

İntrakraniyal Atipik Menenjiomlar

Intracranial Atypical Meningiomas

NUR ALTINÖRS

Başkent Üniversitesi Nöroşirürji A.B.D., Ankara

Özet: Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) santral sinir sistemi (SSS) tümörleri sınıflandırmasında atipik menenjiomlar benign ve malign formlar arasında bir geçiş grubu olarak yer almaktadır. Atipik menenjiomların benign ve malign menenjiomlardan ayırımında kesin ölçütler olmaması nedeniyle tanıda katkısı olabilecek birçok faktörü incelemek gerekir. Atipik menenjiomların tüm menenjiomların % 4.7- % 15'ini oluşturduğu bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Anaplazi, atipi, cerrahi, menenjiom, radyocerrahi

Abstract: According to the World Health Organization (WHO) classification of tumors of the central nervous system, atypical meningiomas are a transitional group between the benign and malignant meningiomas. Since there are no clear-cut features that distinguish the three types of meningioma it is necessary to consider many traits and characteristics when diagnosing and locating these tumors on the continuum for this form of neoplasia. The reported incidence of atypical meningiomas ranges from 4.7 to 15 %

Key words: Anaplasia, atypia, meningioma, radiotherapy, surgery

Histopatoloji

DSÖ'nün SSS Tümörleri sınıflandırmasında altı histopatolojik bulgu malignite lehine kabul edilmiştir. Bunlar hücresel pleomorfizm, hiperselülarite, mitoz, nekroz, yapısal bozulma ve beyin invazyonudur. Bu bulgulardan olgularımızda gözlemlediğimiz bazıları Şekil 1a-1d'de gösterilmiştir.

Perry ve ark. 2.5 mm²'den daha fazla mitoz sıklığını malignite bulgusu olduğunu öne sürmüşler ve ayrıca sheeting, hiperselülarite, makronükleus ve küçük hücre varlığı gibi bulgulardan üçünün varlığını da eşdeğer malignite bulgusu kabul etmişlerdir (28).

Mahmood ve ark. daha değişik bir değerlendirme sistemi önermişlerdir. Yazarlar DSÖ'nün SSS'i sınıflandırmasında malign menenjiomlar için belirtilen malignite parametrelerinin her birine o bulgunun şiddetine göre 0-3 arasında değer vermişler ve toplam değer 0-4 olması halinde menenjiomu benign, 5-11 arası değerleri atipik menenjiom ve 11 üzeri değerleri malign menenjiom olarak kabul etmişlerdir (20).

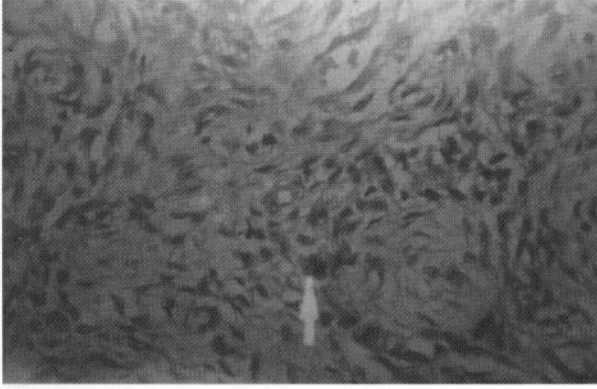
McLean ve ark. mikronekrozun önemine değinmişler ve bu bulgunun prognozu belirleyen bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar mikronekroza benign menenjiomlarda % 8, atipik menenjiomlarda % 42 ve malign menenjiomlarda % 71 oranında rastladıklarını belirtmişlerdir (22).

Radyoloji

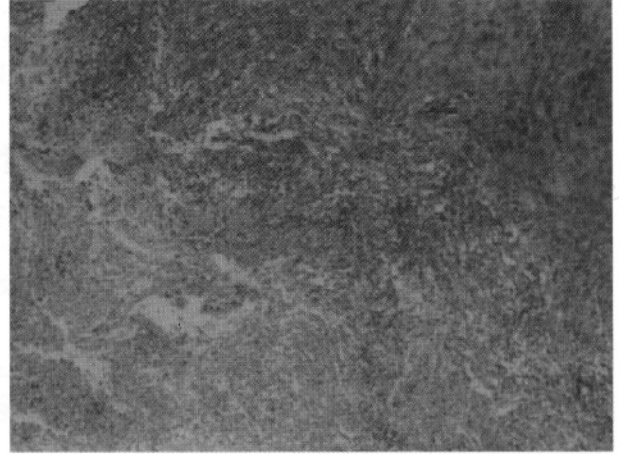
Literatürde nöroradyolojik tanı yöntemlerinin atipik menenjiomların tanısındaki katkısı incelendiğinde bu çalışmalarla atipik menenjiom tanısının kesin olarak konulamayacağı fikrinin yaygın olduğunu görmekteyiz.

Servo ve ark. bilgisayarlı tomografi (BT) ve anjiyografi ile tanı koymanın güçlüklerine değinmişlerdir (33).

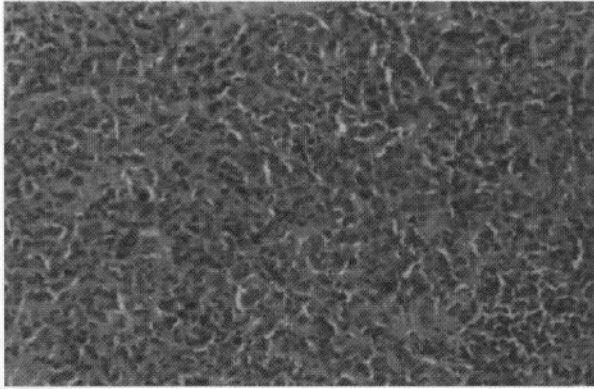
Alvarez ve ark. atipik ve malign menenjiom olgularının BT'lerini incelemişlerdir. Yazarların bulgularına göre beyin invazyonunu düşündüren



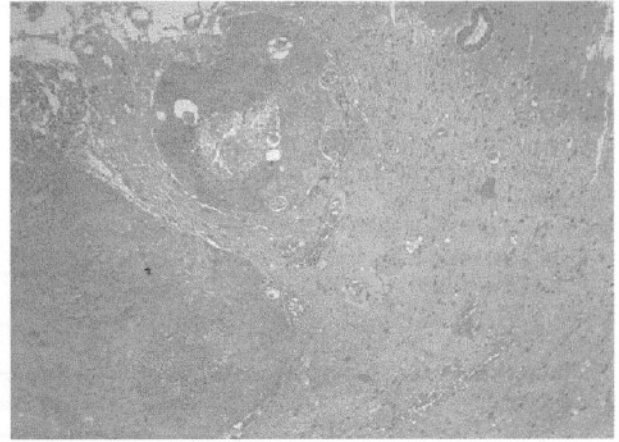
Şekil 1: a- Mitoz (ok)



Şekil 1: b- Nekroz

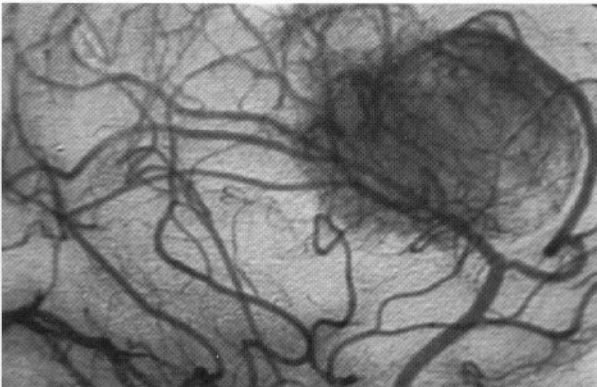


Şekil 1: c- Hiperselülarite

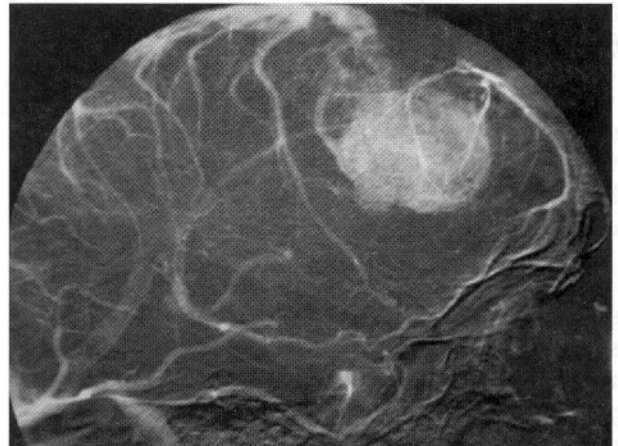


Şekil 1: d- Tümör dokusu ve normal beyin dokusu birbirinden net olarak ayrı izlenmekte, ancak normal beyin dokusu içinde küçük bir tümör dokusu görülmektedir (gerçek beyin invazyonuna örnek)

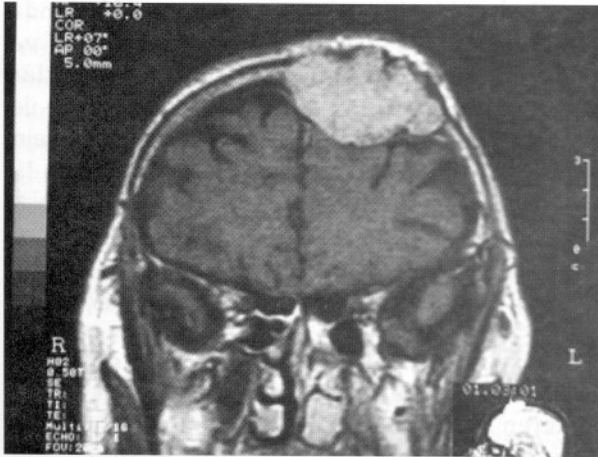
tümör demetlerini ve intratümöral hipodens alanların varlığı atipi ve malignitenin önemli işaretleridir. Menenjiomun natürü ile volüm, perilezyonel ödem, dansite, kalsifikasyon, kemik tutulumu ve düzensiz konturlar arasında bir ilişki olmadığını gözlemlemişlerdir. Olgularımızdaki bazı radyolojik özellikler Şekil 2a-2f'de görülmektedir. Serimizden rekürens gösteren bir atipik menenjiom olgusunun BT'si Şekil 2h'da görülmekte ve radyolojik herhangi bir özelliği olmadığı anlaşılmaktadır (1).



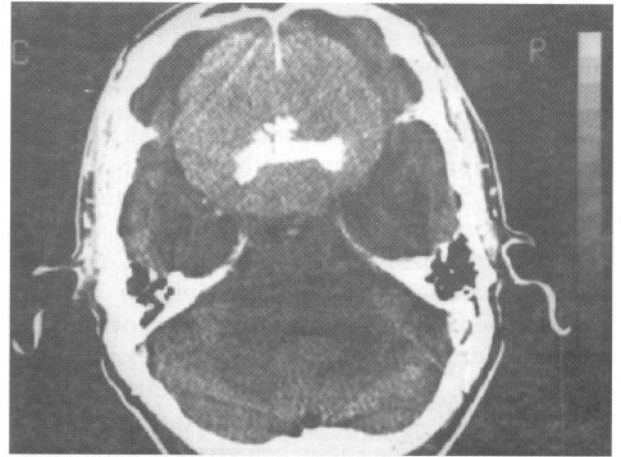
Şekil 2: a- Anjiyografi lateral görünüm, arteriyel fazda tümör boyanması



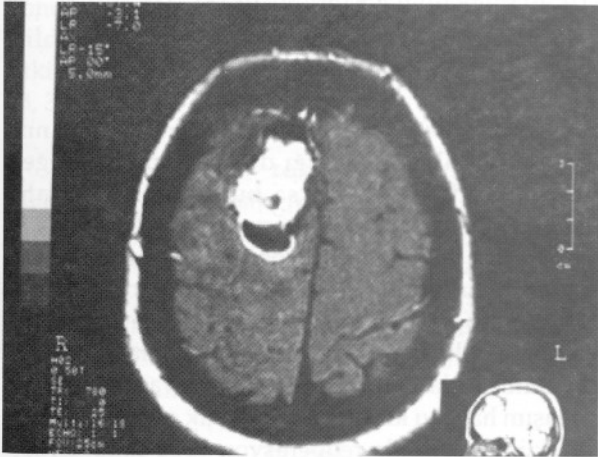
Şekil 2: b- Anjiyografi lateral görünüm, venöz fazda tümöral tutulum



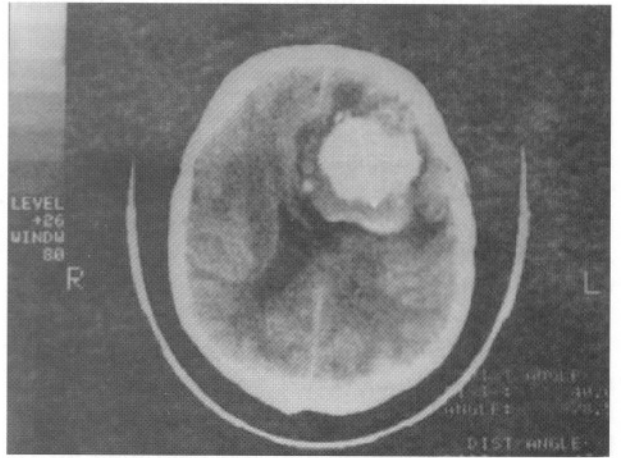
Şekil 2: c- Koronal MRI'da menenjioma bağlı kemik tutulum



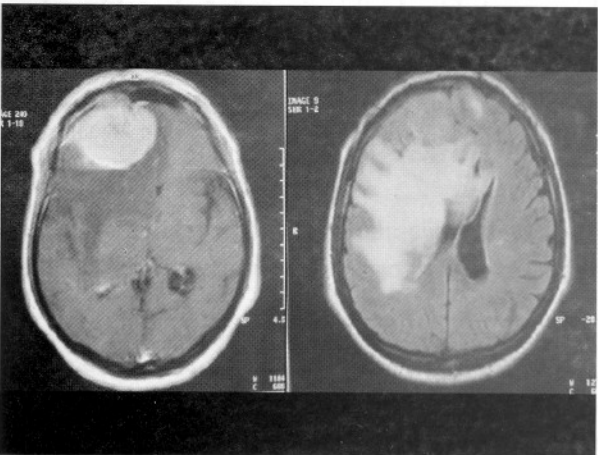
Şekil 2: d- Anterior fossa yerleşimli büyük bir menenjiomda intratümöral kalsifikasyon



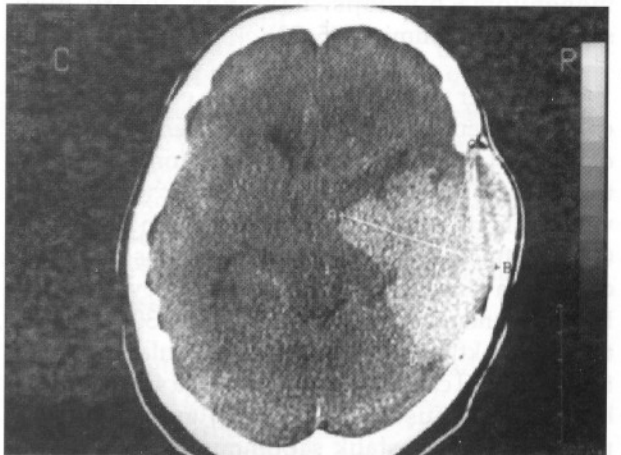
Şekil 2: e- Aksiyel MRI'da peritümöral kist oluşumu



Şekil 2: f- Menenjiom kanaması. Kitle çevresindeki değişik dansite kana aittir



Şekil 2: g- Frontal yerleşimli menenjiomda şiddetli çevre ödemi



Şekil 2: h- Rekürrens gösteren atipik menenjiomun BT'si; radyolojik açıdan herhangi bir özellik göstermiyor

Sitogenetik

Atipik menenjiomların tanısında sitogenetik önemli bir yer tutabilir. Perry ve ark. (27) sekiz atipik menenjiom olgusunu sitogenetik olarak incelemişlerdir. Beş tanesi kompleks olmak üzere altı olguda anomali saptamışlardır. İki olguda kromozom 22 kaybı gözlemlenmiştir. Anomaliler 1, 3 ve 6. kromozomda görülmüş ve dört olguda disentrik kromozom varlığı saptanmıştır. Yazarlar ayrıca daha önce bildirilen 47 atipik ve malign ve 200 benign menenjiomun karyotiplerini incelemişlerdir. Agresif tümörlerde kompleks karyotiplerin, kromozom 1,3 ve 6 anomalilerinin ve telomerik ilişkilerin sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Buna karşın benign menenjiomlarda normal karyotip veya monozomi 22 gözlemlenmiştir.

Atipik menenjiomların tanısında yardımcı olabilecek başka yöntemler de vardır.

AgNOR yöntemi bunlardan birisidir. Bu yöntem ribozomal RNA sentezine kaynaklık eden, ribozomal DNA segmentlerinde yer alan, non-histon yapısındaki AgNOR proteinlerinin gümüş ile siyah tanecikler halinde boyanması ve incelenmesidir. AgNOR sayımları benign, atipik ve malign tümörlerde önemli farklılıklar göstermiştir (21).

Hücre proliferasyon işaretleyicisi olarak monoklonal antikor MIB-1 ve apoptozis-ilişkili işaretleyici p 53 menegioma histolojisinde iyi birer belirleyicidir (7, 14, 29).

Hücre proliferasyonu nükleer antijeni (PCNA) ve bromodeoksiüridin işaretleyici indeksinin (BrdU) menenjioma biyolojisi hakkında değerli bilgi sağladığı gösterilmiştir (5, 38).

Telomer uzunluğunu stabilize eden telomeraz enzimi hemen hemen tüm kanser türlerinde reaktif olmuştur. Langford ve ark. 52 menenjiom olgusunda telomeraz aktivitesini incelemişlerdir (18). Atipik veya malign tanısı alan menenjiomların % 95'inde (21/22) telomeraz aktivitesi görülmüştür ve bu olgularda prognoz genellikle kötü seyretmiştir. Benign menenjiom olgularında % 17 (5/30) oranında telomeraz aktivitesi izlenmiştir. Bu olguların üçünde tümörün total çıkarılmasına karşın kısa sürede tümör büyümesi olmuştur. Diğer iki olguda da başka primer malign hastalık saptanmıştır. Yazarlar bu ilişkilere dikkat çekmekte ve telomeraz enziminin bloke edilmesinin etkin bir tedavi seçeneği olabileceğini öne sürmektedirler.

Başka bir çalışmada 20 menenjiom olgusunda c-myc ifadesi ve c-sis/PDGF mRNA ifadesi ve protein ürünleri incelenmiştir. Yazarlar immunohistokimyasal ve in situ hibridizasyon ile atipik ve anaplastik menenjiomlarda c-myc protein ve mRNA için pozitiflik saptamışlar, buna karşın 10 benign menegiomun sadece birisinde c-myc mRNA için pozitiflik gözlemlenmiştir (25).

Katepsin B ve katepsin L antijen düzeylerinin invazif menegiomlarda önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca katepsin B histomorfolojik olarak benign fakat invazif davranış gösteren menenjiomaların histopatolojik olarak benign menenjiomlardan ayırt edilmesinde kullanılmıştır (35).

Hücre kültürlerinde menenjiomların interlökin 6 (IL-6) salgıladığı gösterilmiştir (31, 37).

TEDAVİ

Atipik menenjiomların preoperatif tanısının genelde mümkün olmadığı düşünüldüğünde eğer bir kontrendikasyon yoksa bu olguların cerrahi tedavi görmeleri doğaldır. Bu nedenle tartışmada adı geçen tedavi yöntemlerinin çoğunun cerrahi tedaviye ek olarak uygulandığını söylemek doğru olur. Postoperatif dönemde atipik menenjiom tanısının histopatolojik olarak konmasından sonra izlenecek yol konusunda belli başlı iki görüş vardır. Birinci yaklaşım hastayı klinik ve radyolojik olarak izlemek ve rekürens halinde reoperasyon veya radyoterapi uygulamaktır. İkinci bir görüş ise erken postoperatif dönemde radyoterapiyi önermektedir. Atipik ve malign menegiomlardaki yüksek rekürens oranlarını düşünerek biz de ikinci görüşü desteklemekte ve uygulamamızı bu şekilde yapmaktayız. Literatürdeki bazı büyük serilerdeki benign, atipik ve malign menegiomlara ait rekürens oranları Tablo 1.' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Menenjiomlarda 5. yıldaki rekürens oranları

| | Benign | Atipik | Malign |
|-------------------|------------------|--------|--------|
| Jääskeläinen (11) | % 3 | % 38 | % 78 |
| Maier (21) | % 7.6 | % 27.3 | % 58.3 |
| Mahmood (20) | % 2 | % 50 | % 33 |
| Younis (38) | Agresif tümörler | | % 80 |
| Perry (27) | % 12 | % 41 | % 56 |
| Palma (26) | - | % 52 | % 84 |

Milosevic ve ark. atipik ve malign menenjiomların doğal seyrini ve radyoterapinin bu tümörlerdeki rolünü incelemişlerdir (23). Yazarların vardıkları sonuç genç hastalarda, modern tekniklerle ve en az 50 Gy doz ile yapılan tedavilerin prognozu olumlu şekilde etkilediğidir. Yazarlar tedavinin postoperatif erken dönemde yapılmasının önemini vurgulamışlardır. Hoffmann ve ark. atipik menenjiomlarda tümörün total çıkarılmadığı zaman radyoterapi endikasyonu olabileceğini belirtmişlerdir (10).

Atipik menenjiomlar dahil genel olarak menenjiomların tedavisinde kullanılmış başka tedavi modaliteleride vardır.

Kondziolka ve ark. stereotaksik radyoşirürji ile 50 menenjiom olgusunu tedavi etmişler ve ikinci yıl sonunda % 96 oranında tümör kontrolü sağlandığını bildirmişlerdir (15). Radyoşirürjinin yararlı etkilerinden bahseden başka çalışmalar da vardır (3, 36).

Kaba ve ark. rekürens gösteren, total çıkarılamayan ve malign menenjiomlu altı olguya interferon alfa-2B (IFN- α -2B) uygulamışlardır (12). Tedavi 4 mU/m² / gün ve haftada 5 gün subkutan uygulama şeklinde olup olguların beşinde olumlu yanıt alınmıştır. Dört olguda tümör büyümesi stabilize edilmiş ve bir olguda tümör volümünde küçük bir azalma gözlenmiştir.

Kumar ve ark. 13 bazal menenjiom olgusuna iodin-125 ile brakioterapi yapmışlardır (16). Tedavi için endikasyonlar cerrahi sonrası rekürens görülmesi ve cerrahi için uygun olmayan olgulara primer tedavi olarak düşünülmüş olup menenjiomunda kalsifikasyon olmayan dokuz olgu tam olumlu yanıt vermiştir. Geri kalan dört olguda yanıt kısmi olup iki olgunun menenjiomda kalsifikasyon gözlenmiş diğer ikisinde ise kalsifikasyon görülmemiştir.

Antiprogesteron olarak mifepriston (RU 486) menenjiomların tedavisinde kullanılmıştır (9, 17).

Lamberts ve ark. klinik ve radyolojik olarak tümör büyümesi izlenen 10 hastaya günde 200 mg. mifepristonu 12 ay süre ile uygulamışlardır (17). Bu olgu grubu 12 adet rekürens veya primer inoperabl menenjiom'dan oluşmaktaydı. Olguların BT ile izlenmesi sonucunda dört olgudaki beş menenjiomda tümör büyümesinin devam ettiği, üç olguda büyümenin stabilize olduğu ve üç olgudaki dört

tümörde regresyon olduğu anlaşılmıştır.

Grunber ve ark. rezektabl olmadığı düşünülen 14 menenjiom olgusuna 200 mg. oral mifepriston vermiş ve beş olguda tümör stabilizasyonu gözlemişlerdir. (9) Tümör büyümesinin devam ettiği üç olgunun ikisinde malignite saptanmış olup bir olgu tedaviyi reddetmiştir.

TARTIŞMA

Atipi ile ilişkili olabilecek bir çok faktör incelenmiştir. Klinik bulgular, cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu ve tümör büyüklüğü gibi faktörlerle atipi arasında ilişki olmadığı anlaşılmıştır. Menenjiomun ekstrakraniyal metastazı, rekürens oranı ve yaşam süresi gibi faktörlerin atipi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Menenjiomların ekstarkraniyal metastazı nadirdir ve varlığı kuvvetle maligniteyi çağırır (6, 19, 30, 34). Benign menenjiomlarda ekstrakraniyal metastaz insidansı 1/1000 dolaylarında olup malign menenjiomlarda % 11 ile % 43 arasında oranlar bildirilmiştir (8, 29).

Ayerbe ve ark. cerrahi tedavi uygulanan menenjiomlarda rekürens görülmesini etkileyen risk faktörlerini incelemişler ve atipi ve malignitenin rekürensle önemli şekilde bağlantılı olduğunu saptamışlardır. (2) Diğer risk faktörleri olarak tümör lokalizasyonu, tümörün total çıkarılamaması ve BT'de heterojen boyanmayı gözlemlemişlerdir. Tablo 1.'de verilen değişik histopatolojideki menenjiomların rekürens oranları da bu gerçeği vurgulamaktadır.

Kallio ve ark. cerrahi ve uzun dönem mortaliteyi etkileyen faktörleri 935 olguluk serilerinde incelemişlerdir (13). Seri % 94.3 benign, % 4.7 atipik ve % 1 malign menenjiomdan oluşmakta olup 3 ay, 1 yıl ve 15 yıllık yaşam oranları sırasıyla % 91, % 89 ve % 63 olarak belirlenmiştir. Araştırmadaki başka bir gözlemlerde malign tümörlerde benign olgulara kıyasla 4.6 kat daha fazla mortalite riski oluşudur.

1986 olguyu kapsayan bir çalışmada 1,5, 10 ve 15 yıllık yaşam oranları sırasıyla % 82, % 73, % 63 ve % 54 olarak bildirilmiştir (32).

Massachusetts General Hospital kaynaklı diğer bir çalışmada anılan merkezdeki 225 benign menenjiomlu olgunun 5 yıllık yaşam oranı % 83

olarak rapor edilmiştir (24). Atipik ve malign menenjiomlu olgularda bildirilen 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla 55 ile % 95 ve % 32 ile % 64.3 arasındadır (26, 29, 38).

Mahmood ve ark. 14 yıllık süre içinde ameliyat edilen 25 atipik ve malign menenjiom olgusuna ilişkin deneyimlerini aktardıkları çalışmada toplam mortaliteyi % 44 (11/25) olarak bildirmişlerdir (20). İki olgu peroperatif dönemde, sekiz olgu ilk beş yıl içinde ve bir olgu postoperatif 11. yılda kaybedilmiştir. Yukarıdaki rakamlar atipik menenjiomlarda rekürens oranının benign olgulara kıyasla önemli derecede fazla olduğunu, bunun yaşam süresini etkilediğini ve ayrıca ekstrakraniyal metastazın malignite lehine olduğunu doğrulamaktadır.

Literatürde cerrahi tedavinin ilk ve en etkin tedavi seçeneği olduğu hakkında yaygın bir fikir birliği vardır. Tedavi sıralamasında ikinci sırada yer alabilecek radyoterapinin bile endikasyonları oldukça tartışmalıdır.

Diğer tedavi yöntemlerinin etkinliği için yorum yapacak yeterli deneyim birikimi henüz yoktur.

Gelecek ile ilgili beklentiler atipik menenjiomların tanısını büyük doğruluk oranı ile koyabilecek yöntemlerin ve geleneksel tedavi şekillerine alternatif olabilecek modalitelerin geliştirilmesidir. Sitogenetik bu konuda umut veren bir alan olup saydığımız sorunlar ve bazı atipik menenjiomların malign transformasyon göstermesi sorununa da çözümler üretebilir.

KAYNAKLAR

- Alvarez F, Roda JM, Romero MP, Morales C, Sarmiento MA, Blázquez MG: Malignant and Atypical Meningiomas: A Reappraisal of Clinical, Histological, and Computed Tomographic Features. *Neurosurgery* 20: 688-694, 1987
- Ayerbe J, Lobato RD, de la Cruz J, Alday R, Rivas JJ, Gomez PA, Cabrera A: Risk Factors Predicting Recurrence in Patients Operated on for Intracranial Meningioma. A Multivariate Analysis. *Acta Neurochir(Wien)* 141: 921-932, 1999
- Chang SD, Adler JR: Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery* 41:1019-1025, 1997
- Chen TC, Zee CS, Miller CA, Weiss MH, Tang G, Chin L, Levy ML, Apuzzo MLJ: Magnetic Resonance Imaging and Pathological Correlates of Meningiomas. *Neurosurgery* 31: 1015-1022, 1992
- Cobb MA, Husain M, Andersen BJ, Al-Mefty O: Significance of proliferating cell nuclear antigen in predicting recurrence of intracranial meningioma. *J Neurosurg* 84: 85-90, 1996
- Conrad MD, Schonauer C, Pelissou-Guyotat I, Morel C, Madarassy G, Deruty R: Recurrent lumbosacral metastases from intracranial meningioma. Report of a case and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 143: 935-937, 2001
- Dietzmann K, von Bossanyi P, Warich-Kirches M, Kirches E, Synowitz HJ, Firsching R: Immunohistochemical Detection of Vascular Growth Factors in Angiomatous and Atypical Meningiomas, as well as Hemangiopericytomas. *Pathol Res Pract* 193: 503-510, 1997
- Enam SA, Abdulrauf S, Mehta B, Malik GM, Mahmood A: Metastasis in meningioma. *Acta Neurochir (Wien)* 38:1172-1178, 1996
- Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, Lucci L, Stevenson LL: Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. *J Neurosurg* 74: 861-866, 1991
- Hoffmann W, Muhleisen H, Hess CF, Kortmann RD, Schmidt B, Grote EH, Bamberg M: Atypical and anaplastic meningiomas-does the new WHO-classification of brain tumours affect the indication for postoperative irradiation? *Acta Neurochir (Wien)* 135:171-178, 1995
- Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A: Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 25:233-242, 1986
- Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, Kyritsis AP, Jaecle KA, Levin V, Yung WKA: The Treatment of Recurrent Unresectable and Malignant Meningiomas with Interferon Alpha-2B. *Neurosurgery* 40: 271-275, 1997
- Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J: Factors Affecting Operative and Excess Long-term Mortality in 935 Patients with Intracranial Meningioma. *Neurosurgery* 31: 2-12, 1992
- Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M, Probst A: Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. *Hum Pathol* 29:140-145, 1998
- Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 74: 552-559, 1991
- Kumar PP, Patil AA, Leibrock LG, Chu Wei-Kom, Syh J, McCaul GF, Reeves MA: Brachytherapy: A Viable Alternative in the Management of Basal Meningiomas. *Neurosurgery* 29:676-680, 1991
- Lamberts SWJ, Tanghe HLJ, Avezaat CJJ, Braakman R, Wijngaarde R, Koper JW, de Jong FH: Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 55: 486-490, 1992
- Langford LA, Piatyszek MA, Xu R, Schold SC, Wright WE, Shay JW: Telomerase Activity in Ordinary Meningiomas Predicts Poor Outcome. *Hum Pathol* 28:416-420, 1997
- LeMay DR, Bucci MN, Farhat SM: Malignant transformation or recurrent meningioma with pulmonary metastasis. *Surg Neurol* 31:365-368, 1989
- Mahmood A, Caccamao DV, Tomecek FJ, Malik GM: Atypical and Malignant Meningiomas: A Clinicopathological Review. *Neurosurgery* 33:955-963, 1993
- Maier H, Öfner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H: Classic,

- atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg* 77: 616-623, 1992
22. McLean CA, Jolley D, Cukier E, Giles G, Gonzales MF: Atypical and malignant meningiomas: importance of micronecrosis as a prognostic indicator. *Histopathology* 23: 349-353, 1993
 23. Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Simpson WJ: Radiotherapy for Atypical or Malignant Intracranial Meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 817-822, 1996
 24. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL: Meningioma analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 62:18-24, 1985
 25. Nagashima G, Aoyagi M, Yamamoto S, Wakimoto H, Tamaki M, Yamamoto K, Fujimoto T, Hirakawa K: Involvement of dysregulated c-myc but not c-sis/PDGF in atypical and anaplastic meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 103: 13-18, 2001
 26. 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: 793-800, 1997
 27. Perry A, Jenkins RB, Dahl RJ, Moertel CA, Scheithauer BW: Cytogenetic Analysis of Aggressive Meningiomas. Possible Diagnostic and Prognostic Implications. *Cancer* 77: 2567-2573, 1996
 28. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma Grading. An Analysis of Histologic Parameters. *Am J Surg Pathol* 21: 1455-1465, 1997
 29. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC: "Malignancy" in Meningiomas. A Clinicopathologic Study of 116 Patients, with Grading Implications. *Cancer* 85: 2046-2056, 1999
 30. Russell T, Moss T: Metastasizing Meningioma. *Neurosurgery* 19:1028-1030, 1986
 31. Rittierodt M, Tschering T, Samii M, Walter GF, Stan AC: Evidence of recurrent atypical meningioma with rhabdoid transformation and expression of pyrogenic cytokines in a child presenting with a marked acute-phase response: case report and review of the literature. *J Neuroimmunol* 120:129-137, 2001
 32. Sankila R, Kallio M, Jääskeläinen J, Hakulinen T: Long-Term Survival of 1986 Patients with Intracranial Meningioma Diagnosed from 1953 to 1984 in Finland. *Cancer* 15:1568-1576, 1992
 33. Servo A, Porras M, Jääskeläinen J, Paetau A, Haltia M: Computed tomography and angiography do not reliably discriminate malignant meningiomas from benign ones. *Neuroradiology* 32: 94-97, 1990
 34. Slavin ML: Metastatic Malignant Meningioma. *J Clin Neuroophthalmol* 9:55-59, 1989
 35. Strojnik T, Ćidanik B, Kos J, Lah TT: Cathepsins B and L Are Markers for Clinically Invasive Types of Meningiomas. *Neurosurgery* 48: 598-605, 2001
 36. Tanaka T, Kobayashi T, Kida Y: Growth control of cranial base meningiomas by stereotactic radiosurgery with a gamma knife unit. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 36:7-10, 1996
 37. Todo T, Adams EF, Raffarty B, Fahlbusch R, Dingermann T, Werner H: Secretion of interleukin-6 by human meningioma cells: possible autocrine inhibitory regulation of neoplastic cell growth. *J Neurosurg* 81:394-401, 1994
 38. Younis GA, Sawaya R, DeMonte F, Hess KR, Albrecht S, Bruner J: Aggressive meningeal tumors: review of a series. *J Neurosurg* 82: 17-27, 1995

