



# Anaplastik Meningiomlarda Tedavi Stratejisi

## Treatment Strategy in Anaplastic Meningiomas

Mustafa GÜDÜK, Murat İmre USSELİ, M. Necmettin PAMİR

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

**Yazışma adresi:** Mustafa GÜDÜK ✉ mustafaguduk@gmail.com

### ÖZ

Meningiomas en sık görülen primer intrakranyal tümörlerdir. Büyük kısmı derece I benign tümörlerdir, fakat %2'lik kısmı agresif, malign seyri olan derece III meningiomlardır. Sayılarının azlığı nedeni ile yapılan çalışmaların çoğunda “yüksek dereceli meningiomas” olarak derece II meningiomas ile gruplanarak çalışılmışlardır ve doğal seyirleri, klinikleri, patolojik, genetik ve epigenetik özelliklerine dair bilgi halen kısıtlıdır. Teşhis ve takiplerinde MRG altın standarttır, fakat halen ameliyat öncesi derece tahmini için standart yaklaşımlar mevcut değildir. Tedavilerinde cerrahi rezeksiyon ve ardından radyoterapi standart uygulamadır. Nükslerde mümkün ise reoperasyon ve ışın tedavisi denenmelidir, bunun dışında ışın cerrahisi, Lu-177-DOTA-TATE ve kemoterapiler önerilebilir fakat bunların standart protokollere girmesini sağlayacak somut veriler mevcut değildir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Meningiomas, Anaplastik meningiomas, Malign meningiomas, Derece III meningiomas

### ABSTRACT

Meningiomas are the most common primary intracranial tumors. Most of them are grade I benign tumors, but 2% of them are grade III meningiomas with malignant characteristics. Most related studies are done by grouping them together with grade II meningiomas as “high grade meningiomas” due to the low numbers. Data regarding their natural and history, clinical follow-up, pathology, genetics and epigenetics are scarce, but have been increasing recently. MRI is the gold standard for their diagnosis and treatment, but there is still no standard protocol for preoperative prediction of pathological grades. Surgical resection followed by adjuvant radiotherapy is performed in their treatment as the standard protocol. Reoperation and radiotherapy should be preferred for recurrent cases, but radiosurgery, Lu-177-DOTA-TATE, and chemotherapy can be advised for inoperable cases.

**KEYWORDS:** Meningiomas, Anaplastic meningiomas, Malignant meningiomas, Grade III meningiomas

### ■ GİRİŞ

Meningiomas en sık görülen primer intrakranyal tümörlerdir ve yaklaşık %37'sini oluştururlar. Yıllık insidansları 8,8/ 100.000'dir ve hastaların büyük kısmı 55-74 yaş grubundadır (54). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılındaki merkezi sinir sistemi tümörleri sınıflamasına göre üç patolojik dereceye ayrılmışlardır ve derece I meningiomas %81, derece II meningiomas %17 ve derece III tümörler %2'lik kısmı oluştururlar (40,55). Derece III meningiomas malign meningiomas olarak da adlandırılır ve bu grubun en yüksek insidansı 75-84 yaş arasındadır (34).

### TANIM ve TARİHÇE

Dura kaynaklı tümörlerin kanseröz bir tipi olduğundan ilk olarak Crouvelhier 1835 yılında bahsetmiş, Hermann Lebert'de 101 hastalık serinin analizinde 1851'de bunu teyit etmiştir. Craig'in 56 vakalık intrakranyal meningiom serisinin 11'i malign varyant grubunda bulunmuştur. Cushing ve Eisenhardt'ın 313 meningiomluk serisinin ise 6'sı malign seyirli bulunmuştur (75). Bütün bunlara rağmen malign seyirli meningiomasların tanımlanarak patolojik sınıflamaya girmesi anaplastik ve papiller tiplerin 1979 yılında DSÖ sınıflamasına girmesi ile başlamış, 2000 yılında da rabdoid tip eklenmiştir. Yine 2000

sınıflamasında anaplastik tipi tanımlayan histolojik kriterler objektif olarak tarif edilmiştir. İlk defa 2021 sınıflaması ile TERT promotör mutasyonu ve CDKN 2A varlığı gibi moleküler genetik kriterler de derece III tarifine eklenmiştir (69).

## ■ PATOLOJİ

Rabdoid veya papiller alt tipteki meningiomlar derece III kabul edilir. Ayrıca mikroskopta  $\geq 20$  mitotik figür/10 büyük büyütme alanı ya da karsinom, melanom veya yüksek dereceli sarkomu andıran malign sitolojisi olan meningiomlar anaplastik meningiom alt tipi biçiminde derece III meningiom olarak kabul edilirler (39,40). Anaplastik meningiomlar derece III meningiomların büyük kısmını oluşturur.

Kafa tabanı ve omurgada daha nadir görülürler, konveksite ve parasagittal yerleşim ayrıca erkek cinsiyet de derece III meningiomlar için bir risk faktörüdür (23,37,66). Radyasyona bağlı gelişen meningiomların da derece III meningiom olma ihtimali yüksektir (79).

Anaplastik meningiomlar başlangıçtan itibaren derece III olabildikleri (primer, *de novo*) gibi, daha önce derece I veya II olan meningiomların derecelerinin yükselmesi (*upgrade*) ile de ortaya çıkabilirler ve bu gruba ise sekonder (*upgraded*) grup denilir (2,24). Literatürde derece III'e yükselme oranı %0,16-3,5 arasındadır (24,27,28,56,80). Derece I'den doğrudan derece III'e atlayan meningiomlar da mevcuttur (24). Derecesi III'e yükselen derece I meningiomlarda medyan zaman 5,7 yıl, derece II meningiomlarda 1,4 yıl olarak rapor edilmiştir (12). Sekonder derece III meningiomlar genelde primer olanlara göre daha agresif seyirlidirler (5,24,32,63,74,80).

Meningiomların tanısı ve derecelendirilmesinde mikroskopik inceleme halen standart olmakla beraber, nüks ve sağkalımı radyolojik, genetik ve epigenetik teknikler ile ön görme çalışmaları da mevcuttur, bu çalışmalar glial tümörlerdeki gibi entegre tanı ve derecelendirme yapılabilmesi açısından da faydalı olabilir (15,38,43,44,57,67,68).

## ■ GENETİK, EPİGENETİK

Meningiomaların genetiğinin, epigenetik ve moleküler biyolojinin anlaşılması, prognoz tahmini, meningiomagenez mekanizmalarının anlaşılması ve olası tedaviler geliştirilmesi açısından önemlidir.

Anaplastik meningiomlarda karyotip değişiklikleri sıklığı (2,61). Genetik değişiklikler arasında en sık kromozom 22 kaybı ve NF-2 gen mutasyonları görülmektedir. Ayrıca 9p21 bölgesinde yerleşik olan CDKN2A ve CDKN2b gen mutasyonları da özellikle derece II'den derece III'e atlayan meningiomlarda önemli rol oynayabilir (7,21,59). Diğer taraftan 1p, 6q, kromozom 10, 14q, 18q mutasyonları ile, NDRG2 hipermetilasyonu, TSLC1 ekspresyon kaybı, PR ekspresyon kaybı, 17q23 amplifikasyonu malign meningiomların oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (9,10,41,53,60,73).

TERT promotör mutasyonları, genel olarak meningiomların %6'sında görülür iken, derece arttıkça yüzdenin arttığı da gösterilmiştir (67). Ayrıca dereceden bağımsız olarak bu mutasyonun kötü prognoz açısından da önemli bir işaret olduğu gösterilmiştir (3).

Bazı çalışmalar DNA metilasyon profilinin tümör davranışını bugünkü DSÖ sınıflamasından daha iyi öngörebileceğini ve meningiomlarda alternatif bir sınıflama olmasını iddia etmektedir (19). Epigenetik rolü gösterilmiş olan en önemli genler TIMP-3, CDKN2A ve TP73 genleridir (6).

## ■ TANI

### Klinik

Malign meningiomların semptom ve bulgularında, diğer meningiomlardan farklı bir durum yoktur. Lokalizasyon, boyut ve yayılımlarına göre semptom ve bulgular olacaktır. Uzak metastaz ihtimali, lokal yayılımın şiddetli, tümör büyümesinin hızlı olabileceği unutulmamalıdır.

### Radyoloji ve Nükleer Tıp Görüntüleme

Radyolojik veya nükleer tıp tetkikleri ile derecenin önceden tahminine yönelik yayınlar mevcuttur, fakat standart uygulamalara girecek güvenilirlikte değildir.

Malign meningiomlar, genelde iyi sınırlı, dura kaynaklı ekstra-aksial lezyonlar olarak görülürler. Ödem belirgindir, nekroz, kanama, kistik değişiklikler izlenebilir. Beyin invazyonunun sıklığı nedeni ile beyin dokusu ile arada beyin omurilik sıvısı sınırı mevcut olmayacaktır. Dış yüzeylerde lobüle kontür sıklığı, ayrıca en plaque yayılımdan kaynaklı "dural kuyruk" bulgusu belirgin izlenecektir. Kontrast tutulumu heterojen olabilir, venöz yapılara invazyon daha sık görülür (Şekil 1A-F) (13).

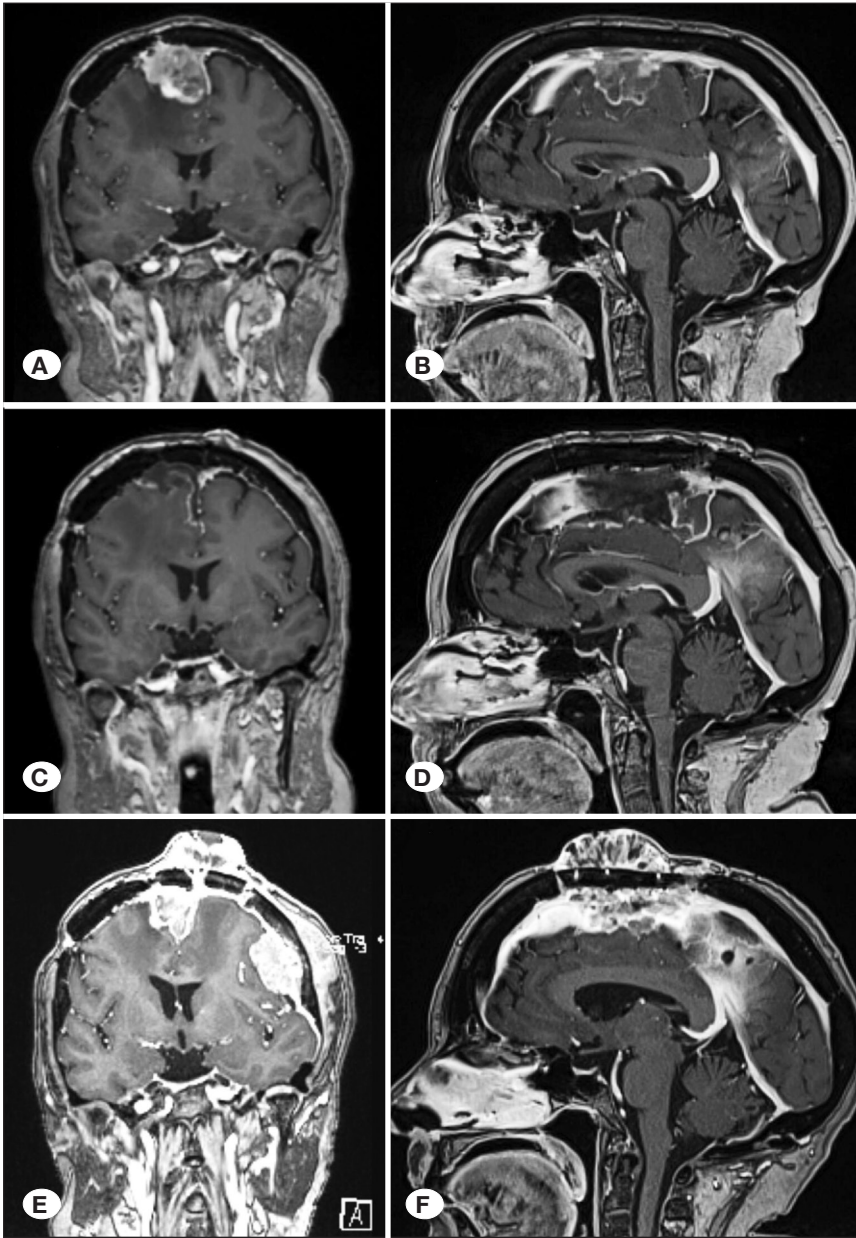
Meningiomlarda manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) histogram analizi derece ve alt tip analizinin yapılabileceğine dair yayınlar vardır (36,76). DWI (*diffusion weighted image*) kesitlerde yardımcı olabilir (52). Perfüzyon MRG ile elde edilen peritümöral rCBV (*relative cerebral blood volume*) potansiyel kullanımı var gibi görünmektedir, muhtemel peritümöral ödeme bağlı olarak meningiomlarda rCBV değerleri düşük beklenir, fakat anaplastik meningiomlarda değerleri oldukça yüksektir (82).

Meningiomlarda somatostatin reseptörlerinin fazlalığını kullanarak, bu reseptörlere spesifik bağlanan Ga-68-DOTA-TATE ile PET görüntüleme tekniği genel olarak meningiomların taranması ve teşhisinde oldukça kullanışlıdır, fakat derece tahmini ile ilgili anlamlı faydası mevcut değildir (18,25). Metastatik potansiyeli bilinen malign meningiomlarda tarama amaçlı olarak kullanılması düşünülebilir, fakat halen standart protokollerde yoktur.

## ■ TEDAVİ

### Cerrahi Tedavi

Anaplastik meningiomlar bir kanser hastalığı gibi algılanmalı ve tedavi edilmelidir. Simpson 0 veya I cerrahi rezeksiyon meningiomlarda hedeflenen tedavidir (50,71). Tümörün yerleşimi, beynin veya komşu vasküler yapıların invazyonu rezeksiyon derecesini etkileyebilir. Rezeksiyonun miktarının değerlendirilmesinde Simpson derecelendirilmesi kullanılmakla beraber, çalışmaların çoğunda Simpson 0-I-II-III olanlar gros total rezeksiyon, Simpson IV veya V olanlar subtotal rezeksiyon olarak gruplanmışlardır.



**Şekil 1:** Dört yıl önce başka bir merkezde parasagittal benign meningeom nedeni ile opere edilen 64 yaşında kadın hasta nüks nedeni ile başvurdu (A, B). Opere edilen ve gros total rezeksiyon yapılan (C, D) hastaya postoperatif adjuvant tedavi verildi. Operasyondan 5 ay sonra nüks nedeni ile tekrar opere edilen, gros total rezeksiyon yapılan, radyoterapi verilemediği için takiplerinde Gamma Knife ışın cerrahisi uygulanan, kemoterapi (Temozolomid) verilen hastanın ameliyatından 9 ay sonraki kontrastlı T1-ağırlıklı beyin MR tetkiklerinde nüksüne ait koronal (E) ve sagittal (F) görünüm izlenmekte. Düzensiz sınır, yaygın en plaque yayılım, heterojen kontrastlanma, operasyon alanının uzağında sol frontalde yeni kitlenin lezyonu görülmekte. Kemik ve skalp invazyonu da belirgin olarak izlenmekte (E, F).

Rezeksiyon miktarının meningiomlarda nüksüz sağkalım ve sağkalım üzerindeki faydası dökümente edilmiştir (24,71). Amaç cerrahide maksimal rezeksiyon olmalıdır. Malign meningiomlar için de cerrahi yaklaşım planlanır iken tümörün yerleşimi, boyutu, invaze ettiği nöral veya vasküler yapılar temel belirleyicidir. Genelde yumuşak kıvamlı, içinde nekroz barındıran tümörlerdir, kalsifikasyon nadirdir. Bu durum rezeksiyonlarını kolaylaştırır iken beyin invazyonu, venöz sinüs invazyonu ve en plaque yayılımın belirginliği Simpson 0-I rezeksiyonu zorlaştırmaktadır ve cerrahi yaklaşım bunları da göz önüne alarak planlanmalıdır. Kemikte invaze alanların mümkün olduğunca alınması, en plaque alanlarında çıkarılmasa da koterize edilmesi faydalı olacaktır.

Nöronavigasyon sistemlerinin kullanımı rezeksiyonun miktarının artırılması, aynı tümöre farklı yönlerden ve daha ufak

insizyonlar ile girilebilmesi için yardımcı olacaktır. Nöromonitörizasyon teknikleri de maksimal rezeksiyonun, daha düşük morbidite ve komplikasyon oranları ile yapılabilmesi için faydalıdır.

Genel yaklaşım maksimal rezeksiyon olmakla beraber, derece III meningiomlarda rezeksiyon miktarının anlamlı etkisinin olmadığına dair raporlar mevcuttur (16,72). Özellikle reoperasyonlarda, agresif cerrahi ile hastaların yaşam kalitesi, morbidite ve komplikasyonların iyi tartılmasında fayda vardır (72).

Nükslerde tercih edilmesi gereken tedavi uygun vakalarda reoperasyondur (49). Bu vakalarda skalp invazyonunun özellikle de kranyotomi sınırından dışarı çıkan tümörler tarafından sık yapıldığı, yara iyileşmesini güçleştirebileceği, reoperasyona engel olabileceği akılda tutulmalıdır.

## Radyoterapi

Malign meningiomlarda genel uygulama rezeksiyonun derecesi ne olur ise olsun ardından adjuvant radyoterapi verilmesidir (20,48). Cerrahi ve adjuvant radyoterapi olanlarda 5 yıllık nüksüz sağkalım oranı %80 iken, sadece cerrahi yapılanlarda bu %50'dir (17). Radyoterapide verilen dozun miktarının yüksekliğinin de sağkalıma faydası vardır (47).

Nükslerde tercih edilmesi gereken tedavi reoperasyon olmakla beraber, bunun mümkün olmadığı durumlarda verilen salvaj radyoterapinin kısıtlı da olsa faydası olduğu rapor edilmiştir (17,46,64).

## Işın Cerrahisi

Stereotaktik ışın cerrahisinin etkisine dair çalışmalar da mevcuttur, fakat efektif olduğuna dair sonuç yoktur. Fakat daha önceden radyoterapi alınması gibi, muhtelif nedenler ile adjuvant radyoterapi verilemeyen hastalarda rezidü alanlarda kullanımı veya salvaj radyoterapiye dahi uygun olmayan vakalarda yardımcı olarak klinik kullanımı önerilebilir (77). Uygulandığı durumlarda da mümkün olan maksimal alana, uygun olan maksimal doz verilmelidir.

## Brakiterapi

Brakiterapi de pratik bir teknik olmamakla beraber malign meningioma'nın tedavi protokolleri açısından çalışılmıştır. Nüksleri için reoperasyon ve brakiterapi uygulanan 42 hastalık bir seride reoperasyon sonrası medyan sağkalım 2,3 olarak rapor edilmiştir (42). Bu serinin genel kohortunun medyan sağkalımının 9,1 olduğu ve literatürdeki medyan sağkalım sürelerinin 1,5-5,8 yıl olduğu düşünüldüğünde brakiterapi akılda tutulması gereken bir seçenektir (12,24,42,49,62,72). Yine de özellikle radyasyon nekrozu, insizyon açılması, skalp nekrozu gibi komplikasyonların yüksekliği akılda tutulması gerekir (42).

## Teranostikler

Teranostik tedavilerde nükleer tıp görüntüleme yöntemi olan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile belli spesifik reseptörlerin tümör hücrelerinde var olup olmadığı araştırılıp, hedeflenebilecek reseptörler var ise radyoaktif ilaçlar ile tümör hücreleri spesifik olarak hedeflenmesi ve tedavisi yapılmaktadır. Meningiomlarda somatostatin reseptörleri 2, 3, 4 ve 5, derecelerinden bağımsız olarak ekspres edilir (70). Yakın zamanda somatostatin reseptör pozitif gastropankreatik endokrin tümörlerin tedavisinde onay alan somatostatin analogu Lu-177-DOTA-TATE'nin anaplastik meningiomlarda tek başına veya radyoterapi ile kombine kullanımının faydasına dair raporlar vardır (33,65,81). Şimdilik geniş seriler olmamakla beraber, özellikle başka tedavi seçeneği kalmayan hasta gruplarında tedavi olarak güvenli ve umut vaat eden bir seçenektir.

## Kemoterapi

Dakarbazin ve adriamisin, hidroksiüre, temozolomid, irinotekan, interferon-alfa 2B, bevacizumab anaplastik meningiom tedavisinde denemiş olmakla beraber standart protokollere girecek anlamlı faydaları görülmemiştir (30,45,52).

## Hedefe Yönelik Tedaviler

Mifepriston gibi hormon tedavileri ve sandostatin, sunitinib, apatinib gibi hedefe yönelik tedavilerde de anlamlı başarı elde edilememiştir (11,29,31,78). Yayınlar vaka raporları veya küçük serilerden oluşmaktadır.

## ■ KLİNİK SEYİR ve SAĞKALIM

Derece III tümörler, yüksek rekürrens oranları, metastatik potansiyelleri ve kısa sağkalım süreleri ile agresif seyirli tümörlerdir (14,35,37). Beş yıllık sağkalım oranları %41-64'tür ve 5 yıllık nüks oranları total rezeke edilenlerde dahi %72-94 seviyesindedir (1,8,22,24,56,58). Uzak metastaz %6-43 oranında görülür ve sıklıkla akciğerler tutulur (4,26,47,49,83). Karaciğer, kemik, cilt ve subkutan dokuya metastazlar da bildirilmiştir (26,47).

## ■ SONUÇ

Anaplastik meningioma'nın nüks oranları yüksek ve yaşam süresini kısaltan habis tümörlerdir. Takiplerinin diğer meningiomlara göre daha sık yapılması faydalıdır. Tedavide cerrahi, ışın tedavisi etkinliği kanıtlanmış olmakla beraber, ışın cerrahisi, brakiterapi ve Lu-177-DOTA-TATE tedavileri de kullanılabilir ama etkinlikleri sınırlıdır ve bu tedaviler uygulanırken, etkinlik kadar, hasta güvenliği ve yaşam kalitesi de göz önünde bulundurulmalıdır. Nükslerde tercih edilmesi gereken tedavi reoperasyondur. Kemoterapinin tek veya diğer tedaviler ile kombine olarak kullanımı için çalışmalar gereklidir.

Her ne kadar meningioma'nın derecelendirmesi veya risk derecelendirmesinde radyolojik, genetik, epigenetik belirteçler gösterilmiş olsa da DSÖ patolojik derecelendirilmesi halen kullanılan ve işlevsel bir sistemdir.

Meningiomlarda da patolojik derece yükselmesi görülebilmektedir. Bu durum derece I ve II meningioma'nın takibinde de akılda tutulmalıdır. Nüks veya derece yükselmesini öngörebilecek radyolojik, patolojik, genetik veya epigenetik işaretleyicilerin tespit edilmesi önemlidir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Aizer AA, Bi WL, Kandola MS, Lee EQ, Nayak L, Rinne ML, Norden AD, Beroukhi R, Reardon DA, Wen PY, Al-Mefty O, Arvold ND, Dunn IF, Alexander BM: Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma. *Cancer* 121(24):4376-4381, 2015
2. Al-Mefty O, Kadri PAS, Pravdenkova S, Sawyer JR, Stangeby C, Husain M: Malignant progression in meningioma: Documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. *J Neurosurg* 101(2):210-218, 2004
3. AlSahlawi A, Aljelaify R, Magrashi A, AlSaeed M, Almutairi A, Alqubaishi F, Alturkistani A, AlObaid A, Abouelhoda M, AlMubarak L, AlTassan N, Abedalthagafi M: New insights into the genomic landscape of meningiomas identified FGFR3 in a subset of patients with favorable prognoses. *Oncotarget* 10(53):5549-5559, 2019
4. Ather Enam S, Abdulrauf S, Mehta B, Malik GM, Mahmood A: Metastasis in meningioma. *Acta Neurochir (Wien)* 138(10):1172-1178, 1996

5. Bagshaw HP, Burt LM, Jensen RL, Suneja G, Palmer CA, Couldwell WT, Shrieve DC: Adjuvant radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg* 126(6):1822-1828, 2016
6. Bello MJ, Amiñoso C, Lopez-Marin I, Arjona D, Gonzalez-Gomez P, Alonso ME, Lomas J, de Campos JM, Kusak ME, Vaquero J, Isla A, Gutierrez M, Sarasa JL, Rey JA: DNA methylation of multiple promoter-associated CpG islands in meningiomas: relationship with the allelic status at 1p and 22q. *Acta Neuropathol* 108(5):413-421, 2004
7. Boström J, Meyer-Puttlitz B, Wolter M, Blaschke B, Weber RG, Lichter P, Ichimura K, Collins VP, Reifenberger G: Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16INK4a), p14ARF, CDKN2B (p15INK4b), and CDKN2C (p18INK4c) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am J Pathol* 159(2):661-669, 2001
8. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV: An overview of meningiomas. *Futur Oncol* 14(21):2161-2177, 2018
9. Büschges R, Ichimura K, Weber RG, Reifenberger G, Collins VP: Allelic gain and amplification on the long arm of chromosome 17 in anaplastic meningiomas. *Brain Pathol* 12(2):145-153, 2002
10. Cai DX, James CD, Scheithauer BW, Couch FJ, Perry A: PS6K Amplification Characterizes a Small Subset of Anaplastic Meningiomas. *Am J Clin Pathol* 115(2):213-218, 2001
11. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE: Recurrent meningioma: Salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology* 69(10):969-973, 2007
12. Champeaux C, Wilson E, Brandner S, Shieff C, Thorne L: World Health Organization grade III meningiomas. A retrospective study for outcome and prognostic factors assessment. *Br J Neurosurg* 29(5):693-698, 2015
13. Coroller TP, Bi WL, Huynh E, Abedalthagafi M, Aizer AA, Greenwald NF, Parmar C, Narayan V, Wu WW, Miranda de Moura S, Gupta S, Beroukhim R, Wen PY, Al-Mefty O, Dunn IF, Santagata S, Alexander BM, Huang RY, Aerts HJWL: Radiographic prediction of meningioma grade by semantic and radiomic features. *PLoS One* 12(11):e0187908, 2017
14. Dalle Ore CL, Magill ST, Yen AJ, Shahin MN, Lee DS, Lucas CHG, Chen WC, Viner JA, Aghi MK, Theodosopoulos PV, Raleigh DR, Villanueva-Meyer JE, McDermott MW: Meningioma metastases: incidence and proposed screening paradigm. *J Neurosurg* 132(5):1447-1455, 2020
15. Domingues PH, Sousa P, Otero Á, Gonçalves JM, Ruiz L, de Oliveira C, Lopes MC, Orfao A, Taberero MD: Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype. *Neuro Oncol* 16(5):735-747, 2014
16. Durand A, Labrousse F, Jouvot A, Bauchet L, Kalamarides M, Menei P, Deruty R, Moreau JJ, Fèvre-Montange M, Guyotat J: WHO grade II and III meningiomas: A study of prognostic factors. *J Neurooncol* 95(3):367-375, 2009
17. Dziuk TW, Woo S, Butler EB, Thornby J, Grossman R, Dennis WS, Lu H, Carpenter LS, Chiu JK: Malignant meningioma: An indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol* 37(2):177-188, 1998
18. Galdiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, Preusser M, Rhun EL, Vogelbaum MA, Zadeh G, Dhermain F, Weller M, Langen KJ, Tonn JC: PET imaging in patients with meningioma—report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol* 19(12):1576-1587, 2017
19. Gao F, Shi L, Russin J, Zeng L, Chang X, He S, Chen TC, Giannotta SL, Weisenberger DJ, Zada G, Mack WJ, Wang K: DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas. *PLoS One* 8(1):e54114, 2013
20. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, von Deimling A, Stavrinou P, Lefranc F, Lund-Johansen M, Moyal ECJ, Brandsma D, Henriksson R, Soffietti R, Weller M: EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 17(9):e383-391, 2016
21. Goutagny S, Yang HW, Zucman-Rossi J, Chan J, Dreyfuss JM, Park PJ, Black PM, Giovannini M, Carroll RS, Kalamarides M: Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of meningioma malignant progression dependent on the underlying NF2 status. *Clin Cancer Res* 16(16):4155-4164, 2010
22. Graffeo CS, Leeper HE, Perry A, Uhm JH, Lachance DJ, Brown PD, Ma DJ, Van Gompel JJ, Giannini C, Johnson DR, Raghunathan A: Revisiting adjuvant radiotherapy after gross total resection of World Health Organization Grade II Meningioma. *World Neurosurg* 103:655-663, 2017
23. Güdük M, Bozkurt B, Ekşi MŞ, Usseli Mİ, Pamir MN: Pre-operative predictive factors of grade II and III meningiomas. *Acibadem Univ Saglik Bilim Derg* 12(1):1-6, 2020
24. Güdük M, Ekşi MŞ, Bozkurt B, Usseli Mİ, Danyeli AE, Pamir MN: Neurosurgical follow-up and treatment of a series of 26 WHO grade III meningiomas. *J Clin Neurosci* 91:219-225, 2021
25. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, Kowalski J, Becker DW, Doll J, Mäcke HR, Hofmann M, Debus J, Haberkorn U: PET imaging of somatostatin receptors using [68GA] DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med* 42(7):1053-1056, 2001
26. Hug EB, DeVries A, Thornton AF, Munzenrider JE, Pardo FS, Hedley-Whyte ET, Bussiere MR, Ojemann R: Management of atypical and malignant meningiomas: Role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol* 48(2):151-160, 2000
27. Jääskeläinen J, Haltia M, Laasonen E, Wahlström T, Valtonen S: The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. An analysis of 43 patients. *Surg Neurol* 24(2):165-172, 1985
28. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A: Atypical and anaplastic meningiomas: Radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 25(3):233-242, 1986
29. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, Feun LG, Fredericks RK, Russell CA, Kabbinnar FF, Stelzer KJ, Schott A, Verschraegen C: Double-blind phase III randomized trial of the antiprogestin agent mifepristone in the treatment of unresectable meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 33(34):4093-4098, 2015

30. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, Kyritsis AP, Jaeckle KA, Levin V, Yung WK: The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery* 40(2):271-275, 1997
31. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, Ligon K, Haidar S, Karimi S, Lassman AB, Nolan CP, DeAngelis LM, Gavrilovic I, Norden A, Drappatz J, Lee EQ, Purow B, Plotkin SR, Batchelor T, Abrey LE, Omuro A: Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol* 17(1):116-121, 2015
32. Krayenbühl N, Pravdenkova S, Al-Mefty O: De novo versus transformed atypical and anaplastic meningiomas: Comparisons of clinical course, cytogenetics, cytokinetics, and outcome. *Neurosurgery* 61(3):495-503; discussion 503-504, 2007
33. Kreissl MC, Hänscheid H, Löhr M, Verburg FA, Schiller M, Lassmann M, Reiners C, Samnick SS, Buck AK, Flentje M, Sweeney RA: Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol* 7(1):99, 2012
34. Kshetry VR, Ostrom QT, Kruchko C, Al-Mefty O, Barnett GH, Barnholtz-Sloan JS: Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States. *Neuro Oncol* 17(8):1166-1173, 2015
35. Li D, Jiang P, Xu S, Li C, Xi S, Zhang J, Chen Y, Jiang X, Zhang X, Sai K, Wang J, Mou Y, Ke C: Survival impacts of extent of resection and adjuvant radiotherapy for the modern management of high-grade meningiomas. *J Neurooncol* 145(1):125-134, 2019
36. Li X, Miao Y, Han L, Dong J, Guo Y, Shang Y, Xie L, Song Q, Liu A: Meningioma grading using conventional MRI histogram analysis based on 3D tumor measurement. *Eur J Radiol* 110:45-53, 2019
37. Liang RF, Xiu YJ, Wang X, Li M, Yang Y, Mao Q, Liu YH: The potential risk factors for atypical and anaplastic meningiomas: Clinical series of 1,239 cases. *Int J Clin Exp Med* 7(12):5696-5700, 2014
38. Linsler S, Kraemer D, Driess C, Oertel J, Kammers K, Rahnenführer J, Ketter R, Urbschat S: Molecular biological determinations of meningioma progression and recurrence. *PLoS One* 9(4):e94987, 2014
39. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: Meningiomas, 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2007
40. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues T, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803-820, 2016
41. Lusk EA, Watson MA, Chicoine MR, Lyman M, Roerig P, Reifenberger G, Gutmann DH, Perry A: Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma. *Cancer Res* 65(16):7121-7126, 2005
42. Magill ST, Lau D, Raleigh DR, Sneed PK, Fogh SE, McDermott MW: Surgical resection and interstitial iodine-125 brachytherapy for high-grade meningiomas. *Neurosurgery* 2016
43. Maillou A, Orfao A, Sayagués JM, Díaz P, Gómez-Moreta JA, Caballero M, Santamarta D, Santos-Briz A, Morales F, Taberner MD: New classification scheme for the prognostic stratification of meningioma on the basis of chromosome 14 abnormalities, patient age, and tumor histopathology. *J Clin Oncol* 21(17):3285-3295, 2003
44. Majchrzak-Celińska A, Paluszczak J, Szalata M, Barciszewska AM, Nowak S, Baer-Dubowska W: DNA methylation analysis of benign and atypical meningiomas: Correlation between RUNX3 methylation and WHO grade. *J Cancer Res Clin Oncol* 141(9):1593-1601, 2015
45. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, Hariharan S, Cruz CR, Abrey LE: Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningiomas. *J Neurosurg* 97(2):341-346, 2002
46. Mattozo CA, De Salles AAF, Klement IA, Gorgulho A, McArthur D, Ford JM, Agazaryan N, Kelly DF, Selch MT: Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas. *J Neurosurg* 106(5):846-854, 2007
47. Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Simpson WJ: Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol* 34(4):817-822, 1996
48. Modha A, Gutin PH: Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: A review. *Neurosurgery* 57(3):538-550, 2005
49. Moliterno J, Cope WP, Vartanian ED, Reiner AS, Kellen R, Ogilvie SQ, Huse JT, Gutin PH: Survival in patients treated for anaplastic meningioma. *J Neurosurg* 123(1):23-30, 2015
50. Mooney MA, Abolfotoh M, Bi WL, Tavanaiepour D, Almefty RO, Bassiouni H, Pravdenkova S, Dunn IF, Al-Mefty O: Is falxine meningioma a diffuse disease of the falx? Case series and analysis of a "grade zero" resection. *Neurosurgery* 87(5):900-909, 2020
51. Nagar VA, Ye JR, Ng WH, Chan YH, Hui F, Lee CK, Lim CCT: Diffusion-weighted MR imaging: Diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *Am J Neuroradiol* 29(6):1147-1152, 2008
52. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, Norden AD, Lee EQ, Drappatz J, Omuro A, Kaley TJ: Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 109(1):187-193, 2012
53. Nunes F, Shen Y, Niida Y, Beauchamp R, Stemmer-Rachamimov AO, Ramesh V, Gusella J, MacCollin M: Inactivation patterns of NF2 and DAL-1/4.1B (EPB41L3) in sporadic meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 162(2):135-139, 2005
54. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol* 21 Suppl 5:v1-v100, 2019
55. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol* 19 Suppl 5:v1-v88, 2017
56. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G: Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: A study of 71 surgical cases. *J Neurosurg* 86(5):793-800, 1997

57. Patel AJ, Wan YW, Al-Ouran R, Revelli JP, Cardenas MF, Oneissi M, Xi L, Jalali A, Magnotti JF, Muzny DM, Doddapaneni HV, Sebastian S, Heck KA, Goodman JC, Gopinath SP, Liu Z, Rao G, Plon SE, Yoshor D, Wheeler DA, Zoghbi HY, and View ORCID ProfileTiemo J. Klisch: Molecular profiling predicts meningioma recurrence and reveals loss of DREAM complex repression in aggressive tumors. *Proc Natl Acad Sci* 116(43):21715-21726, 2019
58. Perry A: Unmasking the secrets of meningioma: A slow but rewarding journey. *Surg Neurol* 61(2):171-173, 2004
59. Perry A, Banerjee R, Lohse CM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Scheithauer BW: A role for chromosome 9p21 deletions in the malignant progression of meningiomas and the prognosis of anaplastic meningiomas. *Brain Pathol* 12(2):183-190, 2006
60. Perry A, Gutmann DH, Reifenberger G: Molecular pathogenesis of meningiomas. *J Neurooncol* 70(2):183-202, 2004
61. Perry A, Jenkins RB, Dahl RJ, Moertel CA, Scheithauer BW: Cytogenetic analysis of aggressive meningiomas: Possible diagnostic and prognostic implications. *Cancer* 77(12):2567-2573, 1996
62. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC: "Malignancy" in meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 85(9):2046-2056, 1999
63. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, Alleman AM, Galvin J, Brachman D, Jenrette JM, De Groot J, Bovi JA, Werner-Wasik M, Knisely JPS, Mehta MP: Intermediate-risk meningioma: Initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg* 129(1):35-47, 2018
64. Rosenberg L, Prayson R, Lee J, Reddy C, Chao S, Barnett G, Vogelbaum M, Suh J: Long-term experience with World Health Organization Grade III (Malignant) meningiomas at a single Institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74(2):427-432, 2009
65. Sabet A, Ahmadzadehfar H, Herrlinger U, Wilinek W, Biersack HJ, Ezziddin S: Successful radiolabeled targeting of metastatic anaplastic meningioma: Case report. *Radiat Oncol* 6(1):94, 2011
66. Sade B, Chahlavi A, Krishnaney A, Nagel S, Choi E, Lee JH: World Health Organization grades II and III meningiomas are rare in the cranial base and spine. *Neurosurgery* 61(6):1194-1198, 2007
67. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, Kratz A, Capper D, Schefzyk S, Hielscher T, Wang Q, Sulman EP, Adeberg S, Koch A, Okuducu AF, Brehmer S, Jens Schittenhelm J, Becker A, Brokinkel B, Schmidt M, Ull T, Gousias K, Friederike A, Kessler, Lamszus K, Debus J, Mawrin C, Kim YJ, Simon M, Ketter R, Paulus W, Aldape KD, Herold-Mende C, von Deimling A: TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst* 108(5):djv377, 2016
68. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, Okonechnikov K, Koelsche C, Reuss DE, Capper D, Sturm D, Wirsching HG, Berghoff AS, Baumgarten P, Kratz A, Huang K, Wefers AK, Hovestadt V, Sill M, Ellis HP, Kurian KM, Okuducu AF, Jungk C, Drueschler K, Schick M, Melanie Bewerunge-Hudler M, Mawrin C, Seiz-Rosenhagen M, Ketter R, Simon M, Westphal M, Lamszus K, Becker A, Koch A, Schittenhelm J, Rushing EJ, Collins VP, Brehmer S, Chavez L, Platten M, Hänggi D, Unterberg A, Paulus W, Wick W, Pfister SM, Mittelbronn M, Preusser M, Herold-Mende C, Weller M, von Deimling A: DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: A multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 18(5):682-694, 2017
69. Scheithauer BW: Development of the WHO classification of tumors of the central nervous system: A historical perspective. *Brain Pathol* 19(4):551-564, 2009
70. Silva CB de O, Ongaratti BR, Trott G, Haag T, Ferreira NP, Leães CGS, Pereira-Lima JFS, Oliveira M da C: Expression of somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance. *Int J Clin Exp Pathol* 8(10):13185-13192, 2015
71. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20(1):22-39, 1957
72. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW: Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg* 113(2):202-209, 2010
73. Surace EI, Lusic E, Murakami Y, Scheithauer BW, Perry A, Gutmann DH: Loss of tumor suppressor in lung cancer-1 (TSLC1) Expression in meningioma correlates with increased malignancy grade and reduced patient survival. *J Neuropathol Exp Neurol* 63(10):1015-1027, 2004
74. Tian W, Liu J, Zhao K, Wang J, Jiang W, Shu K, Lei T: Analysis of prognostic factors of World Health Organization Grade III Meningiomas. *Front Oncol* 10:593073, 2020
75. Tytus JS, Lasersohn JT, Reifel E: The problem of malignancy in meningiomas. *J Neurosurg* 27(6):551-557, 1967
76. Wang S, Kim S, Zhang Y, Wang L, Lee EB, Syre P, Poptani H, Melhem ER, Lee JYK: Determination of grade and subtype of meningiomas by using histogram analysis of diffusion-tensor imaging metrics. *Radiology* 262(2):584-592, 2012
77. Wang WH, Lee CC, Yang HC, Liu KD, Wu HM, Shiao CY, Guo WY, Pan DHC, Chung WY, Chen MT: Gamma knife radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *World Neurosurg* 87:557-564, 2016
78. Wang Y, Li W, Jing N, Meng X, Zhou S, Zhu Y, Xu J, Tao R: Apatinib in recurrent anaplastic meningioma: A retrospective case series and systematic literature review. *Cancer Biol Ther* 21(7):583-589, 2020
79. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB: Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 99(3):307-314, 2010
80. Yang SY, Park CK, Park SH, Kim DG, Chung YS, Jung HW: Atypical and anaplastic meningiomas: Prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(5):574-580, 2008
81. Zahid A, Johnson DR, Kizilbash SH: Efficacy of 177Lu-dotatate therapy in the treatment of recurrent meningioma. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 5(1):236-240, 2021
82. Zhang H, Rödiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M: Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology* 50(6):525-530, 2008
83. Zhu H, Xie Q, Zhou Y, Chen H, Mao Y, Zhong P, Zheng K, Wang Y, Wang Y, Xie L, Zheng M, Tang H, Wang D, Chen X, Zhou L, Gong Y: Analysis of prognostic factors and treatment of anaplastic meningioma in China. *J Clin Neurosci* 22(4):690-695, 2015