

Atipik ve Malign Meningiomlar

Atypical and Malignant Meningiomas

Melike MUT

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Melike MUT / E-posta: melikem@hacettepe.edu.tr

ÖZ

Meningiomlar merkezi sinir sistemi tümörleri arasında en sık görülen tümörlerdir. Meningiomlar arasında özel bir grup olan atipik meningiomlar (Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ Derece II), 2000 ve daha sonra 2007 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derecelendirme sisteminde objektif kriterler ile tanımlandıktan daha fazla tanınır olmuş ve meningiomların dörtte biri bu gruba dahil olmuştur. Atipik meningiomlu hastaların başvuru nedenleri tümörün yerleşimine, boyutuna, büyüme hızına ve çevre dokulara kitle etkisi olup olmadığına göre değişebilir ve benign olanlardan preoperatif görüntüleme yöntemleri ile ayırt edilmesi çok zordur. Atipik meningiomların Simpson Derece I kriterlerine göre çıkarmanın bile atipik meningiomlar için yeterli olmadığı, 5 yıllık izleme sonrası %41 oranında nüksün görüldüğü ve nüks eden hastaların sağkalımı kısalttığı gösterilmiştir. Tümör total veya subtotal çıkarılması sonrası radyoterapi verilip verilmemesi gerektiği konusu tartışmalıdır.

Malign meningiomlar, meningiomların %1-3'ünü oluştururlar. DSÖ derecelendirmesine göre Derece III tümörlerdir ve tanı kriterleri bellidir, bu grubun içinde papiller ve rabdoid alt gruplar da yer almaktadır. Lokal nüks ve invazyona neden olan agresif davranış sergilerler ve nadiren metastaz yaparlar. Preoperatif görüntüleme yöntemleri ile benign olmayan meningiomlardan ayırılması zordur. Malign meningiomlar nadir tümörler olduklarından tedavi yaklaşımı konusunda tam bir netlik yoktur. Genel yaklaşım mümkün olduğunca tümörün cerrahi ile çıkarılması sonrası radyoterapi verilmesidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Atipik, Malign, Meningiom, Simpson rezeksiyon derecesi

ABSTRACT

Meningiomas are the most common tumors of the central nervous system. Atypical meningiomas (World Health Organization Grade II) have been recognized more frequently after objective diagnostic criteria of the 2000/2007 WHO tumor grading system. Atypical meningiomas constitute approximately one fourth of all meningiomas. The presenting symptoms may change according to tumor location, size, growth rate and mass effect to the surrounding tissues. They are difficult to differentiate from benign meningiomas with preoperative imaging studies. Even Simpson grade I resection may not suffice for tumor control with a 41% recurrence rate at 5 years. Recurrent disease also shortens overall survival. It is not clear whether postoperative radiotherapy should be given after the resection of atypical meningiomas.

Malignant meningiomas constitute 1-3% of all meningiomas and they are WHO Grade III tumors with certain diagnostic criteria. This group also includes the papillary and rhabdoid subtypes. They are locally aggressive and invasive tumors and rarely metastatic. Preoperative imaging studies may not differentiate them from the other meningiomas. There is no consensus for the therapeutic approaches to these rare tumors although maximum resection followed by the radiotherapy is mostly employed.

KEYWORDS: Atypical, Malignant, Meningioma, Simpson resection grade

ATIPIK (DSÖ DERECE II) MENİNGİOMLAR

Tanım

Meningiomlar merkezi sinir sistemi tümörleri arasında en sık görülen tümörlerdir. Meningiomlar arasında özel bir grup olan atipik meningiomlar, 2000 ve daha sonra 2007 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derecelendirme sisteminde (37) objektif kriterler ile tanımlandıktan sonra, DSÖ derecesi ve hastalığın gidişatı hakkında daha iyi bağlantı kurulabilmiştir ve atipik meningiomların derece I benign olanlara göre nüksünün daha kısa sürede olduğu ve sağkalım süresinin daha kısa olduğu büyük serilerde ortaya konmuştur (9, 17, 24).

İnsidans

Meningiomlar merkezi sinir sistemi tümörleri arasında en sık görülenidir (%34.4) ve son yıllarda insidansı glial tümörlerin

insidansını geçmiştir (%31) (11). Daha önceden %5 civarında olduğu düşünülen atipik meningiomların, 2000 ve 2007 DSÖ derecelendirme sistemindeki kriterleri ile değerlendirildiğinde daha fazla tanınmasına neden olmuştur. Perry'nin 643 meningiomu değerlendirdiği çalışmasında %24.3'ü atipik olarak sınıflanmıştır (27). İnsidansını serilerde %20-35 arasında bildirilmektedir (23,38). Benign meningiomlarda kadın/erkek oranı yüksekken, atipik meningiomların görülme sıklığı kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak aynıdır (31).

Histopatoloji ve Moleküler Genetik

DSÖ derecelendirmesine göre atipik meningiomların Tanı kriterleri Tablo 1'de sıralanmıştır.

2007 DSÖ derecelendirme sisteminde en önemli yenilik beyin invazyonunun varlığının da atipik meningiom kriterleri arasına alınmasıdır.

Tablo I: DSÖ Derecelendirmesine Göre Atipik Meningioların Özellikleri

Derece II atipik Meningiolar

Sık mitoz (4 veya daha fazla/ her bir 10 büyütme sahasında veya
Aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması
"Sheeting" (katmanlı) mimari
Artmış hücre sayısı
Belirgin nükleol (çekirdekçik)
Çekirdek/sitoplazma oranı yüksek küçük hücre
Spontan nekroz alanı
veya
Kordoid meningiom
Şeffaf hücreli meningiom
Beyin invazyonu varlığı

Atipik meningiolar, benign meningiolar da en sık görülen kromozom 22 kaybı ve NF2 gen mutasyonlarına ek olarak; daha karmaşık ve çok sayıda genetik değişiklik tanımlanmıştır. Kromozom 1p, 6q, 10, 14q, 18q kayıpları; 1q,9q, 12q, 15q, 17q, 20q kazançları; Notch, WNT, IGF, VEGF aktivasyonu; TSLC ekspresyon kaybı; PR ekspresyon kaybı; telomeraz/hTERT aktivasyonu görülmektedir (30).

Klinik ve Radyolojik Özellikler

Atipik meningiomlu hastaların başvuru nedenleri tümörün yerleşimine, boyutuna, büyüme hızına ve çevre dokulara kitle etkisi olup olmadığına göre değişebilir. Kranial sinir basısı, vasküler obstruksiyon, ödem etkisi ilk bulguların nedeni olabilir. Meningiolar hiçbir bulgu vermeden tesadüfen başka bir neden ile çekilen manyetik rezonans (MR) görüntüleme de tespit edilebilir ancak meningioların rutin MR görüntüleme tetkiklerinde atipik mi benign mi olduklarını ayırt edilemez. Ancak bazı özellikler atipik meningiom olma olasılığını akla getirebilir. Özel MR tetkikleri, MR spektroskopisi, difüzyon ağırlıklı MR çalışmaları yapılmıştır; MR spektroskopide alanin, piruvat, kolin/kreatin oranı yüksek bulunmuştur (5). Ancak bu çalışmalar halen kesin olarak ayırıcı tanıda yardımcı olamamaktadır (7, 20). Proton emisyon tomografi (PET)'de radyoaktif işaretli FDG ve aminoasitler ile yapılan çalışmalarda artmış nüks oranı ve atipi öngörülebilmesine rağmen halen yeterli bilgi birikimi yoktur (36).

Tedavi

Cerrahi

DSÖ Derece I meningioların oluşturduğu serilerde cerrahi ile total çıkarma, stereotaktik radyocerrahi veya subtotal çıkarma sonrası radyoterapi ile lokal kontrolün yüksek oranlarda olduğu (10 yıllık izlemde %90'a varan oranlar) bildirilmektedir. Ancak bu sonuçların atipik meningiolarla uygulanabilirliği tartışmalıdır. Atipik meningiolar daha erken yaşta görülür ve daha kötü seyredir. Atipik meningiolar, benign olanlara göre 3-5 yıllık izlem içinde 7-8 kat daha fazla nüks oranına, 2 kat daha fazla ölüm riskine sahiptir (18,26,27).

Atipik meningiolar, cerrahi olarak total çıkarılan hastaların ek tedavi alıp almayacağı tartışmalıdır. Simpson Derece I (tümör, duraya yapıştığı yer ve anormal kemik) tümör çıkarılan 9 hastanın serisinde nüks görülmemiştir (21). Bir başka seride atipik meningiolar için ortalama nüks süresi 2.4 yıl; 5 yıl içinde %38.5 lokal nüks rapor edilmiştir (14). Başka bir çalışmada 5 yılda %38, 15 yılda %46 nüks oranları bildirmiş ve 15 yıllık sağkalım oranı %57 olarak belirtmiştir (4). 2000 yılı öncesini kapsayan çalışmalarda atipik meningioların patolojik sınıflaması net değildir. Günümüzde kullanılan 2000/2007 kriterlerine göre yapılan atipik meningiom sınıflaması sonrası yapılan bir çalışmada tümörün Simpson Derece I kriterlerine göre çıkarmanın bile atipik meningiolar için yeterli olmadığı, 5 yıllık izleme sonrası %41 oranında nüksün görüldüğü ve nüks eden hastalığın sağkalımı kısalttığı gösterilmiştir (1).

Tümörün subtotal çıkarılması sonrası radyoterapi vermenin gerekip gerekmediği de ayrı bir tartışma konusudur. Genel kanı atipik meningiolar da kalıntı varsa radyoterapi vermek gerektiği yönündedir; ancak, literatürde kesin olarak radyoterapinin gerekip gerekmediği, gerekiyor ise hangi modalitenin ve hangi dozların uygun olduğu, hemen ameliyattan sonra mı yoksa ilk nükste mi verilmesi gerektiği netlik kazanmamıştır.

Stereotaktik Radyocerrahi (SRC)

Literatürde mevcut olan çalışmalara bakıldığında; stereotaktik radyocerrahinin kalıntı tümör veya genellikle nüks varlığında verildiği görülmektedir. Dozun ortalama 12.4-18 Gy arasında doz uygulandığı, doz arttıkça lokal kontrol oranının arttığı ve oranların %48-83 arasında değiştiği görülmektedir (13,16,33, 34). Kano ve ark.nın serisinde; dozu 20 Gy altında alan atipik meningiolar da 2 yıllık izlemde hastalığın ilerlemesi olmadan sağkalım oranı %29.4 iken, 20 Gy üzerinde %63.1'e yükselmektedir. Kano'nun serisinde tüm hastalar nüks atipik meningiolar ve yeni tanı almış hastalarda bu dozlar bilinmemektedir (16).

Skeie ve ark.nın serisinde 100 kavernoöz sinüs meningioması SRC ile tedavi edilmiştir. Yedi hastanın patoloji sonucu atipik meningiom olarak sınıflanmıştır ve ortalama 12.4 Gy doz almıştır. Beş hasta tedavi sonrası 15 ay içinde ilerlemiş ve ortalama 25 ay içinde de kaybedilmiştir (33). Sonuç olarak; SRC uygulamasında tümör hacminin küçük olması, radyocerrahi alanının optimal dozlarda tümörü kapsaması ve dozun yüksek olması sağkalım avantajı yaratıyor görünmektedir.

Harici Işınlama (External Beam Radiation Therapy- EBRT)

Cerrahi sonrası kalıntı tümörü ve cerrahi boşluğun etrafını hedefleyen, fraksiyone verilen ve daha yaygın uygulanan bir yöntemdir. Atipik ve anaplastik meningiolar da verilmesi önerilmekle birlikte kanıta dayalı olarak; faydalı olup olmadığını, zamanlamayı ve dozu belirten bir çalışma yapılamamıştır. Bu tümör grubunun heterojen olması ve histopatolojik olarak atipik meningiom DSÖ tanı kriterlerinin yaygın olarak kullanımının nispeten yeni olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Park ve ark.nı histolojik olarak teyit edilmiş 45 atipik meningiom olgusunu incelediği çalışmasında; ortalama olarak 61.2 Gy doz uygulanmıştır. Beş yıllık hastalısız sağkalım total rezeksiyon sonrası %46.4, total rezeksiyon + EBRT alanlarda % 77.9, subtotal rezeksiyonda %0, subtotal rezeksiyon + EBRT alanlarda % 55.6 olarak bulunmuştur (22). Hem total cerrahi çıkarmanın hem de radyoterapinin sağkalımda etkili olduğu vurgulanmıştır (15).

Aghi ve arkadaşlarının çalışmasında Simpson derece I rezeksiyon sonrası atipik meningiomlarda sadece cerrahi sonrası 5 yılda yaklaşık %45 nüks görülürken, cerrahi sonrası radyoterapi alanlarda nüks görülmemiştir ancak yapılan çalışmada bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Nüks yönünden erkek hastalar, histopatolojik olarak artmış mitoz sayısı ve belirgin çekirdekçiği olan tümör hücreleri risk faktörü olarak belirlenmiştir (1).

Şu anda devam etmekte olan iki Faz II deneme çalışması yukarıdaki sorulara yanıt bulmaya çalışmaktadır. "The Radiation Therapy Oncology Group" RTOG 0539 (NCT00895622) çalışmasında orta veya yüksek riskli meningiomlara total çıkarım sonrası 54 Gy, subtotal çıkarım sonrası 60 Gy, atipik ve malign meningiomlara 60 Gy verilmesi planlanmıştır.

İkinci çalışma "The European Organization for Research and Treatment of Cancer", EORTC 22042 (NCT00626730) tarafından yürütülmektedir ve 54 Gy total çıkarılmış atipik meningiomlara; 60 Gy anaplastik meningiomlara veya subtotal çıkarılmış/nüks atipik meningiomlara verilmektedir (12).

MALİGN (DSÖ DERECE III) MENİNGİOMLAR

Tanım ve İnsidans

Meningioların %1-3'ünü oluştururlar. DSÖ derecelendirmesine göre Derece III tümörlerdir, anaplastik meningiolar olarak da adlandırılırlar. Bu grubun içinde papiller ve rabdoid alt gruplar da yer almaktadır. Malign meningiolar nadiren metastaz yaparlar, ancak lokal nüks ve invazyona neden olan agresif davranış sergilerler (8).

Histopatoloji ve Moleküler Genetik

DSÖ Derece III meningiom olarak adlandırılmak için 10 X büyütme alanında 20 veya daha fazla mitoz ve/veya karsinom, sarkom, melanoma benzer malign görünümün olması gerekmektedir (37).

Geçmişte hemanjioperisitomalarda da malign meningiolar arasında sınıflandırılmıştır. Günümüzde tamamiyle farklı tümörler olduğu hem klinik hem de immünohistokimyasal değerlendirilemeler ile ortaya konmuştur. Malign meningiolar sağkalım süresi genellikle 2 yılın altındadır ve metastaz yapmazlar; hemanjioperisitomalarda ise sağkalım süresi 5-12 yıl arasında değişir ve %25-60 oranlarında metastaz yaparlar (3,28). İmmünohistokimyasal olarak da malign meningiolar EMA ile boyanırken, faktör XIIIa ve retikulin hemanjioperisitomalarda pozitifdir. Malign meningioların ve hemanjioperisitomalarda moleküler biyolojisi daha iyi

anlaşıldıkça bu tümöre özgü işaretleyiciler de daha iyi anlaşılmaktadır; CD99 ve bcl-2 hemanjioperisitomalarda özgü iken; 1p32, 14q32, NF2 ve 4.1B (18p11) delesyonları malign meningiomlarda görülmektedir (8).

Malign meningioların genetik değişikliklerine bakıldığında en sık kromozom 22 kaybı (yaklaşık %50 olguda) ve NF2 gen mutasyonları görülmektedir. Meningioların atipikten malign ilerlemesi sürecinde atipik meningiomlarda yukarıda bahsedilen genetik değişikliklere ek olarak malign meningiomalarda 6q, 9p, 10, ve 14q kayıpları; 17q23 kazançları; NDGR2 hipermetilasyonu sıklıkla görülmektedir. Özellikle 9p21 bölgesinde yerleşmiş olan hücre döngüsünü kontrol eden CDKN2 A/B genlerinin kaybı meningioların malign hale gelmesinde ve bu gen kaybı taşıyan tümörlerin prognozlarının daha kötü olmasına neden olmaktadır (25,29).

Klinik ve Radyolojik Özellikler

Malign meningiolar rutin görüntüleme tetkikleri ile diğer benign veya atipik meningiolarından kesin olarak ayırt edilemeyebilir. Genel olarak iyi sınırlı, duradan kaynaklı, kontrast tutan ekstraaksiyel tümörlerdir. Ancak bazı görüntüleme özellikleri benign olmayan (DSÖ Derece II/III) meningiolarından preoperatif dönemde şüphe edilmesini sağlasa da günümüz görüntüleme yöntemleri ile kesin olarak malign meningiom tanısını doku tanısız koymak mümkün değildir. MR görüntülemesinde tümör içinde kist, komşu kemikte hiperostoz, kemik destrüksiyon, tümörün ekstrakranial uzanımının olması, tümörün ana arterlerin etrafını sarması ve tümör etrafında görülen ödem benign olmayan meningioma akla getirebilir (10). Difüzyon ağırlıklı çalışmalarda tümör içi ADC değerleri atipik ve malign meningiolarında benign olanlara göre daha düşük bulunmuştur (7,20). Diğer MR yöntemleri (MR spektroskopisi, perfüzyon MR, difüzyon-tensor görüntüleme) üzerinde bazı çalışmalar olsa da henüz yeterince bilgi birikimi yoktur.

Tedavi

Malign meningiolar nadir tümörler olduklarından tedavi yaklaşımı konusunda tam bir netlik yoktur. Genel yaklaşım mümkün olduğunca tümörün cerrahi ile çıkarılması sonrası radyoterapi verilmesidir. Radyoterapi EBRT veya SRC olabilir. Ancak sıklıkla nüks eden bu tümörlere yaklaşım konusunda soru işaretleri devam etmektedir.

DSÖ 2000 sınıflamasından önce yapılan 2 çalışmada malign meningiom olarak adlandırılan tümörlerde yapılan çalışmalarda cerrahi ve sonrasında radyoterapi yapılması önerisi bulunmaktadır. Milosevic ve ark.nın yaptığı çalışmada tüm malign meningiom olgularına cerrahi tedavi ve sonrasında radyoterapi uygulandığı, total çıkarılma sonrası tümörlerin %47'sinin, subtotal çıkarılanların %72'sinin nüks ettiğini bildirmiştir. Ayrıca, bu çalışmada verilmesi gerekli radyoterapi dozunun 50 Gy ve üstü olmasının gerektiği ve prognozda radyasyon dozunun etkin olduğu gösterilmiştir (19). Dziuk ve ark.nın yaptığı çalışmada da total olmayan cerrahi ve radyoterapi almayan olgularda nüksün %100 olduğu, total çıkarılma ve radyoterapi sonrası nüksün %57'ye gerilediği

görülmüştür. Bu çalışmada, malign meningiolar için en uygun tedavinin tümörün total çıkarılması ve sonrasında 60 Gy radyoterapi verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (6).

DSÖ 2007 sınıflaması temel alınarak yapılan güncel çalışmalar da bahsedilen tarihi çalışmaları destekler yönde sonuçlanmıştır. Rosenberg ve ark. malign meningiolarla ortalama sağkalımı 3.4 yıl, 5 yıllık sağkalım oranını %47 olarak belirlemiştir. Nüks meningiolarla tekrar cerrahi, SRC veya cerrahi+radyoterapi fark yaratmamıştır (32).

Ancak en geniş seri 2010 yılında yayınlanmıştır. 2007 kriterlerine göre malign meningiom olan 63 hastanın retrospektif incelenmesinde tüm hastaların cerrahi ve sonrasında radyoterapi aldığı görülmektedir. İlk cerrahi sonrası sağkalım tüm hastalar için ortalama 2 yılda %82, 5 yılda %61, 10 yılda %40 oranlarındadır. İkinci cerrahi sağkalım oranlarında belirgin bir iyileştirme yapmıştır ve nüks sonrası ikinci cerrahi ile sağkalım ortalama 53 ayken, ikinci cerrahi yapılmayan hastalarda 25 ay civarında bulunmuştur. İkinci kez cerrahiye giden 45 hastanın %58'ine cerrahi sonrası ya brakiterapi ya da gamma knife uygulanmıştır ve ek radyoterapinin (brakiterapi ya da gamma knife) fayda getirmediği görülmüştür. İlginç olarak; totale yakın cerrahinin, total cerrahiden daha avantajlı olduğu ve agresif cerrahinin komplikasyon oranını artırarak sağkalımı kötü yönde etkilediği gözlenmiştir. Totale yakın cerrahi ve EBRT alan hastalar 107 ay ortalama sağkalıma sahipken total cerrahi ve EBRT alan grupta sağkalım ortalama 50 ay civarında olmuştur (35).

Alternatif tedavi olarak proton tedavisi yapan merkezlerden de umut verici çalışmalar yapılmaktadır ancak henüz yaygın olarak kullanıma girmemiştir (2). Nüks malign meningiolarla çeşitli kemoterapi ajanları denenmiştir ancak başarılı olamamıştır (8).

SONUÇ

Atipik ve malign meningiolar tanı ve tedavisinde karşılaşılan zorluklar nedeniyle klinik ve laboratuvar araştırmacılarının daha çok dikkatini çekmektedir. Güncel bilgi ile mümkün olduğunca total cerrahi çıkarım ve sonrasında radyoterapi verilmesi lokal kontrolün sağlanması ve sağkalımın uzatılması yönünden en uygun yaklaşım olarak görünmektedir. Yeni yapılan Faz II çalışmaları da radyoterapinin en uygun yöntemi ve dozunu belirlemeye çalışmaktadır. Gelecekte, moleküler biyolojik çalışmaların ışığında yapılan histopatolojik sınıflama ve derecelendirme hastalığın prognozu konusunda daha doğru bilgi verecektir.

KAYNAKLAR

1. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, Curry WT, Barker FG: Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without post-operative radiation. *Neurosurgery* 64:6-56, 2009
2. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand J-L, Pommier P, Alapetite C, Mammar H, Ferrand R, Boissarie G, Mazon JJ: Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(2):399-406, 2009

3. Commins D, Atkinson RD, Burnett M: Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus* 23(4):1-9 E3, 2007
4. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB, Rhoton AL: Benign meningiomas: Primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 427-436, 1997
5. Demir MK, Iplikcioglu AC, Dincer A, Arslan M, Sav A: Single voxel proton MR spectroscopy findings of typical and atypical intracranial meningiomas. *Eur J Radiol* 60:48-55, 2006
6. 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
7. Hakyemez B, Yildirim N, Gokalp G, Erdogan C, Parlak M: The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. *Neuroradiology* 48:513-520, 2006
8. Hanft S, Canoll P, Bruce JN: A review of malignant meningiomas: diagnosis characteristics, and treatment. *J Neurooncol*. 99(3):433-443, 2010
9. Ho DMT, Hsu CY, Ting LT et al: Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas; aproposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. *Cancer* 94:1538-1547, 2002
10. Hsu C, Pai C, Kao H, Hsueh C, Hsu W, Lo C: Do aggressive imaging features correlate with advanced histopathological grade in meningiomas? *J Clin Neurosci* 17(5):584-587, 2010
11. <http://www.cbtrus.org/2011-NPCR-SEER/WEB-0407-Report-3-3-2011.pdf>
12. <http://www.uptodate.com/contents/atypical-and-malignant-meningiomas>
13. Huffmann BC, Reinacher PC, Gilsbach JM: Gamma knife surgery for atypical meningiomas. *J Neurosurg* 102(suppl): 283-285, 2005
14. Jaaskelainen J: Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: Late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients; a multivariate analysis. *Surg Neurol* 26(5):461-469, 1986
15. Jo K, Park H, Nam D, Lee J, Kong D, Park K, Kim JH: Treatment of atypical meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience* 17:1362-1366, 2010
16. Kano H, Takahashi JA, Katsuki T, Araki N, Oya N, Hiraoka M, Hashimoto N: Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *J Neurooncol* 84:41-47, 2007
17. Korshunov A, Shishkina L, Golanov A: Immunohistochemical analysis of p16INK4A, p14ARF, p18INK4C, p21CIP1, p27KIP1 and p73 expression in 271 meningiomas: Correlation with tumor grade and clinical outcome. *Int J Cancer* 104:728-734, 2003
18. Mahmood A, Caccamo DV, Tomacek FJ, Malik GM: Atypical and malignant meningiomas: A clinicopathological review. *Neurosurgery* 33(6):955-963, 1993
19. Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Simpson WJ: Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34(4):817-822, 1996

20. Nagar VA, Ye JR, Ng WH, Chan YH, Hui F, Lee CK, Lim CC: Diffusion-weighted MR imaging: Diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *AJNR* 29:1147–1152, 2008
21. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G: Longterm prognosis for atypical and malignant meningiomas: A study of 71 surgical cases. *J Neurosurg* 86(5):793–800, 1997
22. Park H, Kim I, Jung H: Atypical meningioma: Outcome, prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(3):S238 (abst), 2009
23. Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, Guthrie BL, Fiveash JB, Palmer CA, Riley K: Hitting a moving target: Evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria. *Neurosurg Focus* 24:E3, 2008
24. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL et al: Malignancy in meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients. *Cancer* 85:2046–2056, 1999
25. 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* 12:183–190, 2002
26. Perry A: Unmasking the secrets of meningioma: A slow but rewarding journey. *Surg Neurol* 61(2):171–173, 2004
27. Perry A: Meningiomas. In: McLendon R, Rosenblum M, Bigner DD (eds) *Russell & Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system*, 7th ed, London: Hodder Arnold, 2006: 427–474
28. Rajaram V, Brat D, Perry A: Anaplastic meningioma versus meningeal hemangiopericytoma: Immunohistochemical and genetic markers. *Hum Pathol* 35(11):1413–1418, 2004
29. Riemenschneider M, Perry A, Reifenberger G: Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 5:1045–1054, 2006
30. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA: Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *J Neurooncol* 99(3): 393–405, 2010
31. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA: Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg* 71(1):665–672, 1989
32. Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J, Reddy C, Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, Suh JH: 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
33. Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, Thorsen F, Pedersen PH: Gamma Knife Surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: Long-term follow-up of 100 patients. *Neurosurgery* 66: 661–669, 2010
34. Stafford S, Pollock B, Foote R, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ, Leavitt JA: Meningioma radiosurgery: Tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* 49:1029–1038, 2001
35. 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
36. Weber DC, Valle'e JP, Rogers L: New pathology classification, imagery techniques and prospective trials for meningioma: The future looks bright. *Curr Opin Neurol* 23(6):563–570, 2010
37. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Ed. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavaneer WK. IARC: Lyon, 2007: 163–180
38. Willis J, Smith C, Ironside JW, Erridge S, Whittle IR, Everington D: The accuracy of meningioma grading: A 10-year retrospective audit. *Neuropathol Appl Neurobiol* 31:141–149, 2005