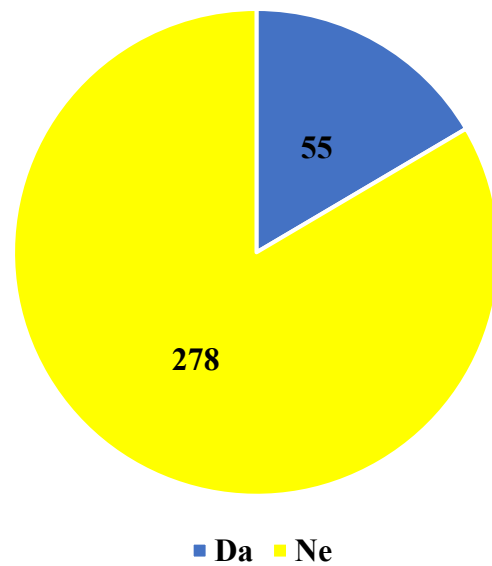
Ilustracija 25: Raspodela tumora prema lateralizaciji

Peritumorski edem je kod većine pacijenata (58,26 %) bio veći od 1 cm, dok je kod 139 (41,74%) bio manji ili tačno 1 cm, prema prethodno navenom načinu merenja (Ilustracija 26)



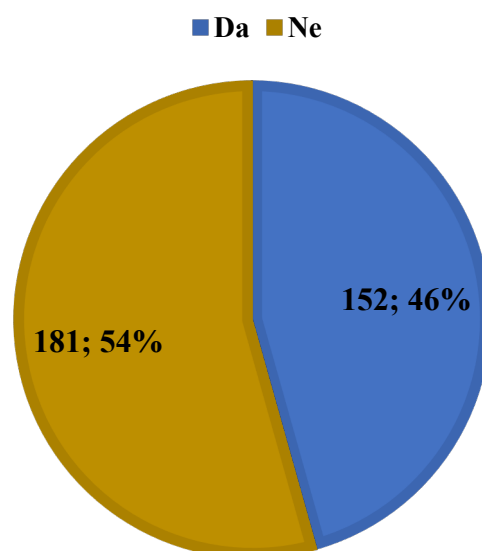
Ilustracija 26 : Raspodela tumora prema veličini peritumorskog edema

Kod određenog broja pacijenata je na snimku skenera i magnetne rezonance uočena zahvaćenost kosti, koja je verifikovana i intraoperativno (Ilustracija 27).



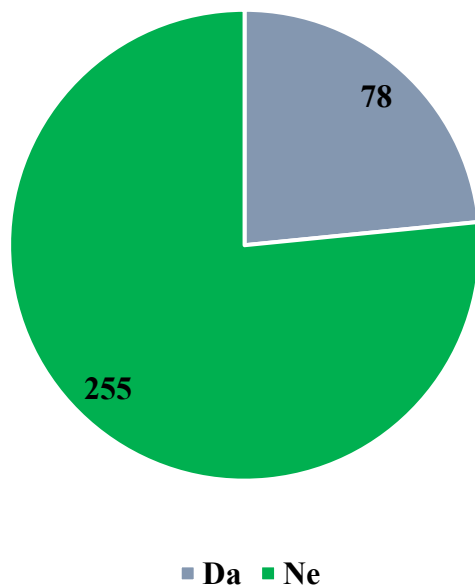
Ilustracija 27 : Zahvaćenost kosti tumorom

Glavobolja kao jedan od simptoma je preoperativno bila prisutna kod 152 (45,64%), a odsutna kod 181 (54,36%) pacijenata (Ilustracija 28).



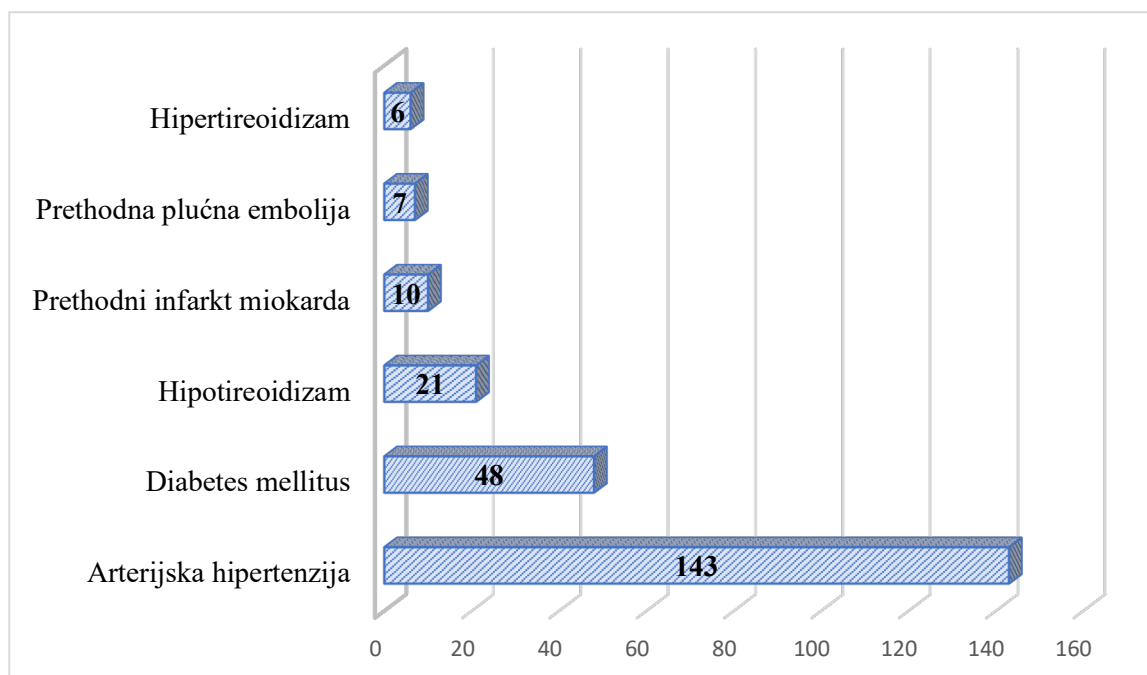
Ilustracija 28: Prisustvo glavobolje kod pacijenata preoperativno

Psihoorganski sindrom je bio prisutan kod 78 (23,42%), dok nije uočen kod 255 (76,58%) pacijenata (Ilustracija 29)



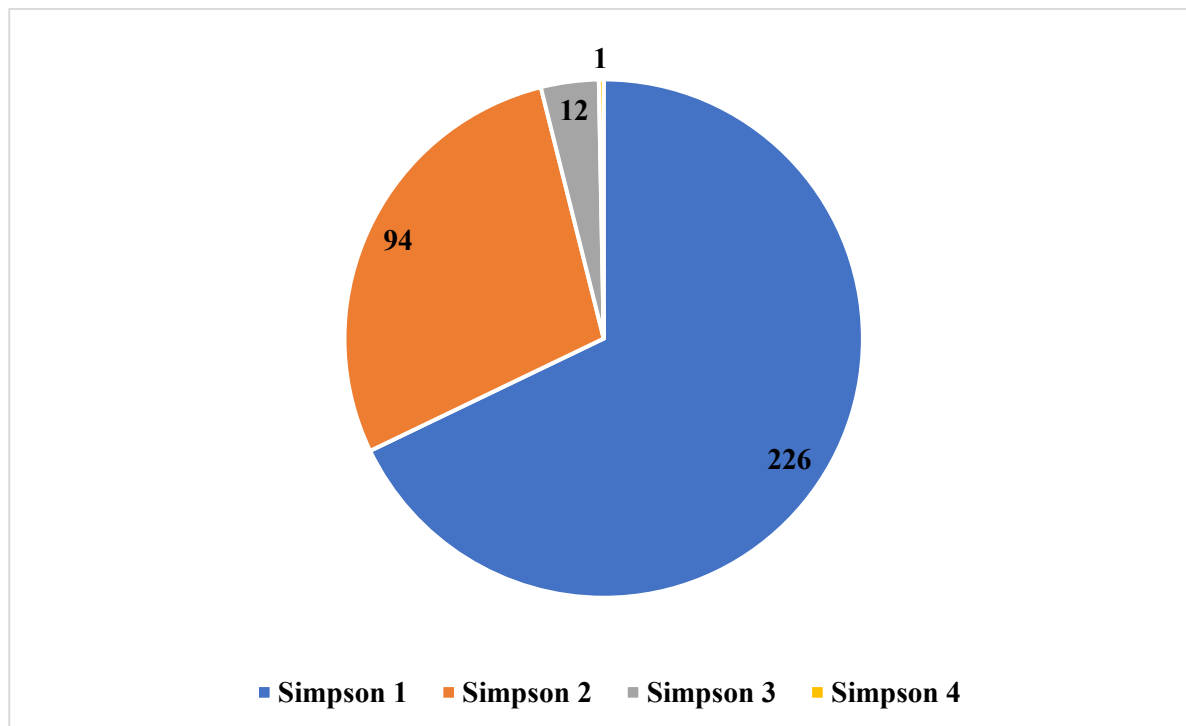
Ilustracija 29: Prisustvo psiho-organskog sindroma preoperativno

Većina pacijenata je imala neki od komorbiditeta koji potencijalno može uticati na tok lečenja i ishod operacije (Ilustracija 30).



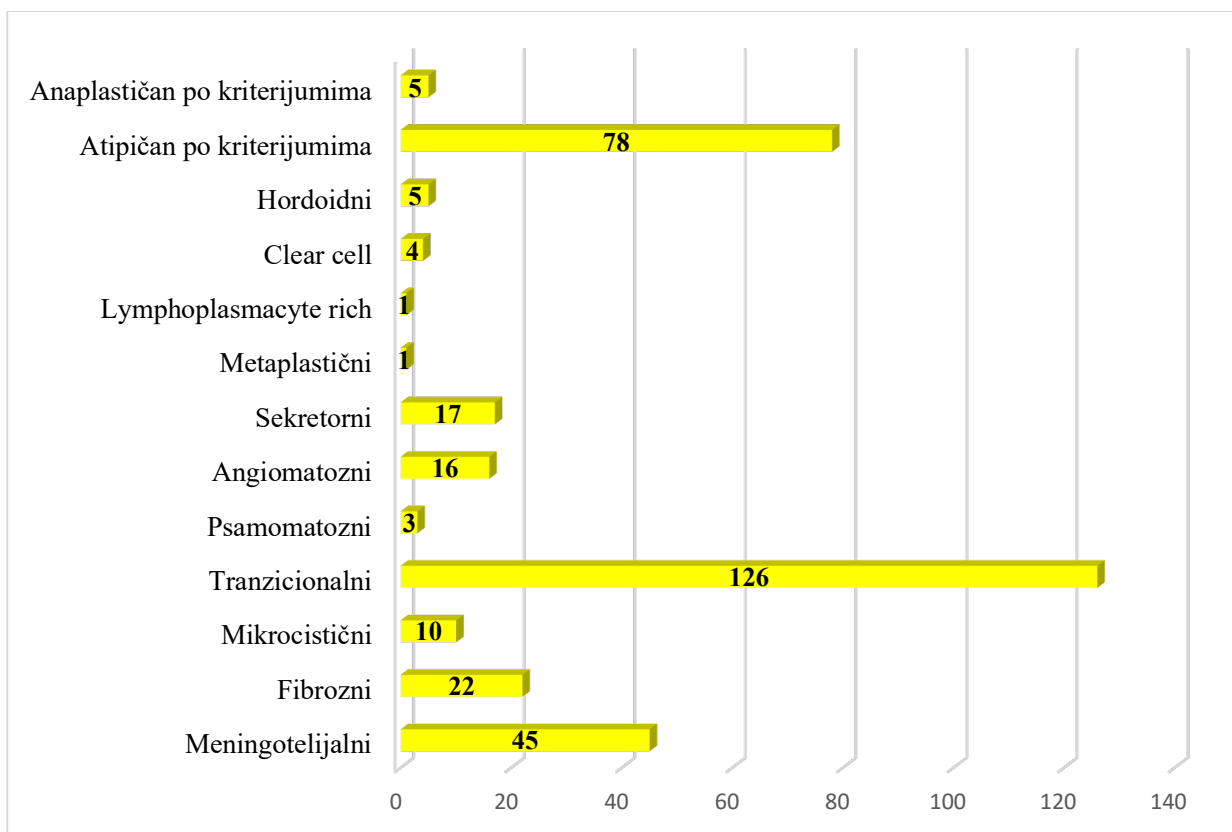
Ilustracija 30: Prisustvo komorbiditeta kod pacijenata

Kod dve trećine pacijenata je načinjena Simpson 1 gradus resekcija, Simpson 2 u 28.2% slučajeva, dok je gradus 3 resekcije učinjem u 3,6%, a gradus 4 samo kod jednog pacijenata(0,3%) (Ilustracija 31).

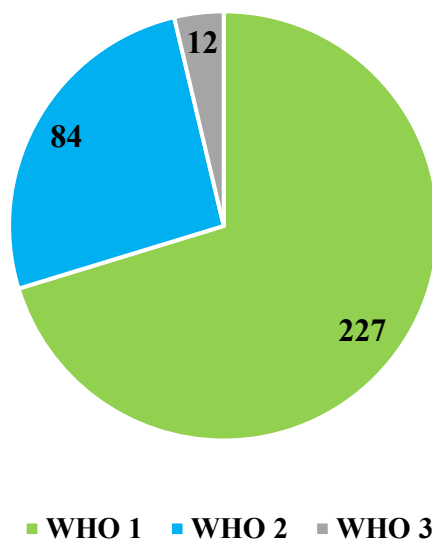


Ilustracija 31: Stepen radikalnosti hirurške resekcije prema Simpson klasifikaciji

Prema raspodeli histopatoloških tipova dominirali su tranzicionalni, atipični po kriterijumima i meningotelijalni (Ilustracija 32) , dok je većina tumora bila WHO gradusa 1, što je i očekivano (Ilustracija 33).



Ilustracija 32: Pregled histopatoloških tipova tumora



Ilustracija 33: WHO gradus tumora

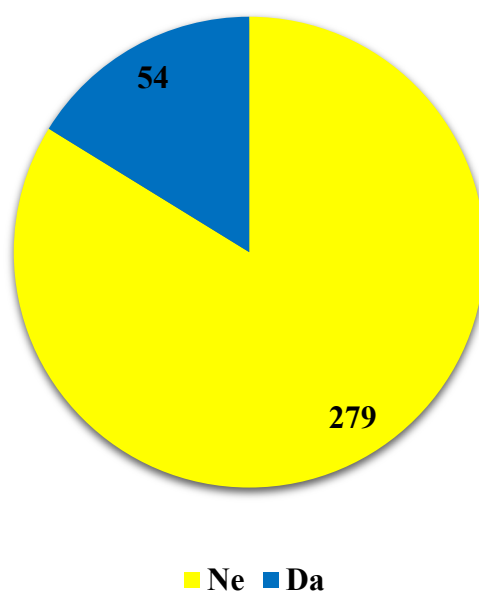
Približno polovina pacienata (49,55%) je imala preoperativni neurološki deficit. Neurološko poboljšanje je posle operacije nastupilo kod 86 (25,82%) pacienata, dok je ukupan broj pacienata sa

neurološkim pogoršanjem u odnosu na inicijalni status 49 (14,72%). Treba napomenuti da podaci izneti u tabeli 9 predstavljaju neposredni postoperativni, odnosno intrahospitalni neurološki status, i da ovi pacijenti u daljem toku oporavka, odnosno rehabilitacije u većini slučajeva imaju dalje neurološko poboljšanje.

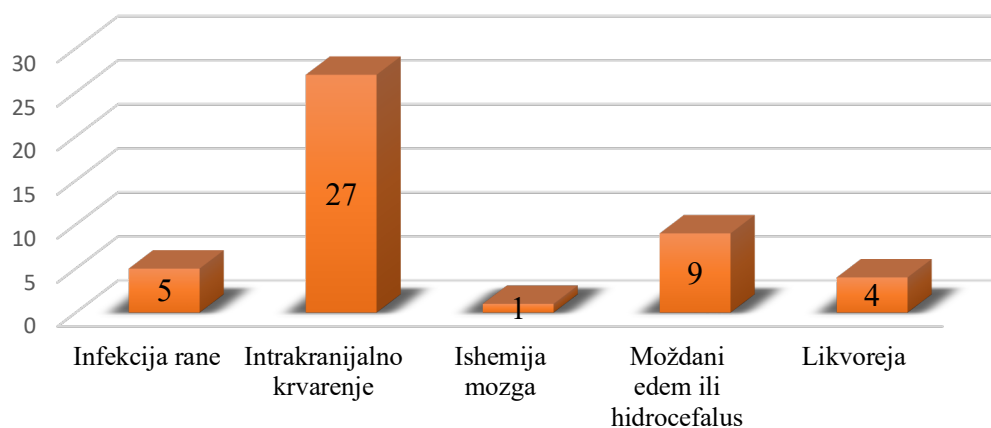
Tabela 9: Neurološki ishod operisanih pacijenata

		Postoperativni neurološki status			Ukupno
		Bolji	Nepromenjen	Lošiji	
Preoperativni neurološki deficit	Ne		153 (45,95%)	15 (4,50%)	168 (51,45%)
	Da	86 (25,82%)	45 (13,51%)	34 (10,21%)	165 (49,55%)
Ukupno		86 (25,82%)	198 (59,46%)	49 (14,72%)	333 (100%)

54 pacijenta iz ove serije je imalo hirurške komplikacije (Ilustracija 34), a najčešće se radiolo o intrakranijalnom krvarenju (Ilustracija 35).

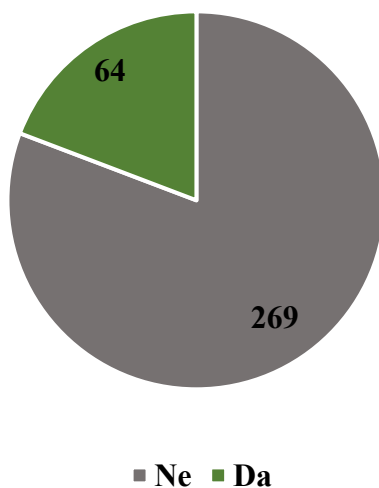


Ilustracija 34: Postojanje hirurških komplikacija



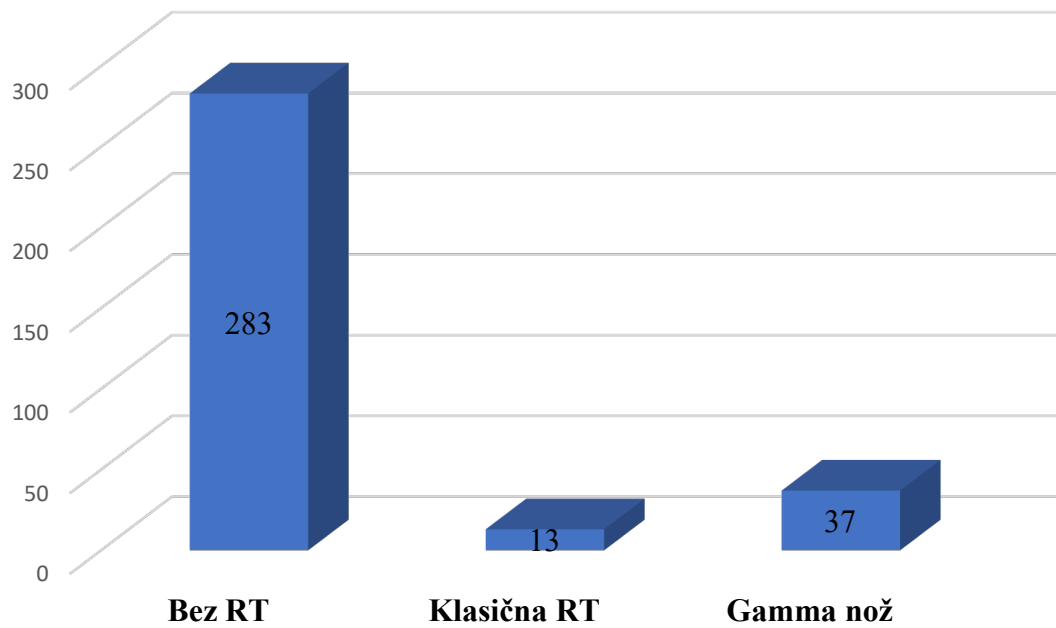
Ilustracija 35: Hirurške komplikacije

Prilikom radiološkog praćenja ove grupe, progresija tumora je uočena kod 64 (19,2%) pacijenata (Ilustracija 36).



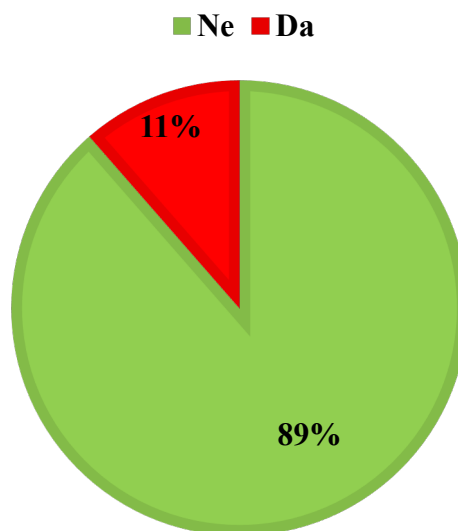
Ilustracija 36: Progresija tumora

Radioterapija je primenjena kod pacijenata sa inoperabilnom progresijom meningeoma gradusa 2 i kod svih pacijenata sa meningeomima gradusa 3. Pacijenti sa malim restovima tumora, čak i neki pacijenti sa meningeomom gradusa 1 su tretirani gama nožem, pogotovo ako se radilo o tumorima baze lobanje (Ilustracija 37)



Ilustracija 37: Primena radioterapije

Tokom navedenog vremenskog perioda reoperisano je 38 (11,4%) pacijenata (Ilustracija 38).

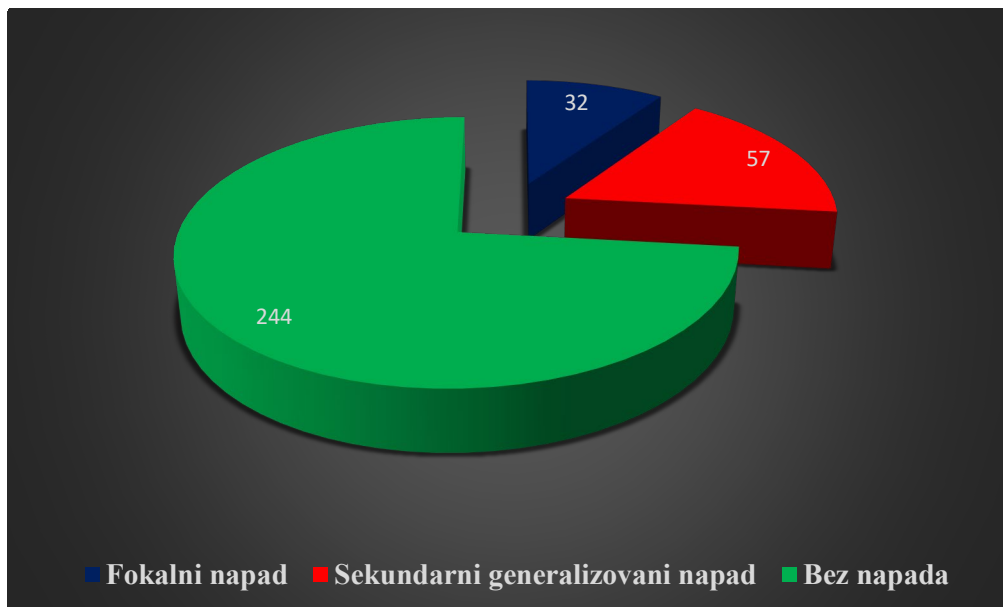


Ilustracija 38: Reoperisani pacijenti

Prosečan period praćenja za celu grupu ispitanika je bio 78.2 ± 42.7 meseci.

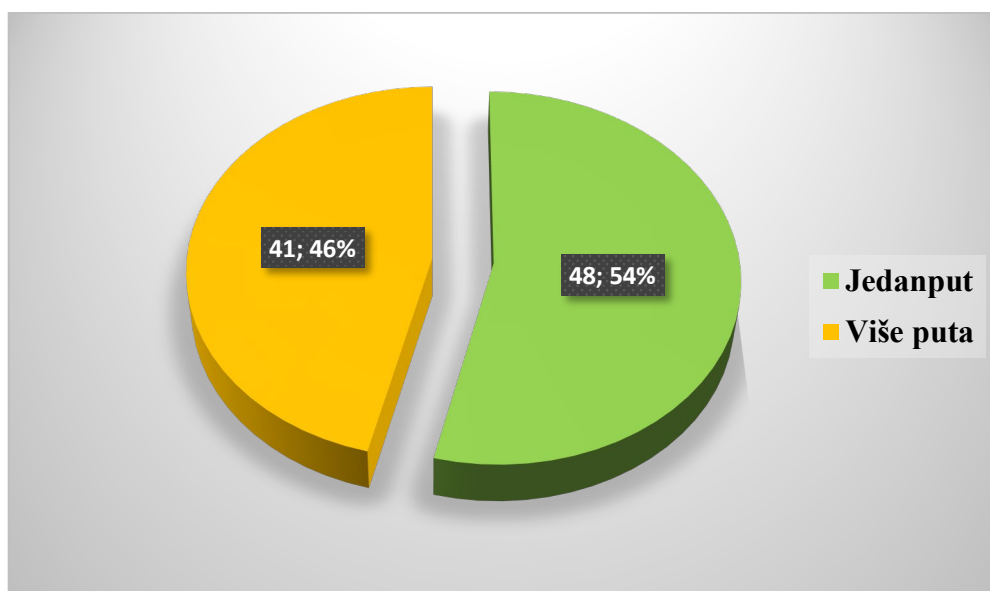
4.1.2. Prediktori preoperativne epilepsije

Učestalost preoperativnih epileptičkih napada u celoj grupi ispitanika je bio 26.7%, odnosno 89 pacijenata je imalo makar jedan napad pre operacije (Ilustracija 39).



Ilustracija 39: Prisustvo preoperativne epilepsije

Pacijenti su nešto ređe imali multiple napade pre operacije nego izolovane (Ilustracija 40).



Ilustracija 40 : Učestalost epileptičkih napada pre operacije

Univarijantna analiza je uzimajući u obzir gore navedene pojedinačne kliničko-radiološke faktore identifikovala sledeće varijable kao značajne za pojavu preoperativnih napada (Tabela 10): muški pol ($p = .038$), mlađi uzrast ($p = .026$), odsustvo glavobolja kao inicijalni simptom ($p < .0001$), parasagitalna lokalizacija ($p < .015$) i prisustvo tumorskog edema većeg od 1 cm ($p < .0001$).

Tabela 10: Rezultati univarijantne logističke regresije za preoperativnu epilepsiju kao zavisnu varijablu

	Preoperativni napadi, n (%)		p-vrednost
	Ne	Da	
Pol			
Muški	72(29.5%)	37(41.6%)	.038
Ženski	172(70.5%)	52(58.4%)	
Psihoorganski sindrom			
Da	52(21.3%)	21(23.6%)	.656
Ne	192(78.7%)	68(76.4%)	
Strana tumora			
Leva	102(41.8%)	37(41.6%)	.996
Desna	110(45.1%)	40(44.9%)	
Srednjelinijski	32(13.1%)	12(13.5%)	
Prisustvo glavobolje			
Da	129(52.9%)	22(24.7%)	
Ne	115(47.1%)	67(75.3%)	<.0001
Neurološki deficit			
Da	123(50.4%)	42(47.2%)	.603
Ne	121(49.6%)	47(52.8%)	
Lokalizacija tumora			
Baza lobanje	80(32.9%)	20(22.7%)	
Konveksitet	120(49.4%)	40(45.5%)	
Parasagitalna	43(17.7%)	28(31.8%)	.015
Peritumorski edem			
>1 cm	122(50.0%)	76(85.4%)	<.0001
≤1 cm	122(50.0%)	13(14.6%)	

Tabela 10 - nastavak: Rezultati univarijantne logističke regresije za preoperativnu epilepsiju kao zavisnu varijablu

	Preoperativni napadi, n (%)		p-vrednost
	Ne	Da	
WHO gradus			
1	178(73.0%)	62(69.7%)	.528
2	63(25.8%)	25(28.1%)	
3	3(1.2%)	2(2.2%)	

Faktori koji su posle sprovedene multivarijantne analize bili statistički značajni za preoperativnu epilepsiju (Tabela 11) su mlađe životno doba (OR: 0.97, 95% CI: 0.95, 0.99, p = 0,002), prisustvo više od 1 cm peritumorskog edema (OR: 4,35, 95% CI: 2.57, 7.35, p < .0001) i odsustvo glavobolja preoperativno (OR: 0,23, 95% CI: 0.12, 0.44, p<0,001). Nijedna druga varijabla od značajna u univarijantnom modelu nije dostigla statističku značajnost u multivarijantnom modelu.

Tabela 11: Rezultati multivarijantne logističke regresije za preoperativnu epilepsiju kao zavisnu varijablu

Varijabla	OR	(95% CI)	p-vrednost
Peritumorski edem >1 cm	4,35	(2.57,7.35)	<0,001
Preoperativna glavobolja	0,23	(0.12,0.44)	<0,001
Uzrast(po 1 godini starosti)	0.96	(0.93,0.99)	.013

4.1.3. Prediktori postoperativne epilepsije

Postoperativne napade je imalo ukupno 62 pacijenta, a iz ove grupe je 33 već imalo bar jedan napad pre operacije (Tabela 12).

Tabela 12

Epilepsija		Postoperativno		Ukupno
		ne	da	
Preoperativno	ne	215(64,56%)	29(8,7%)	244(73,3%)
	da	56(16,8%)	33(9,9%)	89 (26,7%)
Ukupno		271 (81,4%)	62 (18,6%)	333 (100,0%)

Posebne analize su rađene za rane i kasne postoperativne napade.

Ukupno 33 (9,9%) pacijenata su imali napade u vremenskom okviru od sedam postoperativnih dana (Tabela 13). U univarijantnoj analizi su mlađe životno doba ($p = .004$), prisustvo preoperativnih napada ($p < .0001$), i preoperativna refraktorna epilepsija ($p = .003$) bili statistički značajni parametri za pojavu napada, dok su pacijenti sa izraženijim peritumorskim edemom imali tendenciju ka češćim akutnim simptomatskim napadima koja nije dostigla statističku značajnost ($p = .061$).

Tabela 13: Rezultati univarijantne logističke regresije za rane postoperativne napade kao zavisnu varijablu

	Akutni simptomatski napad n (%)		p-vrednost
	Ne	Da	
Pol			
Muški	96(32.0%)	13(39.4%)	.390
Ženski	204(68.0%)	20(60.6%)	
Psihoorganski sindrom			
Da	64(21.3%)	9(27.3%)	.434
Ne	236(78.7%)	24(72.7%)	

Tabela 13 - nastavak: Rezultati univarijantne logističke regresije za rane postoperativne napade kao zavisnu varijablu

	Akutni simptomatski napad n		p-vrednost
	(%)		
	Ne	Da	
Strana tumora			
Leva	127(42.3%)	12(36.4%)	.731
Desna	133(44.3%)	17(51.5%)	
Srednjelinijski	40(13.3%)	4(12.1%)	
Glavobolja			
Da	138(46.0%)	13(39.4%)	.469
Ne	162(54.0%)	20(60.6%)	
Neur. deficit preop.			
Da	151(50.3%)	14(42.4%)	.388
Ne	149(49.7%)	19(57.6%)	
Lokalizacija			
Baza lobanje	94(31.5%)	6(18.2%)	.235
Konveksitet	140(47.0%)	20(60.6%)	
Parasagitalna	64(21.5%)	7(21.2%)	
Peritumorski edem			
>1 cm	173(57.7%)	25(75.8%)	.061
≤1 cm	127(42.3%)	8(24.2%)	
WHO gradus			
1	220(73.3%)	20(60.6%)	.144
2	75(25.0%)	13(39.4%)	
3	5(1.7%)	0(0.0%)	
Simpson g. resekcije			
1	202(67.3%)	24(72.7%)	.447
2	85(28.3%)	9(27.3%)	
3	12(4.0%)	0(0.0%)	
4	1(0.3%)	0(0.0%)	
5	0(0.0%)	0(0.0%)	
Preop. napadi			
Da	70(23.3%)	19(57.6%)	<.0001
Ne	230(76.7%)	14(42.4%)	

Tabela 13 - nastavak: Rezultati univarijantne logističke regresije za rane postoperativne napade kao zavisnu varijablu

	Akutni simptomatski napad n (%)		p-vrednost
	Ne	Da	
Primena AE pre hirurgije			
Bez	63(21.0%)	2(6.1%)	
Monoterapija	231(77.0%)	27(81.8%)	
Politerapija	6(2.0%)	4(12.1%)	.003
Postoperativni neurološki status			
Nepromenjen	182(60.7%)	18(54.5%)	.262
Bolji	77(25.7%)	7(21.2%)	
Lošiji	41(13.7%)	8(24.2%)	
Hirurška komplikacija			
Da	49(16.3%)	5(15.2%)	.861
Ne	251(83.7%)	28(84.8%)	
Primena AE posle hirurgije			
Prekinuta	5(1.7%)	0(0.0%)	.144
Prisutna	235(78.3%)	31(93.9%)	
Bez(pre+post)	60(20.0%)	2(6.1%)	

Po načinjenoj multivarijantnoj logističkoj regresiji (Tabela 14) mlađe životno doba(OR 0.96, 95% CI: 0.93, 0.99, p =.025) i prisustvo preoperativnih napada (OR 2,73, 95% CI: 1.13, 6.57, p =.025) su bili jedini statistički značajni nezavisni faktori za nastanak ranih postoperativnih epileptičkih napada. Četrnaest pacijenata (5,7%) su iskusili novonastale napade uprkos primenjenoj profilaktičkoj antikonvulzivnoj terapiji.

Tabela 14: Rezultati multivarijantne logističke regresije za rane postoperativne napade kao zavisnu varijablu

Varijabla	OR	(95% CI)	p-vrednost
Preoperativni napadi	2.73	(1.13,6.57)	.025
Uzrast(po 1 godini starosti)	0.96	(0.93,0.99)	.013

Kao i kod ranih preoperativnih napada, 33 pacijenta (9,9%) je imalo kasne postoperativne napade, ali samo 4 pacijenata je imalo i jedne i druge. Varijable od značaja za pojavu kasnih napada

su bili prisustvo neurološkog deficita pre same operacije ($p = .015$), parasagitalna lokalizacija ($p = .022$), WHO gradus ($p = .048$), pojava preoperativnog napada ($p < .0001$), preoperativna farmakorezistentna epilepsija ($p = .025$), postoperativno neurološko pogoršanje ($p = .018$), progresija tumora ($p < .0001$), postoperativna radioterapija ($p = .022$) i reoperacija ($P = .037$) (Tabela 15).

Tabela 15: Rezultati univarijantne logističke regresije za kasne postoperativne napade kao zavisnu varijablu

Neakutni simptomatski napad n (%)			
	Ne	Da	p- vrednost
Pol			
Muški	94(31.3%)	15(45.5%)	.101
Ženski	206(68.7%)	18(54.5%)	
Psihoorganski sindrom			
Da	64(21.3%)	9(27.3%)	.434
Ne	236(78.7%)	24(72.7%)	
Strana tumora			
Leva	127(42.3%)	12(36.4%)	.625
Desna	135(45.0%)	15(45.5%)	
Srednjelinijski	38(12.7%)	6(18.2%)	
Preop. glavobolja			
Da	133(44.3%)	18(54.5%)	.263
Ne	167(55.7%)	15(45.5%)	
Neurološki deficit pre operacije			
Da	142(47.3%)	23(69.7%)	.015
Ne	158(52.7%)	10(30.3%)	
Lokalizacija tumora			
Baza lobanje	88(29.5%)	12(36.4%)	
Konveksitet	151(50.7%)	9(27.3%)	
Parasagitalna	59(19.8%)	12(36.4%)	.022
Peritumorski edem			
>1 cm	176(58.7%)	22(66.7%)	.374
≤1 cm	124(41.3%)	11(33.3%)	

Tabela 15 - nastavak: Rezultati univarijantne logističke regresije za kasne postoperativne napade kao zavisnu varijablu

Neakutni simptomatski napad n (%)			
	Ne	Da	p- vrednost
WHO gradus			
1	221(73.7%)	19(57.6%)	
2	75(25.0%)	13(39.4%)	
3	4(1.3%)	1(3.0%)	.048
Simpson gradus resekcije			
1	206(68.7%)	20(60.6%)	.219
2	85(28.3%)	9(27.3%)	
3	8(2.7%)	4(12.1%)	
4	1(0.3%)	0(0.0%)	
5	0(0.0%)	0(0.0%)	
Preoperativni napadi			
Da	71(23.7%)	18(54.5%)	<.0001
Ne	229(76.3%)	15(45.5%)	
Primena AE pre hirurgije			
Bez	63(21.0%)	2(6.1%)	
Monoterapija	229(76.3%)	29(87.9%)	
Politerapija	8(2.7%)	2(6.1%)	.025
Postoperativni neurološki status			
Nepromenjen	186(62.0%)	14(42.4%)	
Bolji	75(25.0%)	9(27.3%)	
Lošiji	39(13.0%)	10(30.3%)	.018
Hirurška komplikacija			
Da	47(15.7%)	7(21.2%)	.412
Ne	253(84.3%)	26(78.8%)	
Rani postoperativni napad			
Da	29(9,6%)	4(11,8%)	.647
Ne	270(90,4%)	30(88,2%)	

Tabela 15 - nastavak: Rezultati univarijantne logističke regresije za kasne postoperativne napade kao zavisnu varijablu

Neakutni simptomatski napad n (%)			
	Ne	Da	p- vrednost
Primena AE posle hirurgije			
Prekinuta	5(1.7%)	0(0.0%)	.144
Prisutna	235(78.3%)	31(93.9%)	
Bez(pre+post)	60(20.0%)	2(6.1%)	
Tumorska progresija			
Da	48(16.0%)	16(48.5%)	<.0001
Ne	252(84.0%)	17(51.5%)	
Postoperativna radioterapija			
Ne	260(86.7%)	23(69.7%)	.022
Klasična	10(3.3%)	3(9.1%)	
Gamma nož	30(10.0%)	7(21.2%)	
Reoperacija			
Da	30(10.0%)	8(24.2%)	.037
Ne	270(90.0%)	25(75.8%)	

U multivarijantnoj analizi faktori koji su dostigli statističku značajnost za nastanak kasnih postoperativnih napada su: postojanje preoperativnih napada (OR 4,73, 95% CI: 2.05, 10.92, $p < .0001$), tumorska progresija (OR 5,38, 95% CI: 2.25, 12.89, $P < .0001$) i neurološko pogoršanje (OR 5,21, 95% CI: 1.72, 15.81, $P = .004$) (Tabela 16).

Tabela 16: Rezultati multivarijantne logističke regresije za kasne postoperativne napade kao zavisnu varijablu

Varijabla	OR	(95% CI)	p-vrednost
Preoperativni napadi	4.73	(2,05,10.92)	<.0001
Tumorska progresija	5.38	(2.25,12.89)	<.0001
Neurološko pogoršanje	5.21	(1.72,15.81)	.004

Muški pol ($p = .009$), viši WHO gradus ($p = .002$), prisustvo preoperativnih napada ($p < .0001$), primena antikonvulzivne terapije pre operacije ($p = .002$), rani postoperativni napadi ($p < .0001$),

neurološko pogoršanje posle operacije ($p = .010$), nastavak primene antikonvulzivne terapije po otpustu ($p = .041$), tumorska progresija ($p < .0001$), postoperativna radioterapija ($p = .005$) i reoperacija ($p = .006$) su faktori od značaja za nastanak refraktorne epilepsije u univarijantnoj analizi. (Tabela 17). Zbog značajnog broja kolinearnosti varijabli, multivarijantna analiza za farmakorezistentnost u ovoj grupi pacijenata nije načinjena.

Tabela 17: Rezultati univarijantne logističke regresije za farmakorezistentnost kao zavisnu varijablu

	Farmakorezistentna epilepsija n (%)		p-vrednost
	Ne	Da	
Pol			
Muški	99(29.7%)	12(60.0%)	.009
Ženski	214(69.1%)	8(40.0%)	
Komorbiditeti			
Art.hipertenzija	132(61.4%)	11(55.0%)	.766
Diabetes mellitus	45(20.9%)	3(15.0%)	.562
Infarkt miokarda	9(4.9%)	1(5.0%)	1.000
Plućna embolija	6(2.8%)	1(5.0%)	.529
Hipotireoidizam	18(8.4%)	3(15.0%)	.716
Hipertireoidizam	5(2.4%)	1(5.0%)	.466
Psihoorganski sindrom			
Da	71(22.7%)	7(35.0%)	.155
Ne	242(77.3%)	13(65.0%)	
Strana tumora			
Leva	135(43.1%)	11(55.0%)	.722
Desna	139(44.4%)	7(35.0%)	
Srednjelinijski	39(12.5%)	2(10.0%)	
Preop. glavobolja			
Da	141(45.0%)	11(55.0%)	.428
Ne	172(55.0%)	9(45.0%)	
Neurološki deficit pre operacije			
Da	153(48.8%)	12(60.0%)	.362
Ne	160(51.2%)	8(40.0%)	

Tabela 17 - nastavak: Rezultati univarijantne logističke regresije za farmakorezistentnost kao zavisnu varijablu

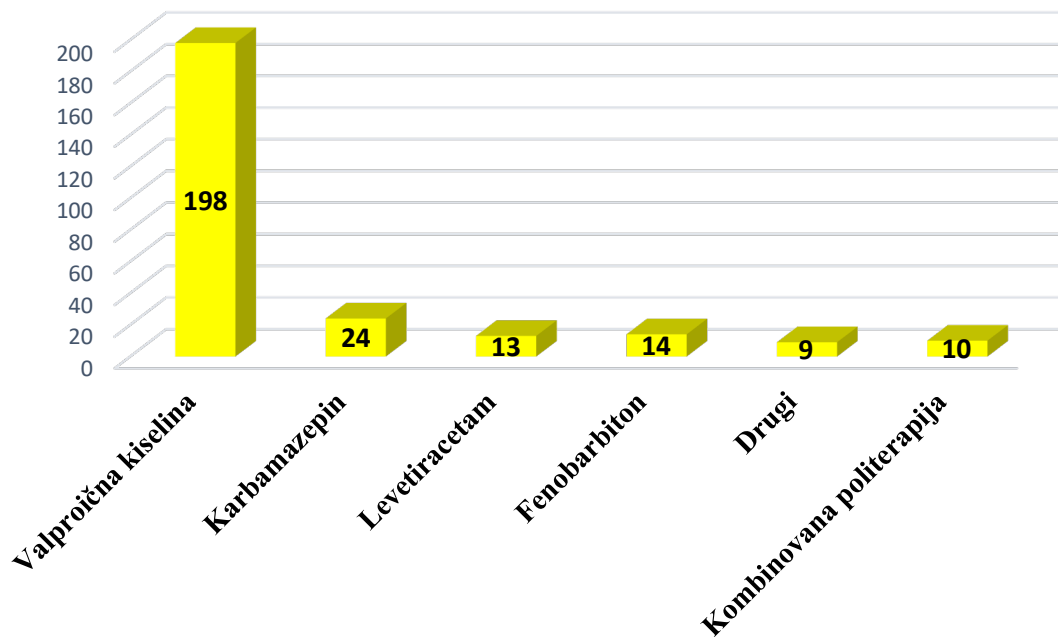
Farmakorezistentna epilepsija n (%)			
	Ne	Da	p-vrednost
Lokalizacija tumora			
Baza lobanje	97(31.0%)	3(15.0%)	.275
Konveksitet	149(47.6%)	10(50.0%)	
Parasagitalna	67(21.4%)	7(35.0%)	
Peritumorski edem			
>1 cm	181(57.8%)	13(65.0%)	.186
≤1 cm	132(42.2%)	7(35.0%)	
WHO gradus			
1	229(73.2%)	8(40.0%)	
2	75(24.0%)	9(45.0%)	
3	9(2.8%)	3(15.0%)	.002
Simpson gradus resekcije			
1	209(66.8%)	15(75.0%)	.987
2	91(29.1%)	4(20.0%)	
3	12(3.8%)	1(5.0%)	
4	1(0.3%)	0(0.0%)	
5	0(0.0%)	0(0.0%)	
Uklanjanje kosti			
Da	50(16.0%)	5(25.0%)	.321
Ne	263(84.0%)	15(75.0%)	
Preoperativni napadi			
Da	67(21.4%)	11(55.0%)	<.0001
Ne	236(78.6%)	9(45.0%)	
Primena AE pre hirurgije			
Bez	71(22.7%)	1(5.0%)	
Monoterapija	235(75.1%)	17(85.0%)	
Politerapija	7(2.2%)	2(10.0%)	.002
Postoperativni neurološki status			
Nepromenjen	188(60.0%)	10(50.0%)	
Bolji	83(26.5%)	3(15.0%)	
Lošiji	42(13.5%)	7(35.0%)	.010

Tabela 17 - nastavak: Rezultati univarijantne logističke regresije za farmakorezistentnost kao zavisnu varijablu

	Farmakorezistentna epilepsija n (%)		p-vrednost
	Ne	Da	
Hirurška komplikacija			
Da	45(14.4%)	4(20.0%)	.438
Ne	258(85.6%)	16(80.0%)	
Primena AE posle hirurgije			
Prekinuta	6(1.9%)	0(0.0%)	
Prisutna	245(78.3%)	19(95.0%)	.041
Bez(pre+post)	62(19.8%)	1(5.0%)	
Rani postoperativni napad			
Da	22(6,5%)	7(35,0%)	<.0001
Ne	275(93,5%)	13(65,0%)	
Tumorska progresija			
Da	45(7.0%)	19(48.7%)	<.0001
Ne	291(93.0%)	20(51.3%)	
Postoperativna radioterapija			
Ne	272(86.9%)	15(75.0%)	
Klasična	9(2.9%)	2(10.0%)	.005
Gamma nož	32(10.2%)	3(15.0%)	
Reoperacija			
Da	31(9.9%)	5(25.0%)	.006
Ne	282(89.1%)	15(75.0%)	

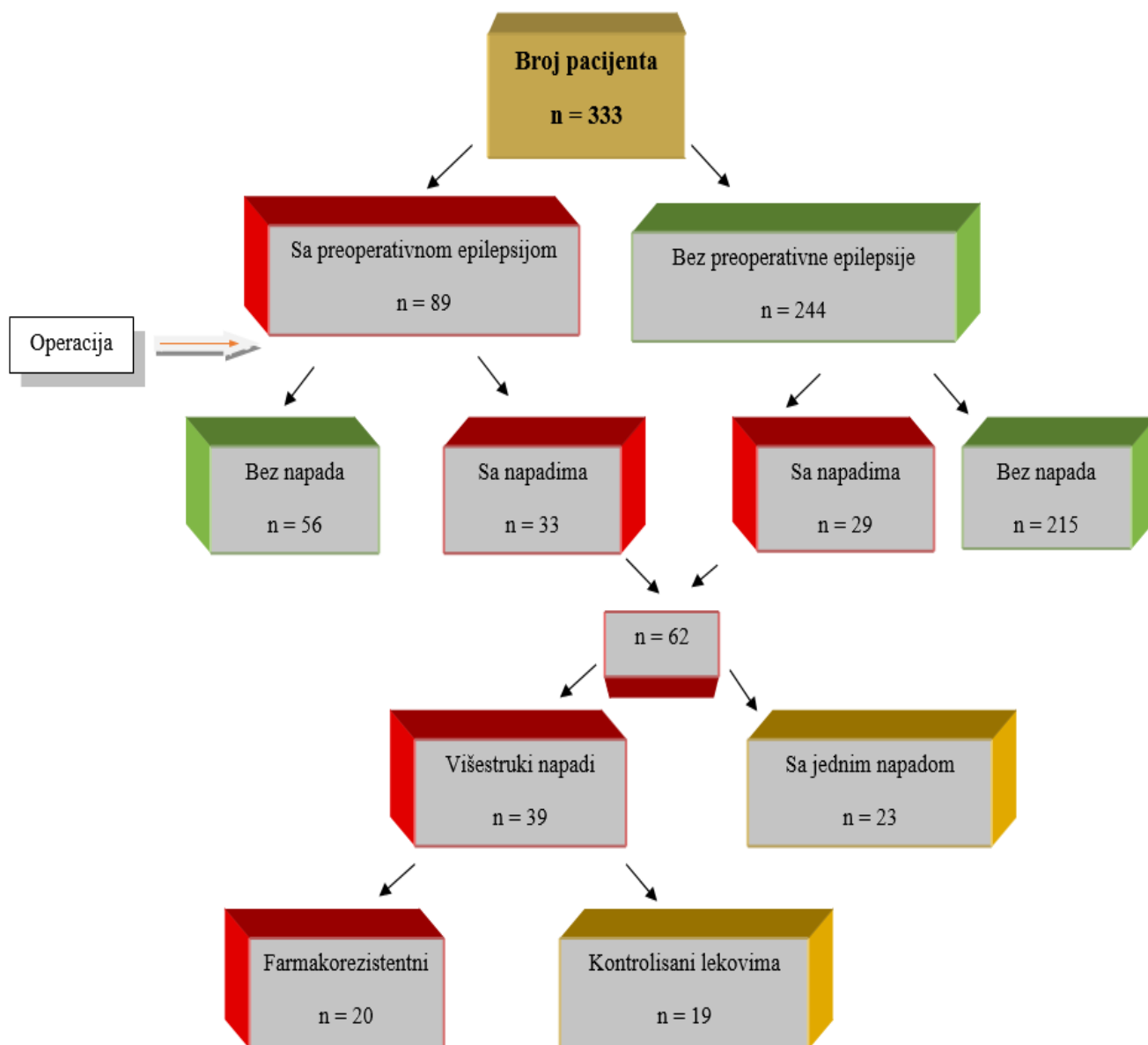
4.1.4. Uticaj hirurgije na epilepsiju i administracija antikonvulzivne terapije

Od 89 pacijenata sa preoperativnom epilepsijom u našoj studiji, 56 (62.9%) su bili potpuno oslobođeni napada postoperativno. Antikonvulzivna terapija je primenjena kod 87 (97,8%) od njih i kod 180 (73,7%) pacijenata koji nisu imali ni jedan napad preoperativno. Analizirajući celu grupu, uočava se da je 198 (59,5%) pacijenata dobijalo valproičnu kiselinu, 24 (7,2%) karbamazepin, 13 (3,9%) levetiracetam, 14 (4,2%) fenobarbiton, 9 (2,7%) druge antiepileptike i 10 (3%) kombinovanu politerapiju (Ilustracija 41).



Ilustracija 41: Primena antikonvulzivne terapije

Od 244 pacijenata koji nisu imali epilepsiju preoperativno, 29 (11,9%) je imalo makar jedan postoperativni napad. Epileptički napad(e) posle operacije je ukupno imalo 62 pacijenta (18.6%) i svi su dobili antiepileptik. Od ova 62 pacijenta, 53 (85,5%) je i dalje imalo antiepileptik prilikom poslednje kontrole, odnosno telefonskog intervjua. Posmatrajući ih kao zasebnu grupu, uočili smo da je 39 (61,9%) doživelo višestruke napade uprkos hirurgiji i primeni antiepileptika, od kojih je 20 ispunilo kriterijume za farmakorezistentnu epilepsiju.



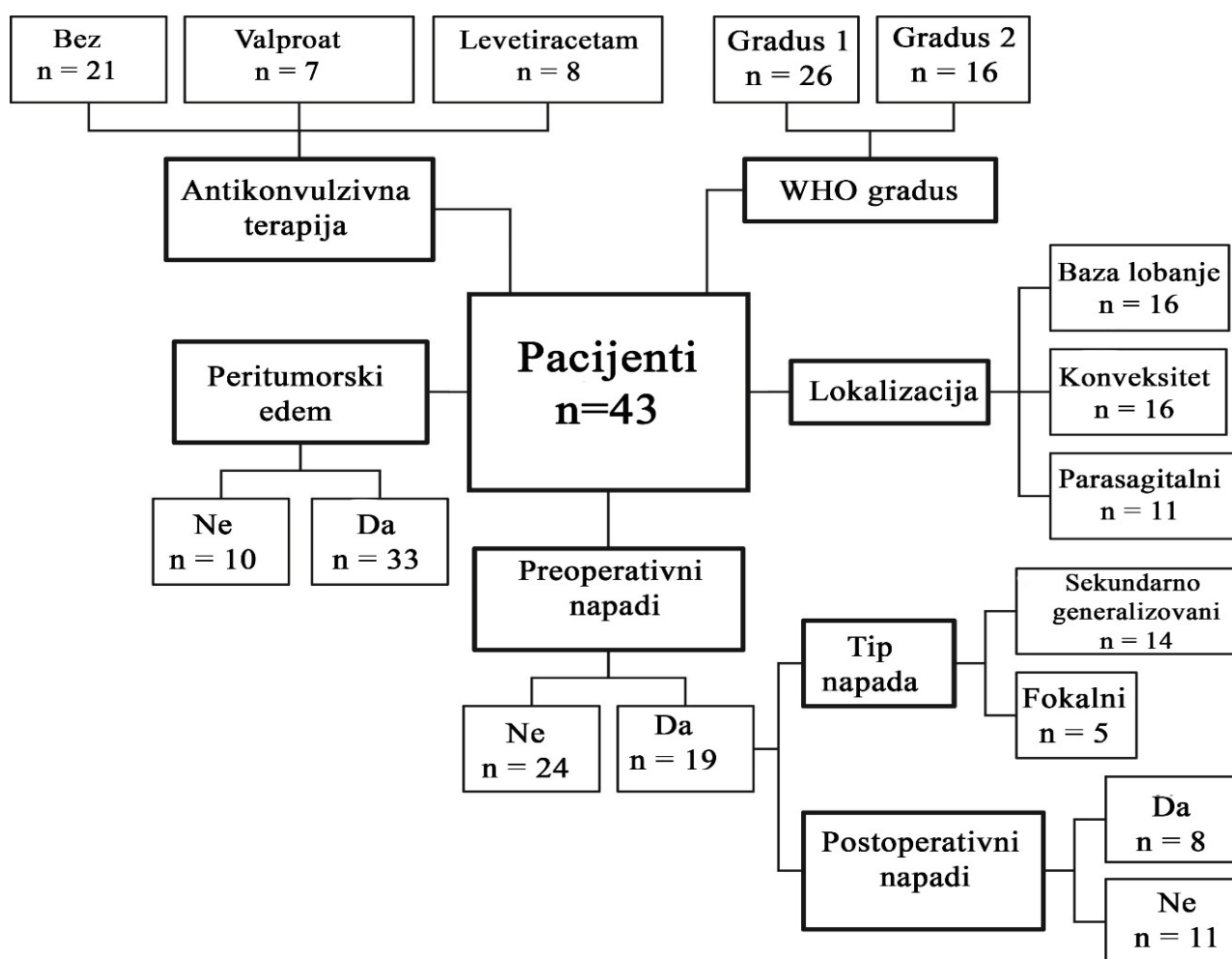
Ilustracija 42: Preoperativni i postoperativni epileptički napadi

Nije uočena statistički značajna razlika u stopi preoperativnih niti postoperativnih napada u odnosu na vrstu antikonvulzivne terapije, osim očekivane činjenice da su pacijenti sa nekontrolisanom postoperativnom epilepsijom češće dobijali kombinovanu politerapiju ($p < .0001$).

4.2. Rezultati u drugoj studiji

4.2.1. Kliničke karakteristike ispitanika druge studije

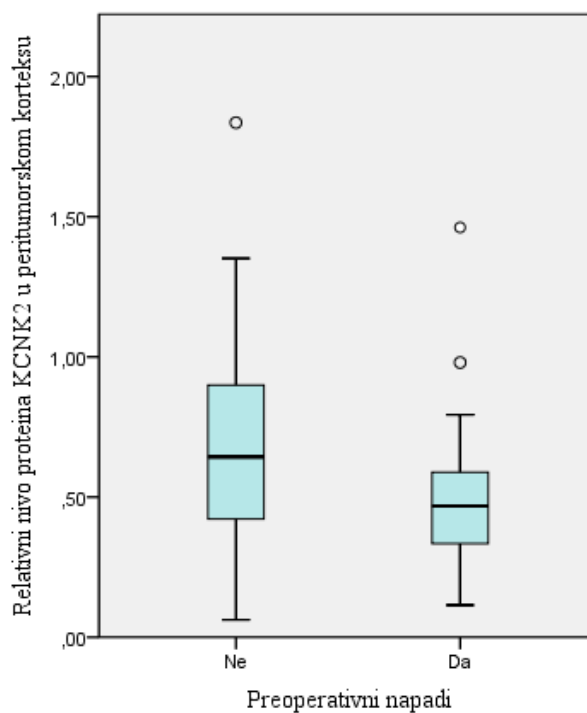
Od ukupno 43 pacijenta iz druge studije, makar jedan preoperativni napad je imalo 19 pacijenata (srednji uzrast: 53.6 ± 3.0 godine), dok je 24 pacijenata bilo bez napada preoperativno (srednji uzrast: 64.8 ± 2.0 godina). Lokalizacija na bazi i konveksitetu je bila podjednako zastupljena kod po 16 pacijenata (37,2%) dok je parasagitalnih meningeoma bilo 11 (25,6%). Kod 33 tumora iz ove grupe je postojao značajan edem preoperativno (76,7%). Tumori WHO gradusa 1 su bili najzastupljeniji (26 tumora - 60,5%), tumora gradusa 2 je bilo 16 (37,2%), i jedan tumor je imao maligne histopatološke karakteristike (2,3%).



Ilustracija 43: Kliničke karakteristike ispitanika u drugoj studiji

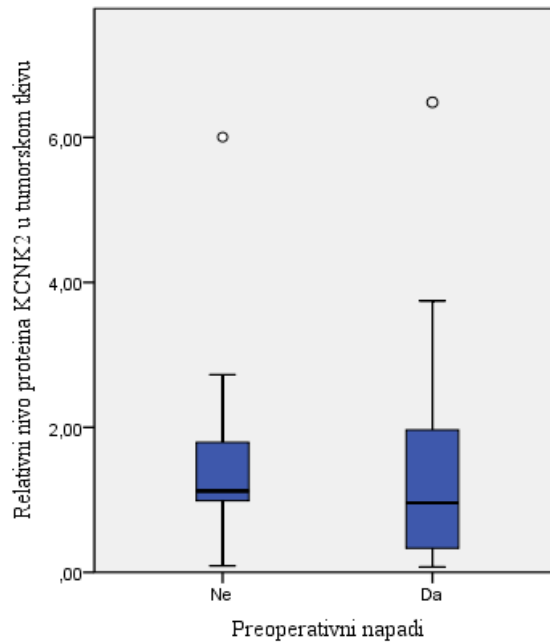
4.2.2. Poređenje nivoa mehanoreceptora u odnosu na postojanje preoperativne epilepsije

Relativni nivo proteina KCNK2 u kortikalnom peritumorskom tkivu je bio značajno niži kod pacijenata koji su imali preoperativnu epilepsiju ($0,469 \pm 0,221$) u odnosu na one koji do operacije nisu imali ni jedan napad ($0,698 \pm 0,392$) ($p=0.024$) (Ilustracija 44).



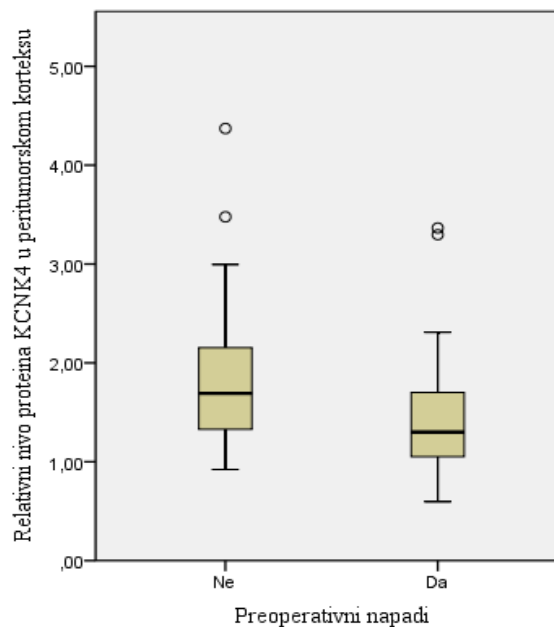
Ilustracija 44: Nivo KCNK2 u kortikalnom peritumorskom tkivu u odnosu na prisustvo epilepsije kod pacijenata iz druge serije

Vrednosti nivoa KCNK2 u tumorskom tkivu kod pacijenata bez preoperativne epilepsije ($1,278 \pm 0,733$) se nisu statistički značajno razlikovale od vrednosti kod pacijenata sa epilepsijom ($1,460 \pm 1,649$) ($p=0.496$) (Ilustracija 45).



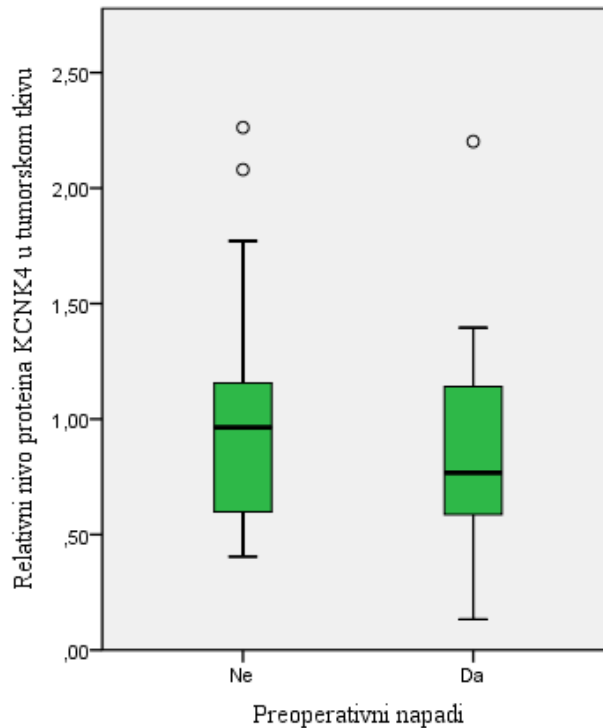
Ilustracija 45: Nivo KCNK2 u tumorskom tkivu u odnosu na prisustvo epilepsije kod pacijenata iz druge serije

Vrednosti nivoa KCNK4 u peritumorskom korteksu kod pacijenata bez epilepsije ($1,913 \pm 0,840$) se nisu statistički značajno razlikovale od vrednosti kod pacijenata sa epilepsijom ($1,566 \pm 0,795$) ($p=0.120$) (Ilustracija 46).



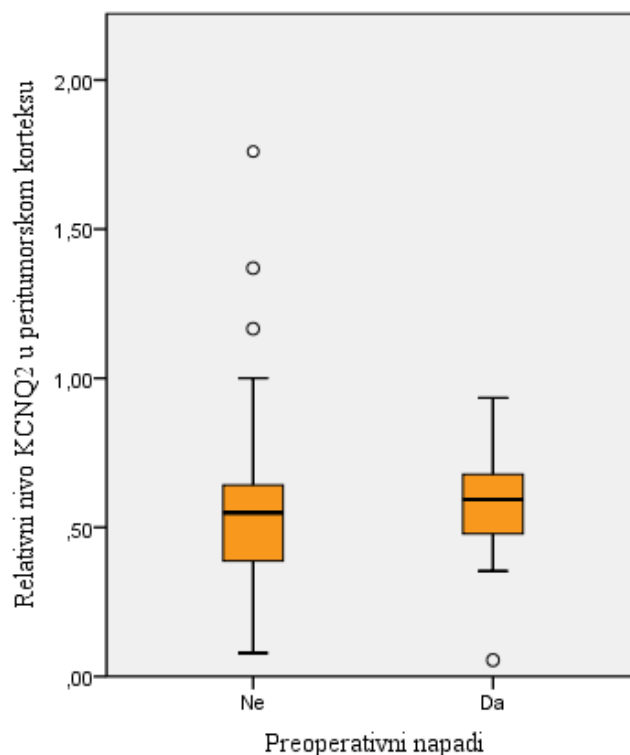
Ilustracija 46: Nivo KCNK4 u peritumorskom korteksu u odnosu na prisustvo epilepsije kod pacijenata iz druge serije

Vrednosti nivoa KCNK4 u tumorskom tkivu kod pacijenata bez epilepsije ($0,995 \pm 0,530$) se nisu statistički značajno razlikovale od vrednosti kod pacijenata sa epilepsijom ($0,866 \pm 0,471$) ($p=0.537$) (Ilustracija 47).



Ilustracija 47: Nivo KCNK4 u tumorskom tkivu u odnosu na prisustvo epilepsije kod pacijenata iz druge serije

Vrednosti nivoa KCNQ2 u peritumorskom korteksu kod pacijenata bez epilepsije ($0,557 \pm 0,305$) se nisu statistički značajno razlikovale od vrednosti kod pacijenata sa epilepsijom ($0,572 \pm 0,206$) ($p=0.392$) (Ilustracija 48).



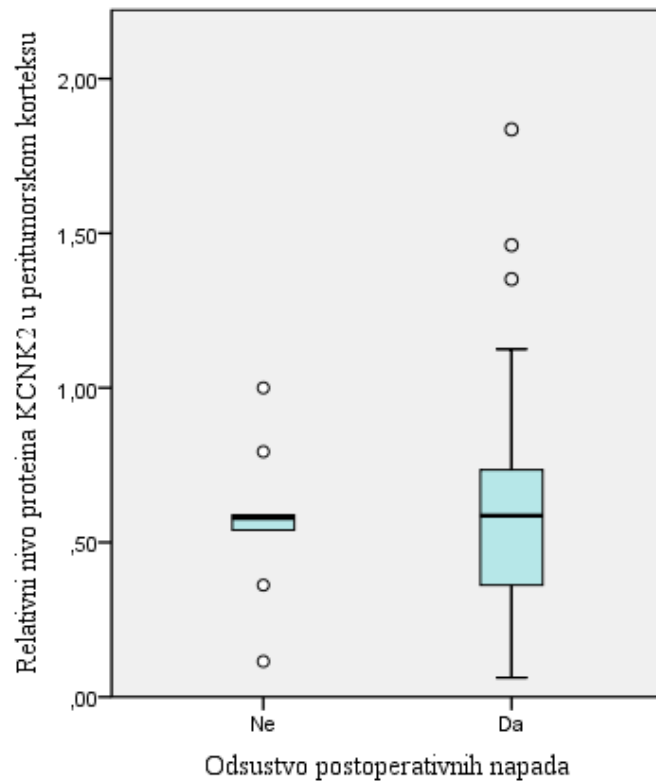
Ilustracija 48: Nivo KCNQ2 u peritumorskom korteksu u odnosu na prisustvo epilepsije kod pacijenata iz druge serije

Detekcija antitela za KCNQ2 protein u samom tumorskom tkivu je u celini bila negativna.

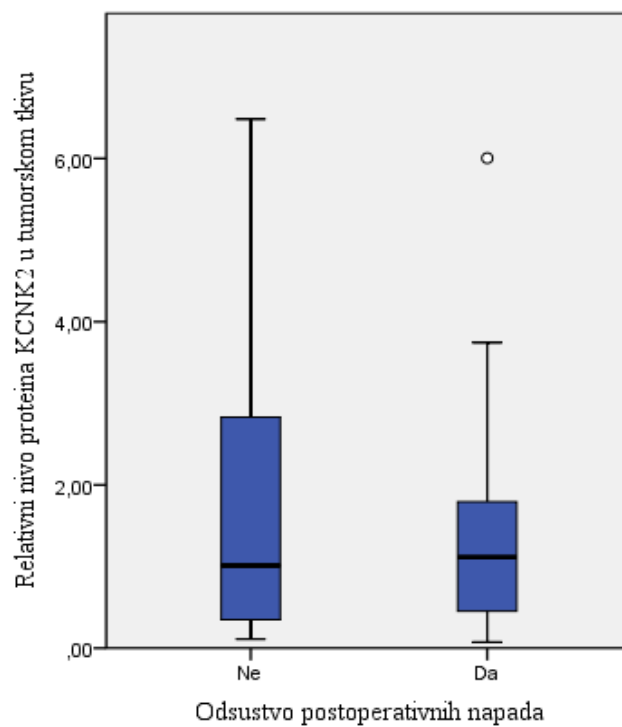
4.2.3. Poređenje nivoa mehanoreceptora u odnosu na postojanje postoperativne epilepsije

Nivo proteina KCNK4 je bio značajno viši u kortikalnom tkivu pacijenata koji nisu imali postoperativne napade u odnosu na one koji jesu ($p = 0,009$) (Ilustracija 51).

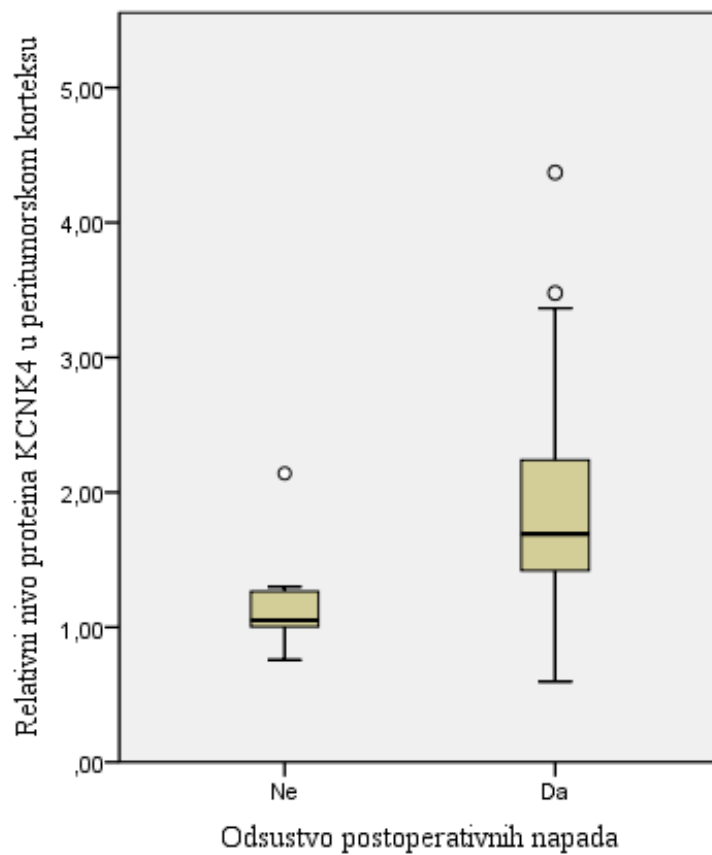
Nivo drugih ispitivanih proteina nije bio statistički značajan u odnosu na ishod (Ilustracije 49, 50, 52 i 53).



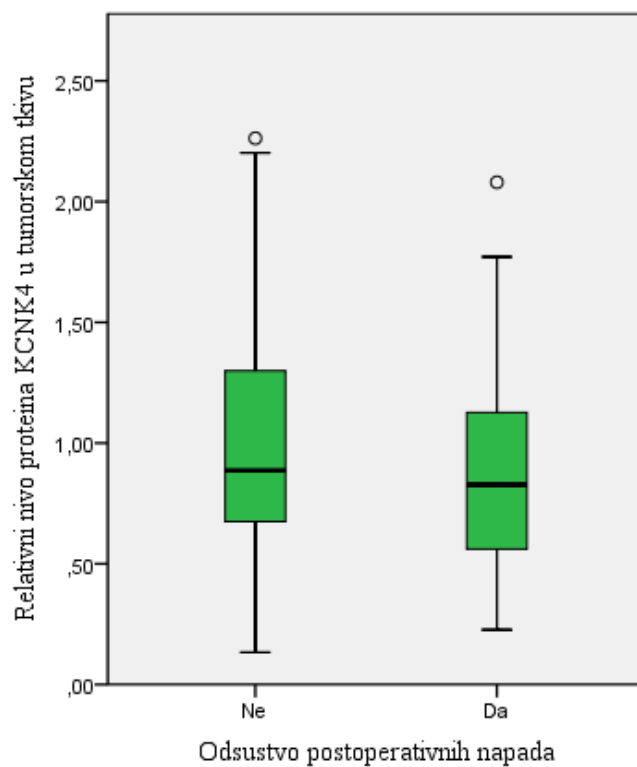
Ilustracija 49: Nivo KCNQ2 u peritumorskom korteksu u odnosu na odsustvo postoperativnih napada kod pacijenata iz druge serije



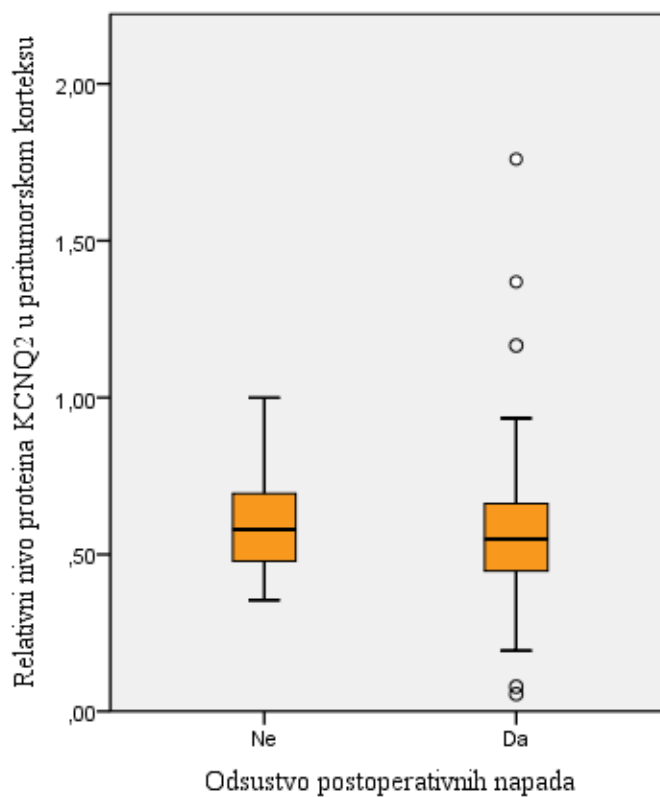
Ilustracija 50: Nivo KCNQ2 u tumorskom tkivu u odnosu na odsustvo postoperativnih napada kod pacijenata iz druge serije



Ilustracija 51: Nivo KCNK4 u peritumorskom korteksu u odnosu na odsustvo postoperativnih napada kod pacijenata iz druge serije



Ilustracija 52: Nivo KCNK4 u tumorskom tkivu u odnosu na odsustvo postoperativnih napada kod pacijenata iz druge serije

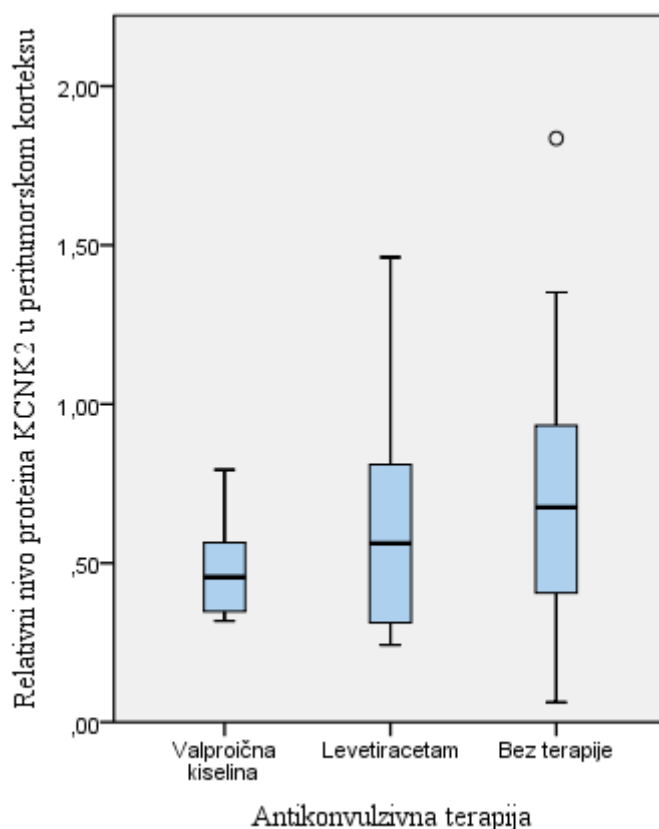


Ilustracija 53: Nivo KCNQ2 u peritumorskom korteksu u odnosu na odsustvo postoperativnih napada kod pacijenata iz druge serije

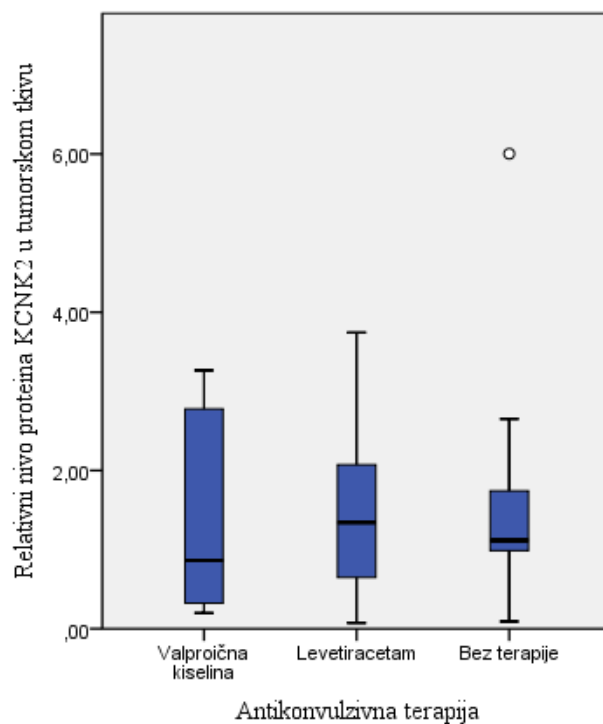
4.2.4. Poređenje nivoa mehanoreceptora u odnosu na primenu antikonvulzivne terapije

Nivo proteina KCNK4 je bio statistički značajno niži i u tumorskom ($p = 0.041$) i u kortikalnom tkivu ($p = 0.46$) pacijenata koji su dobijali levetiracetam kao antikonvulzivnu terapiju u odnosu pacijente koji su dobijali valproat ili koji nisu dobijali terapiju pre operacije (Ilustracije 56 i 57).

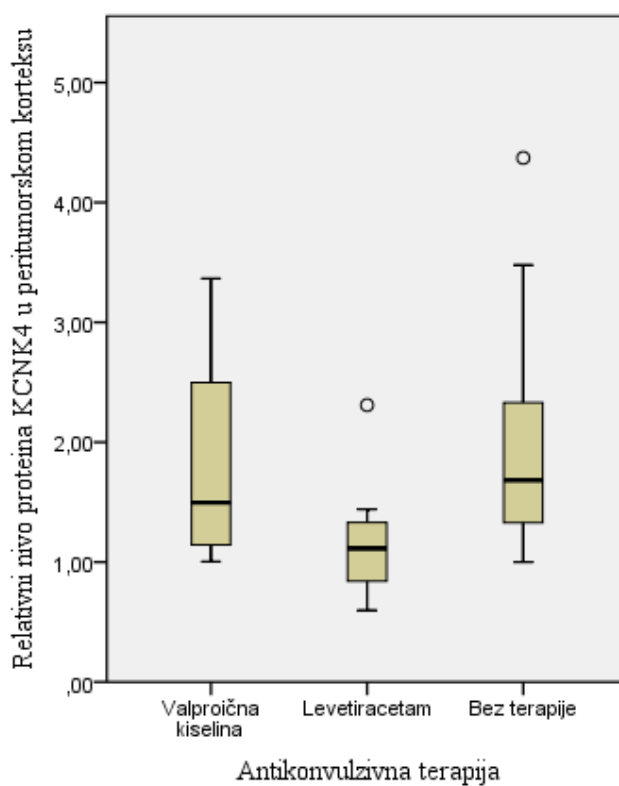
Nivo drugih ispitivanih proteina nije bio statistički značajan u odnosu na izbor leka (Ilustracije 54, 55, i 58).



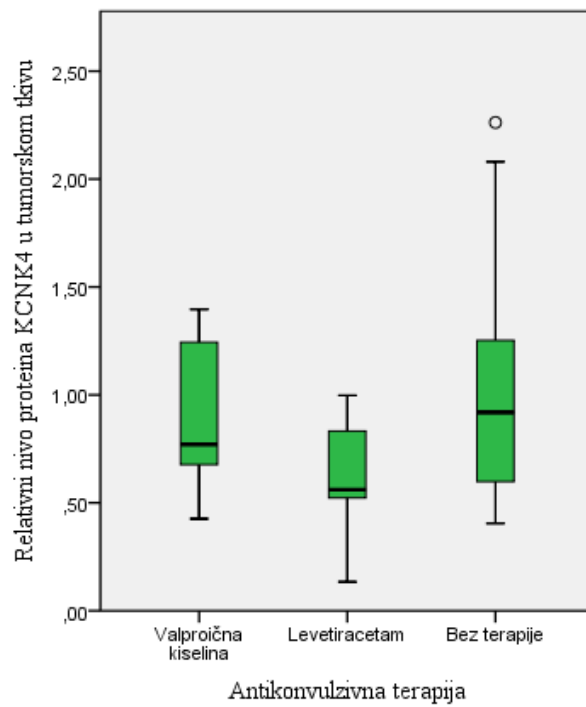
Ilustracija 54: Nivo KCNK2 u peritumorskom korteksu u odnosu na primenu antikonvulzivne terapije kod pacijenata iz druge serije



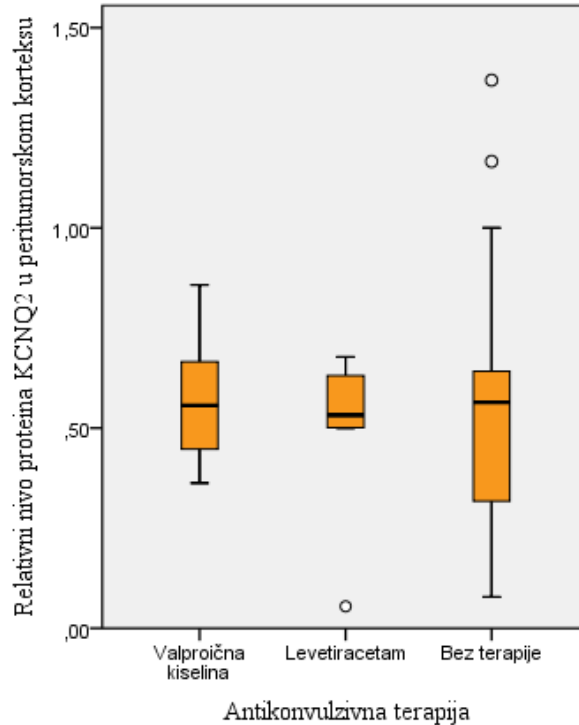
Ilustracija 55: Nivo KCNK2 u tumorskom tkivu u odnosu na primenu antikonvulzivne terapije kod pacijenata iz druge serije



Ilustracija 56: Nivo KCNK4 u peritumorskom korteksu u odnosu na primenu antikonvulzivne terapije kod pacijenata iz druge serije



Ilustracija 57: Nivo KCNK4 u tumorskom tkivu u odnosu na primenu antikonvulzivne terapije kod pacijenata iz druge serije



Ilustracija 58: Nivo KCNQ2 u peritumorskom korteksu u odnosu na primenu antikonvulzivne terapije kod pacijenata iz druge serije

4.2.5. Poređenje nivoa mehanoreceptora u odnosu na ostale karakteristike ispitanika

Vrednosti ispitivanih proteina se nisu statistički značajno razlikovale kada su ispitanici poređeni po tipu i učestalosti napada, polu, lokalizaciji tumora, neurološkom deficitu, prisustvu glavobolja i peritumorskog edema. Jedino je uočena niža vrednost KCNK2 kod meningeoma WHO gradusa 1 u odnosu na WHO gradus 2 ($p=0,011$).

5. DISKUSIJA

Meningeomi su retki kod dece i adolescenata, a kada se jave češće su to atipični ili anaplastični tumori nego kod odraslih [281]. Retke su studije koje se bave isključivo pedijatrijskim meningeomima, a broj pacijenata obuhvaćen ovakvim studijama je mali [282]. Udeo dečjih meningeoma je 0,64% u ovoj tumorskoj populaciji i često se radi o pacijentima sa NF2 [283]. Čini se, ipak, da se ovakvi retki tumori češće ispoljavaju epilepsijom nego tumori iste vrste u odrasloj dobi. Analiza učestalosti epilepsije među pacijentima sa pedijatrijskim meningeomima procenjuje da je verovatnoća nastanka preoperativnog epileptičkog napada kod deteta sa supratentorijalnim meningeomom 42% nasuprot 23,7% kod odraslog pacijenta [4]. Pedijatrijske pacijente nismo uključili u studiju zbog izuzetno malog broja dece među pacijentima operisanih zbog meningeoma u našoj ustanovi.

Prema rezultatima prethodnih studija nije jasno definisan odnos uzrasta pacijenta sa meningeomom i epilepsije. U studiji Chen-a i saradnika verovatnoća javljanja epilepsije raste sa godinama [270]. Li i saradnici [23] su u svojoj seriji pacijenata utvrdili da su napadima skloniji pacijenti mlađi od 55 godina. Nedavna serija Pauletta i saradnika [274], kao i naša, pokazuje da je učestalost epilepsije niža kod starijih pacijenata sa meningeomima. Naša pretpostavka je da je ovakav nalaz posledica plasticiteta mozga u mlađem uzrastu, koji može favorizovati aktivne epileptogene procese. Harvard i saradnici [284] sugerišu da bi objašnjenje za veći rizik od epilepsije kod mladih bila veća incidenca agresivnih meningeoma u mlađem uzrastu. Ovakvo objašnjenje nam se čini manje verovatnim, jer se postojanje agresivnijih formi odnosi na pedijatrijsku populaciju, koja je u našoj studiji izostavljena. U našoj seriji je mlađi uzrast pozitivan prediktor i u multivarijantnoj analizi, koja isključuje uticaj drugih varijabli, uključujući i patološku agresivnost tumora. Još jedno moguće objašnjenje bi moglo biti to da je moždana atrofija, češće prisutna u starijoj populaciji, delimično protektivni faktor za rane simptome peritumorskog edema, među kojima je i epileptički napad.

Kao što je poznato, meningeomi se češće javljaju kod žena, ali je zanimljivo da mnoge studije pokazuju da muškarci sa ovakvim tumorima češće imaju epilepsiju [1, 4, 23, 268-270]. Posmatrajući kroz prizmu meta-analize [4] dolazimo do zaključka da je verovatnoća javljanja epilepsije gotovo duplo veća kod muškaraca sa ovim tumorima. Ova činjenica je objašnjena time što se kod muškaraca češće javljaju meningeomi višeg histopatološkog gradusa i sa više perifokalnog edema [23, 270]. Osim toga, moguće je i da se način invazije tumora razlikuje kod muškaraca i žena. Spille i saradnici su utvrdili da je način invazije, kada postoji, kod muškaraca prstolikim projekcijama tumorskih ćelija

u moždani parenhim, dok je kod žena zastupljen obrazac klastera [241]. Muški pol se pokazao kao prediktivni faktor za nastanak epilepsije u našoj studiji samo u univarijantnoj analizi. Uzimajući u obzir dominantan uticaj peritumorskog edema, koji je bio češći kod muškaraca, multivarijantna analiza u našoj studiji ne identifikuje pol kao faktor od značaja.

Peritumorski edem verifikovan na preoperativnim snimcima u našoj seriji pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima predstavlja najznačajniji faktor za nastanak epilepsije. Kao što je već pomenuto, izražen peritumorski edem se do sada pokazao kao bitan prediktor za pojavu epilepsije kod pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima u gotovo svim studijama u kojima je ispitivan kao faktor rizika [1, 4, 23, 239, 245, 246, 270-272, 274, 276, 285, 286], osim u seriji Skardelly i saradnika [268]. Prema rezultatima navedenih istraživanja, verovatnoća javljanja simptomatske epilepsije kod pacijenta koji ima značajan peritumorski edem je nekoliko puta veća od pacijenta kod koga nema edema ili je on sasvim diskretan. U retrospektivnoj studiji Li i saradnika [23] definisana je veličina peritumorskog edema značajna za pojavu preoperativne epilepsije, koju smo i mi koristili. Za pojavu i zapreminu peritumorskog edema nije presudna lokalizacija, veličina tumora, pa ni histopatološki gradus [4].

Peritumorski edem je često povezan sa invazijom moždanog tkiva [245, 246], a sama invazija je prema aktuelnoj klasifikaciji kriterijum za svrstavanje tumora u WHO gradus 2 [75]. Hess i saradnici [246] su pokazali da sama invazija mozga nosi sa sobom petostruko veću verovatnoću za pojavu epilepsije kod pacijenata sa meningeomima nezavisno od drugih faktora. Mantle i saradnici [287] su utvrdili da se verovatnoća invazije moždanog parenhima povećava za 20% za svakih 1 cm povećanja peritumorskog edema i da je prosečna zapremina edema pet puta veća kod tumora koji invadiraju moždano tkivo u poređenju sa onima koji ne invadiraju. Treba uzeti u obzir i da se edem uzrokovan invazijom moždanog tkiva patofiziološki razlikuje od vazogenog edema, koji se može javiti i bez invazije [238].

Određeni podtipovi meningeoma WHO gradusa 1, uključujući sekretorni, angiomatozni/mikrocistični i „lymphoplasmacyte-rich“ tip, su udruženi sa značajno većim peritumorskim edemom u odnosu na druge podtipove, ali je do sada samo sekretorni tip meningeoma doveden u vezu sa povećanom verovatnoćom nastanka epilepsije [267, 288]. Prisutna somatska mutacija KLF4 u ovom tipu dovodi do povećane aktivacije VEGF faktora i angiogeneze, koja je i uzrok izraženog peritumorskog edema [250, 289]. Obzirom na odsustvo jasnih dokaza za povezanost epilepsije i histološkog tipa tumora u literaturi, kao i kolinearnost sekretornog tipa i perifokalnog edema, za sada ne možemo reći da sama histologija tumora utiče na pojavu epilepsije. Naša studija takođe nije pokazala da postoji povezanost između ova dva faktora.

U multivarijantnoj analizi samo studija Gupte i saradnika [245] pokazuje da atipični WHO gradus 2 meningeomi češće dovode do pojave epilepsije, ali dokazi izostaju za clear cell i hordoidni tip. Uzimajući u obzir nisku incidencu tumora WHO gradusa 3, postojeće studije uglavnom ili kombinuju tumore gradusa 2 i 3 ili najviši gradus ne uzimaju u obzir. Kao i u većini prethodnih istraživanja [1, 23, 268, 270, 272], ni naše nije pokazalo da sam gradus utiče na pojavu napada u ovoj grupi pacijenata.

Predmet našeg ispitivanja su bili supratentorijalni meningeomi iz praktičnih razloga. Infratentorijalni meningeomi ne izazivaju pojavu napada pre operacije, dok se retka pojava ranih postoperativnih napada koji se javljaju posle operacije u sedećem položaju objašnjava prisustvom vazduha supratentorijalno. U našoj studiji parasagitalna lokalizacija je bila povezana u univarijantnoj analizi sa povećanom incidencom epilepsije. Gubitak ove povezanosti u multivarijantnoj analizi ponovo u prvi plan stavlja peritumorski edem. Pacijenti naše serije koji su imali parasagitalne meningeome su češće imali izraženiji edem, što se može objasniti, pored ostalog, i kompresijom vena i/ili infiltracijom venskih sinusa samim tumorom u ovoj regiji.

Tumori lokalizovani iznad temporalnih, parijetalnih i frontalnih lobusa češće dovode do pojave napada [4, 239, 267-270, 275, 290, 291], mada ovo pravilo nije potvrđeno u svim studijama [2]. Praktičnim rearanžmanom lokalizacija prethodno pomenuti tumori su u suštini parasagitalni i konveksitetni. Ono što je činjenica je da se u gore navedenim studijama meningeomi baze lobanje identifikuju kao tumori sa nižim epileptogenim potencijalom. Chaichana i saradnici [1] ističu epileptogenost parasagitalnih i sfenoidnih meningeoma, sa visokim procentom farmakorezistentnosti kod tumora navedenih lokalizacija. Povećan rizik kod meningeoma lokalizovanih van baze se može objasniti dejstvom tumora na kortikalne regije koje se smatraju epileptogenijim [238]. Li i saradnici [23] su u svojoj seriji pokazali da su pacijenti sa tumorima lokalizovanim iznad motornog korteksa skloniji epilepsiji i pre same resekcije. Meningeomi lokalizovani parasagitalno i konveksitetno su po svojoj prirodi agresivniji, sa većim procentom imunoreaktivnih tumorskih ćelija što može potencijalno favorizovati invaziju moždanog parenhima, edem i epileptičke napade [270]. NF2 mutirani meningeomi sa svojim agresivnijim karakteristikama se češće nalaze nad konveksitetom nego na bazi lobanje, a kada se nađu na bazi imaju tendencu da budu lateralno pozicionirani [85]. U seriji Chena i saradnika [270], od svih meningeoma baze najveći epileptogeni potencijal su imali tumori srednje lobanjske jame. Sličan zaključak postoji i u studiji Wirsching i saradnika [267], gde su konveksitetni meningeomi nosili veći rizik za preoperativnu epilepsiju, ali subklasifikacijom tumora baze je utvrđena prvenstveno statistička značajnost sfenoidnih meningeoma. Ovakav nalaz

nije iznenađujući, uzimajući u obzir da meningeomi locirani u srednjoj lobanjskoj jami vrše direktan uticaj na temporalni korteks.

Uticaj veličine tumora, odnosno njegovog volumena nije bio značajan za pojavu preoperativnih napada u našoj seriji. Određene studije pokazuju da je veličina, odnosno zapremina tumora pozitivan prediktivni faktor za pojavu epilepsije. Xue i saradnici [269] su u svojoj seriji pacijenata utvrdili da su tumori dijametra većeg od 3,5 cm epileptogeniji, dok su Skardelly i saradnici [268] došli do zaključka da tumori volumena većeg od 8 cm³ češće izazivaju napade. Veličina tumora se pokazala kao značajna u nekoliko studija u univarijantnoj analizi, ali se ovaj značaj izgubio kada su ostali faktori uzeti u obzir. Veliki meningeomi, na primer, često imaju NF2 somatsku mutaciju [85], koja se javlja kod tumora agresivnije prirode, uključujući i viši gradus, peritumorski edem i invaziju mozga [245], koji nezavisno mogu biti prediktori epilepsije, tako da ova pojava potencijalno može objasniti gubitak značaja veličine kao bitnog samostalnog prediktora. I zaista, kada se ispitivani pacijenti sumiraju u meta-analizi [236], ovaj faktor se nije pokazao kao značajan za pojavu epilepsije.

Odsustvo glavobolje kod pacijenata kod kojih se dijagnostikuje intrakranijalni meningeom udružen sa epilepsijom je potvrđeno u više retrospektivnih studija [1, 3, 4, 23, 269-271]. U našoj studiji je odsustvo glavobolje značajan nezavisni faktor za preoperativnu epilepsiju. Objašnjenja za ovaj prediktor ima nekoliko i sva se čine logična. Na prvom mestu, oni tumori, koji se oglase ranije glavoboljom, ranije se i dijagnostikuju zbog prisutne simptomatologije i ne ostavljaju dovoljno vremena za epileptogenezu. Neki pacijenti jesu manje skloni epileptičkim napadima od drugih i njihovi tumori dugo rastu, dok ne izazovu visok intrakranijalni pritisak i posledičnu glavobolju. Treći razlog bi bio taj što pacijenti koji su doživeli tako dramatičan događaj kao što je epileptički napad ponekad i zaborave da spomenu svoju glavobolju.

Određene serije [271, 272] pokazuju da je preoperativna epilepsija ređa kod pacijenata sa prisutnim neurološkim deficitom. Ovakva pojava je objašnjena na sličan način kao i povezanost epilepsije sa odsustvom glavobolje: tumori koji su nad elokventnim zonama se ranije manifestuju i ostavljaju manje vremena za epileptogenezu. Niži Karnofsky performans skor je neposredna manifestacija neurološkog deficita i pomenut kao faktor koji bi mogao uticati pozitivno na pojavu napada, što je u suprotnosti sa prethodno iznetim rezultatima [1, 273]. Chaichana i saradnici ističu Karnofsky skor ispod 80 kao faktor bitan ne samo za pojavu preoperativnih napada uopšte, već i za pojavu farmakorezistentne epilepsije. Ova povezanost kliničkog stanja pacijenta i epilepsije bi se mogla objasniti na više načina. Tumori sa značajnom pijalnom invazijom, edemom i kompresivnim efektom na elokventne zone su potencijalno epileptogeniji, sa većim uticajem na neurološki status pacijenta. Multivarijantna analiza u navedenoj studiji, koja bi isključila edem i neurološki deficit kao

kofaktore, i dalje pokazuje Karnofski skor kao bitan faktor. Mi u svom istraživanju nismo došli do zaključka da prisustvoneurološkog deficita utiče na pojavu preoperativne epilepsije. Obzirom na kontradiktorne rezultate i objašnjenja u prethodnim studijama, smatramo da se ovaj faktor ne ističe kao prediktor.

Chen i saradnici [270] su istakli i prisustvo pareze kranijalnih nerava kao faktor koji utiče negativno na pojavu napada, što je u skladu sa sa pretpostavkom da meningeomi baze lobanje, odnosno meningeomi udaljeniji od epileptogenih neokortikalnih zona ređe daju epilepsiju.

Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije (*International League Against Epilepsy-ILAE*) definiše akutne postoperativne napade kao one koji su se dogodili u okviru sedam dana od kraniotomije, dok su kasni postoperativni napadi oni koji su se desili nakon ovog perioda [290, 292]. Ova podela nije uniformna u literaturi, obzirom da neke studije koriste podelu postoperativnih napada na bolničke i vanbolničke. Rani postoperativni napadi su prisutni kod 5.9% do 23% pacijenata [267, 269, 276, 286], dok su kasni prisutni kod 12% do 34% [239, 269, 272, 276, 286, 293].

U dosadašnjim studijama, kao ni u našoj, pol nije bio bitan faktor za prognozu postoperativne epilepsije. U seriji Wirsching i saradnika [267] mlađi uzrast je bio faktor od značaja za nastanak postoperativne epilepsije. U našoj seriji je rana, ali ne i kasna, postoperativna epilepsija bila značajno češća kod mlađih pacijenata. Ovaj podatak je u skladu sa preoperativnom sklonošću epilepsiji mlađih pacijenata u istoj seriji. Još jedno moguće objašnjenje za ovakav rezultat je da odsustvo atrofije mozga kod mlađih pacijenata dovodi i do veće vulnerabilnosti korteksa, jer je neophodna značajnija manipulacija. Naime, tumor je često „uronjen“ u mozak koji je veće zapremine nego kod starijih.

Uzimajući osnovnu podelu lokalizacije na tumore baze lobanje, konveksiteta i parasagitalne, teško je zaključiti koja je najmanje povoljna za analizirani postoperativni ishod. Dok neke studije i za postoperativne napade ističu parasagitalnu/konveksitetnu lokalizaciju kao nepovoljniju [1, 4, 23, 239, 272, 273, 294, 295], druge zaključuju da lokalizacija meningeoma na bazi lobanje češće dovodi do pojave napada u postoperativnom periodu [4, 270, 271, 273, 296]. I jedan i drugi zaključak, osim što proističu iz navedenih serija pacijenata, imaju svoje objašnjenje. Prilikom operacije meningeoma baze se često vrši dugotrajna retrakcija mozga, što može dovesti do pojave postoperativnog edema, pa čak i kortikalnog oštećenja. Što se tiče konveksitetnih i parasagitalnih meningeoma, motorni i premotorni korteks frontalnog režnja su najrizičnije regije za pojavu postoperativnih napada, što je i potvrđeno u literaturi [297]. Hirurgija u parasagitalnoj regiji nosi sa sobom i rizik od oštećenja značajnih vena koje se ulivaju u gornji sagitalni sinus, što može dovesti do venskog infarkta u peritumorskoj regiji. Ponekad je ova komplikacija jasno vidljiva na kontrolnom radiološkom snimku, a nekada se ne može jasno razlikovati od postoperativnih promena, ali je svakako dodatni potencijalni

epileptogeni faktor. Li i saradnici [23] ističu da je lokalizacija iznad motornog korteksa najrizičnija za rane postoperativne napade, dok su se kasni napadi javljali češće kod pacijenata sa tumorima dijametra većeg od 3,5 cm. Oni takođe zaključuju da je za pacijente koji nisu imali preoperativnu epilepsiju nepovoljan prognostički postoperativni faktor lokalizacija van baze lobanje. Još samo jedna studija [269] je utvrdila da je veličina meningeoma značajna za pojavu postoperativne epilepsije, a zanimljivo je da se takođe radilo o tumorima dijametra većeg od 3,5 cm. U velikim retrospektivnim studijama [268, 270], lokalizacija van baze lobanje je označena kao posebno rizična za rane postoperativne napade. Meta analiza Englot i saradnika [4] pokazuje da su regije najvećeg rizika za postoperativnu epilepsiju parasagitalna i sfenoidna. Iako se sfenoidni meningeomi klasifikuju u meningeome baze lobanje, za njihovu resekciju je neophodna manipulacija temporalnog neokorteksa. Čini se logičnim pretpostavka, navedena u pomenutoj analizi, da oštećenje korteksa i/ili vena u motornoj parasagitalnoj zoni, odnosno u temporalnom režnju, pogoduje pojavi postoperativnih napada. Ni naše, niti neka prethodna istraživanja [267, 276] nisu pokazala značajnost lokalizacije niti veličine tumora za javljanje postoperativnih napada. Da li, i koliko, hirurška tehnika utiče na različite postoperativne ishode možemo samo da nagađamo, jer ne postoji objektivni način za kvantifikaciju ove potencijalne varijable.

Samo dva istraživanja [271, 298] su pokazala da je postoperativna epilepsija značajno češća kod pacijenata lociranih iznad dominantne hemisfere. U našem istraživanju nije utvrđeno da su pacijenti sa meningeomima nad određenom hemisferom više skloni epilepsiji.

Preoperativni neurološki deficit je u nekim radovima bio povezan sa manjom incidencom postoperativnih napada [271], dok je u drugima povezan sa većom [5, 267]. Chen i saradnici su na osnovu podatka iz svoje serije [270] zaključili da su pacijenti sa preoperativnim neurološkim piramidnim deficitom skloniji samo ranim postoperativnim napadima. Ovakav nalaz je argumentovan time da je motorni korteks osjetljiviji na hiruršku manipulaciju u neposrednom postoperativnom toku. Alternativno objašnjenje bi bilo da mnogi pacijenti sa nekonvulzivnim napadima koji su češće porekla nemotornog korteksa ostaju neprepoznati i neprijavljeni [270].

Zheng i saradnici [276] su, prateći samo pacijente sa preoperativnom epilepsijom utvrdili da je pojava novonastalog neurološkog deficita faktor koji značajno utiče na smanjenu postoperativnu kontrolu epilepsije među ispitanicima. Ono što bi moglo da izazove smanjenu incidencu postoperativne epilepsije je postoperativno poboljšanje neurološkog deficita prisutnog pre operacije [267], što ukazuje i na to da je sama operacija izvedena adekvatno, bez dodatnog oštećenja okolnog korteksa. U našoj seriji je novonastali neurološki deficit nezavisni faktor od značaja za pojavu kasne postoperativne epilepsije. Kortikalna i venska oštećenja elokventnih zona, nastala tokom operacije,

koja dovode do neurološkog pogoršanja, najverovatnije predstavljaju dugoročni uzrok epilepsije. U praksi se nailazi na meningeome koji su infiltrativni prema elokventnim zonama, ili su izuzetno srasli uz vene ovih regija. U ovakvim slučajevima suviše agresivna hirurgija koja bezuslovno teži potpunoj resekciji tumora može značajno smanjiti kvalitet života pacijenta, te bi trebalo razmotriti subtotalnu resekciju sa kasnijim neuroradiološkim praćenjem.

Iako to nije potvrđeno u našoj seriji pacijenata, postoperativne hirurške komplikacije, kao što su hematoma, hidrocefalus, infekcija ili edem, su bili nezavisni faktori koji utiču na povećanu stopu pojave napada u više studija [23, 267, 270-273, 276]. Chen i saradnici ističu da su pacijenti bez preoperativne epilepsije, a sa hirurškim komplikacijama podložniji postoperativnoj epilepsiji. U neposrednom postoperativnom toku mozak je posebno osetljiv, sa sniženim pragom za napad. Bilo kakva dodatna iritacija ili oštećenje još uvek edematoznog neokorteksa predstavlja potencijalni korak ka ranom napadu. Vaskularna oštećenja, pogotovo venska oštećenja, koja se javljaju prilikom resekcije meningeoma parasagitalne lokalizacije, povećavaju verovatnoću da će pacijent imati rani postoperativni napad, što dovodi do skoka intrakranijalnog pritiska i stvara začarani krug u kom se moždano tkivo dodatno ugrožava. Ovakvi pacijenti često imaju intraparenhimske hematome i ponekad zahtevaju rekraniotomiju što pogoduje kortikalnom oštećenju. Hirurške komplikacije verovatno predstavljaju veći rizik za rane nego za kasne postoperativne napade [23, 270].

Obzirom na zastupljenu invaziju moždanog parenhima u meningeomima višeg WHO gradusa, što za posledicu ima težu demarkaciju i resekciju tumora, očekivalo bio se da se i postoperativna epilepsija javlja češće kod ovakvih formi tumora. I zaista, univarijantna analiza pokazuje u nekoliko istraživanja značajnost ove varijable [270, 276, 299]. U multivarijantnoj analizi se ova značajnost gubi, što ponovo ukazuje na visok stepen kolinearnosti samih tumorskih karakteristika. Li i saradnici [23] ističu da je WHO gradus 2/3 bitan kao pozitivan prediktor postoperativne epilepsije kod pacijenata koje nisu imali napade preoperativno. U našoj studiji nije bilo povezanosti gradusa i histologije tumora ni sa preoperativnom ni sa postoperativnom epilepsijom. Ovaj nalaz treba uzeti sa rezervom, obzirom da je gradiranje vršeno prema klasifikaciji koja je u međuvremenu osavremenjena, tako da u vreme zaključka ove disertacije češće srećemo meningeome WHO gradusa 2 nego u vreme dizajna prve studije.

Prisustvo peritumorskog edema je istaknuto kao bitan faktor za perzistentne postoperativne napade u meta analizi Englot i saradnika [4], kao i Wirsching i saradnika [267]. Dve studije [269, 270] su ukazale na značaj edema većeg od 1 cm za pojavu postoperativnih napada, međutim ovaj značaj se gubi u multivarijantnoj analizi, kada se uključi faktor prisustva preoperativne epilepsije. Hess i saradnici nisu utvrdili da direktna invazija utiče na pojavu postoperativne epilepsije [246]. Ova

saznanja ukazuju na to da su prisustvo preoperativnog edema i invazije mozga često dovoljni za indukciju epileptogeneze, ali ne moraju dovesti do ireverzibilne epilepsije. Ukoliko nema značajnog oštećenja krvnih sudova van tumora, postoperativno obično dolazi do povlačenja preoperativnog edema. Preoperativni edem je zato faktor od većeg značaja za nastanak preoperativnih napada, što je potvrđeno i u našoj studiji.

Ponekad se kasni postoperativni napadi mogu javiti godinama posle hirurške resekcije i neretko su napadi tada „glasnici“ samog recidiviranja tumora [275, 276, 294]. Recidiv tumora je faktor značajan za pojavu kasne postoperativne epilepsije u nekoliko studija [23, 239, 245, 267, 273, 291], kao i u našoj. Chen i saradnici [270] nisu utvrdili povezanost recidiviranja i kasne postoperativne epilepsije. U slučajevima kada nema recidiva tumora, etiologija kasne postoperativne epilepsije ostaje nejasna. Sama tumorska progresija može biti faktor rizika i kod pacijenata sa preoperativnom epilepsijom i kod onih bez nje [4]. Može se pretpostaviti da se kod ovih pacijenata epileptogeneza nastavlja recidiviranjem tumora. Pacijenti sa recidivirajućim tumorima se ponekad izlažu radioterapiji, a češće se radi o meningeomima višeg gradusa, tako da su navedene varijable ponekad međusobno povezane. Još uvek je nejasna uloga zračenja u epileptogenezi [300]. Za sada nema jasnih dokaza o povezanosti same postoperativne fokusirane radioterapije i povećane incidence napada kod pacijenata sa meningeomima [270, 275, 295]. Gupte i saradnici [245] su uočili da je postoperativna epilepsija češća kod pacijenata koji su zračeni, ali su se napadi u mnogim slučajevima dešavali pre samog zračenja i stoga se mogu pripisati drugim pomenutim faktorima kod tumora sa restom, odnosno recidivom. Pacijenti koji dožive novi napad tokom kasnog postoperativnog perioda zahtevaju kontrolnu neuroradiološku dijagnostiku i pre prethodno planiranog vremenskog termina. Pacijenti sa rekurentnim meningeomima često imaju tumore višeg gradusa, koji su neretko tretirani stereotaksičnom ili klasičnom radijacijom.

U našoj studiji je recidiv tumora najbitniji faktor za nastanak kasne epilepsije, a prisustvo preoperativnih napada najbitniji faktor za rane postoperativne napade i drugi bitan faktor za nastanak kasne postoperativne epilepsije. Preoperativna epilepsija je verifikovani prediktor postoperativne epilepsije u mnoštvu studija [1, 4, 23, 245, 267, 269, 270, 272, 273]. Navedena činjenica ne zahteva posebnu diskusiju. Jasno je da se radi o jednoj bolesti koju operacija može, ali i ne mora modifikovati, odnosno izlečiti. Tendencija ka rekurentnoj epilepsiji kod ove relativno velike grupe pacijenata posledica je sniženog individualnog praga za napade, bez obzira na karakteristike tumora, hiruršku tehniku ili prisustvo komplikacija. To se posebno odnosi na pacijente kod kojih je zbog refraktorne epilepsije već preoperativno prisutna antikonvulzivna politerapija. U našoj, a ni u bilo kojoj studiji u

kojoj je analiziran, tip preoperativnog napada ne utiče na verovatnoću javljanja postoperativne epilepsije, bilo da se radi o fokalnoj ili sekundarno generalizovanoj epilepsiji.

Pacijenti koji su iskusili postoperativne napade u bolnici bili su skloniji kasnim postoperativnim napadima u dve serije [23, 270], ali ne u našoj. Smatramo ovaj nalaz značajnim, jer je malo dokaza da je pojava ranih postoperativnih napada prediktor kasne postoperativne epilepsije. Drugim rečima, inicijalni neuspeh u ovom vidu lečenja ne znači da neće doći do uspešne kontrole bolesti.

Poboljšana hirurška tehnika i ranija dijagnostika tumora, koju je omogućila široka upotreba magnetne rezonance, su doveli do povoljnijih ishoda lečenja pacijenata. Dosadašnje studije koje su proučavale uticaj same hirurške resekcije supratentorijalnih meningeoma na epilepsiju pokazale su pozitivan rezultat [1, 4, 23, 239, 267, 268, 271, 273, 276]. Prema rezultatima Li i saradnika [23], verovatnoća da pacijent operisan od supratentorijalnog meningeoma u petogodišnjem postoperativnom periodu ne iskusi epileptički napad je 87% kod pacijenata bez preoperativne epilepsije i 59% kod pacijenata sa preoperativnom epilepsijom. Slične rezultate u petogodišnjem praćenju nalazimo u seriji Chen i saradnika (90% odnosno 60%) [270]. Najbolje zabeležene rezultate do sada srećemo u seriji Chaichana i saradnika [1], gde velika većina pacijenata koji su preoperativno imali napade prijavljuje da nije imalo ni jedan napad, čak 90% posle 48 meseci, i čak 83% onih koji su bili farmakorezistentni pre operacije. Nisu istaknute specifičnosti koje se bitno razlikuju od ostalih studija, a koje bi objasnile ovako visok uspeh hirurgije u odnosu na kontrolu napada. Postoperativna farmakorezistentnost kod tumora lokalizovanih parasagitalno i sfenoidno je objašnjena neophodnom manipulacijom mozga u parasagitalnim i temporalnim regijama koje su epileptogene. Englot i saradnici su u svojoj meta analizi [4] došli do zaključka da će od pacijenata sa preoperativnom epilepsijom 69.3% biti oslobođeno napada posle resekcije (Engel gradus I), dok će 30.7% i dalje imati manje ili više prisutne napade (Engel gradus II–IV). Rezultati u našoj seriji su približni onim dobijenim u ovoj analizi, 62,9 % naših pacijenata sa preoperativnom epilepsijom postoperativno nije imalo ni jedan napad.

Od onih pacijenata koji preoperativno nisu imali epilepsiju, u dosadašnjim istraživanjima od 5% do 20% je imalo makar jedan postoperativni napad [1, 23, 268, 270, 272]. Meta analiza Englota i saradnika daje podatak da se radi o 12,3 % pacijenata [4]. U našoj seriji 11,9 % pacijenata koji pre operacije nisu imali napade je doživelo makar jedan postoperativni napad u navedenom periodu praćenja.

Postoji više studija koje jasno pokazuju da što kompletnija, pa čak i supramarginalna, resekcija glioma pozitivno utiče na lečenje tumorske epilepsije [301-305]. Tokom operacije glioma uklanja se infiltrativno tumorsko tkivo u samom mozgu, sa relativno niskim stepenom manipulacije okolnog moždanog parenhima i potencijalnim uklanjanjem epileptogene zone. Što je veći stepen resekcije,

veća je i verovatnoća uklanjanja epileptogene zone. Za razliku od glioma, uticaj stepena hirurške resekcije na epilepsiju je teže proceniti kod meningeoma. Jedan od razloga je što se kod resekcije meningeoma ne uklanja okolno tkivo korteksa, koje potencijalno sadrži epileptogenu zonu, već se vrši manipulacija, sa manjim ili većim kortikalnim oštećenjem, što dodatno povećava rizik za pojavu napada. Drugi razlog za to jeste taj što se kod onih meningeoma, kod kojih se epilepsija preoperativno najčešće javlja, dakle konveksitetnih i parasagitalnih, teži načiniti kompletna resekcija, a ne redukcija, bez obzira na elokventnost zone iznad koje se tumor nalazi.

Naše istraživanje nije pokazalo da stepen radikalnosti hirurške resekcije utiče na ishod epilepsije. Dok određene studije pokazuju pozitivan efekat kompletne u odnosu na subtotalnu resekciju ove vrste tumora [2, 306], druge upozoravaju da kompletna resekcija može voditi češćoj pojavi postoperativnih napada kod pacijenata bez preoperativne epilepsije [2, 4]. Navedeni zaključak se može objasniti time što se pri vršenju kompletne resekcije čini značajnija manipulacija, disekcija i retrakcija okolnog moždanog tkiva sa mogućim, i često vidljivim, kortikalnim oštećenjem. Postoje i studije sa rezultatom da kod pacijenata koji preoperativno nisu imali napade subtotalna resekcija, pogotovo kada zaostaje značajan dijametar, odnosno volumen tumora, povećava rizik za postoperativnu epilepsiju [1, 270, 307]. Povećana incidenca postoperativne epilepsije se u ovim studijama može objasniti na dva načina. Prvi je da prisustvo samog tumora nastavlja i završava započetu epileptogenezu, a druga je pretpostavka da se radilo o teškim i zahtevnim operacijama, gde se nije mogla postići kompletna resekcija uprkos značajnoj manipulaciji i retrakciji moždanog parenhima, a koja je za posledicu imala povredu mozga. Sa druge strane neke studije nisu identifikovale stepen resekcije kao bitan faktor za postoperativnu epilepsiju [267, 270, 273, 276]. Osnovni efekat redukcije je smanjenje mehaničke kompresije i takav nalaz nas ponovo upućuje na potencijalnu značajnost mehanoreceptora, odnosno mehaničkog uticaja meningeoma na okolni korteks u epileptogenezi.

Bez obzira na hiruršku tehniku, potpuno oslobađanje od napada pacijenta sa preoperativno refraktornom epilepsijom se retko postiže [1, 4, 23, 267, 270, 272, 273, 276]. Ova činjenica nas dovodi do zaključka da su potrebne dodatne intervencije za lečenje epilepsije kod ove grupe pacijenata.

Profilaktička preoperativna upotreba antikonvulzivnih medikamenata se generalno ne preporučuje kod novodijagnostikovanih intrakranijalnih tumora [308]. U praksi odluka da li će ovakav pacijent dobiti profilaksu zavisi od samog hirurga. Činjenica da je značajan broj pacijenata sklon napadima u neposrednom postoperativnom toku mnoge hirurge navodi da kod pacijenata postignu adekvatnu dozu leka u krvi već pre same operacije. Perioperativna upotreba antikonvulzivne

terapije je široko rasprostranjena, ne samo u našoj zemlji, već i u drugim delovima sveta [309]. U praksi većina pacijenata u prvoj sedmici posle operacije dobija antikonvulzivne lekove [1, 23, 307]. Ukoliko se koriste profilaktički, njihovo ukidanje je preporučeno posle jedne do dve sedmice postoperativno [1, 270, 310].

Mnoge dosadašnje studije nisu utvrdile da profilaktička preoperativna i perioperativna administracija antikonvulzivne terapije kod pacijenata koji preoperativno nisu imali napade značajno utiče na smanjenje javljanja ranih postoperativnih napada [4, 23, 267, 268, 270, 306, 311]. Neke od ovih studija su zaključile da je stopa postoperativnih napada suviše niska da bi opravdala profilaktičku upotrebu antikonvulzivne terapije, uzimajući u obzir cenu lekova i neželjene efekte. Druge pak preporučuju upotrebu kod pacijenata sa faktorima rizika za same napade. Većina pacijenata iz našeg istraživanja (73,7%) koji nisu imali preoperativne napade je dobijala perioperativnu antikonvulzivnu profilaksu. Propisivanje terapije je zavisilo od preferencija hirurga i u većini slučajeva nije bilo zasnovano na dokazima, već na ustaljenoj praksi u instituciji. Sama perioperativna administracija nije značajno uticala na incidencu rane niti kasne postoperativne epilepsije. Kako je utvrđeno u telefonskim intervjuima, mnogi od ovih pacijenata i dalje dobijaju antikonvulzivnu terapiju, neki od njih zbog pozitivnog elektroencefalografskog (EEG) nalaza, a neki bez jasnog objašnjenja.

Kod pacijenata sa preoperativnim napadima ovakvi lekovi se gotovo uvek perioperativno koriste. U našoj seriji su gotovo svi pacijenti sa preoperativnom epilepsijom bili tretirani antikonvulzivnom terapijom, bar tokom hospitalizacije. Ova praksa jeste opravdana, uzimajući u obzir značaj prisustva preoperativne epilepsije u predikciji ranih postoperativnih napada [312]. I naše istraživanje, na osnovu rezultata, podržava ovakvu praksu. Uočili smo da su mnogi pacijenti koje smo analizirali bili subdozirani u odnosu na upotrebljeni lek.

Obzirom da epileptički napadi jesu jedan od najčešće prisutnih simptoma kod supratentorijalnih meningeoma, gotovo svi pacijenti koji su imali preoperativne napade dobijaju terapiju koja je inicijalno monoterapija. Kada je u pitanju izbor antikonvulzivne terapije kod pacijenata sa tumorima mozga, ističemo da do sada ne postoji randomizovana studija koja bi favorizovala primenu jednog leka u odnosu na drugi. Levetiracetam i valproična kiselina su se najviše koristili u periodu koji obuhvata naša studija, jer su to lekovi koji su najviše proučavani u tumorskoj epilepsiji [313-317]. Levetiracetam je veoma efikasan u kontroli fokalne tumorske epilepsije kod odraslih, sa relativno malim efektom na kogniciju i potencijalnim pozitivnim dejstvom na verbalnu memoriju [318, 319]. U direktnoj komparaciji, efikasnost levetiracetama je bila 78% nasuprot 70% pri upotrebi valproične kiseline kod pacijenata sa tumorima mozga [316]. Osim efikasnosti, druge prednosti levetiracetama uključuju nisku toksičnost, relativno malo interakcija sa drugim lekovima, a nivo leka u serumu nije

neophodno pratiti [320-323]. U našoj prvoj studiji je češće korišćen valproat, jer je bio stariji lek, sa dokazanom efikasnošću i nije zahtevao postepenu titraciju, dok je levetiracetam u našoj zemlji popularnost sticao u nekoliko poslednjih godina obuhvaćenih ispitivanjem.

Ankete pokazuju da je lek koji se poslednjih godina najviše primenjuje u Evropi levetiracetam, zbog odnosa efikasnosti i neželjenih efekata [324]. Antikonvulzivni lekovi starije generacije, kao što su karbamazepin ili fenobarbiton, se sve manje koriste, zbog karakteristika kao što su visok stepen interakcija sa drugim lekovima i indukcija P-450 citohroma jetre. Poslednjih godina u sve češću upotrebu ulazi i lakozamid [325].

Iako se generalno dobro podnose, i levetiracetam i velproična kiselina imaju određene neželjene efekte. Levetiracetam se izlučuje putem bubrega i njegova upotreba može dovesti do pospanosti, mučnine, povraćanja, glavobolje, nesanice, depresije ili čak agresije [321-323, 326, 327]. Valproična kiselina jako retko dovodi do psihijatrijskih ili kognitivnih efekata, ali utiče na smanjenu agregaciju trombocita i dovodi do trombocitopenije [328]. Ovi hematološki efekti na sreću ne utiču značajno na intraoperativno i postoperativno krvarenje [329-331]. Neželjeni efekti ovih lekova su čak i učestaliji u grupi pacijenata sa tumorima mozga nego u opštoj populaciji pacijenata sa epilepsijom [310].

Dužina administracije antiepileptika postoperativno je takođe kontroverzna tema za koju još uvek ne postoje jasne smernice. Kod pacijenata koji nisu imali napade pre operacije se ne preporučuje dugotrajna postoperativna primena antikonvulzivne terapije [4, 23, 267, 268, 306]. Islim i saradnici [332] ipak ističu, sa druge strane, da upotreba antikonvulzivne terapije može smanjiti incidencu napada u prvoj postoperativnoj godini za 40% kod pacijenata bez preoperativne epilepsije, a kod kojih je postojalo srednjelinijsko pomeranje na preoperativnom imidžingu ili je tumor bio lokalizovan van baze lobanje. Chaicana i saradnici preporučuju da se kod pacijenata sa epilepsijom lekovi ne ukidaju posle prve postoperativne sedmice, već da se postepeno ukidanje započne posle jednog do dva meseca, ukoliko nije zabeležen ni jedan napad u tom vremenskom periodu [1]. Oni su pokazali da 40% pacijenata sa epilepsijom kontrolisanom lekovima i samo 22% pacijenata sa refraktornim napadima pre hirurgije može biti potpuno oslobođeno lekova do 27-og postoperativnog meseca. To ukazuje da su antikonvulzivni lekovi za neke pacijente privremena mera do hirurške resekcije, a za druge doživotna terapija, bez obzira na hirurško lečenje. Svi pacijenti iz našeg istraživanja koji su imali napad posle operacije su i dobili antikonvulzivnu terapiju, 85,5% njih je i dalje imalo antiepileptik prilikom poslednje kontrole, odnosno telefonskog intervjua. Ovaj nalaz verovatno objašnjava nedostatak jasnih preporuka za ukidanje antiepileptika u takvim slučajevima. Analizirajući literaturu koja se bavi pacijentima sa epilepsijom i meningeomima, Peart i saradnici su tek nedavno izneli preporuku za administraciju antikonvulzivne terapije kod pacijenata sa dokazanim

napadima u vremenskom periodu od jedne godine od poslednjeg napada, odnosno od operacije, ako u međuvremenu nije bilo napada [312].

Uprkos tome što rezultati pokazuju relativno značajan uticaj resekcije meningeoma na samu epilepsiju, još uvek ne postoji siguran način da se utvrdi da li će pacijent biti oslobođen napada i bez upotrebe leka [333]. Predloženi sistemi skorovanja faktora rizika ili rutinska upotreba EEG-a [267], koji bi vodili neurohirurge ili neurologe ka adekvatnoj odluci, nisu široko prihvaćeni. Prisustvo preoperativnih, a posebno postoperativnih napada, moždanog edema, postoperativnih komplikacija i epileptiformne aktivnosti na postoperativnom EEG-u su najčešće udruženi sa višegodišnjom upotrebom antikonvulzivne terapije, ali za sada nemamo dokaze prve klase koji bi podržali ovakvu praksu.

Pozitivan EEG nalaz je kao potencijalni faktor rizika uključen u malom broju studija. I dok Rothoerl i saradnici [298] ističu korelaciju preoperativnog EEG nalaza i postojanja epilepsije, ni nalaz na preoperativnom ni na postoperativnom EEG u ovoj studiji nije mogao da predvidi javljanje postoperativnih napada. Veliki nedostatak ove studije je što su samo tri pacijenta (2,94%) preoperativno i samo jedan pacijent postoperativno (0,98%) imali jasne epileptiformne aktivnosti na EEG nalazu. Jedino studija Wirsching i saradnika ističe pozitivan EEG nalaz kao značajan za nastanak i preoperativne i postoperativne epilepsije na osnovu relativno velikog broja pacijenata sa epileptiformnom EEG aktivnošću [267]. Međutim i u ovoj studiji, manje od polovine pacijenata ima postoperativni EEG nalaz, a samo sedmina i preoperativni i postoperativni EEG. Nema, dakle, dovoljno dokaza da je nalaz skalp elektroencefalografije relevantan dokaz za prisustvo, odnosno odsustvo epilepsije u dugogodišnjem praćenju operisanih pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima. U našem istraživanju 84,7% pacijenata nije imalo urađenu elektroencefalografiju, a većina postojećih nalaza su bili negativni. Prospektivna studija sa sistematskom primenom elektroencefalografije bi mogla dati više odgovora na ovo pitanje.

Chaichana i saradnici[1] su u svojoj retrospektivnoj studiji došli do zaključka da su faktori koji utiču na preoperativnu farmakorezistenciju prisustvo peritumorskog edema i Karnofski skor niži od 80, dok su parasagitalna i sfenoidna lokalizacija bili ključni za postoperativnu farmakorezistenciju. U ovom istraživanju jedna trećina pacijenata je imala farmakorezistentnu epilepsiju. Zaključak je da hirurgija ima značajno manji uticaj na kontrolu epilepsije kod ovih pacijenata, što se može objasniti nižim pragom za pojavu samog napada[1, 275]. Ostale studije, kao ni naša, nisu jasno definisale faktore od rizika za farmakorezistentnost. Zbog prirode bolesti i prakse da se pacijenti sa simptomatskim meningeomima relativno rano operišu preoperativnu farmakorezistentnost nije moguće formalno utvrditi. Definisane faktora od značaja za postoperativnu farmakorezistentnost je

otežano zbog relativno malog broja pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom, bez obzira na veličinu serije, sa jedne strane i zbog značajne kolinearnosti faktora, sa druge. I pored toga što je i naša serija pokazala da mnogi faktori mogu uticati na postoperativnu farmakorezistenciju, izostanak rezultata multivarijantne analize nas je ostavio bez konkretnog zaključka. Pretpostavka da bi ranija operacija dovela do niže stope farmakorezistencije nije potvrđena u studijama, iz razloga što se novootkriveni meningeomi koji uzrokuju epilepsiju operišu bez praćenja [1].

KCNK2 i KCNK4 (takođe poznati kao TREK-1 TRAAK) su glavni K⁺ kanali za brzo provođenje akcionog potencijala na aferentnim neuronima [334]. KCNK2 i KCNK4 su u nervnom tkivu uglavnom locirani u Ranvijerovim čvorićima mijelinizovanih aksona [335]. U odsustvu mehaničkog pritiska i povišene tenzije membrane, KCNK2 i KCNK4 imaju malu verovatnoću da budu otvoreni. Sa povećanjem tenzije membrane, ovi kanali se aktiviraju [336]. Prethodne studije su ukazale na odnos između nastanka napada i smanjene aktivnosti KCNK2, odnosno hiperaktivnosti KCNK4 [337, 338]. Osim ovih mehanoreceptivnih kanala, nivo K⁺ voltažnog kanala subfamilije KQT člana 2 (takođe poznatog kao Kv7.2; kodiranog od strane gena *KCNQ2*) je utvrđen u kortikalnom tkivu, dok njegova ekspresija nije utvrđena u tumorima. I u našoj seriji je detekcija antitela za KCNQ2 u tkivu meningeoma bila negativna. KCNQ2 smo zbog toga koristili kao unutrašnju referencu, da bi smo utvrdili da li prisustvo meningeoma ima uticaja na mehanoreceptivne K⁺ kanale ili utiče na transport K⁺ i homeostazu generalno. Nivo ekspresije ovog kanala je veoma bitan za neuronsku ekscitabilnost u nekim naslednim epilepsijama [339].

U našoj seriji pacijenata nivo proteina KCNK2 u kortikalnom peritumorskom tkivu je bio značajno niži kod pacijenata sa preoperativnom epilepsijom, dok se nivo KCNK2 u tumorskom tkivu, KCNK4 u peritumorskom korteksu i tumorskom tkivu, kao KCNQ2 u peritumorskom korteksu nije značajno razlikovao između pacijenata sa i bez epilepsije. Mehanički pritisak indukovani meningeomom ili peritumorskim edemom može potencijalno dovesti do otvaranja KCNK2 i KCNK4 kanala i posledično povećati nekontrolisanu neuronsku aktivnost i frekvencu dostizanja akcionog potencijala. U osnovi i KCNK2 i KCNK4 reaguju na tenziju ćelijske membrane aktivacijom, odnosno otvaranjem, ali postoje određene bitne razlike. KCNK4 pokazuje niži prag za aktivaciju pritiskom [340], dok KCNK2 ostaje zatvoren relativno dugo, čak i pri povišenom pritisku, ukoliko nije prisutan još neki aktivirajući stimulus [341]. Nishodna regulacija KCNK2 može predstavljati kompenzatorni odgovor na produženu izloženost mehaničkom pritisku od strane tumora i/ili peritumorskog edema. Sam KCNK2 (TREK-1) je već označen kao bitan za neuroprotekciju, a njegov nedostatak je doveden u vezu sa povećanom verovatnoćom nastanka epilepsije i ishemije nervnog tkiva [262]. Osim toga farmakološka blokada KCNK2 može dovesti do nastanka epileptičkih napada i spada u neželjene

efekte određenih anestetika [342]. Sa druge strane, pokazano je da povećana ekspresija KCNK2, ostvarena genskom terapijom, „stišava“ hiperekscitabilne neurone u mozgu pacova sa epilepsijom i značajno smanjuje dužinu epileptičkog statusa, što se objašnjava uticajem na inhibiciju frekvence neuronske aktivnosti hiperpolarizacijom membranskog potencijala mirovanja [337]. U skladu sa prethodnim epidemiološkim rezultatima [4, 343] ispitivali smo i povezanost potencijalno bitnih faktora za nastanak epilepsije kod pacijenata sa meningeomima i nivoa KCNK2 u peritumorskom korteksu. Nismo utvrdili značajnu razliku u relativnoj vrednosti KCNK2 u odnosu na prisustvo peritumorskog edema, pola, prisustva glavobolja i lokalizacije tumora, ali je uočena niža vrednost ovog proteina kod meningeoma WHO gradusa 1 u odnosu na WHO gradus 2. Ovaj nalaz se može pripisati sporijem rastu meningeoma nižeg gradusa koji ostavlja više vremena za promene u tumorskom tkivu, uključujući i nishodnu regulaciju ovog proteina.

Drugi potencijalno značajan nalaz iz naše studije je da je nivo KCNK4 bio značajno viši u peritumorskom korteksu pacijenata koji nisu imali napade postoperativno u odnosu na one koje su iskusili makar jedan napad posle operacije. Nivo ostalih proteina u obe vrste tkiva nije bio značajan za ovu vrstu ishoda. Ovaj podatak ukazuje da bi nivo KCNK4 mogao biti prediktor postoperativne epilepsije, odnosno one epilepsije koja se ne da kontrolisati samom operacijom, ali su za pouzdaniji zaključak potrebne i veće studije.

Treći nalaz koji se izdvaja iz rezultata studije koja se odnosi na mehanosenzitivne kalijumove kanale je da tretman levetiracetamom dovodi do nishodne regulacije KCNK4 i u peritumorskom korteksu i u tkivu samog tumora. Već je pokazano da levetiracetam može uticati na nishodnu regulaciju voltažno-zavisnih kalijumovih struja [344]. Nalaz naše studije donosi pretpostavku da jedan od mehanizama antikonvulzivnog dejstva ovog leka može uključivati i regulaciju KCNK4 mehanoreceptivnog kanala. Hiperaktivacija KCNK4 je nedavno povezana sa nastankom epilepsije u sklopu novootkrivenog retkog genetskog oboljenja [338]. Takođe je već pokazano u studiji na pacovima da levetiracetam dovodi do nishodne regulacije ekspresije TASK-1, pH-senzitivnog K⁺ kanala, a niži nivo ovog proteina dovodi do smanjenja težine i frekvence napada kod hronične epilepsije u navedenom animalnom modelu [345]. Pored antikonvulzivnog dejstva, levetiracetam ima profilaktičko dejstvo kod migrene [346, 347]. Mehanoreceptivni K⁺ kanali jesu uključeni u patofiziološkom nastanku migrene [347], stoga se može očekivati da supresivni efekat levetiracetama na KCNK4 kanale ima antimigrenozni uticaj [346].

Konačno, važno je naglasiti da u našoj studiji nismo uočili značajnu promenu nivoa KCNQ2 proteina ni za jedan od analiziranih parametara. Ova činjenica ukazuje na to da meningeomi najverovatnije ne utiču na homeostazu kalijuma u peritumorskom korteksu.

6. ZAKLJUČCI

U skladu sa definisanim ciljevima ove doktorske disertacije, a na osnovu sprovedenih istraživanja, predstavljenih rezultata i iznete diskusije, izvedeni su sledeći zaključci:

- ❖ Prevalenca preoperativne epilepsije kod pacijenata koji su podvrgnuti primarnoj resekciji supratentorijalnog meningeoma u našem istraživanju je 26.7%. Ukoliko je epileptički napad bio prvi simptom bolesti, češće se radilo o sekundarno generalizovanom toničko – kloničkim napadima nego fokalnim.
- ❖ Prisustvo peritumorskog edema i preoperativno odsustvo glavobolje su dva najvažnija klinička faktora povezana sa prisustvom preoperativne epilepsije kod pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima. Osim toga, naša studija je identifikovala mlađi uzrast pacijenta kao pozitivan prediktor preoperativne epilepsije.
- ❖ Pacijenti sa epilepsijom dijagnostikovanom preoperativno imaju najveći rizik za pojavu i ranih i kasnih postoperativnih epileptičkih napada. Osim preoperativne epilepsije, naše istraživanje je identifikovalo mlađi uzrast kao nezavisni faktor rizika za pojavu ranih postoperativnih napada.
- ❖ Postoperativno neurološko pogoršanje i pojava recidiva tumora su bili najznačajniji faktori predikcije kasne postoperativne epilepsije.
- ❖ 62,9% pacijenata sa preoperativnom epilepsijom nije imalo napade posle operacije.
- ❖ 11,9% pacijenata bez preoperativne epilepsije je imalo makar jedan postoperativni napad.
- ❖ Nivo kalijumovog KCNK2 mehanoreceptora u peritumorskom korteksu je bio niži kod pacijenata sa preoperativnim napadima.
- ❖ Nivo kalijumovog KCNK4 mehanoreceptora u peritumorskom korteksu je bio viši kod pacijenata koji su postoperativno oslobođeni napada.
- ❖ Nivo kalijumovog KCNK4 mehanoreceptora i u peritumorskom korteksu i u tumorskom tkivu je bio niži kod pacijenata koji su koristili levetiracetam kao antikonvulzivni lek.

7. LITERATURA

1. Chaichana, K.L., et al., *Seizure control for patients undergoing meningioma surgery*. World Neurosurg, 2013. 79(3-4): p. 515-24.
2. Baumgarten, P., et al., *Focused review on seizures caused by meningiomas*. Epilepsy Behav, 2018. 88: p. 146-151.
3. Chen, D.Y., et al., *Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management*. J Neurooncol, 2018. 139(1): p. 13-21.
4. Englot, D.J., et al., *Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis*. J Neurosurg, 2016. 124(6): p. 1552-61.
5. Bauer, R., et al., *Treatment of epileptic seizures in brain tumors: a critical review*. Neurosurg Rev, 2014. 37(3): p. 381-8; discussion 388.
6. Tanti, M.J., et al., *The impact of epilepsy on the quality of life of patients with meningioma: A systematic review*. Br J Neurosurg, 2016. 30(1): p. 23-8.
7. Waagemans, M.L., et al., *Long-term impact of cognitive deficits and epilepsy on quality of life in patients with low-grade meningiomas*. Neurosurgery, 2011. 69(1): p. 72-8; discussion 78-9.
8. Cramer, J.A., et al., *Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues*. Expert Rev Neurother, 2010. 10(6): p. 885-91.
9. Czarnetzki, A., E. Schwaderer, and C.M. Pusch, *Fossil record of meningioma*. Lancet, 2003. 362(9381): p. 408.
10. Barthelemy, E.J., et al., *The historical origin of the term "meningioma" and the rise of nationalistic neurosurgery*. J Neurosurg, 2016. 125(5): p. 1283-1290.
11. al-Rodhan, N.R. and E.R. Laws, Jr., *Meningioma: a historical study of the tumor and its surgical management*. Neurosurgery, 1990. 26(5): p. 832-46; discussion 846-7.
12. WW., K., *Three successful cases of brain surgery including (1) the removal of a large intracranial fibroma, (2) excision of damaged brain tissue and (3) exsection of the cerebral center for the left hand. With remarks on the general technique of such operations*. Trans Am Surg Assoc, 1888. 6: p. 293-347.
13. Al-Mefty, e., ed. *Al-Mefty's Meningiomas 2nd Edition*. 2011, New York: Raven Press.
14. Cushing, H., *Meningiomas. Their Classification, Regional Behaviour, Life History, and Surgical End Results*. Bull Med Libr Assoc, 1938(Dec;27(2)): p. 185.
15. G., H., *Some of Harvey's Cushing's contributions to neurological surgery*. J Neurosurg, 1981. 54(4): p. 436-447.
16. Cushing H, *The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin*. . Brain, 1922. 45: p. 282.
17. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019*. Neuro Oncol, 2022. 24(Suppl 5): p. v1-v95.
18. Liang, R.F., et al., *The potential risk factors for atypical and anaplastic meningiomas: clinical series of 1,239 cases*. Int J Clin Exp Med, 2014. 7(12): p. 5696-700.
19. Magill, S.T., et al., *Relationship between tumor location, size, and WHO grade in meningioma*. Neurosurg Focus, 2018. 44(4): p. E4.
20. Meling, T.R., et al., *Meningiomas: skull base versus non-skull base*. Neurosurg Rev, 2019. 42(1): p. 163-173.
21. Hosainey, S.A.M., et al., *Are there predilection sites for intracranial meningioma? A population-based atlas*. Neurosurg Rev, 2022. 45(2): p. 1543-1552.

22. Sun, C., et al., *The Preferred Locations of Meningioma According to Different Biological Characteristics Based on Voxel-Wise Analysis*. *Front Oncol*, 2020. 10: p. 1412.
23. Li, X., et al., *Risk factors and control of seizures in 778 Chinese patients undergoing initial resection of supratentorial meningiomas*. *Neurosurg Rev*, 2020. 43(2): p. 597-608.
24. Adekanmbi, A., et al., *Clinical Management of Supratentorial Non-Skull Base Meningiomas*. *Cancers (Basel)*, 2022. 14(23).
25. Bos, D., et al., *Prevalence, Clinical Management, and Natural Course of Incidental Findings on Brain MR Images: The Population-based Rotterdam Scan Study*. *Radiology*, 2016. 281(2): p. 507-515.
26. Nakasu, S., et al., *Incidental meningiomas in autopsy study*. *Surg Neurol*, 1987. 27(4): p. 319-22.
27. Asthagiri, A.R., et al., *Neurofibromatosis type 2*. *Lancet*, 2009. 373(9679): p. 1974-86.
28. Petrilli, A.M. and C. Fernandez-Valle, *Role of Merlin/NF2 inactivation in tumor biology*. *Oncogene*, 2016. 35(5): p. 537-48.
29. Evans, D.G., et al., *Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement*. *Br J Neurosurg*, 2005. 19(1): p. 5-12.
30. Smith, M.J., et al., *Revisiting neurofibromatosis type 2 diagnostic criteria to exclude LZTR1-related schwannomatosis*. *Neurology*, 2017. 88(1): p. 87-92.
31. Otsuka, G., et al., *Age at symptom onset and long-term survival in patients with neurofibromatosis Type 2*. *J Neurosurg*, 2003. 99(3): p. 480-3.
32. Patronas, N.J., et al., *Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype*. *Radiology*, 2001. 218(2): p. 434-42.
33. Mautner, V.F., et al., *The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2*. *Neurosurgery*, 1996. 38(5): p. 880-5; discussion 885-6.
34. Parry, D.M., et al., *Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity*. *Am J Med Genet*, 1994. 52(4): p. 450-61.
35. Evans, D.G., et al., *A clinical study of type 2 neurofibromatosis*. *Q J Med*, 1992. 84(304): p. 603-18.
36. Goutagny, S., et al., *Long-term follow-up of 287 meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients: clinical, radiological, and molecular features*. *Neuro Oncol*, 2012. 14(8): p. 1090-6.
37. Antinheimo, J., et al., *Proliferation potential and histological features in neurofibromatosis 2-associated and sporadic meningiomas*. *J Neurosurg*, 1997. 87(4): p. 610-4.
38. Baser, M.E., et al., *Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2*. *Am J Hum Genet*, 2002. 71(4): p. 715-23.
39. Shankar, G.M., et al., *Germline and somatic BAP1 mutations in high-grade rhabdoid meningiomas*. *Neuro Oncol*, 2017. 19(4): p. 535-545.
40. Christiaans, I., et al., *Germline SMARCB1 mutation and somatic NF2 mutations in familial multiple meningiomas*. *J Med Genet*, 2011. 48(2): p. 93-7.
41. Smith, M.J., et al., *Loss-of-function mutations in SMARCE1 cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas*. *Nat Genet*, 2013. 45(3): p. 295-8.
42. Aavikko, M., et al., *Loss of SUFU function in familial multiple meningioma*. *Am J Hum Genet*, 2012. 91(3): p. 520-6.
43. Keppler-Noreuil, K.M., et al., *Somatic AKT1 mutations cause meningiomas colocalizing with a characteristic pattern of cranial hyperostosis*. *Am J Med Genet A*, 2016. 170(10): p. 2605-10.
44. Riant, F., et al., *CCM3 Mutations Are Associated with Early-Onset Cerebral Hemorrhage and Multiple Meningiomas*. *Mol Syndromol*, 2013. 4(4): p. 165-72.

45. Preston, D.L., et al., *Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure*. J Natl Cancer Inst, 2002. 94(20): p. 1555-63.
46. Ron, E., et al., *Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood*. N Engl J Med, 1988. 319(16): p. 1033-9.
47. Neglia, J.P., et al., *New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(21): p. 1528-37.
48. Karlsson, P., et al., *Intracranial tumors after exposure to ionizing radiation during infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 28,008 infants with skin hemangioma*. Radiat Res, 1998. 150(3): p. 357-64.
49. Rogers, L., et al., *Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review*. J Neurosurg, 2015. 122(1): p. 4-23.
50. Al-Mefty, O., et al., *Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics*. J Neurosurg, 2004. 100(6): p. 1002-13.
51. Gurcay, A.G., et al., *Diagnosis, Treatment, and Management Strategy of Meningioma during Pregnancy*. Asian J Neurosurg, 2018. 13(1): p. 86-89.
52. Kuroi, Y., et al., *Progesterone Receptor Is Responsible for Benign Biology of Skull Base Meningioma*. World Neurosurg, 2018. 118: p. e918-e924.
53. Degeneffe, A., et al., *The Association Between Meningioma and Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open, 2023. 6(6): p. e2318620.
54. Custer, B.S., T.D. Koepsell, and B.A. Mueller, *The association between breast carcinoma and meningioma in women*. Cancer, 2002. 94(6): p. 1626-35.
55. Hortobagyi, T., et al., *Pathophysiology of Meningioma Growth in Pregnancy*. Open Med (Wars), 2017. 12: p. 195-200.
56. Carbone, L., et al., *Meningioma during pregnancy: what can influence the management? A case series and review of the literature*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022. 35(25): p. 8767-8777.
57. Lusic, E.A., et al., *Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases*. Neurosurgery, 2012. 71(5): p. 951-61.
58. Pettersson-Segerlind, J., et al., *The risk of developing a meningioma during and after pregnancy*. Sci Rep, 2021. 11(1): p. 9153.
59. Laviv, Y., V. Ohla, and E.M. Kasper, *Unique features of pregnancy-related meningiomas: lessons learned from 148 reported cases and theoretical implications of a prolactin modulated pathogenesis*. Neurosurg Rev, 2018. 41(1): p. 95-108.
60. Du, Z. and S. Santagata, *Uncovering the links between systemic hormones and oncogenic signaling in the pathogenesis of meningioma*. Ann Oncol, 2018. 29(3): p. 537-540.
61. Deli, T., M. Orosz, and A. Jakab, *Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature*. Pathol Oncol Res, 2020. 26(1): p. 63-78.
62. Korhonen, K., et al., *Exogenous sex hormone use and risk of meningioma: a population-based case-control study in Finland*. Cancer Causes Control, 2010. 21(12): p. 2149-56.
63. Lee, E., et al., *Association of meningioma with reproductive factors*. Int J Cancer, 2006. 119(5): p. 1152-7.
64. Claus, E.B., et al., *Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females*. J Neurosurg, 2013. 118(3): p. 649-56.
65. Michaud, D.S., et al., *Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. 19(10): p. 2562-9.
66. Anic, G.M., et al., *Reproductive factors and risk of primary brain tumors in women*. J Neurooncol, 2014. 118(2): p. 297-304.

67. Benson, V.S., et al., *Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis*. *Int J Cancer*, 2015. 136(10): p. 2369-77.
68. Wigertz, A., et al., *Reproductive factors and risk of meningioma and glioma*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. 17(10): p. 2663-70.
69. Dresser, L., et al., *Estrogen hormone replacement therapy in incidental intracranial meningioma: a growth-rate analysis*. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 17960.
70. Devalckeneer, A., et al., *Preliminary report of patients with meningiomas exposed to Cyproterone Acetate, Nomegestrol Acetate and Chlormadinone Acetate - Monocentric ongoing study on progestin related meningiomas*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021. 210: p. 106959.
71. Maiuri, F., et al., *Meningiomas in Premenopausal Women: Role of the Hormone Related Conditions*. *Front Oncol*, 2020. 10: p. 556701.
72. Yang, X., et al., *Relationship Between Oral Contraceptives and the Risk of Gliomas and Meningiomas: A Dose-Response Meta-Analysis and Systematic Review*. *World Neurosurg*, 2021. 147: p. e148-e162.
73. Custer, B., et al., *Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study*. *BMC Cancer*, 2006. 6: p. 152.
74. Peyre, M., et al., *Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape*. *Ann Oncol*, 2018. 29(3): p. 681-686.
75. World Health, O., C. International Agency for Research on, and W.H.O.C.o.T.E. Board, *Central nervous system tumours*. 5th edition. ed. WHO classification of tumours. 5th edition 2021, Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. xiii, 568 pages.
76. Barnett, G.H., S.M. Chou, and J.W. Bay, *Posttraumatic intracranial meningioma: a case report and review of the literature*. *Neurosurgery*, 1986. 18(1): p. 75-8.
77. Kotzen, R.M., et al., *Post-traumatic meningioma: case report and historical perspective*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999. 66(6): p. 796, 798.
78. Shaw, R., et al., *Primary meningioma of the scalp as a late complication of skull fracture: case report and literature review*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2004. 33(5): p. 509-11.
79. Artico, M., et al., *Development of intracranial meningiomas at the site of cranial fractures. Remarks on 15 cases*. *Acta Neurochir (Wien)*, 1995. 136(3-4): p. 132-4.
80. Cervoni, L., et al., *Intracranial meningioma at the site of a previous cranial fracture: case report and review of the literature*. *Ital J Neurol Sci*, 1996. 17(1): p. 79-81.
81. Kuan, A.S., et al., *Risk of meningioma in patients with head injury: a nationwide population-based study*. *J Chin Med Assoc*, 2014. 77(9): p. 457-62.
82. Phillips, L.E., et al., *History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study*. *Neurology*, 2002. 58(12): p. 1849-52.
83. Inskip, P.D., et al., *Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark)*. *Cancer Causes Control*, 1998. 9(1): p. 109-16.
84. Ganetzky, B. and R.S. Hawley, *The Centenary of GENETICS: Bridges to the Future*. *Genetics*, 2016. 202(1): p. 15-23.
85. Youngblood, M.W., et al., *Correlations between genomic subgroup and clinical features in a cohort of more than 3000 meningiomas*. *J Neurosurg*, 2019: p. 1-10.
86. Clark, V.E., et al., *Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO*. *Science*, 2013. 339(6123): p. 1077-80.
87. Birzu, C., M. Peyre, and F. Sahm, *Molecular alterations in meningioma: prognostic and therapeutic perspectives*. *Curr Opin Oncol*, 2020. 32(6): p. 613-622.
88. Bi, W.L., et al., *Genomic landscape of intracranial meningiomas*. *J Neurosurg*, 2016. 125(3): p. 525-35.

89. Pawloski, J.A., et al., *Genomic Biomarkers of Meningioma: A Focused Review*. Int J Mol Sci, 2021. 22(19).
90. Lamszus, K., et al., *Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas*. Cancer Genet Cytogenet, 1999. 110(2): p. 103-10.
91. Al-Mefty, O., et al., *Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings*. J Neurosurg, 2004. 101(2): p. 210-8.
92. Brastianos, P.K., et al., *Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations*. Nat Genet, 2013. 45(3): p. 285-9.
93. Clark, V.E., et al., *Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas*. Nat Genet, 2016. 48(10): p. 1253-9.
94. Reuss, D.E., et al., *Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations*. Acta Neuropathol, 2013. 125(3): p. 351-8.
95. Harmanci, A.S., et al., *Integrated genomic analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas*. Nat Commun, 2017. 8: p. 14433.
96. Sahm, F., et al., *AKT1E17K mutations cluster with meningotheial and transitional meningiomas and can be detected by SFRP1 immunohistochemistry*. Acta Neuropathol, 2013. 126(5): p. 757-62.
97. Strickland, M.R., et al., *Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas*. J Neurosurg, 2017. 127(2): p. 438-444.
98. Goutagny, S., et al., *Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of meningioma malignant progression dependent on the underlying NF2 status*. Clin Cancer Res, 2010. 16(16): p. 4155-64.
99. Sievers, P., et al., *Clear cell meningiomas are defined by a highly distinct DNA methylation profile and mutations in SMARCE1*. Acta Neuropathol, 2021. 141(2): p. 281-290.
100. Shankar, G.M. and S. Santagata, *BAP1 mutations in high-grade meningioma: implications for patient care*. Neuro Oncol, 2017. 19(11): p. 1447-1456.
101. Suppiah, S., et al., *Molecular and translational advances in meningiomas*. Neuro Oncol, 2019. 21(Suppl 1): p. i4-i17.
102. Karakas, B., K.E. Bachman, and B.H. Park, *Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers*. Br J Cancer, 2006. 94(4): p. 455-9.
103. Collord, G., et al., *An integrated genomic analysis of anaplastic meningioma identifies prognostic molecular signatures*. Sci Rep, 2018. 8(1): p. 13537.
104. Goldbrunner, R., et al., *EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas*. Lancet Oncol, 2016. 17(9): p. e383-91.
105. Harter, P.N., Y. Braun, and K.H. Plate, *Classification of meningiomas-advances and controversies*. Chin Clin Oncol, 2017. 6(Suppl 1): p. S2.
106. Patel, A.J., et al., *Molecular profiling predicts meningioma recurrence and reveals loss of DREAM complex repression in aggressive tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019. 116(43): p. 21715-21726.
107. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016*. Neuro Oncol, 2019. 21(Suppl 5): p. v1-v100.
108. Backer-Grondahl, T., B.H. Moen, and S.H. Torp, *The histopathological spectrum of human meningiomas*. Int J Clin Exp Pathol, 2012. 5(3): p. 231-42.
109. Marastoni, E. and V. Barresi, *Meningioma Grading beyond Histopathology: Relevance of Epigenetic and Genetic Features to Predict Clinical Outcome*. Cancers (Basel), 2023. 15(11).
110. Tollefsen, S.E., et al., *Somatostatin Receptors in Human Meningiomas-Clinicopathological Aspects*. Cancers (Basel), 2021. 13(22).

111. Backer-Grondahl, T., et al., *Immunohistochemical characterization of brain-invasive meningiomas*. Int J Clin Exp Pathol, 2014. 7(10): p. 7206-19.
112. Huang, R.Y., et al., *Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas*. Neuro Oncol, 2019. 21(Suppl 1): p. i44-i61.
113. Chen, T.C., *Primary Intraosseous Meningioma*. Neurosurg Clin N Am, 2016. 27(2): p. 189-93.
114. Fahlstrom, A., S. Dwivedi, and K. Drummond, *Multiple meningiomas: Epidemiology, management, and outcomes*. Neurooncol Adv, 2023. 5(Suppl 1): p. i35-i48.
115. Osborn, A.G., G.L. Hedlund, and K.L. Salzman, *Osborn's brain : imaging, pathology, and anatomy*. Second edition. ed. Expert consult. 2018, Philadelphia, PA: Elsevier. xiii, 1372 pages : illustrations, portrait.
116. Bikmaz, K., R. Mrak, and O. Al-Mefty, *Management of bone-invasive, hyperostotic sphenoid wing meningiomas*. J Neurosurg, 2007. 107(5): p. 905-12.
117. Watts, J., et al., *Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review*. Insights Imaging, 2014. 5(1): p. 113-22.
118. O'Leary, S., et al., *Atypical imaging appearances of intracranial meningiomas*. Clin Radiol, 2007. 62(1): p. 10-7.
119. Wen, M., et al., *Immunohistochemical profile of the dural tail in intracranial meningiomas*. Acta Neurochir (Wien), 2014. 156(12): p. 2263-73.
120. Sohu, D.M., S. Sohail, and R. Shaikh, *Diagnostic accuracy of diffusion weighted MRI in differentiating benign and malignant meningiomas*. Pak J Med Sci, 2019. 35(3): p. 726-730.
121. Demir, M.K., et al., *Single voxel proton MR spectroscopy findings of typical and atypical intracranial meningiomas*. Eur J Radiol, 2006. 60(1): p. 48-55.
122. Friconet, G., et al., *MRI predictive score of pial vascularization of supratentorial intracranial meningioma*. Eur Radiol, 2019. 29(7): p. 3516-3522.
123. Ahmeti, H., et al., *Impact of peritumoral brain edema on pre- and postoperative clinical conditions and on long-term outcomes in patients with intracranial meningiomas*. Eur J Med Res, 2023. 28(1): p. 40.
124. Klutmann, S., et al., *Somatostatin receptor scintigraphy in postsurgical follow-up examinations of meningioma*. J Nucl Med, 1998. 39(11): p. 1913-7.
125. Cornelius, J.F., et al., *Positron emission tomography imaging of meningioma in clinical practice: review of literature and future directions*. Neurosurgery, 2012. 70(4): p. 1033-41; discussion 1042.
126. Jackson, R.J., et al., *Parafalcine and bilateral convexity neurosarcoidosis mimicking meningioma: case report and review of the literature*. Neurosurgery, 1998. 42(3): p. 635-8.
127. Prayson, R.A. and J.J. Rowe, *Dural-based Rosai-Dorfman disease: differential diagnostic considerations*. J Clin Neurosci, 2014. 21(11): p. 1872-3.
128. Starr, C.J. and S. Cha, *Meningioma mimics: five key imaging features to differentiate them from meningiomas*. Clin Radiol, 2017. 72(9): p. 722-728.
129. Opalak, C.F., et al., *Growth Analysis of Untreated Meningiomas under Observation*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2023. 84(2): p. 109-115.
130. Hashiba, T., et al., *Serial volumetric assessment of the natural history and growth pattern of incidentally discovered meningiomas*. J Neurosurg, 2009. 110(4): p. 675-84.
131. Oya, S., et al., *The natural history of intracranial meningiomas*. J Neurosurg, 2011. 114(5): p. 1250-6.
132. Rubin, G., et al., *Outcome of untreated meningiomas*. Isr Med Assoc J, 2011. 13(3): p. 157-60.
133. Yano, S., J. Kuratsu, and G. Kumamoto Brain Tumor Research, *Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience*. J Neurosurg, 2006. 105(4): p. 538-43.

134. Nakasu, S., et al., *Growth pattern changes of meningiomas: long-term analysis*. Neurosurgery, 2005. 56(5): p. 946-55; discussion 946-55.
135. Fountain, D.M., et al., *Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review*. Acta Neurochir (Wien), 2017. 159(3): p. 435-445.
136. Nakasu, S. and Y. Nakasu, *Natural History of Meningiomas: Review with Meta-analyses*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2020. 60(3): p. 109-120.
137. Yoneoka, Y., Y. Fujii, and R. Tanaka, *Growth of incidental meningiomas*. Acta Neurochir (Wien), 2000. 142(5): p. 507-11.
138. Hashimoto, N., et al., *Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies*. J Neurosurg, 2012. 116(3): p. 574-80.
139. Islim, A.I., et al., *External validation and recalibration of an incidental meningioma prognostic model - IMPACT: protocol for an international multicentre retrospective cohort study*. BMJ Open, 2022. 12(1): p. e052705.
140. Gillespie, C.S., et al., *Volumetric growth of residual meningioma - A systematic review*. J Clin Neurosci, 2021. 91: p. 110-117.
141. Islim, A.I., et al., *Clinical studies of incidental intracranial meningiomas-towards high-quality evidence-based practice*. Acta Neurochir (Wien), 2020. 162(3): p. 673-674.
142. Islim, A.I., et al., *Treatment Outcomes of Incidental Intracranial Meningiomas: Results from the IMPACT Cohort*. World Neurosurg, 2020. 138: p. e725-e735.
143. Mirimanoff, R.O., et al., *Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection*. J Neurosurg, 1985. 62(1): p. 18-24.
144. Sughrue, M.E., et al., *The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas*. J Neurosurg, 2010. 113(5): p. 1029-35.
145. Gallagher, M.J., et al., *WHO grade I meningioma recurrence: Are location and Simpson grade still relevant?* Clin Neurol Neurosurg, 2016. 141: p. 117-21.
146. Gousias, K., J. Schramm, and M. Simon, *The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management*. J Neurosurg, 2016. 125(3): p. 551-60.
147. Nanda, A., et al., *Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma*. J Neurosurg, 2017. 126(1): p. 201-211.
148. Kumar, N., et al., *Survival and failure patterns in atypical and anaplastic meningiomas: A single-center experience of surgery and postoperative radiotherapy*. J Cancer Res Ther, 2015. 11(4): p. 735-9.
149. Moliterno, J., et al., *Survival in patients treated for anaplastic meningioma*. J Neurosurg, 2015. 123(1): p. 23-30.
150. Simpson, D., *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1957. 20(1): p. 22-39.
151. Kinjo, T., O. al-Mefty, and I. Kanaan, *Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas*. Neurosurgery, 1993. 33(3): p. 394-9; discussion 399.
152. Kobayashi K, O.H., Tanaka Y, *Surgical Considerations on Skull Base Meningioma. Paper Presented at: First International Skull Base Congress*. June 18, 1992; . (Hanover, Germany).
153. Nakasu, S., et al., *Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur*. J Neurosurg, 1999. 90(3): p. 455-62.
154. Yamasaki, F., et al., *Recurrence of meningiomas*. Cancer, 2000. 89(5): p. 1102-10.

155. Akimoto, T., et al., *Preoperative tumor embolization prolongs time to recurrence of meningiomas: a retrospective propensity-matched analysis*. J Neurointerv Surg, 2023. 15(8): p. 814-820.
156. Yin, Y., et al., *Clinical Outcomes and Complications of Preoperative Embolization for Intracranial Giant Meningioma Tumorectomy: A Retrospective, Observational, Matched Cohort Study*. Front Oncol, 2022. 12: p. 852327.
157. Ishihara, H., et al., *The safety and efficacy of preoperative embolization of meningioma with N-butyl cyanoacrylate*. Interv Neuroradiol, 2015. 21(5): p. 624-30.
158. Raper, D.M., et al., *Preoperative embolization of intracranial meningiomas: efficacy, technical considerations, and complications*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. 35(9): p. 1798-804.
159. Rosen, C.L., et al., *Outcome analysis of preoperative embolization in cranial base surgery*. Acta Neurochir (Wien), 2002. 144(11): p. 1157-64.
160. Wang, H.H., et al., *Preoperative embolization of hypervascular pediatric brain tumors: evaluation of technical safety and outcome*. Childs Nerv Syst, 2013. 29(11): p. 2043-9.
161. Singla, A., et al., *Controversies in the role of preoperative embolization in meningioma management*. Neurosurg Focus, 2013. 35(6): p. E17.
162. Lazzaro, M.A., et al., *Endovascular embolization of head and neck tumors*. Front Neurol, 2011. 2: p. 64.
163. Law-ye, B., et al., *Risks of presurgical embolization of feeding arteries in 137 intracranial meningeal tumors*. Acta Neurochir (Wien), 2013. 155(4): p. 707-14.
164. Yoon, N., et al., *Preoperative embolization of skull base meningiomas: current indications, techniques, and pearls for complication avoidance*. Neurosurg Focus, 2018. 44(4): p. E5.
165. Velnar, T., R. Pregelj, and C. Limbaeck-Stokin, *Brain meningioma invading and destructing the skull bone: replacement of the missing bone in vivo*. Radiol Oncol, 2011. 45(4): p. 304-9.
166. Clynych, A.L., et al., *Cranial meningioma with bone involvement: surgical strategies and clinical considerations*. Acta Neurochir (Wien), 2023. 165(5): p. 1355-1363.
167. Bianchi, F., et al., *One-stage frame-guided resection and reconstruction with PEEK custom-made prostheses for predominantly intraosseous meningiomas: technical notes and a case series*. Neurosurg Rev, 2019. 42(3): p. 769-775.
168. Paldor, I., et al., *Intraoperative neuromonitoring during resection of cranial meningiomas and its effect on the surgical workflow*. Neurosurg Rev, 2022. 45(2): p. 1481-1490.
169. Sindou, M.P. and J.E. Alvernia, *Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses*. J Neurosurg, 2006. 105(4): p. 514-25.
170. Juskys, R., S. Rocka, and A. Suchomlinov, *Anatomical Variations of Superior Sagittal Sinus and Tributary Bridging Veins: A Cadaveric Study*. Cureus, 2022. 14(2): p. e21979.
171. Czepko, R., et al., *[Direct surgical outcome of meningiomas obliterating the superior sagittal sinus]*. Przegl Lek, 2006. 63(8): p. 610-5.
172. Sahoo, S.K., et al., *Evaluation of anterior third of superior sagittal sinus in normal population: Identifying the subgroup with dominant drainage*. J Neurosci Rural Pract, 2016. 7(2): p. 257-61.
173. Brotchi, J., *Should we pursue superior sagittal sinus grafting in parasagittal meningiomas in 2013?* World Neurosurg, 2014. 82(3-4): p. 325-6.
174. Nowak, A., et al., *Surgical treatment of parasagittal and falcine meningiomas invading the superior sagittal sinus*. Neurol Neurochir Pol, 2014. 48(3): p. 174-80.
175. Pires de Aguiar, P.H., et al., *Is sagittal sinus resection in falcine meningiomas a factor of bad surgical outcome?* Surg Neurol Int, 2010. 1: p. 64.

176. Escribano Mesa, J.A., et al., *Risk of Recurrence in Operated Parasagittal Meningiomas: A Logistic Binary Regression Model*. World Neurosurg, 2018. 110: p. e112-e118.
177. Yamashiro, K., et al., *Diploic veins as collateral venous pathways in patients with dural venous sinus invasion by meningiomas*. Acta Neurochir (Wien), 2021. 163(6): p. 1687-1696.
178. Elzarief, A.A. and M.F. Ibrahim, *Long-term follow-up of motor function deterioration following microsurgical resection of middle third parasagittal and falx meningioma*. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg, 2018. 54(1): p. 9.
179. Aguiar, P.H.P., et al., *What is the ideal grade of resection for parasagittal meningiomas with the invasion of superior sagittal sinus? Simpson I or Simpson II resection? A retrospective observational study*. Surg Neurol Int, 2022. 13: p. 423.
180. Kalfas, I.H. and J.R. Little, *Postoperative hemorrhage: a survey of 4992 intracranial procedures*. Neurosurgery, 1988. 23(3): p. 343-7.
181. Kallio, M., et al., *Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma*. Neurosurgery, 1992. 31(1): p. 2-12.
182. Palmer, J.D., O.C. Sparrow, and F. Iannotti, *Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors*. Neurosurgery, 1994. 35(6): p. 1061-4; discussion 1064-5.
183. Maurice-Williams, R.S. and N.D. Kitchen, *Intracranial tumours in the elderly: the effect of age on the outcome of first time surgery for meningiomas*. Br J Neurosurg, 1992. 6(2): p. 131-7.
184. Black, P., S. Kathiresan, and W. Chung, *Meningioma surgery in the elderly: a case-control study assessing morbidity and mortality*. Acta Neurochir (Wien), 1998. 140(10): p. 1013-6; discussion 1016-7.
185. Arnaudova, V. and K. Romansky, *Postoperative hematomas following 505 operations for intracranial meningiomas*. Zentralbl Neurochir, 1989. 50(2): p. 99-100.
186. Gerlach, R., et al., *Post-operative hematoma after surgery for intracranial meningiomas: causes, avoidable risk factors and clinical outcome*. Neurol Res, 2004. 26(1): p. 61-6.
187. Lemee, J.M., et al., *Early Postoperative Complications in Meningioma: Predictive Factors and Impact on Outcome*. World Neurosurg, 2019. 128: p. e851-e858.
188. Agrawal, D. and V. Naik, *Postoperative cerebral venous infarction*. J Pediatr Neurosci, 2015. 10(1): p. 5-8.
189. Cai, Q., et al., *Risk factors influencing cerebral venous infarction after meningioma resection*. BMC Neurol, 2022. 22(1): p. 259.
190. Li, L.M., et al., *Predictive Factors of Postoperative Peritumoral Brain Edema after Meningioma Resection*. Neurol India, 2021. 69(6): p. 1682-1687.
191. Cage, T.A., et al., *Adjuvant enoxaparin therapy may decrease the incidence of postoperative thrombotic events though does not increase the incidence of postoperative intracranial hemorrhage in patients with meningiomas*. J Neurooncol, 2009. 93(1): p. 151-6.
192. Sjavik, K., et al., *Venous Thromboembolism Prophylaxis in Meningioma Surgery: A Population-Based Comparative Effectiveness Study of Routine Mechanical Prophylaxis with or without Preoperative Low-Molecular-Weight Heparin*. World Neurosurg, 2016. 88: p. 320-326.
193. Nunno, A., et al., *Risk Factors and Associated Complications of Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Craniotomy for Meningioma*. World Neurosurg, 2019. 122: p. e1505-e1510.
194. Hoefnagel, D., et al., *The incidence of postoperative thromboembolic complications following surgical resection of intracranial meningioma. A retrospective study of a large single center patient cohort*. Clin Neurol Neurosurg, 2014. 123: p. 150-4.

195. Fluss, R., et al., *The incidence of venous thromboembolism following surgical resection of intracranial and intraspinal meningioma. A systematic review and retrospective study.* Clin Neurol Neurosurg, 2021. 201: p. 106460.
196. Moussa, W.M. and M.A. Mohamed, *Prophylactic use of anticoagulation and hemodilution for the prevention of venous thromboembolic events following meningioma surgery.* Clin Neurol Neurosurg, 2016. 144: p. 1-6.
197. Rizzo, S.M., et al., *Meningioma resection and venous thromboembolism incidence, management, and outcomes.* Res Pract Thromb Haemost, 2023. 7(2): p. 100121.
198. Zuin, M., et al., *Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis.* J Thromb Thrombolysis, 2023. 55(3): p. 490-498.
199. Whiteley, W. and A. Wood, *Risk of arterial and venous thromboses after COVID-19.* Lancet Infect Dis, 2022. 22(8): p. 1093-1094.
200. Fang, M.C., et al., *Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Nonhospitalized Patients With COVID-19.* JAMA Netw Open, 2023. 6(3): p. e232338.
201. Ho, F.K. and J.P. Pell, *Thromboembolism and bleeding after covid-19.* BMJ, 2022. 377: p. o817.
202. Faraoni, D., et al., *European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Neurosurgery.* Eur J Anaesthesiol, 2018. 35(2): p. 90-95.
203. Anderson, D.R., et al., *American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients.* Blood Adv, 2019. 3(23): p. 3898-3944.
204. Kumar, A., *Perioperative management of anemia: limits of blood transfusion and alternatives to it.* Cleve Clin J Med, 2009. 76 Suppl 4: p. S112-8.
205. Hare, G.M., et al., *Anemia and cerebral outcomes: many questions, fewer answers.* Anesth Analg, 2008. 107(4): p. 1356-70.
206. Dunne, J.R., et al., *Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery.* J Surg Res, 2002. 102(2): p. 237-44.
207. Xu, Y., et al., *Postoperative Delirium in Neurosurgical Patients: Recent Insights into the Pathogenesis.* Brain Sci, 2022. 12(10).
208. Kappen, P.R., et al., *Delirium in neurosurgery: a systematic review and meta-analysis.* Neurosurg Rev, 2022. 45(1): p. 329-341.
209. Rossetto, M., et al., *Hydrocephalus after meningioma surgery.* Neurosurg Focus, 2013. 35(5): p. E8.
210. Pamir, M.N., et al., *Meningiomas : a comprehensive text.* 1st ed. Expert Consult. 2010, Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier.
211. Lyngdoh, B.T., et al., *Intraventricular meningiomas: a surgical challenge.* J Clin Neurosci, 2007. 14(5): p. 442-8.
212. Kondziolka, D., et al., *Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningiomas.* Am J Clin Oncol, 2016. 39(5): p. 453-7.
213. Nguyen, E.K., et al., *Hypofractionated stereotactic radiotherapy for intracranial meningioma: a systematic review.* Neurooncol Pract, 2019. 6(5): p. 346-353.
214. Rogers, C.L., et al., *High-risk Meningioma: Initial Outcomes From NRG Oncology/RTOG 0539.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 106(4): p. 790-799.
215. Rogers, L., et al., *Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539.* J Neurosurg, 2018. 129(1): p. 35-47.
216. Takai, S., et al., *Reactor-based boron neutron capture therapy for 44 cases of recurrent and refractory high-grade meningiomas with long-term follow-up.* Neuro Oncol, 2022. 24(1): p. 90-98.
217. El Shafie, R.A., et al., *Evaluation of particle radiotherapy for the re-irradiation of recurrent intracranial meningioma.* Radiat Oncol, 2018. 13(1): p. 86.

218. Wu, A., et al., *Efficacy and toxicity of particle radiotherapy in WHO grade II and grade III meningiomas: a systematic review*. Neurosurg Focus, 2019. 46(6): p. E12.
219. Pikis, S., et al., *Stereotactic Radiosurgery Compared With Active Surveillance for Asymptomatic, Parafalcine, and Parasagittal Meningiomas: A Matched Cohort Analysis From the IMPASSE Study*. Neurosurgery, 2022. 90(6): p. 750-757.
220. Jang, C.K., et al., *Long-Term Results of Gamma Knife Radiosurgery for Intracranial Meningioma*. Brain Tumor Res Treat, 2015. 3(2): p. 103-7.
221. Lippitz, B.E., et al., *Ten-year follow-up after Gamma Knife radiosurgery of meningioma and review of the literature*. Acta Neurochir (Wien), 2020. 162(9): p. 2183-2196.
222. Bir, S.C., et al., *Direct Comparison of Gamma Knife Radiosurgery and Microsurgery for Small Size Meningiomas*. World Neurosurg, 2017. 101: p. 170-179.
223. Goldbrunner, R., et al., *EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas*. Neuro Oncol, 2021. 23(11): p. 1821-1834.
224. Chang, J.H., et al., *Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. 74(2): p. 226-30.
225. Aizer, A.A., et al., *Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma*. Cancer, 2015. 121(24): p. 4376-81.
226. Rydzewski, N.R., et al., *Gross total resection and adjuvant radiotherapy most significant predictors of improved survival in patients with atypical meningioma*. Cancer, 2018. 124(4): p. 734-742.
227. Chun, S.W., et al., *Adjuvant radiotherapy versus observation following gross total resection for atypical meningioma: a systematic review and meta-analysis*. Radiat Oncol, 2021. 16(1): p. 34.
228. Preusser, M., et al., *Trabectedin for recurrent WHO grade 2 or 3 meningioma: A randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC-1320-BTG)*. Neuro Oncol, 2022. 24(5): p. 755-767.
229. Kaley, T., et al., *Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review*. Neuro Oncol, 2014. 16(6): p. 829-40.
230. Franke, A.J., et al., *Role of bevacizumab for treatment-refractory meningiomas: A systematic analysis and literature review*. Surg Neurol Int, 2018. 9: p. 133.
231. Furtner, J., et al., *Kinetics of tumor size and peritumoral brain edema before, during, and after systemic therapy in recurrent WHO grade II or III meningioma*. Neuro Oncol, 2016. 18(3): p. 401-7.
232. Preusser, M., P.K. Brastianos, and C. Mawrin, *Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities*. Nat Rev Neurol, 2018. 14(2): p. 106-115.
233. Kaley, T.J., et al., *Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma*. Neuro Oncol, 2015. 17(1): p. 116-21.
234. Lou, E., et al., *Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series*. J Neurooncol, 2012. 109(1): p. 63-70.
235. Nayak, L., et al., *Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab*. J Neurooncol, 2012. 109(1): p. 187-93.
236. Englot, D.J., E.F. Chang, and C.J. Veitch, *Epilepsy and brain tumors*. Handb Clin Neurol, 2016. 134: p. 267-85.
237. Schaller, B., *Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis*. Acta Neurol Scand, 2005. 111(2): p. 75-83.
238. Dincer, A., et al., *The clinical and genomic features of seizures in meningiomas*. Neurooncol Adv, 2023. 5(Suppl 1): p. i49-i57.
239. Lieu, A.S. and S.L. Hwang, *Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors*. Epilepsy Res, 2000. 38(1): p. 45-52.

240. Xue, H., et al., *Intracranial meningiomas and seizures: a review of the literature*. Acta Neurochir (Wien), 2015. 157(9): p. 1541-8.
241. Spille, D.C., et al., *Brain Invasion in Meningiomas: Incidence and Correlations with Clinical Variables and Prognosis*. World Neurosurg, 2016. 93: p. 346-54.
242. van Breemen, M.S., E.B. Wilms, and C.J. Vecht, *Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management*. Lancet Neurol, 2007. 6(5): p. 421-30.
243. Fritz, J., et al., *The basement membrane at the tumour-brain interface of brain-invasive grade I meningiomas*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2005. 31(3): p. 339-42.
244. Zeltner, L., et al., *The astrocytic response towards invasive meningiomas*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2007. 33(2): p. 163-8.
245. Gupte, T.P., et al., *Clinical and genomic factors associated with seizures in meningiomas*. J Neurosurg, 2020. 135(3): p. 835-844.
246. Hess, K., et al., *Brain invasion and the risk of seizures in patients with meningioma*. J Neurosurg, 2018. 130(3): p. 789-796.
247. Iwado, E., et al., *Role of VEGF and matrix metalloproteinase-9 in peritumoral brain edema associated with supratentorial benign meningiomas*. Neuropathology, 2012. 32(6): p. 638-46.
248. Lambertz, N., et al., *Expression of aquaporin 5 and the AQP5 polymorphism A(-1364)C in association with peritumoral brain edema in meningioma patients*. J Neurooncol, 2013. 112(2): p. 297-305.
249. Ng, W.H., et al., *Aquaporin-4 expression is increased in edematous meningiomas*. J Clin Neurosci, 2009. 16(3): p. 441-3.
250. Osawa, T., et al., *Factors affecting peritumoral brain edema in meningioma: special histological subtypes with prominently extensive edema*. J Neurooncol, 2013. 111(1): p. 49-57.
251. Villa, C. and R. Combi, *Potassium Channels and Human Epileptic Phenotypes: An Updated Overview*. Front Cell Neurosci, 2016. 10: p. 81.
252. Kohling, R. and J. Wolfart, *Potassium Channels in Epilepsy*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016. 6(5).
253. Brenner, R. and K.S. Wilcox, *Potassium Channelopathies of Epilepsy*, in *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, J.L. Noebels, et al., Editors. 2012: Bethesda (MD).
254. Gonzalez, C., et al., *K(+) channels: function-structural overview*. Compr Physiol, 2012. 2(3): p. 2087-149.
255. Honore, E., *The neuronal background K2P channels: focus on TREK1*. Nat Rev Neurosci, 2007. 8(4): p. 251-61.
256. Fink, M., et al., *Cloning, functional expression and brain localization of a novel unconventional outward rectifier K⁺ channel*. EMBO J, 1996. 15(24): p. 6854-62.
257. Bang, H., Y. Kim, and D. Kim, *TREK-2, a new member of the mechanosensitive tandem-pore K⁺ channel family*. J Biol Chem, 2000. 275(23): p. 17412-9.
258. Fink, M., et al., *A neuronal two P domain K⁺ channel stimulated by arachidonic acid and polyunsaturated fatty acids*. EMBO J, 1998. 17(12): p. 3297-308.
259. Haswell, E.S., R. Phillips, and D.C. Rees, *Mechanosensitive channels: what can they do and how do they do it?* Structure, 2011. 19(10): p. 1356-69.
260. Wu, Q.Q. and Q. Chen, *Mechanoregulation of chondrocyte proliferation, maturation, and hypertrophy: ion-channel dependent transduction of matrix deformation signals*. Exp Cell Res, 2000. 256(2): p. 383-91.
261. Schmidt, C. and R. Peyronnet, *Voltage-gated and stretch-activated potassium channels in the human heart : Pathophysiological and clinical significance*. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2018. 29(1): p. 36-42.

262. Heurteaux, C., et al., *TREK-1, a K⁺ channel involved in neuroprotection and general anesthesia*. EMBO J, 2004. 23(13): p. 2684-95.
263. Mirkovic, K., et al., *Behavioral characterization of mice lacking Trek channels*. Front Behav Neurosci, 2012. 6: p. 60.
264. Vivier, D., et al., *Perspectives on the Two-Pore Domain Potassium Channel TREK-1 (TWIK-Related K(+) Channel 1). A Novel Therapeutic Target?* J Med Chem, 2016. 59(11): p. 5149-57.
265. D'Adamo, M.C., et al., *K(+) channelepsy: progress in the neurobiology of potassium channels and epilepsy*. Front Cell Neurosci, 2013. 7: p. 134.
266. Kawaguchi, T., S. Kameyama, and R. Tanaka, *Peritumoral edema and seizure in patients with cerebral convexity and parasagittal meningiomas*. Neurol Med Chir (Tokyo), 1996. 36(8): p. 568-73; discussion 573-4.
267. Wirsching, H.G., et al., *Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection*. Neuro Oncol, 2016. 18(7): p. 1002-10.
268. Skardelly, M., et al., *Risk Factors of Preoperative and Early Postoperative Seizures in Patients with Meningioma: A Retrospective Single-Center Cohort Study*. World Neurosurg, 2017. 97: p. 538-546.
269. Xue, H., et al., *Long-term control and predictors of seizures in intracranial meningioma surgery: a population-based study*. Acta Neurochir (Wien), 2018. 160(3): p. 589-596.
270. Chen, W.C., et al., *Factors Associated With Pre- and Postoperative Seizures in 1033 Patients Undergoing Supratentorial Meningioma Resection*. Neurosurgery, 2017. 81(2): p. 297-306.
271. Seyedi, J.F., C.B. Pedersen, and F.R. Poulsen, *Risk of seizures before and after neurosurgical treatment of intracranial meningiomas*. Clin Neurol Neurosurg, 2018. 165: p. 60-66.
272. Islam, A.I., et al., *Postoperative seizures in meningioma patients: improving patient selection for antiepileptic drug therapy*. J Neurooncol, 2018. 140(1): p. 123-134.
273. Lu, V.M., et al., *Four Independent Predictors of Postoperative Seizures After Meningioma Surgery: A Meta-Analysis*. World Neurosurg, 2019. 130: p. 537-545 e3.
274. Pauletto, G., et al., *Meningioma-Related Epilepsy: A Happy Ending?* J Pers Med, 2023. 13(7).
275. Chozick, B.S., S.E. Reinert, and S.H. Greenblatt, *Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis*. J Neurosurg, 1996. 84(3): p. 382-6.
276. Zheng, Z., et al., *Early and late postoperative seizure outcome in 97 patients with supratentorial meningioma and preoperative seizures: a retrospective study*. J Neurooncol, 2013. 114(1): p. 101-9.
277. Gadot, R., et al., *Predictors of postoperative seizure outcome in supratentorial meningioma*. J Neurosurg, 2021: p. 1-10.
278. Scheffer, I.E., et al., *ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia, 2017. 58(4): p. 512-521.
279. Fisher, R.S., et al., *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia, 2017. 58(4): p. 522-530.
280. Organization, W.H., *Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants*. 2011: Geneva.
281. Kotsopoulos, I.A., et al., *Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures*. Epilepsia, 2002. 43(11): p. 1402-9.
282. Tauziède-Espariat, A., et al., *Pediatric meningiomas: A literature review and diagnostic update*. Neurooncol Adv, 2023. 5(Suppl 1): p. i105-i111.

283. Dudley, R.W.R., et al., *Pediatric versus adult meningioma: comparison of epidemiology, treatments, and outcomes using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database*. J Neurooncol, 2018. 137(3): p. 621-629.
284. Harward, S.C., J.D. Rolston, and D.J. Englot, *Seizures in meningioma*. Handb Clin Neurol, 2020. 170: p. 187-200.
285. Morsy, M.M., et al., *Predictive Factors for Seizures Accompanying Intracranial Meningiomas*. Asian J Neurosurg, 2019. 14(2): p. 403-409.
286. Wang, Y.C., et al., *Seizures in surgically resected atypical and malignant meningiomas: Long-term outcome analysis*. Epilepsy Res, 2018. 140: p. 82-89.
287. Mantle, R.E., et al., *Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning*. J Neurosurg, 1999. 91(3): p. 375-83.
288. Mohme, M., et al., *Secretory Meningiomas: Increased Prevalence of Seizures Secondary to Edema Formation in a Rare Histologic Subtype*. World Neurosurg, 2016. 92: p. 418-425.
289. Wang, Y., et al., *KLF4 Promotes Angiogenesis by Activating VEGF Signaling in Human Retinal Microvascular Endothelial Cells*. PLoS One, 2015. 10(6): p. e0130341.
290. Baumgarten, P., et al., *Early and Late Postoperative Seizures in Meningioma Patients and Prediction by a Recent Scoring System*. Cancers (Basel), 2021. 13(3).
291. Chow, S.Y., et al., *Epilepsy and intracranial meningiomas*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1995. 55(2): p. 151-5.
292. Beghi, E., et al., *Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure*. Epilepsia, 2010. 51(4): p. 671-5.
293. Connolly, I.D., et al., *Craniotomy for Resection of Meningioma: An Age-Stratified Analysis of the MarketScan Longitudinal Database*. World Neurosurg, 2015. 84(6): p. 1864-70.
294. Das, R.R., et al., *Outcomes after discontinuation of antiepileptic drugs after surgery in patients with low grade brain tumors and meningiomas*. J Neurooncol, 2012. 107(3): p. 565-70.
295. Schneider, M., et al., *Preoperative tumor-associated epilepsy in patients with supratentorial meningioma: factors influencing seizure outcome after meningioma surgery*. J Neurosurg, 2019: p. 1-7.
296. Raza, S.M., et al., *Perioperative and long-term outcomes from the management of parasagittal meningiomas invading the superior sagittal sinus*. Neurosurgery, 2010. 67(4): p. 885-93; discussion 893.
297. Hamasaki, T., et al., *Higher incidence of epilepsy in meningiomas located on the premotor cortex: a voxel-wise statistical analysis*. Acta Neurochir (Wien), 2012. 154(12): p. 2241-9.
298. Rothoerl, R.D., et al., *The value of routine electroencephalographic recordings in predicting postoperative seizures associated with meningioma surgery*. Neurosurg Rev, 2003. 26(2): p. 108-12.
299. Islim, A.I., et al., *Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes*. J Neurooncol, 2019. 142(2): p. 211-221.
300. Rades, D., et al., *A prospective interventional study evaluating seizure activity during a radiotherapy course for high-grade gliomas (SURF-ROGG)*. BMC Cancer, 2021. 21(1): p. 386.
301. Borger, V., et al., *Seizure outcome in temporal glioblastoma surgery: lobectomy as a supratotal resection regime outclasses conventional gross-total resection*. J Neurooncol, 2021. 152(2): p. 339-346.
302. You, G., Z. Sha, and T. Jiang, *Clinical Diagnosis and Perioperative Management of Glioma-Related Epilepsy*. Front Oncol, 2020. 10: p. 550353.
303. Le, V.T., et al., *Tumor-related epilepsy and post-surgical outcomes: tertiary hospital experience in Vietnam*. Sci Rep, 2023. 13(1): p. 10859.

304. Pallud, J., et al., *Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults*. Brain, 2014. 137(Pt 2): p. 449-62.
305. Zhang, K., et al., *Resective surgery for patients with frontal lobe diffuse low-grade glioma-related epilepsy: predictors of seizure outcomes*. Ther Adv Chronic Dis, 2022. 13: p. 20406223221141856.
306. Komotar, R.J., et al., *Prophylactic antiepileptic drug therapy in patients undergoing supratentorial meningioma resection: a systematic analysis of efficacy*. J Neurosurg, 2011. 115(3): p. 483-90.
307. Zhang, B., et al., *Assessment of risk factors for early seizures following surgery for meningiomas using logistic regression analysis*. J Int Med Res, 2011. 39(5): p. 1728-35.
308. Walbert, T., et al., *SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors*. Neuro Oncol, 2021. 23(11): p. 1835-1844.
309. Dewan, M.C., et al., *Prophylactic antiepileptic drug administration following brain tumor resection: results of a recent AANS/CNS Section on Tumors survey*. J Neurosurg, 2017. 126(6): p. 1772-1778.
310. Glantz, M.J., et al., *Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2000. 54(10): p. 1886-93.
311. Sughrue, M.E., et al., *Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? Clinical article*. J Neurosurg, 2011. 114(3): p. 705-9.
312. Peart, R., et al., *Clinical management of seizures in patients with meningiomas: Efficacy of surgical resection for seizure control and patient-tailored postoperative anti-epileptic drug management*. Neurooncol Adv, 2023. 5(Suppl 1): p. i58-i66.
313. Hildebrand, J., et al., *Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors*. Neurology, 2005. 65(2): p. 212-5.
314. Oberndorfer, S., et al., *P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy*. J Neurooncol, 2005. 72(3): p. 255-60.
315. Lim, D.A., et al., *Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study*. J Neurooncol, 2009. 93(3): p. 349-54.
316. Kerkhof, M., et al., *Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme*. Neuro Oncol, 2013. 15(7): p. 961-7.
317. Vecht, C.J., M. Kerkhof, and A. Duran-Pena, *Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management*. Oncologist, 2014. 19(7): p. 751-9.
318. de Groot, M., et al., *Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients*. Neuro Oncol, 2013. 15(2): p. 216-23.
319. Glauser, T., et al., *Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes*. Epilepsia, 2013. 54(3): p. 551-63.
320. Vecht, C.J. and E.B. Wilms, *Seizures in low- and high-grade gliomas: current management and future outlook*. Expert Rev Anticancer Ther, 2010. 10(5): p. 663-9.
321. Usery, J.B., et al., *A prospective evaluation and literature review of levetiracetam use in patients with brain tumors and seizures*. J Neurooncol, 2010. 99(2): p. 251-60.
322. Rosati, A., et al., *Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study*. Arch Neurol, 2010. 67(3): p. 343-6.
323. Merrell, R.T., et al., *Seizures in patients with glioma treated with phenytoin and levetiracetam*. J Neurosurg, 2010. 113(6): p. 1176-81.

324. van der Meer, P.B., et al., *Prescription preferences of antiepileptic drugs in brain tumor patients: An international survey among EANO members*. Neurooncol Pract, 2022. 9(2): p. 105-113.
325. Mo, F., et al., *Lacosamide in monotherapy in BTRE (brain tumor-related epilepsy): results from an Italian multicenter retrospective study*. J Neurooncol, 2022. 157(3): p. 551-559.
326. Rossetti, A.O., et al., *Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study*. Neuro Oncol, 2014. 16(4): p. 584-8.
327. Maschio, M., et al., *Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life*. J Neurooncol, 2011. 104(1): p. 205-14.
328. Nasreddine, W. and A. Beydoun, *Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study*. Epilepsia, 2008. 49(3): p. 438-45.
329. Gerstner, T., et al., *Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children*. Epilepsia, 2006. 47(7): p. 1136-43.
330. Anderson, G.D., et al., *Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment*. J Neurosurg, 1997. 87(2): p. 252-6.
331. Ward, M.M., et al., *Preoperative valproate administration does not increase blood loss during temporal lobectomy*. Epilepsia, 1996. 37(1): p. 98-101.
332. Islim, A.I., et al., *The role of prophylactic antiepileptic drugs for seizure prophylaxis in meningioma surgery: A systematic review*. J Clin Neurosci, 2017. 43: p. 47-53.
333. Greenhalgh, J., et al., *Antiepileptic drugs as prophylaxis for postcraniotomy seizures*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 5(5): p. CD007286.
334. Kanda, H., et al., *TREK-1 and TRAAK Are Principal K(+) Channels at the Nodes of Ranvier for Rapid Action Potential Conduction on Mammalian Myelinated Afferent Nerves*. Neuron, 2019. 104(5): p. 960-971 e7.
335. Brohawn, S.G., et al., *The mechanosensitive ion channel TRAAK is localized to the mammalian node of Ranvier*. Elife, 2019. 8.
336. Brohawn, S.G., E.B. Campbell, and R. MacKinnon, *Physical mechanism for gating and mechanosensitivity of the human TRAAK K+ channel*. Nature, 2014. 516(7529): p. 126-30.
337. Dey, D., et al., *A potassium leak channel silences hyperactive neurons and ameliorates status epilepticus*. Epilepsia, 2014. 55(2): p. 203-13.
338. Bauer, C.K., et al., *Mutations in KCNK4 that Affect Gating Cause a Recognizable Neurodevelopmental Syndrome*. Am J Hum Genet, 2018. 103(4): p. 621-630.
339. Lee, I.C., et al., *Heteromeric Kv7.2 current changes caused by loss-of-function of KCNQ2 mutations are correlated with long-term neurodevelopmental outcomes*. Sci Rep, 2020. 10(1): p. 13375.
340. Brohawn, S.G., Z. Su, and R. MacKinnon, *Mechanosensitivity is mediated directly by the lipid membrane in TRAAK and TREK1 K+ channels*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. 111(9): p. 3614-9.
341. Berrier, C., et al., *The purified mechanosensitive channel TREK-1 is directly sensitive to membrane tension*. J Biol Chem, 2013. 288(38): p. 27307-27314.
342. Punke, M.A., et al., *Inhibition of human TREK-1 channels by bupivacaine*. Anesth Analg, 2003. 96(6): p. 1665-1673.
343. Elbadry Ahmed, R., et al., *Meningioma Related Epilepsy- Pathophysiology, Pre/postoperative Seizures Predicators and Treatment*. Front Oncol, 2022. 12: p. 905976.
344. Madeja, M., et al., *Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action?* Neuropharmacology, 2003. 45(5): p. 661-71.
345. Kim, J.E. and T.C. Kang, *Blockade of TASK-1 Channel Improves the Efficacy of Levetiracetam in Chronically Epileptic Rats*. Biomedicines, 2022. 10(4).

346. Watkins, A.K., M.E. Gee, and J.N. Brown, *Efficacy and safety of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review*. J Clin Pharm Ther, 2018. 43(4): p. 467-475.
347. Azeem, G.M., et al., *Levetiracetam for the Prophylaxis of Migraine in Adults*. Cureus, 2021. 13(7): p. e16779.

**Objavljeni radovi koji su proizašli iz istraživanja koja su realizovana u okviru
doktorske disertacije**

Bogdanovic I, Ristic A, Ilic R, Bascarevic V, Bukumiric Z, Miljkovic A, Milisavljevic F, Stepanovic A, Lazic I, Grujicic D. Factors associated with preoperative and early and late postoperative seizures in patients with supratentorial meningiomas. *Epileptic Disord.* 2023 Apr;25(2):244-254. **doi:** 10.1002/epd2.20021

Bogdanović I, Opačić M, Bašcarević V, Raičević S, Ilić R, Grujičić D, Spasojević I, Ristić A. A potential role of mechano-gated potassium channels in meningioma-related seizures. *Heliyon.* 2023 Oct 7;9(10):e20761. **doi:** 10.1016/j.heliyon.2023.e20761

Bogdanović I, Ristić A, Grujičić D: Epilepsija kod pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima. *MedPodml* 2023, 74(5):9-13 **doi:**10.5937/mp74-43084

Biografija kandidata

Ivan Bogdanović, rođen 3. avgusta 1983. godine u Šapcu, upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2002.godine. Diplomirao je u roku, 2008. godine sa prosečnom ocenom tokom studiranja 9.60. Posle obavljenog lekarskog staža radio je kao klinički lekar u Univerzitetskom Kliničkom centru Srbije. Specijalističke akademske studije iz oblasti hirurške anatomije na Medicinskom fakultetu u Beogradu je završio marta 2012. godine, odbranivši završni specijalistički akademski rad pod nazivom „Uporedna analiza anatomskih orijentira i direktne elektrostimulacije moždanog korteksa u identifikaciji motorne zone mozga“ pod mentorstvom prof.dr Gorana Tasića. Specijalizaciju iz neurohirurgije je upisao 2013. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a završio 2019. godine. Za kliničkog asistenta na katedri za hirurgiju sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu izabran je u martu 2021. godine, a reizabran u martu 2024. godine.

Član je: Srpskog lekarskog društva (SLD), Udruženja neurohirurga Srbije (UNHS), Udruženja neuroonkologa Srbije (UNOS), Evropske asocijacije neurohirurških udruženja (EANS), Evropske asocijacije za neuroonkologiju (EANO), Evropske asocijacije za dečju onkologiju (SIOPE) i Međunarodnog udruženja za hirurgiju epilepsije (IESS).

Dr Bogdanović je autor i koautor 67 stručnih radova i publikacija, od kojih je 18 objavljeno u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka.

Oženjen je i ima troje dece.

Prilog 1

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: **Ivan Bogdanović**
Broj indeksa : NE04/14

Izjavljujem

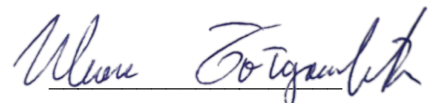
da je doktorska disertacija pod naslovom

Značaj kliničkih i biohemijskih faktora za nastanak epilepsije kod bolesnika sa supratentorijalnim meningeomima

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu 24.6.2024.

Potpis autora



Prilog 2

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: **Ivan Bogdanović**

Broj indeksa: NE04/14

Studijski program : Neurologija

Naslov rada: **Značaj kliničkih i biohemijskih faktora za nastanak epilepsije kod bolesnika sa supratentorialnim meningeomima**

Mentor: Prof. dr Aleksandar Ristić Komentor: Prof. dr Danica Grujičić

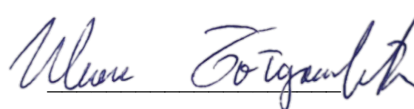
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao radi pohranjivanja u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu

U Beogradu 24.6.2024.

Potpis autora



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Značaj kliničkih i biohemijskih faktora za nastanak epilepsije kod bolesnika sa supratentorijalnim meningeomima”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje. Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)

2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)

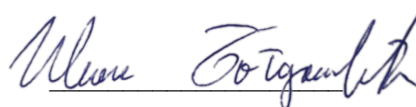
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)

5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA) (Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

U Beogradu 24.6.2024.

Potpis autora



1. Autorstvo. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerada. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.