

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Michaela May

Meningiomy baze lební

Skull Base Meningiomas

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.

Praha, 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20.5.2022

Michaela May

Identifikační záznam:

MAY, Michaela. Meningiomy baze lební [*Skull Base Meningiomas*]. Praha 2022. 189s., Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF a ÚVN Praha. Vedoucí práce Beneš, Vladimír.

Poděkování

V první řadě bych ráda poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Vladimíru Benešovi, DrSc. Profesor Beneš mne v únoru roku 2016 přijal na Neurochirurgickou a neuroonkologickou kliniku 1. LF a ÚVN Praha a pomohl mi zvolit meningiomy baze lební za téma mé disertační práce. Podpořil mne v navázání mezinárodní spolupráce v rámci anatomického výzkumu a byl hlavním iniciátorem projektu multicentrické databáze meningiomů baze lební.

Poděkování za spolupráci na anatomickém výzkumu patří v první řadě profesorovi Stéphanu Velutovi, MD, PhD, který mne naučil specifickou techniku měkčení baze lební a přípravy anatomických preparátů arachnoidálních cisteren. Profesor Velut mi umožnil absolvovat 3 stáže v anatomické laboratoři ve francouzském Tours, Hôpital Bretonneau, a pomohl mi s přípravou anatomických preparátů. Vzhledem k epidemiologické situaci způsobené onemocněním COVID-19 jsme byli nuceni přesunout anatomický výzkum do České republiky. Výzkum mohl nadále pokračovat především díky kolegům z Anatomického ústavu 1. LF UK MUDr. Veronice Němcové, CSc. a pitevnímu laborantovi Karlu Česalovi. Pokračování anatomických disekcí na oddělení patologie ÚVN podpořil primář plk. MUDr. Petr Hrabal.

Poděkování za spolupráci ve výzkumu zaměřeném na stereotaktickou radiochirurgii patří profesorovi Marcu Levivierovi, MD, PhD, doktorovi Constantinu Tuleascovi, MD-PhD, a doktorovi Luisi Schiappacassovi, MD. Během roční pracovní stáže jsem se pod vedením profesora Marca Leviviera naučila základy ozařování pomocí Leksellova gama nože a pod vedením doktora Luise Schiappacasse základy ozařování pomocí Kybernetického nože. Díky úzké spolupráci mezi neurochirurgy, onkology a radiology jsem si osvojila principy komplexní léčby pacientů. Současně jsem začala spolupracovat na vědeckých projektech s doktorem Constantinem Tuleascou, MD-PhD. Doktor Tuleasca mne dokázal nadchnout pro danou problematiku a naučil mne mnoho principů vědecké práce.

Ráda bych poděkovala současnému přednostovi naší kliniky prof. MUDr. Davidu Netukovi, Ph.D. Profesor Netuka se od roku 2016 do současnosti aktivně podílí na mých výzkumných projektech, na jejich designu, korekci i supervizi. Jsem mu vděčná, že si na mě i přes nespočet povinností najde čas a vždy mi pomůže posunout mé vědecké aktivity o krok dál.

Na závěr bych ze srdce ráda poděkovala všem pacientům, kteří se účastnili našich studií a kteří i přes své těžké onemocnění byli ochotni podílet se na našem výzkumu. Chtěla bych tak se vši úctou tuto práci věnovat právě jim. Děkuji Vám.

Abstrakt

Tato disertační práce je souborem 5 studií zaměřených na meningiomy baze lební. Anatomická studie popisuje dislokace zevní a vnitřních arachnoidálních membrán meningiomy baze lební. Získané poznatky je možné aplikovat během chirurgické resekce k predikci přítomnosti či absence arachnoidální disekční vrstvy a adherence kritických neurovaskulárních struktur. V české multicentrické studii meningiomů baze lební jsme zaznamenali celkové přežití pacientů 98,1 %, morbiditu 13,2 % a mortalitu 1,3 %. Zdokumentovali jsme prediktivní faktory histologického stupně, rozsahu resekce, klinických výsledků, rizika recidivy a progresu. Nejrizikovější lokalizací byly petroklivální meningiomy s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní cisterny. V prospektivní studii zaměřené na vyšetření čichu u olfaktoriálních meningiomů jsme zdokumentovali pravděpodobné prediktory zachování čichu (intaktní čich, menší objem, unilaterální operační přístup). Vyšetření čichu je klíčové pro volbu chirurgické strategie a hodnocení funkčních výsledků. V retrospektivní studii Simpson grade IV resekcí byla adjuvantní stereotaktická radiochirurgie asociována s delším přežitím bez progresu, dobou do progresu a celkovým přežitím. Vzhledem k vysokému procentu progresí (50 %) a dlouhému celkovému přežití pacientů (10 let 79 %), doporučujeme zvážit adjuvantní stereotaktické ozáření reziduí meningiomů. Primární stereotaktická radiochirurgie meningiomů baze zadní jámy lební zajistila 5leté přežití bez progresu u 94 % pacientů. Vyšší objem byl jediným signifikantním prediktorem progresu. Klinické zlepšení bylo nejpravděpodobnější v rozmezí biologické efektivní dávky 56-61 Gy. V této disertační práci jsme rozšířili dosavadní poznatky o technických aspektech, prediktivních faktorech a funkčních výsledcích mikrochirurgické resekce meningiomů baze lební. Následně jsme zdokumentovali význam stereotaktické radiochirurgie jako komplementární i primární terapeutické modality.

Klíčová slova:

Arachnoidea, baze lební, chirurgická resekce, meningiom, stereotaktická radiochirurgie

Abstract

This dissertation is a set of 5 studies focused on skull base meningiomas. The anatomical study explored the dislocation of the outer and inner arachnoid membranes by the skull base meningiomas. The findings can be applied during surgical resection to predict the presence or absence of the arachnoid dissection plane and the adherence of critical neurovascular structures. The Czech multicentric study documented overall survival 98.1 %, morbidity 13.2 %, and mortality 1.3 %. Predictive factors of histological grade, the extent of resection, clinical outcomes, risk of recurrence and progression were analyzed. Petroclival meningiomas originating within the interpeduncular and prepontine cisterns were the most surgically challenging. Our prospective study focused on the examination of olfaction in olfactory groove meningiomas. The predictors of olfaction preservation were intact olfaction, lower volume and unilateral surgical approach. Olfaction examination is essential to choose surgical strategy and evaluate functional outcome. In a retrospective study of Simpson grade IV resections, adjuvant stereotactic radiosurgery was associated with longer progression-free survival, time-to-progression, and overall survival. Due to the high percentage of progressions (50 %) and the long overall survival (10 years 79 %), we recommend considering adjuvant stereotactic radiosurgery of meningioma residues. Primary stereotactic radiosurgery of the posterior fossa meningiomas ensured progression-free survival at 1, 2, and 3 years 98, 98, and 94 %. Higher volume was the only significant predictor of progression. Clinical improvement was probable in the range of biologically effective dose 56-61 Gy. In this dissertation, we have contributed to the existing knowledge about the technical aspects, predictive factors, and functional results of microsurgical resection of the skull base meningiomas. Subsequently, we documented the importance of stereotactic radiosurgery as a complementary and primary therapeutic modality.

Keywords:

Arachnoid, meningioma, skull base, stereotactic radiosurgery, surgical resection

Seznam zkratek

18F-FDG	(18F)-fludeoxyglukóza
3D-CRT	trojrozměrná konformní radiační terapie
a.	arteria
AC	arachnoidální/subarachnoidální cisterna
ACI	arteria carotis interna
ADC	koeficient zjevné difuze
AV	arteria vertebralis
BED	biologicky účinná dávka záření
CDKNA2/B2	inhibitory cyklin-dependentní kinázy A2 a B2
CI	interval spolehlivosti
CK	Kybernetický nůž
CN	hlavový nerv
CNS	centrální nervová soustava
CT	výpočetní tomografie
CTCAE	společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DTI	difuzní tenzorové zobrazování
DWI	difuzně vážené obrazy
EANO	Evropská asociace pro neuroonkologii
EBRT	zevní radioterapie
EL	úroveň důkazu
EORTC	Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny
FA	frakční anizotropie
FAK	fokální adhezivní kináza
GKR	stereotaktická radiochirurgie pomocí Leksellova gama nože

GTR	radikální resekce
GTV	cílový objem
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
LGP	Leksell Gamma Plan
MR	magnetická rezonance
mTOR	mammalian target of rapamycin
n.	nervus
nSBM	meningiom vyskytující se mimo bazi lební
OGM	olfaktoriální meningiom
OR	odds ratio
OS	celkové přežití
PCA	processus clinoides anterior
PCFM	meningiom baze zadní jámy lební
PET	pozitronová emisní tomografie
PFS	přežití bez progresu
PR	progesteronový receptor
PWI, PWI-ASL, PWI-DCE, PWI-DSC	perfúze, arterial spin labeling, dynamic contrast enhanced, dynamic susceptibility contrast
rCBF	relativní průtok krve mozkiem
rCBV	relativní objem krve v mozkové tkáni
RL	úroveň doporučení
RR	riziko recidivy
RT	zevní radioterapie
RTOG	Radiační onkologická skupina
S	Simpson grade
SBM	meningiom baze lební

SC	sinus cavernosus
SD	standardní odchylka
SNP	jednonukleotidový polymorfismus
SRS	stereotaktická radiochirurgie
SRT	stereotaktická radioterapie
SSTR, SSTR2A	somatostatinový receptor, typ 2A
STR	subtotální resekce
SWM	meningiom křídla kosti klínové
TR	radikální resekce
TTP	doba do progrese
TV	cílový objem
UA	ultrazvukový aspirátor
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT technika radioterapie
WHO	Světová zdravotnická organizace

Obsah

I. Úvod.....	12
1. Přehled problematiky meningiomů	12
2. Historické mezníky.....	14
2.1. První zmínky o meningiomech	14
2.2. První pokusy o resekci meningiomů.....	14
2.3. První úspěšné resekce meningiomů	15
2.4. Vývoj operativy meningiomů za H. Cushinga.....	15
2.5. Moderní neurochirurgie	16
3. Epidemiologie a etiopatogeneze	17
3.1. Základní epidemiologické údaje	17
3.2. Molekulární etiopatogeneze.....	17
3.3. Exogenní rizikové faktory.....	18
3.4. Molekulární epidemiologie.....	19
4. Přirozený vývoj.....	20
5. Histologie, imunohistochemie a genetické charakteristiky	22
5.1. Histologický rozbor	22
5.2. Imunohistochemie.....	24
5.3. Genetické charakteristiky.....	25
5.4. Metylace DNA	26
6. Klinický obraz	28
7. Klinická a komplementární vyšetření	30
8. Zobrazovací metody	32
8.1. Výpočetní tomografie	32
8.2. Magnetická rezonance	33
8.3. Zobrazení cévního zásobení.....	34
8.4. Pozitronová emisní tomografie	34
8.5. Radiomika	35
8.6. Radiologické známky meningiomů vyšších grade	35
8.7. Diferenciální diagnostika	37
9. Terapeutický postup	38
9.1. Observace.....	38
9.2. Chirurgická resekce	39
9.3. Radioterapie	48
9.4. Systémová léčba meningiomů	54
II. Cíle a hypotézy	57
III. Metodika.....	59
1. Anatomická studie	59
2. Klinické studie.....	59
2.1. Design studií, kritéria pro zařazení a vyloučení pacientů	59
2.2. Analyzovaná data.....	60
2.3. Vyšetření čichu	61
2.4. Technika ozáření pomocí Leksellova gama nože a volumetrická analýza objemu ...	62
2.5. Výpočet BED	62
2.6. Statistická analýza.....	62
IV. Naše výzkumné projekty a publikované práce	64
1. Význam arachnoidey v operativě SBM.....	64
1.1. Úvod.....	64
1.2. Metodika	66

1.3. Výsledky	69
1.4. Diskuse.....	77
1.5. Závěr	80
2. Česká multicentrická studie SBM	81
2.1. Úvod.....	81
2.2. Metodika	82
2.3. Výsledky	83
2.4. Diskuse.....	99
2.5. Závěr	106
3. Možnosti zachování čichu u pacientů s olfaktorickými meningiomy	107
3.1. Úvod.....	107
3.2. Metodika	108
3.3. Výsledky	109
3.4. Diskuse.....	111
3.5. Závěr	114
4. Dlouhodobé výsledky Simpson grade IV resekce meningiomů: Zlepší je adjuvantní SRS?	115
4.1. Úvod.....	115
4.2. Metodika	115
4.3. Výsledky	117
4.4. Diskuse.....	124
4.5. Závěr	126
5. Primární SRS meningiomů baze zadní jámy lební	127
5.1. Úvod.....	127
5.2. Metodika	128
5.3. Výsledky	132
5.4. Diskuse.....	137
5.5. Závěr	139
V. Souhrnná diskuse.....	140
1. Význam arachnoidey v operativě SBM.....	140
2. Česká multicentrická studie SBM	141
3. Možnosti zachování čichu u pacientů s olfaktorickými meningiomy	144
4. Dlouhodobé výsledky SIV resekce meningiomů: Zlepší je adjuvantní SRS?.....	145
5. Primární SRS PCFM	147
VI. Závěry práce a zhodnocení cílů a hypotéz	149
VII. Souhrn.....	152
VIII. Summary	153
Použitá literatura	154
Seznam publikací doktoranda	188

I. Úvod

1. Přehled problematiky meningiomů

Meningiomy jsou nejčastěji diagnostikovanými primárními nádory centrální nervové soustavy (CNS) a v současnosti tvoří 36,1 % primárních tumorů CNS. (Ostrom et al., 2014) Historicky byly nejprve označovány mnoha popisnými názvy, např. durální endoteliomy, fibrózní tumory tvrdé pleny, sarkomy nebo meningeální fibroblastomy. Až v roce 1922 vymyslel Harvey Cushing název meningiom a označil tyto nádory jako „duši neurochirurgie“. (Cushing, 1922) Ve své monografii z roku 1938 Harvey Cushing dokumentoval, že meningiomy vznikají z takzvaných arachnoid cap cells pacchionských granulací. (Cushing, 1938)

Meningiomy jsou obvykle nezhoubné pomalu rostoucí nádory, jejichž klinické příznaky i prognóza závisí především na lokalizaci a blízkosti kritických neuro-vaskulárních struktur. (Goldbrunner et al., 2016) Nová klasifikace nádorů CNS Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2021 dělí meningiomy do 3 stupňů (grade) a 15 variant. (Louis et al., 2021)

Základním zobrazovacím vyšetřením pro diagnostiku meningiomů je magnetická rezonance (MR) mozku s kontrastní látkou. Meningiomy jsou obvykle intradurální extra-axiální expanzivní procesy široce přisedlé k tvrdé pleni, homogenně se sytící po podání kontrastní látky. (Buetow et al., 1991) Zobrazení pomocí výpočetní tomografie (CT) je vhodné k diagnostice v neodkladných situacích nebo ke zobrazení intratumorálních kalcifikací, hyperostózy či invaze kosti. Digitální substrakční angiografie je v současnosti využívána ve vybraných případech a zobrazí typické bohaté krevní zásobení patrné již v časně arteriální fázi a přetrvávající během fáze žilní. (Buetow et al., 1991; O’Leary et al., 2007) Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) pomocí specificky značených ligandů může být využito k odhadnutí histologického grade či invaze kosti.

Základní doporučené terapeutické postupy vydala v roce 2016 Evropská asociace pro neuroonkologii (EANO). (Goldbrunner et al., 2016) Vzhledem k rychlému rozvoji metod molekulární genetiky, nové WHO klasifikaci 2021 a recentně publikovaným výsledkům klinických kontrolovaných studií, byla v roce 2021 jednotlivá doporučení aktualizována. (Goldbrunner et al., 2021)

Chirurgicky nejobtížněji řešitelnými, vzhledem k těsné blízkosti kritických neuro-vaskulárních struktur, jsou meningiomy baze lební. Jejich resekce je doposud zatížena

vysokou chirurgickou morbiditou a mortalitou. Postupně tak dochází k posunu paradigmatu léčby od radikální resekce k maximální bezpečné resekcii. Alternativou léčby se tak stále častěji stává subtotální resekce (STR) s adjuvantním stereotaktickým ozářením (SRS) či primární SRS.

2. Historické mezníky

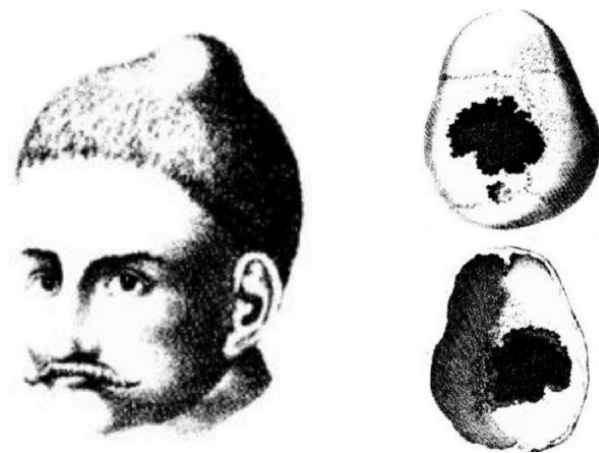
2.1. První zmínky o meningiomech

První patologický makroskopický popis meningiomu zdokumentoval v roce 1614 bazilejský profesor Felix Plater. (Bir et al., 2015; Plater, 1614) Jednalo se o případ rytíře Caspara Bonecurtia, který zemřel do půl roku od rozvoje poruchy chování. Během pitvy byl diagnostikován tuhý, kulovitý nádor, velikosti středně velkého jablka, který byl oproti tkáni mozku krytý vlastní membránou. Na povrchu byly četné prolákliny a adherující cévy. (Plater, 1614)

O dvě století později provedl francouzský profesor anatomie a patologie Jean Cruveilhier pitvu, při níž našel objemný meningiom mostomozečkového koutu silně lnoucí k hlavovým nervům. (Bakay, 1989) Cruveilhier považoval chirurgickou resekci nádoru s tak významným tlakem na nervové struktury za prakticky nemožnou. (Matas, 1951)

2.2. První pokusy o resekci meningiomů

Roku 1743 navrhl francouzský chirurg Quesnay možnost chirurgické resekce u meningiomů, které způsobují silné bolesti. (Bakay, 1985) Doporučoval provést exploraci hemisfér a při úspěšné lokalizaci meningiomu jeho resekci. (Quesnay, 1743) Ve stejné době léčil německý chirurg Laurence Heister pruského vojáka s meningiomech lokální aplikací hydroxidu vápenatého. Pacient bohužel zemřel časně na infekční komplikaci (Obrázek 1). (Al-Rodhan and Laws, 1990)



Obrázek 1: Kresba Heisterova pacienta s meningiomech (zdroj: H. Cushing, L. Eisenhardt, *Meningiomas: Their Classification, Regional Behavior, Life History and Surgical End Results*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1938.)

V roce 1775 popsal švédský chirurg Olaf Acrel pokus o exploraci meningiomu u 30letého pacienta. Vynětí meningiomu prsty bylo komplikováno masivním krvácením, epileptickým záchvatem a vedlo ke smrti pacienta časně po operaci. (Cushing, 1938; Cushing and Bovie, 1928)

2.3. První úspěšné resekce meningiomů

Roku 1835 provedl italský chirurg ze Sieny, profesor Zanobi Pecchioli, první úspěšnou resekci meningiomu. Pacientem byl 45letý farmář s meningiomelem konvexity frontálně vpravo. Pecchioli odklopil kožní lalok a provedl rozsáhlou trojúhelníkovou kraniotomii sahající za hranice meningiomu, následně meningiom odstranil i s přilehlou tvrdou plenou. Pacient žil bez recidivy více než 30 měsíců. (Giuffrè, 1984)

V roce 1879 provedl úspěšnou resekci olfaktoriálního meningiomu sir William Macewen. Další úspěšnou resekci meningiomu baze provedl italský chirurg Francesco Durante v roce 1885. Jako první použil osteoplastický kostní lalok a resekoval olfaktoriální meningiom velikosti jablka. Další resekce pro recidivu byla provedena po 11 letech. Následně byl pacient v dobrém klinickém stavu ještě 20 let od první operace. (Jennett, 1976)

V Severní Americe provedl první úspěšnou resekci meningiomu v roce 1887 William W. Keen. Jeho hlavním přínosem bylo zavedení antiseptických opatření např. odstranění koberců z operačních sálů nebo zavedení pravidelného stírání zdí a stropů. (Bingham, 1986; Keen et al., 1918)

2.4. Vývoj operativy meningiomů za H. Cushinga

Až v roce 1864 popsal John Cleland asociaci meningeálních nádorů s pacchionskými granulacemi a současně meningiomy označil jako vilózní nádory arachnoidey. (Cleland, 1863) Následně bylo prokázáno, že meningiomy vycházejí z arachnoid cap cells a Harvey Cushing, 7 let poté, v roce 1922 poprvé použil označení meningiom. (Cushing, 1922) Cushingova kniha Meningiomy je mistrovským dílem čteným dodnes generacemi neurochirurgů. (Cushing, 1938) Znáмым pacientem Cushinga byl generál Leonard Wood, náčelník štábu americké armády, kterému byl diagnostikován parasagitální meningiom. (Craddock, 1995; Benes, 2010) Od roku 1910 Cushing Wooda opakovaně operoval. Wood byl v dobrém klinickém stavu celých 17 let, v roce 1927 však rozvinul spastickou

hemiparézu. Operace pro recidivu nádoru byla komplikována infaustním intrakraniálním krvácením. Neřešitelné krvácení bylo v době začátku Cushingovy kariéry velmi častou komplikací. (Cushing, 1938) Zlom nastal až po zavedení monopolární koagulace. S danou metodou se Cushing poprvé setkal v roce 1925 na setkání Americké medické asociace a jeden z jeho rezidentů navrhl využití elektrokoagulace k hemostáze při operacích mozku. Cushing, zaujat daným konceptem, zkoumal možnosti využití elektrokoagulace v chirurgii a překvapivým výsledkem byl pokles mortality z 27,2 na 8,9 %. (Cushing, 1938)

2.5. Moderní neurochirurgie

Moderní éra neurochirurgie je charakterizována především množstvím technických pokroků, jejichž výsledkem bylo zlepšení péče o pacienty. Postupně bylo zavedeno množství hemostatických technik (podvaz, klipování, bipolární a monopolární koagulace, argonový laser). V roce 1957 publikoval Donald Simpson klasifikaci rozsahu resekce meningiomů a její souvislost s rizikem recidivy. (Simpson, 1957) Princip resekce meningiomu včetně přilehlé tvrdé pleny a infiltrované kosti vedl ke snížení počtu recidiv. Následně si operatéri osvojili techniku disekce v arachnoidální vrstvě. Pro chirurgii baze lební byl velkým pokrokem princip minimální retrakce, který vedl k rozvoji mnoha nových operačních přístupů. (Di Maio et al., 2012) Roku 1973 popsal Manelfe předoperační embolizaci tumorů a přispěl tak k dalšímu poklesu krevních ztrát. (Manelfe et al., 1973)

I v současnosti dochází k rychlému rozvoji poznatků o meningiomech. Zdá se, že kombinace histopatologické klasifikace, komplexních genetických, genomických a klinických charakteristik umožní definovat jednotlivé podskupiny meningiomů a jejich cílenou léčbu. (Mawrin and Perry, 2010) Rovněž recentně užívaná klasifikace meningiomů založená na metylaci deoxyribonukleové kyseliny (DNA) v porovnání s klasifikací histopatologickou pravděpodobně lépe koreluje s rizikem recidivy a prognózou pacientů. (Sahm et al., 2017)

3. Epidemiologie a etiopatogeneze

3.1. Základní epidemiologické údaje

Meningiomy jsou nejčastěji diagnostikované primární nádory CNS. V současnosti tvoří 36,1 % primárních tumorů CNS. Prevalence meningiomů je 97,5 na 100 000 obyvatel. Incidence je 7,61 na 100 000 obyvatel a rok. Přibližně 80 % meningiomů spadá mezi grade 1, 18-20 % odpovídá grade 2 a 1-2 % grade 3. (Louis et al., 2016) Incidence meningiomů roste s věkem, přičemž dramatický vzestup následuje po 65. roce. Medián věku pacientů při diagnóze je 65 let. Meningiomy se vyskytují častěji u žen, nemaligní (grade 1 a 2) dokonce 2,3x častěji než u mužů. Poměr incidencí u mužů k ženám je pro nemaligní 0,4 a pro maligní meningiomy 0,9. Incidence je signifikantně vyšší u černochů oproti bělochům. Relativní 10ti leté přežití u maligních meningiomů je 57,2 %. Přežití se statisticky významně liší pro jednotlivé věkové skupiny, například 10ti leté přežití je 84,4 % ve věkové skupině od 24 do 44 let a 33,5 % ve věkové skupině nad 75 let. (Ostrom et al., 2014)

3.2. Molekulární etiopatogeneze

Studie založené na cytogenetice a komparativní genomové hybridizaci dokumentují, že meningiomy vznikají klonální proliferací jedné buňky. (Al Saadi et al., 1987; Hansson et al., 2007) Benigní, grade 1, meningiomy jsou charakterizovány jednou nebo více fokálními chromozomálními delecemi. Naopak atypické a maligní, grade 2 a 3, meningiomy mají častěji mnohočetné alterace počtu chromozomálních kopií, které odpovídají vzniku mutací podporujících instabilitu genomu. (Shen et al., 2009) Delece nebo inaktivace genu NF2 na chromozomu 22 je dominantním znakem sporadických meningiomů, častá je též delece bialelická. Vzhledem k tomu, že ztráta NF2 se vyskytuje u pouze 1/3 pacientů se ztrátou heterozygoty na chromozomu 22, se procesu pravděpodobně účastní i další geny. (Ragel and Jensen, 2005) Mezi další genomové oblasti, kde dochází ke ztrátám patří 14q, 1p, 6q a 18q. (Y. Lee et al., 2009) Ve studii familiárních meningiomů nebyly prokázány hereditární změny počtu chromozomálních kopií, avšak rodiny měly zárodečný defekt v NF2 nebo jinou predispoziční mutaci. Meningiomy se též vyskytují v rámci nádorových onemocnění s familiárním výskytem, které zahrnují geny NF1, PTCH, CREBBP, VHL, PTEN a CDKN2A. (Simon et al., 2007) Epigenetické aberace meningiomů nejsou doposud důkladně prostudovány, ale zdá se, že metylace DNA může ovlivnit chování významněji než mutace

počtu kopií DNA. (Ragel and Jensen, 2005) Je zřejmé, že složitost genetických aberací se zvyšuje s histologickým grade meningiomu. (Riemenschneider et al., 2006)

3.3. Exogenní rizikové faktory

Pouze několik epidemiologických studií intrakraniálních nádorů umožnilo adekvátní studium rizikových faktorů pro rozvoj meningiomů. Mezi tyto studie patří především rozsáhlé evropské kohorty Interphone (The INTERPHONE Study Group, 2010) a na ně navazující studie Million Women Study (Benson et al., 2008) ve Velké Británii.

Prvním prokázaným rizikovým faktorem pro rozvoj meningiomů je **ionizující záření**, které zvyšuje riziko vývoje meningiomu 6-10x. (Hijiya et al., 2007; Ron et al., 1988) Pro vysoké dávky záření bylo zvýšené riziko dobře popsáno u lidí, kteří přežili dopad atomové bomby. (Preston, 2002) Dobře známým příkladem je také studie o dětech s tinea capitis léčených zářením v Izraeli v období od roku 1948 do roku 1960. (Sadetzki et al., 2002) Popsané relativní riziko bylo až 10. Existují také studie, které prokazují vyšší riziko rozvoje meningiomů u pacientů, kteří podstoupili dentální rentgen či radiační terapii pro intrakraniální tumory. (Longstreth et al., 2004; Ron et al., 1988)

Ačkoli existuje řada náznaků souvislosti meningiomů s pohlavními hormony (vyšší incidence u žen, exprese estrogenových, progesteronových a androgenních receptorů, změny velikosti během menstruačního cyklu a těhotenství, asociace s rakovinou prsu), jasná asociace nebyla zatím prokázána. Million Women Study prokázala vyšší riziko rozvoje meningiomu u žen s vyšším body mass indexem (odds ratio (OR) 1,46; 95 % confidence interval (CI) 1,11-1,91). Vyšší hodnoty BMI vedou k vyšší aktivitě aromatázy a vyšší expozici estrogenům. Daná studie naopak nepotvrdila vyšší riziko rozvoje meningiomů u žen užívajících hormonální antikoncepci. (Benson et al., 2008) Studie Interphone zdokumentovala vyšší relativní riziko rozvoje meningiomů u žen užívajících hormonální antikoncepci s dlouhodobým účinkem (OR 2,7; 95 % CI 0,9-7,5) a u žen užívajících hormonální substituční terapii (OR 1,7; 95 % CI 1,0-2,8). Riziko rozvoje meningiomu se zvyšuje s počtem porodů u žen ve věku do 50 let. (The INTERPHONE Study Group, 2010)

Kraniotrauma jako rizikový faktor vývoje meningiomu je diskutováno již od dob H. Cushinga. Výsledky jednotlivých studií jsou však inkonzistentní (Eskandary et al., 2005; Phillips et al., 2002) a asociace meningiomů s kraniotraumaty je pravděpodobně příkladem detekční bias. (Wiemels et al., 2010)

Asociace používání mobilních telefonů s vyšším rizikem rozvoje intrakraniálních nádorů je intenzivně studována. Studie Interphone, ve shodě s předešlými studiemi, nepotvrdila vyšší riziko rozvoje meningiomu ani u nejvíce exponovaných skupin (> 10 let užívání mobilního telefonu). (Muscat, 2000; The INTERPHONE Study Group, 2010)

V několika studiích byla popsána inverzní asociace meningiomů s alergií (Linos et al., 2007), astmatem, sennou rýmou a ekzémem. (Schoemaker et al., 2006)

3.4. Molekulární epidemiologie

Studie Interphone dokumentovala statisticky významnou souvislost meningiomů s 12 jednonukleotidovými polymorfismy (SNP) v genech kódující mechanismy opravy DNA. (Bethke et al., 2008) Meningiomy byly asociovány s třemi variantami v oblasti 17q22 genu BRIP1. Gen BRIP1 se podílí, společně s BRCA1, na opravě dvou-řetězcových zlomů DNA. Defekty v BRIP1 jsou asociovány též s karcinomy prsu a Fanconiho anémií. Nejvýznamnějším SNP je rs4968451, který se vyskytuje na intronu 4 (OR 1,61; 95 % CI 1,26–2,06 heterozygoti; OR 2,33; 95 % CI 1,25–4,34 homozygoti). Dále byla prokázána asociace meningiomů a karcinomu prsu se 4 variantami genu ATM rodiny fosfatidylinositol-3-kináz, které jsou zodpovědné za opravy homologních a nehomologních zlomů DNA. (Malmer et al., 2007; Sadetzki et al., 2002) Další studie analyzují asociaci meningiomů s různými variantami genů regulujících apoptózu (Rajaraman et al., 2007) a imunitními mechanismy. (Rajaraman et al., 2010)

4. Přirozený vývoj

Meningiomy jsou pomalu rostoucí léze s často indolentním klinickým průběhem. (Goldbrunner et al., 2016) Se zvyšující se dostupností zobrazovacích metod postupně přibývá incidentálně diagnostikovaných meningiomů. Znalost jejich přirozeného vývoje a dynamiky růstu je tak klíčová pro klinické rozhodování, zejména při absenci výsledků histologického rozboru. (Huang et al., 2019)

Procentuální zastoupení meningiomů s dokumentovanou radiologickou progresí se v rámci jednotlivých chirurgických sérií pohybuje v rozmezí 37-63 % za průměr nebo medián doby sledování 3,3-5,7 roku. (Hashiba et al., 2009; Herscovici et al., 2004; Oya et al., 2011; Sughrue et al., 2010b) Ve starších studiích jsou udávány především průměrné roční přírůstky průměru, které se pohybují v rozmezí 1,9-11,5 mm/rok. (Herscovici et al., 2004; Olivero et al., 1995; Yano et al., 2006) V novějších studiích je zaznamenávána rychlost růstu objemu v rozmezí 0,01-10,3 cm³/rok. (Firsching et al., 1990; Hashiba et al., 2009; Lee et al., 2017; Nakamura et al., 2003; Oya et al., 2011) Nakamura et al. dokumentoval relativní roční rychlost růstu objemu meningiomů v rozmezí 0,48-72,8 %, kdy průměrná rychlost byla 14,6 %. Doba do zdvojení nádoru se pohybovala od 1,27 do 143,5 let (průměr 21,6 let). (Nakamura et al., 2003) Podobně Hashiba et al. udává průměrný roční růst 25 % u meningiomů s exponenciálním charakterem růstu a 15 % u meningiomů rostoucích lineárně. Doba do zdvojení objemu meningiomu byla 13-234 měsíců (průměr 93,6 měsíců). (Hashiba et al., 2009)

Charakter růstové křivky meningiomů nebyl doposud přesně popsán. Exponenciální růst je charakterizován konstantní růstovou frakcí a naopak lineární postupným snižováním rychlosti růstu. Dichotomické dělení charakteru růstu meningiomů na lineární a exponenciální je uváděno v mnoha sériích. (Hashiba et al., 2009; Jääskeläinen et al., 1985; Nakaguchi et al., 1999; Nakamura et al., 2003) V předchozích in vivo a in vitro studiích je často používán Gompertziánský model růstu, kdy je růst nádoru v časné fázi exponenciální, následně lineární a nakonec přechází v plateau. (Norton, 1988) Meningiomy mohou zpočátku růst exponenciálně, k následnému zpomalení růstu vede zhoršené krevní zásobení a progresse kalcifikací, naopak získ nových mutací může vést ke zvýšení rychlosti růstu. Například Hashiba et al. zdokumentoval růst meningiomů u 63 % pacientů a předpokládal, že růst odpovídá různým vzorcům v různých fázích vývoje meningiomu. Růst byl exponenciální v 36 %, lineární v 34 % a ve 30 % neodpovídal ani jednomu z předchozích vzorců. Příčinou mohla být kratší doba sledování nebo chyba měření. (Hashiba et al., 2009) Nakasu et al.

zdokumentoval exponenciální růst u atypických meningiomů, a naopak u benigních meningiomů popsal růst exponenciální, lineární i absenci růstu. (Nakasu et al., 2011)

V mnoho studiích byla provedena analýza růstu meningiomů u chirurgicky resekovaných nádorů. Byla prokázána asociace s histologickým grade, (Jääskeläinen et al., 1985) Ki-67 a MIB-1 indexem. (Abramovich and Prayson, 1998; Hsu et al., 1998; Akira Matsuno et al., 1996; A. Matsuno et al., 1996) Z radiologických parametrů byla signifikantním prediktorem růstu absence kalcifikací, (Hashiba et al., 2009; Nakamura et al., 2003; Oya et al., 2011) hyperintenzita na T2 zobrazení (Hashiba et al., 2009; Nakamura et al., 2003; Oya et al., 2011) a perifokální edém. (Hashiba et al., 2009; Lee et al., 2017; Oya et al., 2011) Prediktorem rychlejšího růstu byl dále nižší věk pacienta (Hashiba et al., 2009; Nakamura et al., 2003; Oya et al., 2011) a vyšší objem meningiomu (OR na cm^3 1,07; 95 % CI 1,04–1,10; $p = 0,000$). (Lee et al., 2017)

5. Histologie, imunohistochemie a genetické charakteristiky

5.1. Histologický rozbor

Nová klasifikace nádorů CNS WHO z roku 2021 dělí meningiomy do 3 grade a 15 variant. (Louis et al., 2021) Stanovení histologického grade je založeno na přítomnosti známek atypie či anaplazie a na přítomnosti specifických molekulárních markerů. V souladu s předchozí klasifikací z roku 2016 byla choroidní a světlobuněčná varianta ponechána jako varianta grade 2. (Louis et al., 2016) Naopak u rhabdoidní a papilární varianty, původních variant grade 3, musí být grade stanoven na základě rysů atypie či anaplazie. (Louis et al., 2021) Nově byly do klasifikace zařazeny i molekulární markery a mutace: SMARCE1 (světlobuněčná varianta), BAP1 (rhabdoidní a papilární varianta), KLF4/TRAF7 (sekreční varianta), promotoru TERT a/nebo homozygotní delece CDKN2A/B (grade 3), ztráta jaderné exprese H3K27me3 (potenciálně horší prognóza) a metylomové profilování (prognostické subtypy). Přibližně 80 % meningiomů spadá mezi grade 1, 18-20 % grade 2 a 1-2 % grade 3. (Louis et al., 2016)

Nádory grade 1 jsou rozděleny do 9 histologických variant. (Louis et al., 2021, 2016) Klinicky signifikantní je především angiomatózní a sekreční varianta, protože jsou asociovány s významným perifokálním edémem. (Chen et al., 2008; Paiva et al., 2016; Zhang et al., 2018)

- **Meningotelomatózní:** Charakteristické je uspořádání jednotlivých buněk do klubek (whorls) a proudů (streams). Dalším typickým nálezem nejen v dané variantě jsou psamomatózní tělíska. Buňky mají eozinofilní cytoplazmu a vejčitá jádra s rýhami, projasněním a pseudoinkluzemi. (Louis et al., 2016)
- **Fibrózní:** Jednotlivé větvenovité buňky jsou typicky fascikulárně či radiálně (storiform) uspořádané. Tuhost nádorů je dána vysokým obsahem kolagenu. (Ichimura et al., 2019)
- **Přechodný:** Obvykle vykazují rysy obou předchozích variant.
- **Psamomatózní:** Tato varianta je charakterizována přítomností mnohočetných psamomatózních tělísek. Nejčastěji se vyskytuje u žen ve středním a vyšším věku v oblasti hrudní páteře. (Zhang and Yuan, 2018; Zhang et al., 2018)
- **Mikrocystický:** Uspořádání této varianty připomíná pavučinu, přičemž jednotlivé mikrocystické prostory jsou přemostěny buňkami meningiomu.

- **Angiomatózní:** Více jak 50 % objemu je tvořeno krevními cévami různého kalibru, které jsou často hyalinizované. Častá je koincidence mikrocystické a angiomatózní varianty. (Hasselblatt et al., 2004)
- **Lymfoplazmocyární:** Charakteristický je významný lymfoplazmocyární infiltrát na meningoteliálním podkladu. Meningiomy této varianty mají obvykle měkčí konzistenci. (Zhu et al., 2013)
- **Sekreční:** Tato varianta se vyznačuje přítomností eosinofilních PAS negativních a CEA pozitivních granul. V séru pacientů může být zvýšený karcinoembryonální antigen.
- **Metplastické:** Typicky vykazují heterotopickou mezenchymální diferenciaci ve formě tukové tkáně, chrupavky, kosti a/nebo myxoidní matrix. (Zhou et al., 2013)

Nádory grade 2 tvoří 15 až 20 % meningiomů a jsou charakterizovány vyšším rizikem recidivy či progresu. (Louis et al., 2021) V porovnání s grade 1 je vyšší prevalence u mužů. (Kane et al., 2011) Pro zařazení do grade 2 musí být splněno jedno z následujících kritérií:

1. Minimálně tři z následujících 5 znaků: (1) hypercelularita, (2) spontánní nekróza, (3) ztráta charakteristického uspořádání, absence klubek a fascikulů (patternless pattern, sheeting architecture), (4) výrazná jádérka, (5) buněčné atypie (small cell change).
 2. Mitotická aktivita ≥ 4 a < 20 mitóz na 10 HPF (zorných polí, 400X). (Perry et al., 1997)
 3. Invaze parenchymu mozku. (Louis et al., 2016)
 4. Průkaz chordoidní nebo světlobuněčné varianty. Varianta je stanovena na základě převládajícího histologického obrazu, přičemž objektivní hranice není stanovena. Podle konsensu by převažující varianta měla odpovídat ≥ 50 % histologického preparátu. (Louis et al., 2016)
- **Světlobuněčný:** Charakteristické jsou buňky se světlou cytoplazmou a kulatými jádry. Světlé zbarvení cytoplazmy je dáno obsahem kolagenu, který je možné prokázat PAS reakcí. (Pizzoni et al., 2009) Daná varianta se vyskytuje častěji v nižším věku v oblasti míchy a mostomozečkového úhlu. (Li et al., 2018)
 - **Chordoidní:** Pro danou variantu je typická histologická podobnost s chordomy. Buňky s pěnitou cytoplazmou jsou uspořádány do provazců a trabekul, extracelulární prostředí je bohaté na mucin. (Couce et al., 2000; Sadashiva et al., 2018)

Nádory grade 3 tvoří 1-2 % meningiomů. Jedná se o nejagresivnější grade, s vysokým rizikem recidiv a progresu a nejhorsími klinickými výsledky. (Louis et al., 2021) Predilekce meningiomů u žen pozorovaná u grade 1 a 2 neplatí pro grade 3. (Krayenbühl et al., 2007) Dřívější rhabdoidní a papilární variantu grade 3, je nyní nutné klasifikovat dle standardních známek atypie či anaplazie. (Louis et al., 2021)

- **Anaplastický:** Typickými charakteristikami jsou vysoká mitotická aktivita ≥ 20 mitóz na 10 HPF, známky anaplazie (sarkom-like, karcinome-like nebo melanoma-like oblasti) a nově přítomnost mutace promotoru TERT a/nebo homozygotní delece CDKN2A/B. (Louis et al., 2021; Perry et al., 1997)

Dřívější varianty grade 3:

- **Rhabdoidní:** Danou variantu tvoří meningoteliomatózní buňky s eozinofilními cytoplazmou a excentricky uloženými jádry s velkými jádérky. Časté jsou jaderné atypie, nekrózy a vysoká mitotická aktivita. (Perry et al., 1998)
- **Papilární:** Meningoteliomatózní buňky uspořádané papilárně či pseudopapilárně jsou obklopeny fibrovaskulárním stromatem. (Wang et al., 2013)

5.2. Imunohistochemie

Pro meningiomy je charakteristický smíšený epiteliální a mezenchymální fenotyp s expresí antigenu epiteliální membrány a vimentinu. Většina meningiomů je negativní (nebo pouze fokálně pozitivní) na cytokeratiny a protein S100. Vzhledem k aberantní expresi cytokeratinů anaplastickými meningiomy je obtížné jejich odlišení od metastatického karcinomu. (Liu et al., 2004) Další výjimkou je sekreční varianta, která také exprimuje cytokeratiny. Často využívanou charakteristikou je jaderná exprese progesteronového receptoru (PR). Ačkoli je exprese PR nepřímě úměrná grade, je obtížné z imunohistochemických výsledků stanovit klinickou prognózu. (Roser, 2004) Vzhledem k predilekci meningiomů u žen, jejich růstu v těhotenství a expresi PR, byla role PR v růstu meningiomů podrobně zkoumána. (Gurcay et al., 2018) Studie 17 meningiomů těhotných pacientek ukázala, že zvětšení nádoru bylo způsobeno zvýšenou vaskularizací a edémem, nikoli proliferací nádorových buněk. (Luis et al., 2012) Somatostatinový receptor 2A (SSTR2A) je nedávno popsán jako antigen, který je exprimován v meningiomech a jeho senzitivita je vyšší v porovnání s antigenem epiteliální membrány a PR. Využití SSTR2A jako markeru umožňuje lepší rozlišení od solitárního fibrózního tumoru a maligního nádoru pochvy periferních nervů. (Menke et al., 2015) Ačkoli

existují studie prokazující prognostický potenciál proteinu Ki-67 (marker buněčné proliferace), jeho rutinní stanovení zatím nová WHO klasifikace nedoporučuje. (Liu et al., 2020)

5.3. Genetické charakteristiky

Genetické charakteristiky meningiomů nejsou zatím zcela objasněny a pravděpodobně se liší v závislosti na lokalizaci, fenotypu a biologickém chování.

NF2 mutant

NF2 mutanty tvoří 40-60 % meningiomů bez ohledu na histologický grade a jsou charakterizovány přítomností nefunkční kopie genu NF2 (bodová mutace, inserce/delece nebo ztráta 22q). NF2 gen lokalizovaný na dlouhém raménku chromozomu 22 kóduje protein merlin (schwannomin). Merlin je proteinem buněčného skeletu (tzv. scaffold protein) s širokým spektrem funkcí včetně regulace přenosu signálu a buněčné proliferace. (Petrilli and Fernández-Valle, 2016) Komparativní genomové studie prokázaly vyšší frekvenci delece 22q u meningiomů vyšších grade a její pravděpodobnou asociaci s histologickou progresí nádoru. (Bi et al., 2017)

NF2 wild-type

U meningiomů bez prokázané alterace genu NF2, tzv. NF2 wild-type, byla identifikována řada mutací, které souvisí s rizikem recidivy a klinickými charakteristikami. Nejčastější z nich je mutace v genu TRAF7 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 7) vyskytující se u téměř 25 % NF2 wild-type meningiomů. (Clark et al., 2013) Častěji se daná mutace vyskytuje u meningiomů baze lební. Typický je také společný výskyt s mutacemi KLF4 (Krüppel-like factor 4) nebo AKT1. Rekurentní mutace KLF4, K409Q, se vyskytuje u sekrečních meningiomů a je asociována s perifokálním edémem. (Clark et al., 2013) KLF4 je transkripční faktor účastnící se přeprogramování somatických buněk na pluripotentní kmenové buňky. (Von Spreckelsen et al., 2020) Mutace AKT1 E17K, vyskytující se u 9 % NF2 wild-type meningiomů, je charakteristická pro meningotelomatózní variantu. Protein AKT1 je součástí signální kaskády mammalian target of rapamycin (mTOR) a podílí se na regulaci buněčného růstu a proliferace. (Clark et al., 2013; Strickland et al., 2017) Mutace v dalším članku kaskády mTOR, PIK3CA, přítomné u 7 % NF2 wild-type meningiomů, se často vyskytují společně s mutacemi TRAF7 a mají predilekci pro meningiomy baze lební. Rekurentní bodové mutace SMO L412F a W535L byly identifikovány u 5 % meningiomů

a jsou asociovány s meningiomy baze lební, především meningiomy olfaktorálními. (Boetto et al., 2017) Rekurentní mutace L438H a Q403K v genu POLR2A kódujícím protein RPB1 (katalytická podjednotka RNA polymerázy II) jsou charakteristické pro grade 1 nádory lokalizované především v oblasti tuberculum sellae. (Clark et al., 2013) Pro angiomatózní meningiom jsou charakteristické mnohočetné polysomie, včetně polysomie 5. (Abedalthagafi et al., 2014)

Meningiomy grade 2 a 3

Pro meningiomy vyšších grade jsou charakteristické vícečetné genové alterace. Ke stanovení diagnózy grade 3 meningiomu dle nové WHO klasifikace z roku 2021 stačí průkaz mutace TERT nebo CDKN2A a CDKN2B. (Louis et al., 2021) Gen TERT (telomerase reverse transcriptase) kóduje podjednotku telomerázy, enzymu zodpovědného za prodlužování telomer. Mutace promotoru TERT je u meningiomů asociovaná s kratší dobou do progresu (TTP), zhoršeným celkovým přežitím (OS) a přežitím bez progresu (PFS). (Biczok et al., 2018; Sahm et al., 2016) Mutace a homozygotní delece CDKN2A a CDKN2B a delece krátkého raménka chromozomu 9p byly identifikovány u recidivujících meningiomů, přičemž většina z nich byla klasifikována jako anaplastická. (Boström et al., 2001; Guyot et al., 2019)

U meningiomů vyšších grade je též častá alterace NF2 se ztrátou a monosomií 22q, mutace SMARCE1 a BAP1. Dále jsou časté ztráty chromozomů 1p, 6q, 10 a 14q, přičemž počet alterací koreluje s histologickým grade. (Bi et al., 2017; McNulty et al., 2018) Mutace SMARCE1 se často vyskytuje u spinálních meningiomů ze světlých buněk a dále v rámci hereditární meningiomatózy. (Touziede-Espariat et al., 2018) Gen SMARCE1 se nachází na chromozomu 22, což může vysvětlit i častou asociaci s alteracemi NF2 (zejména ztráta/delece chromozomu 22). (Bi et al., 2017) Daná mutace se vyskytuje především u meningiomů vyšších grade s vysokým mitotickým indexem (Ki-67 index > 5 %). (Youngblood et al., 2020) Další prokázanou mutací (především u rhabdoidní varianty) je mutace genu BAP1 (inaktivace tumor supresorového genu breast cancer 1 associated protein 1) kódujícího protein deubikvitinázy, který se podílí na regulaci buněčného cyklu a proliferace. (Shankar et al., 2016)

5.4. Metylace DNA

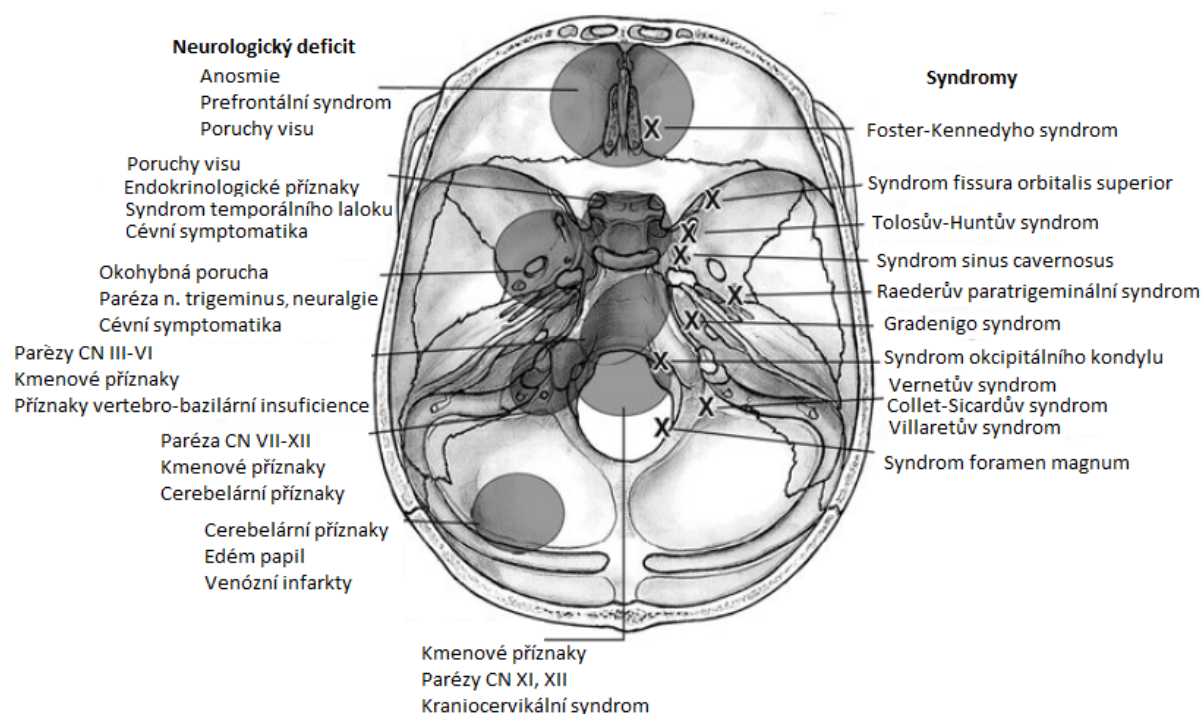
Sahm et al. ve své multicentrické studii provedl analýzu metylace DNA přibližně 500 meningiomů. Následně meningiomy na základě klinických a molekulárních údajů seskupil do

6 podskupiny: benigní 1 až 3 (MC ben-1, MC ben-2 a MC ben-3), střední riziko (A a B) a maligní (MC mal). (Sahm et al., 2017) Meningiomy grade 1 převládaly v benigních skupinách MC ben-1, MC ben-2 a MC ben-3, zatímco mezi MC mal byly identifikovány především grade 3 meningiomy. Grade 2 meningiomy byly rozptýleny ve všech metylačních podskupinách. Na základě analýzy recidiv 37 meningiomů byly vytvořeny nomogramy předpovídající 5letou prognózu. (Nassiri et al., 2019) Nové klasifikace na základě metylace DNA by mohla mít vyšší prediktivní hodnotu oproti klasické WHO klasifikaci a mohla by pomoci určit, kteří pacienti by profitovali z adjuvantní radiační terapie. (Nassiri et al., 2019; Sahm et al., 2017)

6. Klinický obraz

Většina meningiomů je klinicky zcela asymptomatická a jedná se o incidentální nálezy na zobrazovacích vyšetřeních provedených z jiných indikací. (Kuratsu et al., 2000; Nakamura et al., 2003)

Fokální klinické příznaky jsou způsobené kompresí nebo přímou invazí okolních neurovaskulárních struktur a jsou závislé na anatomické lokalizaci meningiomu. Nejčastějším příznakem meningiomů, především konvexitárních a parasagitálních, jsou epileptické záchvaty přítomné u 27-67 % pacientů. (Chozick et al., 1996; Lieu and Howng, 1999) Přehled nejčastějších klinických příznaků meningiomů baze lební je zobrazen na Obrázku 2.



Obrázek 2: Neurologický deficit a neurologické syndromy způsobené meningiomy baze lební (zdroj: A. Di Ieva, J. M. Lee, M. D. Cusimano, Handbook of skull base surgery, Thieme, New York, 2016).

Meningiomy přední jámy lební, především olfaktoriální a frontobazální, jsou obvykle diagnostikovány až když dosahují značných rozměrů. Charakteristickými příznaky jsou zpomalené psychomotorické tempo, změny chování a hyposmie či anosmie. Syndrom Fostera-Kennedyho je typicky popisovaný u objemných olfaktoriálních meningiomů. (Nakamura et al., 2007) Poruchy visu či defekt v zorném poli je častý u meningiomů pochvy optického nervu, mediální varianty meningiomů křídla, meningiomů tuberculum sellae a selárních meningiomů. (Zevgaridis et al., 2001) Parézy okoohybných nervů, dys- či anesthesie v intervační oblasti nervus (n.) trigeminus je charakteristická pro meningiomy kavernózní,

sfenokavernózní, sfenopetroklivální či meningiomy cavum Meckeli. (DeMonte et al., 1994; Di Ieva et al., 2016) Ataxie a parézy hlavových nervů se vyskytují u petrokliválních meningiomů. Pro meningiomy klivu jsou charakteristické parézy hlavových nervů a příznaky útlaku dlouhých drah. (Di Ieva et al., 2016; Natarajan et al., 2007; Sekhar et al., 1994) Cerebelopontinní meningiomy se projevují poruchou sluchu či parézou n. facialis. (Makoto Nakamura et al., 2005) Pro meningiomy foramen jugulare je typická paréza nervů postranního smíšeného systému s dominující dysfonií a dysfagií. (Ramina et al., 2006) Foramen magnum meningiomy mohou způsobovat útlak dlouhých drah či parézy dolních hlavových nervů (n. glossopharyngeus, n. vagus, n. accessorius a n. hypoglossus). (Borba et al., 2009)

Objemné meningiomy či meningiomy s významným perifokálním edémem mohou vést k syndromu intrakraniální hypertenze. Mezi nejčastější klinické projevy patří cefalea obvykle horší ráno nebo hned po probuzení, nauzea a vomitus, rozostřené vidění, fosfény, diplopie, apatie, bradypsychismus, exekutivní dysfunkce a prefrontální syndrom. (Ruzicka, 2021)

Kompresí likvorových cest mohou meningiomy způsobit obstrukční hydrocefalus, jehož příznaky jsou totožné se syndromem intrakraniální hypertenze. Dominuje cefalea a vomitus, bývá patrna paréza pohledu vzhůru, retrakce víček s objevením bělma při pohledu dolů (příznak zapadajícího slunce). (Di Ieva et al., 2016; Ruzicka, 2021)

7. Klinická a komplementární vyšetření

Základním klinickým vyšetřením u pacientů s meningiomy je vyšetření neurologické. U pacientů s anamnézou či podezřením na epileptický záchvat je vhodné doplnit i elektroencefalografické vyšetření. Elektroencefalografie může zachytit epileptické záchvaty, tzv. iktální vzorce, mnohem častěji však zachycuje aktivitu interiktální. Vysokou specifitu pro diagnózu epilepsie má přítomnost interiktálních epileptiformních výbojů (hroty, ostré vlny, komplexy hrot-pomalá vlna nebo ostrá-pomalá vlna). (Ruzicka, 2021)

Komplementární vyšetření dalšími specialisty jsou indikována individuálně v závislosti na klinických příznacích a lokalizaci meningiomu.

Oční vyšetření u meningiomů baze lební se skládá z vyšetření očního pozadí, které prokáže či vyloučí měštnání na očním pozadí. Podrobnější informace poskytne vyšetření pomocí optické koherentní tomografie. Perimetrií je vyšetřeno zorné pole. Klinickým vyšetřením je zhodnocena funkce okohybných svalů. (Di Ieva et al., 2016)

Otorinolaryngologické vyšetření je obvykle indikováno při anosmii, hypoosmii, paréze n. facialis, tinnitu, hypacusii, vertigu, dysfagii nebo dysfonii. Vyšetření čichu je v klinické praxi nejčastěji prováděno tzv. Sniffin' Sticks testem, který hodnotí identifikaci odorantů. (Hummel et al., 2007) Funkce n. facialis je hodnocena pomocí House-Brackmannovy klasifikace. Sluch je vyšetřen pomocí ladičkových zkoušek (Rinne, Weber), audiometrií či objektivně stanovením sluchových kmenových potenciálů. Funkce mozečku je vyšetřena zhodnocením přítomnosti dysmetrie, dysdiadochokineze či Rombergovým testem. Dále je testována chůze a může být provedeno specializované vyšetření rovnovážného ústrojí. Při dysfonii a dysfagii je kromě klinického vyšetření obvykle provedeno i vyšetření endoskopické. (Di Ieva et al., 2016)

Endokrinologické vyšetření slouží ke zhodnocení správné funkce hypotalamo-hypofyzární osy. Při organickém postižení hypofýzy obvykle zaniká sekrece hypofyzárních hormonů v následujícím pořadí: růstový hormon, luteinizační a folikuly stimulující hormon, thyreotropní hormon, adrenokortikotropní hormon a prolaktin s příslušnými klinickými obrazy. V rámci diagnostiky je nutné vyšetřit sekreci všech hypofyzárních hormonů. Obvykle jsou stanoveny bazální koncentrace hormonů, buď jednorázově nebo opakovaně během dne. (Di Ieva et al., 2016; Kršek, n.d.)

Vyšetření neuropsychologických funkcí u pacientů s meningiomy je možné provést pomocí málo sensitivních screeningových testů kognitivních funkcí např. Mini Mental State Exam

či Modified Mini Mental State Exam. (Ruzicka, 2021) Komplexní neuropsychologické vyšetření provedené bateriemi neuropsychologických testů a za pomoci klinických postupů (pozorování, rozhovor, analýza anamnestických údajů) dokumentuje úroveň kognitivního deficitu a umožní jeho sledování v čase. (Ruzicka, 2021)

8. Zobrazovací metody

První skiografie dokumentující meningiom u pacienta s hemiparézou, hemianopsií a bolestmi hlavy byla provedena v roce 1902. (Mills and Pfahler, 1902) Následně Harvey Cushing popsal charakteristické rysy meningiomů na rentgenových snímcích (např. kostní reakci, kalcifikace či vaskularizaci). (Sosman and Putnam, 1925) Walter Dandy využíval ventrikulografii a pneumoencefalografii k diagnostice objemných meningiomů způsobujících dislokaci komorového systému. V roce 1927 Egaz Moniz představil koncept angiografie a o dva roky později jako první popsal angiografické nálezy u intrakraniálních meningiomů. (Moniz et al., 1929) Roku 1971 vynalezl sir Godfrey Hounsfield CT a poté v roce 1973 Paul Lauterbur MR. Obě modalitty mají doposud klíčovou roli v diagnostice meningiomů. (Hounsfield, 1973; Lauterbur, 1989)

Meningiomy jsou charakteristicky intradurální extra-axiální léze široce nasedající na tvrdou plenu. (Buetow et al., 1991) Intrakraniálně se vyskytují v oblasti baze lební (50 %), konvexit (40 %), falxu a parasagitálně (10 %) a vzácně intraventriculárně (1,5 %). (Magill et al., 2018) Extradurální lokalizace (1-2 %) je velmi vzácná, přičemž nejčastěji se jedná o meningiomy kalvy, paranazálních dutin, nasofaryngu, krku a kůže. (Lang et al., 2000)

8.1. Výpočetní tomografie

Meningiomy jsou na CT v 72-85 % případů jasně ohraničené extra-axiální léze široce přisedlé k tvrdé pleni, hyperdenzní na nativních snímcích a homogenně se sytící po podání kontrastní látky. (Buetow et al., 1991; O'Leary et al., 2007) Častá je přítomnost intratumorálních kalcifikací, které jsou asociovány s pomalou rychlostí růstu. Skvrnitý hyperdenzní vzhled na podkladě dystrofických nebo metaplastických kalcifikací je charakteristický pro některé varianty meningiomů. (Sheporaitis et al., 1992) Nativní CT je nejlepší modalitou pro zobrazení asociovaných kostních změn. Hyperostóza, vyskytující se ve 25-49 % případů, může být reaktivní nebo způsobená nádorovou invazí. Ačkoli je rozlišení obtížné, silné postkontrastní syčení svědčí obvykle pro nádorovou infiltraci. Nejčastěji se vyskytuje u meningiomů konvexity a os sphenoidale. (Bikmaz et al., 2007) Dalšími kostními změnami jsou osteolýza a pneumosinus dilatans, charakteristické pro meningiomy přední jámy lební.

8.2. Magnetická rezonance

V T1 zobrazení jsou meningiomy obvykle hypo- až izointenzní v porovnání s kortexem. Na T2 zobrazení jsou izo- až hyperintenzní. Postkontrastně se silně homogenně sytí. Heterogenní vzhled je podmíněn přítomností intratumorálních cyst, hemoragií nebo nekróz a může být asociován s agresivním chováním. Vyšetření pomocí difúzně vážených obrazů (DWI) umožní stanovení hodnot koeficientu zjevné difuze (ADC), které jsou u meningiomů variabilní. Některé studie dokumentují, že nižší hodnoty ADC jsou asociovány s meningiomy vyšších histologických grade. (Surov et al., 2015) MR spektroskopie obvykle dokumentuje vyšší hladiny cholinu a alaninu a nižší hladiny N-acetylaspartátu, přičemž vyšší hladina alaninu je relativně specifickým markerem meningiomů. (Demir et al., 2006; Kousi et al., 2012) Vyšetření pomocí perfúze (PWI) dokumentuje vysoký relativní průtok krve mozkem (rCBF) a relativní objem krve v mozkové tkáni (rCBV), ačkoli značný únik gadolinia u metody PWI-DSC (dynamic susceptibility contrast, DSC) komplikuje kvantifikaci rCBV. (Cha et al., 2002) PWI-ASL (arterial spin labeling, ASL) též potvrzuje vyšší rCBF, a to především u angiomatózní varianty. (Koizumi et al., 2015)

Existuje několik charakteristických radiologických znaků meningiomů. Jedním z nich je tzv. dural tail přítomný přibližně u 72 % meningiomů. (O'Leary et al., 2007) Jedná se o ztluštění přilehlé tvrdé pleny způsobené reaktivními změnami a dle některých studií i invazí nádorových buněk. (Wen et al., 2014) Dural tail není specifický pouze pro meningiomy, ale pomůže k jejich odlišení od schwannomu nebo adenomu hypofýzy, u kterých se nevyskytuje. Dalším typickým znakem u objemnějších meningiomů, jenž dislokují parenchym mozku je tzv. likvorová lišta. Likvorová lišta odděluje meningiom od tkáně mozku, má srpkovitý tvar a je hyperintenzní na T2 zobrazení. (Buetow et al., 1991) Likvorová lišta nemusí být vždy přítomna, především u meningiomů vyšších grade, které invadují mozkovou tkáň, často chybí. Perifokální edém je přítomný u více než poloviny meningiomů a obvykle ne zcela koreluje s velikostí nádoru. (Yoshioka et al., 1999) Edém u atypických a anaplastických meningiomů je zapříčiněn přímou invazí mozkové tkáně. Naopak edém u grade I meningiomů není zapříčiněn přímou invazí mozkové tkáně. Existuje několik teorií jeho etiopatogeneze: kompresní ischemie s poškozením hemato-encefalické bariéry, cévní shunting způsobený piálním cévním zásobením, mechanická obstrukce žil, vyšší hydrostatický tlak v nádoru a nebo sekrečně-exkretční fenomén. (Go et al., 1988; Tamiya et al., 2001) Edém není zcela spolehlivým znakem k rozlišení histologického grade. Mezi méně obvyklé radiologické znaky, které se vyskytují přibližně v 15 % případů, patří

přítomnost nekrotizací, hemoragií, cystických změn, infiltrace tukovou tkání nebo multiplicita. (Russell et al., 1980)

8.3. Zobrazení cévního zásobení

Většina meningiomů je dominantně zásobena meningeálními cévami. Cévní zásobení se skládá z centrálně uloženého vaskulárního pediklu, z něž radiálně vychází drobné cévy a podmiňující tzv. „spoke-wheel“ (paprskovité kolo) nebo „sunburst sign“ (svit slunce). Na povrchu mají některé meningiomy též významné piální cévní zásobení z karotického nebo vertebrobazilárního povodí. (Sheporaitis et al., 1992) Meningiomy mohou dislokovat, obklopovat či přímo invadovat přilehlé arterie či žíly. Dalším častým nálezem je invaze či okluze durálních žilních splavů.

Cévní zásobení je dobře patrné na nativní MR, především na T2 zobrazení jako tzv. flow-voids (průtokové dutinky). Na postkontrastní MR jsou patrné enhancující cévy. Standardní angiografické vyšetření zobrazuje tzv. „tumor blush with delayed washout“ též zvaný „mother-in-law sign“, kdy je v časně arteriální fázi zobrazeno bohaté cévní zásobení meningiomu, které je patrné i během fáze žilní. (Buetow et al., 1991; O’Leary et al., 2007)

8.4. Pozitronová emisní tomografie

Nejčastěji užívaným radiofarmakem pro PET je (18F)-fludeoxyglukóza (18F-FDG), což je analog glukózy aktivně transportovaný do metabolicky aktivních buněk. FDG-PET je metodou používanou u pacientů s primárními nádory mozku k jejich gradingu, stanovení prognózy a odlišení recidivy od radionekrózy. (J. W. Lee et al., 2009) Uptake FDG v kortexu a jeho akumulace v zánětlivých procesech však snižuje diagnostickou přesnost tohoto vyšetření u nádorů mozku. (la Fougere et al., 2011)

K diagnostice meningiomů jsou v současnosti stále častěji používány značené ligandy SSTR2. Jejich výhodou je, že nepřestupují hemato-encefalickou bariéru, jejich uptake v okolních tkáních je nízký a mají vysokou specifitu pro meningiomy. (Dutour et al., 1998) Vhodnou indikací pro dané vyšetření je meningiom infiltrující kost, který se málo sytí na postkontrastním CT a MRI, a tudíž je velmi složité určit jeho hranice. (Grzbiela et al., 2015) Recentní studie prokázaly vyšší sensitivitu PET s užitím SSTR ligandů značených galliem-68 v porovnání s postkontrastní MR, která detekovala pouze 171 ze 190 (92 %)

meningiomů odhalených pomocí PET/CT. (Afshar-Oromieh et al., 2012) Doposud byla prokázána lepší detekce hranic meningiomu pomocí SSTR-PET především u meningiomů baze, kavernózního splavu a orbity a dále meningiomů falcinních a parasagitálních. (Galldiks et al., 2017) Detekce infiltrace kosti pomocí SSTR-PET je v porovnání s MR více sensitivní (98,5 % versus 53,7 %) za současně jen málo snížené specificity (86,7 % versus 93,3 %). (Kunz et al., 2017)

8.5. Radiomika

Klasický radiologický popis založený na popisu sémantických znaků (např. přítomnost invaze kosti, dural tail, kalcifikací atd.) je vždy interindividuálně variabilní. Naopak radiomika je objektivní metoda analýzy obrazu založená na kvantitativní analýze a popisu agnostických znaků pomocí kvantitativních deskriptorů (např. skewness, texture). (Gillies et al., 2016) Například Coroller et al. provedl radiomickou analýza MR 175 meningiomů a zdokumentoval asociaci 8 radiomických a 4 sémantických znaků s histologickým grade. (Coroller et al., 2017)

8.6. Radiologické známky meningiomů vyšších grade

Morfologické známky charakterizující agresivní chování a vyšší grade meningiomu jsou: nejasná hranice meningiomu a mozkové tkáně, nepravidelný tvar a okraje, heterogenní sycení, vyšší objem, absence kalcifikací a přítomnost edému. (Hashiba et al., 2006; Kawahara et al., 2012; Nakasu et al., 1995) Dalším parametrem korelujícím s histologickým grade je vyšší rychlost růstu objemu meningiomu. (Fountain et al., 2017) Bohužel žádný ze jmenovaných znaků není specifický pro atypický či anaplastický meningiom. (Mahmood et al., 1993)

Sekvence DWI je sensitivní k pohybu molekul vody a společně s měřením ADC poskytuje důležité informace o mikrostruktuře tkání. (Tang et al., 2014) Difúze molekul vody závisí na poměru extracelulárního a intracelulárního prostoru, difuzivita vody je vyšší v prostoru extracelulárním. Tudiž vyšší buněčnost a nižší objem extracelulárního prostoru způsobuje restrikcii difúze vody. (Hakyemez et al., 2006) Meningiomy vyšších grade mají kompaktní uspořádání dané drobnými těsně naléhajícími buňkami s vyšší mitotickou aktivitou, jasná jádérka, vyšší poměr jádra a cytoplazmy. Všechny faktory přispívají ke snížení difúze a nižšímu ADC. (Nagar et al., 2008; Tang et al., 2014) Doposud bylo publikováno mnoho studií, jejichž cílem bylo rozlišení grade 1, 2 a 3 meningiomů, výsledky jsou však zatím

nejednotné. (Hakyemez et al., 2006; Nagar et al., 2008; Tang et al., 2014) Některé studie dokumentovaly statisticky signifikantní rozdíl v hodnotách ADC (Hakyemez et al., 2006; Nagar et al., 2008; Tang et al., 2014), jiné tento předpoklad vyvrátily. (Ginat et al., 2010; Santelli et al., 2010) Studie analyzující ADC u 138 meningiomů (106x grade 1, 19x grade 2, 13x grade 3) prokázala, že poměr průměrné hodnoty ADC a průměrné normalizované hodnoty ADC je u grade 2 a 3 statisticky signifikantně nižší než u grade 1 meningiomů. (Yin et al., 2012)

Další metodou je difuzní tenzorové zobrazování (DTI), které analyzuje a kvantifikuje 3D tvar difúze vody. (Toh et al., 2008) DTI umožní výpočet eigenvalues (λ), kvantifikaci tvaru tenzorů a sestavení map frakční anizotropie (FA). (Huisman, 2010) Grade 1 meningiomy mají signifikantní nižší FA, vyšší hodnoty λ_2 a λ_3 a vyšší proporci sférických tenzorů v porovnání s meningiomy grade 2, což naznačuje více dezorganizovaný mikroskopický pohyb vody u grade 1 meningiomů. (Toh et al., 2008)

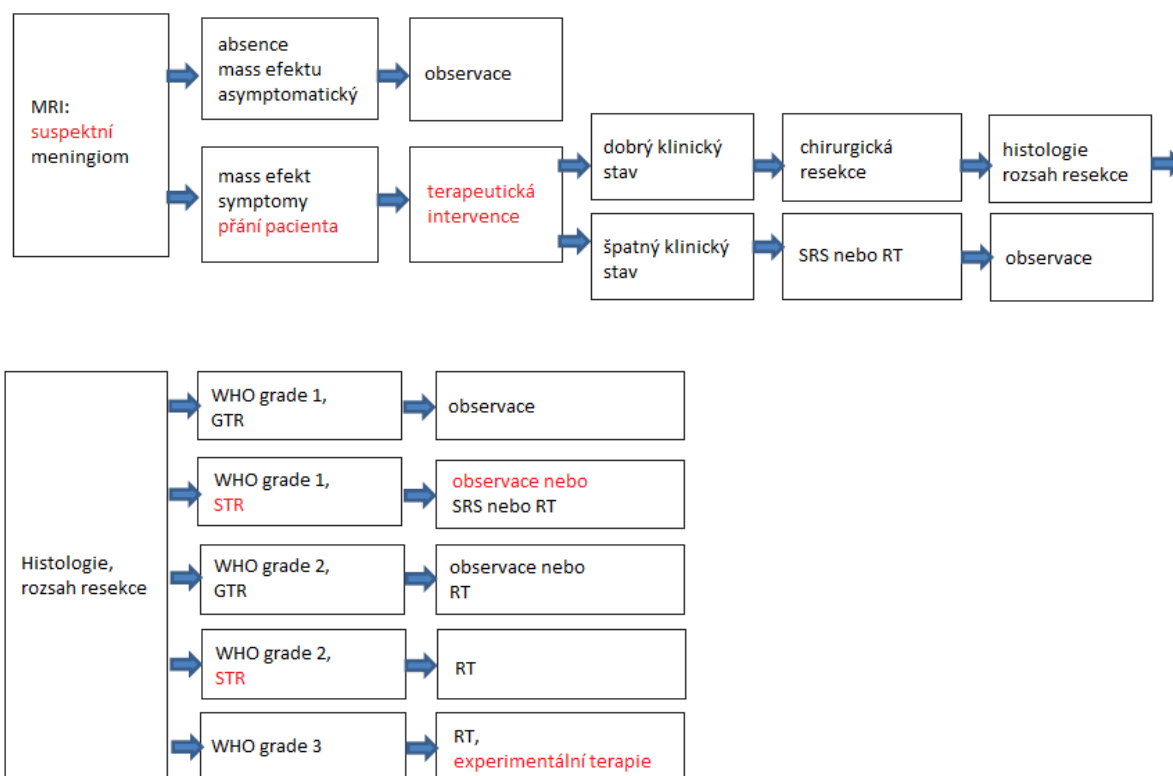
V jednotlivých studiích byla prokázána korelace MR-PWI s vaskularitou, CBV, maximálním rCBV, expresí vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) (Ginat et al., 2012) i s proliferačním indexem Ki-67. (Ginat et al., 2010) Asocice PWI s histologickým grade je v různých studiích nejednotná. Některé dokumentují statisticky nesignifikantní rozdíl u grade 1 versus grade 2 a 3, (Zhang et al., 2008) naopak jiné prokázaly statisticky signifikantní rozdíl. Avšak statisticky vyšší rCBV byl dokumentován u meningiomů vyšších grade (Ginat et al., 2012) i meningiomů grade 1. (Shi et al., 2016) Možným vysvětlením druhého z výsledků je stav relativní ischemie a hypoxie z důvodu rychlého růstu anaplastických meningiomů, kdy dochází k redukci mikroskopického cévního zásobení i rCBV. (Shi et al., 2016) Zhodnocení průměrných hodnot rCBV v peritumorálním edému dokumentovalo vyšší hodnoty u meningiomů vyšších grade, pravděpodobně z důvodu invazivní angiogeneze v přilehlé tkáni mozku. (Zhang et al., 2008) Meningiomy jsou primárně zásobeny z extrakraniálních arterií, které nemají hematoencefalickou bariéru, tudíž jsou propustné pro kontrastní látku. Vliv úniku gadolinia na měření PWI pomocí PWI-DSC je značný a mohl zapříčinit rozdílné výsledky v predikci grade pomocí PWI-DSC. Metoda PWI-DCE (dynamic contrast enhanced) hodnotí permeabilitu cév. Hodnoty K^{trans} byly vyšší u grade 2, přičemž důvodem je pravděpodobně vyšší propustnost kapilár zapříčiněná mikro-nekrózami u meningiomů vyšších grade. (Yang et al., 2003) Alternativním vyšetřením pro určení grade meningiomů je PWI-ASL. Jedná se o nativní vyšetření, které vyloučí faktor permeability a zajistí informaci o regionálním průtoku. (Qiao et al., 2017)

8.7. Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice meningiomů je nutné zvážit další možná postkontrastně se sytící ložiska nasedající na tvrdou plenu. V případě známého primárního nádorového onemocnění je nutné vyloučit metastázy. Dále je nutné zvážit možnost sekundárního lymfomu či leukemie. V případě pomalu rostoucích nádorů s nestandardním vzhledem připadá v úvahu na prvním místě solitární fibrózní tumor. Vícečetné léze jsou typické pro sarkoidózu či tuberkulózu. Mezi vzácnější diagnózy patří idiopatická hypertrofická pachymeningitis, histiocytóza (Prayson and Rowe, 2014) nebo imunoglobulin G4 asociované onemocnění. (O'Leary et al., 2007)

9. Terapeutický postup

Základní doporučené terapeutické postupy vydala EANO v roce 2016. (Goldbrunner et al., 2016) Vzhledem k rychlému rozvoji metod molekulární genetiky, nové WHO klasifikaci 2021 a recentně publikovaným výsledkům klinických kontrolovaných studií, byla v roce 2021 jednotlivá doporučení aktualizována. (Goldbrunner et al., 2021) Jejich základní přehled je znázorněn v Obrázku 3 níže.



Obrázek 3: Doporučené terapeutické postupy dle EANO z roku 2021, radikální resekce GTR, subtotální resekce STR, stereotaktická radiochirurgie SRS, frakcionovaná radioterapie RT (zdroj: Goldbrunner et al., EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas, Oxford University Press, 2021)

9.1. Observace

Asymptomatické meningiomy jsou vedlejším nálezem na MR mozku u 0,9-1,0 % populace. (Håberg et al., 2016) EANO doporučuje observaci většiny asymptomatických meningiomů. V případě charakteristického radiologického nálezu není histologická verifikace nezbytná a ani možný terapeutický přínos molekulární analýzy neopodstatňuje provedení chirurgické intervence. (Goldbrunner et al., 2021, 2016) Na základě konsensu se u meningiomů s radiologickými charakteristikami grade 1 doporučuje provést první kontrolu 6 měsíců od určení diagnózy, následně MR v ročních intervalech po dobu 5 let. Poté lze intervaly

zdvojnásobit (evidence level (EL) III, recommendation level (RL) C). (Goldbrunner et al., 2021; Sughrue et al., 2010b, 2010a; Vernooij et al., 2007)

Behbahani et al. publikoval prospektivní studii 64 asymptomatických meningiomů. Ačkoli za 5 let sledování 75 % meningiomů zvětšilo svůj objem o ≥ 15 %, 60 % vykazovalo tzv. self-limiting (sebeomezující) růst a všichni pacienti zůstali asymptomatictí. Na základě předchozích sledování, je možné asymptomatické meningiomy bezpečně sledovat až do prokázání přetrvávajícího růstu či vzniku relevantní symptomatologie (EL II). (Behbahani et al., 2019) Lee et al. dokumentoval výsledky 232 pacientů s asymptomatickými meningiomy, kteří byli prospektivně sledováni v období od 1997 do 2013. Rychlý růst byl zaznamenán v 25,4 % případů a prediktory progresu byla velikost (OR na cm^3 1,07; $p = 0,000$), absence kalcifikací (OR 3,87; $p = 0,004$), edém (OR 2,74; $p = 0,025$) a hyper- až izointenzní signál na T2 zobrazení (OR 3,76; $p = 0,049$). Následně autoři sestavili tzv. Asan Intracranial Meningioma Scoring System, který předpovídá pravděpodobnost progresu. (Lee et al., 2017) Islim et al. navrhl on-line prognostický model (impact-meningioma.com), který stratifikuje pacienty s asymptomatickými meningiomy a dle rizika růstu navrhuje individualizovaný harmonogram kontrol. Hodnocenými parametry jsou věk, klinický stav, komorbidita pacienta a MR charakteristiky meningiomu. (Islim et al., 2020) Moreau et al. pomocí statistických modelů učení trénovaných a verifikovaných na 62 844 pacientech vyvinul praktickou aplikaci (Meningioma.app) předpovídající individuální prognózu pacientů. (Moreau et al., 2020)

9.2. Chirurgická resekce

Dle EANO doporučení z roku 2016 a 2021 jsou indikací k aktivní léčbě meningiomů klinické symptomy nebo průkaz růstu. Modalitou první volby je chirurgická resekce (EL II, RL B), (Goldbrunner et al., 2021, 2016) v ideálním případě radikální resekce odpovídající Simpson grade I (SI). (Goldbrunner et al., 2016; Gousias et al., 2016; Sughrue et al., 2010a; Duba et al., 2015) Pokud však není možné provést radikální resekci (gross total resection, GTR) bezpečně, je zcela indikována subtotalní resekce (subtotal resection, STR) za účelem zachování neurologických funkcí. Reziduum je možné pozorovat, ozářit pomocí zevní radioterapie (RT), stereotaktické radiochirurgie (SRS) nebo stereotaktické radioterapie (SRT). (Goldbrunner et al., 2021) Hlavními přínosy chirurgické resekce je odstranění mass efektu, zlepšení neurologického deficitu, kontrola epileptických záchvatů a odběr tkáně pro histologický rozbor a molekulární analýzu. Již standardně jsou v indikovaných případech

využívány intraoperační zobrazovací metody, neurofyziologický monitoring, minimálně invazivní a endoskopická operační technika. (Goldbrunner et al., 2021) Mezi hodnocené parametry chirurgické resekce patří rozsah resekce, chirurgické komplikace, morbidita, mortalita a riziko recidiv. Rozsah resekce stanovený operátorem je nutné potvrdit pomocí MR časně po operaci (do 48 hodin) a následně 3 měsíce po operaci. Předoperační embolizace se vzhledem možným rizikům užívá pouze ve vybraných případech např. embolizace truncus meningicus arteria (a.) pharyngica ascendens u petrokliválních meningiomů (EL IV, RL C). (Sawlani et al., 2009)

Klasifikace rozsahu resekce

V roce 1957 popsal Donald Simpson souvislost rozsahu resekce meningiomu s rizikem recidivy. (Simpson, 1957) Simpsonova klasifikace (Obrázek 4) je dodnes nejužívanější klasifikací rozsahu chirurgické resekce a recentně publikované systematické review a meta-analýza potvrzují její spolehlivost v predikci rizika recidivy i při stratifikaci meningiomů dle WHO grade. (Lam Shin Cheung et al., 2018)

Vzhledem k tomu, že je Simpsonova klasifikace založena na hodnocení operátora v době před rozvojem mikrochirurgie a moderních zobrazovacích metod, bylo navrženo několik modifikací. První vychází z novějších studií s dobou sledování déle než 5 let, které dokumentují 70 % progresí po STR a 16-20 % recidiv po SI a SII resekci. (Condra et al., 1997; Mathiesen et al., 1996) Vzhledem k vysokému počtu recidiv u SI resekce, byl navržen 'grade 0' spočívající v resekci 2 cm širokého lemu zdravé tvrdé pleny. (Borovich and Doron, 1986) V roce 2011 publikoval Alvernia et al. s cílem objasnit vliv mikroskopických zbytků na riziko recidivy nádoru jednu z modifikací (Obrázek 4). (Alvernia et al., 2011) Do stupně 3 Simpsonovi klasifikace přidal 2 podkategorie (3a ponechány malé vrstvy nádoru adherentní ke kortexu, 3b ponecháno drobné reziduum adherentní ke kortikálním cévám). (Alvernia et al., 2011)

Simpsonova klasifikace

Simpson grade	Definice
I	makroskopická GTR, s excízií přilehlé dura mater a resekci patologicky změněné kosti
II	makroskopická GTR meningiomu a viditelných extenzí, včetně koagulace přilehlé tvrdé pleny
III	makroskopická GTR intradurální části meningiomu, bez resekce nebo koagulace přilehlé tvrdé pleny nebo extradurálních extenzí meningiomu (invadovaný žilní splav či kost)
IV	parciální resekce, ponechána část intradurálního meningiomu in situ
V	prostá dekomprese, s nebo bez biopsie

Modifikovaná Simpsonova klasifikace

Grade	Definice
1	makroskopická GTR, s excízií přilehlé dura mater a resekci patologicky změněné kosti, pokud nádor vychází ze žilního splavu, daná operace zahrnuje i odstranění zasažené části splavu
2	makroskopická GTR meningiomu a viditelných extenzí, včetně koagulace přilehlé tvrdé pleny
3	makroskopická GTR intradurální části meningiomu, bez resekce nebo koagulace přilehlé tvrdé pleny nebo extradurálních extenzí meningiomu (invadovaný žilní splav či kost)
3a	tenká adhezující vrstva nádorové tkáně (viditelná pouze s operačním mikroskopem) je ponechána na kortexu
3b	malé adhezující reziduum (mm3, obtížně detekovatelné bez použití operačního mikroskopu) je ponecháno na kortikálních cévách elokventních oblastí, pouze bipolární koagulace
4	parciální resekce, ponechána část intradurálního meningiomu in situ
5	prostá dekomprese, s nebo bez biopsie

Obrázek 4: Klasifikace rozsahu chirurgické resekce - Simpsonova klasifikace (výše) a modifikovaná Simpsonova klasifikace (níže) (zdroj: Simpson, *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1957; Alvernia et al., *Convexity meningiomas: study of recurrence factors with special emphasis on the cleavage plane in a series of 100 consecutive patients*. J. Neurosurg., 2011).

V klinických studiích je často rozsah resekce dichotomizován na GTR a STR. Následující rozdělení využívají například i Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) a Radiační onkologická skupina (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG). (Vogelbaum et al., 2010)

Technické aspekty

Neuronavigační systémy umožňují integraci multimodálních zobrazovacích dat (CT, MR, funkční MR, PET) a jejich následné využití k předoperačnímu plánování a intraoperační neuronavigaci. Výsledkem je minimálně invazivní chirurgie s redukcí krevních ztrát, nižší manipulací s mozkovou tkání v kratším operačním čase. (Barnett et al., 1993; Bir et al., 2016) V kontextu chirurgické navigace představuje další významný technologický vývoj rozšířená realita. Hlavním cílem systémů rozšířené reality je poskytovat v reálném čase aktualizovaný 3D virtuální model anatomických detailů, překrývající skutečné chirurgické pole. (Meola et

al., 2017) Například v operativě meningiomů v blízkosti elokventních struktur, systém poskytnete lepší prostorovou orientaci. (Lavé et al., 2020)

Mikroskop jako první použili roku 1921 Maiér a Lion k observaci pohybu endolymfy v uchu živých holubů. Následně Carl Olof Nylén, otorinolaryngolog univerzitní kliniky ve Stockholmu, poprvé použil mikroskop k provedení chirurgického zákroku u pacienta s chronickou otitis media s fistulami v labyrintu. (Lumley, 1982; Nylen, 1954) Roku 1957 Theodor Kurze provedl pomocí operačního mikroskopu první neurochirurgickou intervenci, resekci vestibulárního schwannomu. (Kriss and Kriss, 1998) Za zakladatele a propagátora mikroneurochirurgie je považován Mahmut Gazi Yasargil, který mimo jiné přispěl i k několika technickým úpravám mikroskopu např. systému vyvážení. (Kriss and Kriss, 1998)

Exoskop byl navržen v posledním desetiletí s cílem kombinovat výhody operačního mikroskopu a endoskopu. Kvalita obrazu, zvětšení, osvětlení a hloubka ostrosti je u exoskopu minimálně srovnatelná s operačním mikroskopem. Hlavní výhodou exoskopu je ergonomická pracovní poloha. Nelze opomenout ani edukativní charakter, protože vysoce kvalitní 3D obraz je dostupný nejen pro operátora a asistenta, ale i studenty a personál operačních sálů. (Ricciardi et al., 2019)

Endoskopie má v operativě meningiomů své nezastupitelné místo. Mezi hlavní výhody endoskopických zákroků patří minimalizace morbiditý související s operačním přístupem a příznivý kosmetický efekt. Naopak, mezi nevýhody patří delší learning-curve, úzký operační koridor, obtížná hemostáza a rekonstrukce baze lební. Endoskopie a klasické operační přístupy se nevyklučují a zdá se, že v budoucnu bude často volen kombinovaný přístup, který zajistí výhody obou technik, maximalizuje resekci a minimalizuje morbiditu. (Dehdashti et al., 2009; Fathi and Roelcke, 2013; Komotar et al., 2012b)

V roce 1969 americký oftalmolog C. D. Kelman publikoval své první klinické zkušenosti s **ultrazvukovým aspirátorem** (UA), který používat k léčbě šedého zákalu (tzv. phaco-emulsifikace a aspirace). (Kelman, 1969) UA byl nejprve navržen jako ultrazvukový nůž. Po krátké době si však neurochirurgové a všeobecní chirurgové uvědomili ohromný potenciál tohoto nástroje a UA prošel řadou úprav až do dnešní podoby. (Brock et al., 1984) UA má tři základní funkce řezání, koagulaci a aspiraci. (Brock et al., 1984) Pomocí vysokofrekvenčních vibrací je tkáň nádoru fragmentována a koagulována a následně aspirována. V operativě meningiomů je hlavní výhodou UA bezpečná vnitřní dekomprese (debulking), menší riziko

poškození okolních neuro-vaskulárních struktur, redukce krevních ztát a zkrácení celkového operačního času. (Henzi et al., 2019)

Elektrofyzilogický monitoring umožňuje monitorování motorických evokovaných potenciálů, somatosenzorických evokovaných potenciálů, sluchových evokovaných potenciálů a zrakových evokovaných potenciálů. Testování komplexních neurologických funkcí kortikálních a subkortikálních oblastí je možné během tzv. awake resekce. Elektromyografie umožňuje sledování svalové aktivity, kterou lze využít k nepřímé monitoraci integrity periferních a hlavových nervů (CN). Monitorování založené na elektromyografii lze použít k monitorování CN III, IV, VI, VII, IX, X, XI a XII. (Fatemi et al., 2018)

Intraoperační MR je v současnosti standardně používána k bezpečným radikálním resekcím gliomů a adenomů hypofýzy. Naopak u meningiomů je využívána pouze ve vybraných případech. (Soleman et al., 2013) Intraoperační MR může zvýšit rozsah resekce například u recidiv či reziduí meningiomů, meningiomů s extenzí do kavernózního splavu či extrakraniálních kompartmentů. (Giordano et al., 2019)

Intraoperační gama detekce somatostatinových receptorů je scintigrafické vyšetření s radioaktivně značeným analogem somatostatinu (111)oktreotid kyseliny indyethylentriaminpentaoctové). Během operace jsou somatostatinové receptory, a tudíž i hranice meningiomu detekovány pomocí ruční gama sondy. Metody umožní maximalizaci rozsahu resekce především u meningiomů s významnou invazí kosti (např. en plaque či konvexitární). (Gay et al., 2005)

Dijkstra et al. ve svém review zhodnotili dosavadní zkušenosti s **fluorescencí řízenou** (fluorescence-guided) **resekcí meningiomů** s použitím kyseliny 5-aminolevulové, indocyaninové zeleně a fluoresceinu. Ačkoli některé studie uvádějí přínos použití fluorescenčních barviv, (Valdes et al., 2019) doposud nebylo prokázáno, že by jejich použití zvýšilo radikalitu resekce či snížilo riziko recidivy. (Dijkstra et al., 2019)

Chirurgická resekce meningiomů baze lební

K posunu paradigmatu léčby meningiomů baze lební od radikální resekce k maximální bezpečné resekcí významně pomohl rozvoj SRS. (Chen et al., 2011) Multimodální terapeutický postup zajistí příznivý funkční výsledek i kontrolu růstu meningiomů. Faktory, které ovlivňují výsledek léčby je možné rozdělit do 3 skupin: charakteristiky meningiomu

(velikost, lokalizace, hranice atd.), charakteristiky pacienta (věk, komorbidity) a faktory související se zvolenou léčebnou modalitou. (Chen et al., 2011) S cílem odhadnout rizika operace navrhl Lee et al. tzv. "CLASS" algoritmus založený na komorbiditách (C), lokalizaci meningiomu (L), věku pacienta (A), velikosti meningiomu (S) a neurologických příznacích (S). (Lee, 2009) Rovněž profesor Kawase a Adachi et al. navrhli jednoduchý „ABC“ algoritmus hodnotící rizika chirurgické resekce meningiomů baze lební dle radiologických charakteristik meningiomu. (Adachi et al., 2009)

Výsledky chirurgických resekcí meningiomů baze lební pro jednotlivé lokalizace

Olfaktoriální meningiomy a meningiomy planum sphenoidale

Nakamura et al. publikoval sérii 82 olfaktoriálních meningiomů. (Nakamura et al., 2007) GTR byla provedena v 92 % případů a riziko recidivy (RR) bylo 4,9 % za medián doby sledování 5,3 roku. Operační mortalita byla 4,9 %. (Nakamura et al., 2007) Zlepšení předoperační poruchy visu je dokumentováno u 55-83 % pacientů a zlepšení psychické alterace a kognitivních funkcí je udáváno u 63-100 % případů. (Hentschel and DeMonte, 2003; Nakamura et al., 2007) Naopak zachování čichu u meningiomů ≥ 3 cm bývá nesnadné. Al Mefty et al. ve své práci zdůraznil riziko recidivy především v oblasti paranazálních sinů. Autor zdůrazňuje nutnost resekce veškeré kosti podezřelé z nádorové infiltrace s následnou rekonstrukcí baze lební pomocí vaskularizovaného perikraniálního laloku. (Obeid and Al-Mefty, 2003)

Mortazavi et al. dokumentoval následující výsledky retrospektivní série 27 meningiomů planum sphenoidale - GTR v 93 % případů, RR 0 %, mortalitu 0 % a cévní poranění ve 4 % případů. (Mortazavi et al., 2016)

Meningiomy tuberculum sellae

Obtížnost chirurgické resekce je daná těsnou blízkostí magistrálních tepen přední cirkulace, optického aparátu a hypothalamu. V recentních sériích je dokumentována GTR v 76,4-93 % případů, RR 1,4-4,3 %, morbidita (mimo poruchu visu) 15–20 % a mortalita 0-8,7 %. (Arai et al., 2000; Fahlbusch and Schott, 2002; Goel et al., 2002; Jallo and Benjamin, 2002; Pamir et al., 2005; Schick, 2005) Zlepšení předoperační poruchy zraku je dokumentováno v 40–80 % případů. (Fahlbusch and Schott, 2002; Nozaki et al., 2008; Schick, 2005; Zevgaridis et al., 2001) Nakamura et al. publikoval sérii 72 pacientů s GTR v 91,7 % případů a mortalitou

2,8 %. Ke zlepšení zraku došlo u 65 % pacientů, přičemž výsledek byl závislý především na době trvání poruchy visu před operací. (Nakamura et al., 2006b)

Zevní a střední varianta meningiomu křídla kosti klínové (SWM)

V porovnání s meningiomy processus clinoides anterior (PCA) a mediální varianty SWM se jedná o lokalizace s příznivější prognózou. (Schmidek and Roberts, 2006) Procentuální zastoupení pacientů s novým neurologickým deficitem bylo u zevní skupiny v porovnání se střední skupinou následující: žádný deficit 89,8 % versus 68,6 %, lehký deficit 8,5 % versus 26 % a těžký deficit 1,7 % versus 13 %. Mortalita u střední varianty byla 8,7 %. Nejčastější příčinou mortality je cévní poranění s následnou ischemií či masivním edémem mozku. K recidivě či progresi došlo v 18 % za dobu sledování 10 let, a to nejčastěji v oblasti hyperostózy či kostní reakce. (Roser et al., 2005b)

Mediální varianta SWM

Mezi chirurgická úskalí resekce mediální varianty SWM patří adherence k optickému aparátu, magistrálním arteriím a propagace do sinus cavernosus (SC). GTR je dosaženo v 66-87 % případů, dokumentovaná morbidita je 4–18 % a mortalita 0 % (ve starších sériích i 23-50 %). Zlepšení zraku je dokumentováno u 63–75 % pacientů. Například Russel et al. publikoval ve své sérii 35 mediálních SWM GTR v 69 % případů, recidivu či progresi u 9 % pacientů za medián doby sledování 12,8 roku, morbiditu 18 % a mortalitu 0 %. Ke zlepšení visu došlo u 63 % pacientů. (Russell and Benjamin, 2008) Nakamura et al. ve své sérii 108 mediálních SWM rozdělil meningiomy dle přítomnosti invaze kavernózního splavu (SC). (Nakamura et al., 2006a) Invaze SC byla asociovaná s horší prognózou, nižší pravděpodobností zlepšení zraku, nižším procentem GTR a vyšší RR (27,5 versus 7,7 % za průměrnou dobu sledování 5,8 roku). (Nakamura et al., 2006a)

Meningiomy PCA

Série meningiomů PCA dokumentují GTR v 59–86,7 % případů, RR 3,8–15 %, morbiditu 4-9 % a mortalitu 0 %. Klinické zlepšení zraku je udáváno u 32-76,9 % pacientů. (Lee et al., 2001; Puzilli et al., 1999; Tobias et al., 2003) Al-Mefty et al. rozdělil meningiomy PCA do 3 skupin dle vztahu origa meningiomu k arachnoidálním cisternám. Jednotlivé skupiny se odlišují přítomností arachnoidální vrstvy mezi meningiomelem, a. carotis interna (ACI) a n. opticus. (Al-Mefty, 1990)

Meningiomy SC

Meningiomy SC mají často intra- a extrakavernózní komponentu. Extrakavernózní komponenta je obvykle chirurgicky snadno resekovatelná. Naopak chirurgická resekce uvnitř SC je asociována s vysokou morbiditou, nízkou proporcí GTR a vysokým RR 5–13 %. (Cusimano et al., 1995; De Jesús et al., 1996; DeMonte et al., 1994; Knosp et al., 1996; O'Sullivan et al., 1997) Zlepšení předoperačního neurologického deficitu je dokumentováno pouze u 10–14 % pacientů. Ke vzniku pooperační parézy hlavového nervu dojde u 12–41 % pacientů. (Cusimano et al., 1995; De Jesús et al., 1996; DeMonte et al., 1994; Knosp et al., 1996) V současné době vzrůstá počet pacientů léčených SRS. V případě objemnějších meningiomů je často volen multimodální terapeutický přístup. Nejprve je chirurgicky odstraněna extrakavernózní komponenta a následně je ozářena intrakavernózní komponenta meningiomu. Například Maruyama et al. popsal výsledky kombinované léčby 40 meningiomů SC. U 91,4 % pacientů bylo dosaženo 5leté kontroly růstu meningiomu a ve 20 % došlo ke zlepšení parézy hlavových nervů. (Maruyama et al., 2004)

Meningiomy diaphragma sellae

Kinjo et al. rozdělil tyto vzácné meningiomy do 3 typů dle lokalizace: typ A vychází z horního listu diaphragma sellae před stopkou hypofýzy, typ B vychází z horního listu diaphragma sellae za stopkou hypofýzy a typ C vychází z dolní části diaphragma sellae. (Kinjo et al., 1995) V retrospektivní sérii 6 pacientů dokumentoval Nanda et al. GTR v 83,3 % případů, RR 0 %, mortalitu 0 % a morbiditu 16,7 %. U 50 % pacientů došlo k přechodnému minerálovému rozvratu. (Nanda et al., 2013)

Petroklivální a klivální meningiomy

V rámci jednotlivých publikací je udávána operační morbidita 22–63 %, mortalita 0–17 % a RR 5–29 %. (Bambakidis et al., 2007) (Natarajan et al., 2007; Park et al., 2006) Nejčastější komplikací je paréza hlavových nervů vyskytující se u 28,6–30 % pacientů. (Bambakidis et al., 2007; Natarajan et al., 2007; Park et al., 2006) Zlepšení existujícího neurologického deficitu je dokumentováno u 14,8–78,6 % pacientů, a to častěji u pacientů kteří podstoupili pouze STR. (Park et al., 2006) Prediktivními faktory nepříznivých klinických výsledků jsou absence arachnoidální vrstvy, tužší konzistence nádoru, vztah ke kritickým neuro-vaskulárním strukturám, extenze supratentoriálně či kaudálně k nervům postranního smíšeného systému. (Bambakidis et al., 2007; Little et al., 2005) Prediktory nižšího rozsahu resekce jsou perifokální edém a invazivní růst. (Carvalho et al., 2000)

Meningiomy klivu bývají obvykle řazeny k meningiomům petrokliválním. V retrospektivní sérii 41 pacientů dokumentoval Sekhar et al. GTR v 78 % případů, RR 6 %, mortalitu 2 % a významnou morbiditu v 7 % případů. (Sekhar et al., 1994)

Cerebelopontinní meningiomy

Wu et al. prokázal, že funkční výsledek resekce závisí na přesné lokalizaci v cerebelopontinním úhlu. (Wu et al., 2005) Meningiomy rozdělil na tři typy: I laterálně od vnitřního zvukovodu, II mediálně od vnitřního zvukovodu (propagace do SC či na klivus) a III široce přisedlé k os petrosus obalující n. vestibulocochlearis a n. facialis. GTR byla provedena v 83 % případů, n. facialis bylo možné zachovat anatomicky v 97,5 % a funkčně v 81 % případů, sluch byl zachován u 67 % pacientů. Výsledky pro skupiny I, II a III byly pro následující: GTR (100 %, 75 %, 73 %), anatomické zachování n. facialis (100 %, 97 % 95 %) a funkční zachování n. facialis (93 %, 75 %, 73 %). (Wu et al., 2005) Příznivé výsledky jsou asociovány s lokalizací laterálně a kranálně od vnitřního zvukovodu a naopak premeatální a intrameatální lokalizace je asociována s horšími výsledky. Funkce n. facialis je zachována u 66–86 % pacientů a sluch u 67–90,8 %. (Bassiouni et al., 2004a; Makoto Nakamura et al., 2005; Roser et al., 2005a; Voss et al., 2000; Wu et al., 2005)

Meningiomy foramen jugulare

GTR je dosaženo pouze v 36–84,6 % případů, a to z důvodu infiltrace nervů postranního smíšeného systému, adherenci k mozkovému kmeni, a. cerebellaris posterior inferior a nutnosti zachování dominantního jugulárního bulbu. (Arnautović and Al-Mefty, 2002; Gilbert et al., 2004; Oghalai et al., 2004; Ramina et al., 2006) V recentních sériích je dokumentován RR 12,5–25 % případů, morbidita v rozpětí 20–50 % a mortalita 0–20 %. (Arnautović and Al-Mefty, 2002; Molony et al., 1992; Roberti et al., 2001) Paréza nervů postranního smíšeného systému je nejčastější komplikací v dané lokalitě a vyskytuje se u 57–61,5 % pacientů (Arnautović and Al-Mefty, 2002; Gilbert et al., 2004; Oghalai et al., 2004; Ramina et al., 2006), naopak zachování sluchu a funkce n. facialis je možné u většiny pacientů.

Meningiomy foramen magnum

Hlavním úskalím operativy meningiomů foramen magnum je adherence k mozkovému kmeni, kaudálním hlavovým nervům a vertebrálním arteriím. Recentní série dokumentují GTR v 67–100 % případů, morbiditu v rozpětí 0–22 % a mortalitu 0–6 %. (Arnautović et al., 2000; Bassiouni et al., 2006, 2004a; Borba et al., 2009; Boulton and Cusimano, 2003; Goel et al.,

2001; Margalit et al., 2005) Jako prediktivní faktory horších klinických výsledků byly identifikovány ventrální lokalizace, menší rozměry, zavzetí a. vertebralis, extradurální komponenta, adherence a absence arachnoidální vrstvy. (Bruneau and George, 2008) Bassiouni et al. nedokumentoval žádnou recidivu či progresi za průměrnou dobu sledování 6,1 roku. Předoperační ataxie, senzorický či motorický deficit se po operaci často upravily, naopak parézy kaudálních hlavových nervů byly prognosticky závažnější. Minimálně invazivní přístupy (transorální transklivální a endoskopické přístupy) umožní vysokou míru GTR, jejich hlavní nevýhodou je vysoké riziko likvorey při chirurgicky náročné rekonstrukci baze lební. (Goel et al., 2001; Goldbrunner et al., 2016)

Meningiomy tentoria

Meningiomy tentoria bývají k meningiomům baze lební řazeny inkonzistentně. Série tentoriálních meningiomů dokumentují morbiditu 9,7–55 %, mortalitu 0–3,7 % a GTR v 77–91,3 % případů. (Bassiouni et al., 2004b; Bret et al., 2000; Colli et al., 2008; Samii et al., 1996) Bassiouni et al. publikoval výsledky série 81 pacientů s tentoriálními meningiomy. (Bassiouni et al., 2004b) GTR bylo dosaženo v 91 % případů, RR bylo 8,6 % během průměrné doby sledování 3,5 roku. Trvalá chirurgická morbidita byla 19,8 % a mortalita 2,5 %. Důvodem STR je především invaze durálních splavů či adheze k mozkovému kmeni, hlavovým nervům, nebo žilnímu systému. (Bassiouni et al., 2004b)

9.3. Radioterapie

Techniky zevní radioterapie, plánování a standardní preskripční dávky

V posledních dekáдах došlo k významné evoluci technologií zevní radioterapie (external beam radiation therapy, EBRT), nejčastěji používané techniky jsou krátce zmíněny níže.

Trojrozměrná konformní radiační terapie (3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT) je technologií RT, která využívá moderní zobrazovací metody k vytvoření trojrozměrných plánů nádoru a přilehlých tkání. Výsledkem je vyšší dávka záření v nádoru a minimalizace množství záření přijatého okolními zdravými tkáněmi. (Brastianos et al., 2019)

Radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy, IMRT) je technologií RT, která pomocí tzv. multileaf kolimátorů moduluje intenzitu a tvar jednotlivých

svazků fotonů s cílem ideální distribuce dávky v cílovém objemu a současné minimalizace nežádoucích účinků záření. Jedná se o techniku ozařování „step-and-go“ přičemž během pohybu portálu (gantry) mezi cílovými body (nodes) je svazek fotonů vypnut. (Brastianos et al., 2019)

VMAT technika radioterapie (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) je rozšířením IMRT, kdy je svazek fotonů zapnutý nepřetržitě i během otáčení portálu kolem pacienta. Metoda zajistí vyšší konformitu distribuce dávky a zkrácení ozařovacích časů. (Brastianos et al., 2019)

Plánování radioterapie a preskripční dávky záření

Meningiomy jsou obvykle dobře ohraničené a vymezení cíle RT není obtížné. Dural tail často nebývá zahrnut do ozařovaného cílového objemu. Pro WHO grade 1 meningiom se standardní preskripční dávka pohybuje v rozmezí 50-54 Gy. Klinický cílový objem (clinical target volume) vznikne přidáním lemu 0-5 mm dle standardů pracoviště. U meningiomů vyšších grade (WHO grade 2 a 3) je standardní preskripční dávka 59,4-60 Gy, přidává se lem 10-20 mm s anizotropní expanzí respektující anatomické bariéry. Kost invadovaná meningiomy i reaktivní hyperostóza jsou součástí cílového objemu (gross tumour volume, GTV). (Brastianos et al., 2019)

Doporučené postupy a výsledky EBRT

Meningiomy grade 1

S výjimkou chirurgické resekce je ozáření jedinou standardní metodou terapie meningiomů. (Goldbrunner et al., 2016) Dle doporučení EANO z roku 2021, je pro objemnější meningiomy (u pacientů polymorbidních a/nebo ≥ 65 let, reziduí či inoperabilních meningiomů) s radiologickými charakteristikami grade 1 vhodnou alternativou resekce frakcionovaná RT (50–55 Gy v 1,8 až 2 Gy frakcích) s kontrolou růstu 75-92 % (EL III, RL B). (Condra et al., 1997; Dufour et al., 2001; Goldsmith et al., 1994; Mendenhall et al., 2003; Nutting et al., 1999) Celkové přežití pacientů a kontrola růstu meningiomů u STR následované RT jsou srovnatelné s radikální resekci. (Soyuer et al., 2004; Taylor et al., 1988) Například u inoperabilních meningiomů baze lební po provedení EBRT (65 %) či STR+EBRT (35 %) bylo dosaženo 5, 10 a 15leté kontroly růstu 95, 92 a 92 %. (Mendenhall et al., 2003) Dle srovnání retrospektivních studií dojde k progresi do 5 let v 47 % STR a méně než 10 % v případě STR s adjuvantní EBRT. (Wara et al., 1975)(Metellus et al., 2005; Wenkel et al.,

2000) Alternativou RT se srovnatelnými výsledky jsou SRS, SRT či IMRT. (Combs et al., 2013) Výhodou daných metod je minimalizace rizika kognitivní deteriorace a poškození kritických neuro-vaskulárních struktur. (Combs et al., 2013; Dos Santos et al., 2011; Douw et al., 2009; Soldà et al., 2013)

Meningiomy grade 2

Zlatým standardem léčby je SI resekce (EL III, RL B). (Goldbrunner et al., 2021, 2016) Vzhledem k vyššímu riziku recidivy, by měly být kontroly prováděny v 6 měsíčních intervalech. (Marosi et al., 2008) Role adjuvantní RT není doposud zcela objasněna. Výsledky retrospektivních studií analyzujících GTR s adjuvantní RT jsou nejednotné. (Aghi et al., 2009; Baskaya et al., 2015; Jung et al., 2000; Komotar et al., 2012a; Park et al., 2013; Stessin et al., 2012) Nadále probíhají 2 randomizované kontrolované studie fáze III: Neuro-Oncology Research Group BN-003 (NCT03180268, plánované ukončení 2027) a Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma EORTC 1308 (ISRCTN71502099), které u atypických meningiomů srovnávají GTR s adjuvantní RT s GTR. (Jenkinson et al., 2015) V případě STR je vhodné zvážit adjuvantní RT v celkové dávce 54–60 Gy ve 1,8-2,0 Gy frakcích (EL III, RL C). Pokud adjuvantní RT neproběhla a meningiom progreduje, je doporučeno zahájit RT (EL III, RL C), eventuálně je možné provést předem ještě další resekci. (Goldbrunner et al., 2021, 2016) Ačkoli je pro WHO grade 2 a 3 meningiomy preferována frakcionovaná RT, výsledky SRS jsou srovnatelné v případě malých meningiomů či reziduí. (Lo et al., 2002; Sibtain and Plowman, 1999) Indikovat adjuvantní RT je možné až po podrobné diskusi s pacientem i s ohledem na míru dlouhodobých nežádoucích účinků. (Kaur et al., 2014)

Rydzewski et al. analyzoval výsledky extrahované z americké Národní onkologické databáze (National Cancer Database, 7 811 pacientů s grade 2, 1936 pacientů s grade 3 meningiomy) u pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekci a/nebo RT v letech 2004 až 2014. 5-leté OS bylo 75,9 % pro grade 2 a 55,4 % pro grade 3 ($p < 0,0001$). GTR a pooperační frakcionovaná RT byla u pacientů s grade 2 meningiomy prediktorem delšího OS. (Rydzewski et al., 2018)

Rogers et al. publikoval v roce 2018 první výsledky NRG Oncology/RTOG 0539 trialu pro pacienty s meningiomy se středním rizikem (recidivy grade 1 a nově diagnostikovaný grade 2 po GTR) léčených frakcionovanou RT (IMRT nebo 3D-CRT, 54 Gy v 30 frakcích). (Rogers et al., 2018) Primární end-point studie byl hodnocen u 48 pacientů, 3leté PFS bylo 93,8 %. 3leté OS bylo 96 % a lokální selhání kontroly růstu 4,1 %. Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi WHO grade 1 a 2 meningiomy. Nežádoucí účinky záření

byly klasifikovány do skupin 1 a 2. V roce 2020 publikoval Rogers et al. výsledky dané studie pro meningiomy s vysokým rizikem (nový nebo recidivující grade 3, recidivující grade 2 po jakémkoli rozsahu resekce, nově diagnostikovaný grade 2 po STR). (Rogers et al., 2020) V kohortě 53 pacientů léčených IMRT (60 Gy, 30 frakcí) bylo 3leté PFS 58,8 %, lokální kontrola 68,9 % a OS 78,6 % za medián doby sledování 4 roky. S výjimkou 1 případu úmrtí v zapříčeného radiační nektrózou se nežádoucí účinky záření řadily do skupiny 1-3 společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). (Rogers et al., 2020)

Weber et al. publikoval první výsledky studie EORTC 22042-26042 hodnotící pacienty s nově diagnostikovanými grade 2 meningiomy po GTR s adjuvantní frakcionovanou RT (60 Gy, 30 frakcí). 3leté PFS bylo 88,7 %, OS 98 % a selhání lokální kontroly růstu 14,3 %. Nežádoucí účinky skupiny ≥ 3 byly dokumentovány u 14 % pacientů. (Weber et al., 2018)

Evropské i americké studie navrhuji potenciální benefit frakcionované RT u pacientů s meningiomy se středním a vysokým rizikem s akceptovatelnou toxicitou. Otázka, zda časná adjuvantní RT sníží riziko recidivy u kompletně resekováného grade 2 meningiomu zůstává nezodpovězena.

Zdá se, že klinicko-patologické znaky stanovené molekulární analýzou a analýzou metylace DNA by pomohly identifikovat pacienty, kteří by měli prospěch z časné adjuvantní RT. (Fioravanzo et al., 2020) Ačkoli RT může předejít dalším resekcím, je nutné vždy zvážit riziko dlouhodobé toxicity (kognitivní deficit, hypopituitarismus, sekundární radiační indukované nádory). V současnosti probíhající 3. fáze studie ROAM/EORTC 1308, ISRCTN71502099 randomizuje pacienty mezi observaci a adjuvantní RT. (Jenkinson et al., 2015) Sekundárním výsledkem je zhodnocení toxicity RT, kvality života, kognitivních funkcí, doby do další léčby, OS a finančních nákladů na získaný rok života (incremental cost per quality-adjusted life year gained). (Jenkinson et al., 2018) Podobná studie, NRG-BN003 (NCT03180268), probíhá i ve Spojených státech.

Meningiomy grade 3

Léčebnou modalitou volby je radikální chirurgická resekce (EL III, RL C) a adjuvantní frakcionovaná RT v dávce nejméně 54 Gy v 1,8–2,0 Gy frakcích (EL III, RL B). (Goldbrunner et al., 2016) Doporučena je první kontrola 3 měsíce po ukončení iniciální terapie a následně pravidelně v 3-6 měsíčních intervalech. Vzhledem k absenci větších studií

zaměřených pouze na anaplastické meningiomy, zůstává farmakoterapie na experimentální úrovni (EL IV, RL C). (Goldbrunner et al., 2016)

Dávku záření hodnotila například klinická studie RTOG 0539 (NCT00895622), ve kterém grade 2 meningiomy s GTR obdržely 54 Gy ve 30 frakcích a vysoce rizikové meningiomy (recidivy grade 2, grade 2 po STR, všechny grade 3) obdržely 60 Gy. V kohortě 53 pacientů léčených IMRT (60 Gy, 30 frakcí) bylo 3leté PFS 58,8 %, lokální kontrola 68,9 % a OS 78,6 % za medián doby sledování 4 roky. S výjimkou 1 případu úmrtí v zapříčeno radiací nekrozou se nežádoucí účinky záření řadily do skupiny 1-3 CTCAE. (Rogers et al., 2020)

Vhodná dávka záření je rovněž hodnocena ve studii EORTC 22042-26042 (NCT00626730), ve které jsou grade 2 a 3 meningiomy po GTR ozářeny 60 Gy ve 30 frakcích a naopak po STR 60 Gy s dodatečným boostem 10 Gy na reziduum. Dlouhodobé výsledky studie však zatím nejsou vyhodnoceny. (Weber et al., 2018)

Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie

SRS a SRT využívá externě generované ionizující záření k inaktivaci nebo eradikaci přesně definovaných cílů intra- či extrakraniálně. Strmý gradient dávky záření umožní vysokou dávku v cílovém objemu a minimální dávku záření v okolních zdravých tkáních. U meningiomů je základním cílem kontrola růstu, současně může dojít i k regresi objemu či klinickému zlepšení. SRS je provedeno v jedné frakci a SRT je obvykle provedeno ve 2-5 frakcích v závislosti na cílovém objemu.

Dle EANO doporučení z roku 2016 a 2021 je u starších pacientů (≥ 65 let), chirurgicky rizikových meningiomů a reziduí po STR vhodnou terapeutickou modalitou SRS. Analýza 35 retrospektivních studií prokázala u primární SRS 5leté PFS 86–100 %. (Rogers et al., 2015) Lokální kontrola je u meningiomů o průměru ≤ 3 cm po primární SRS srovnatelná s SI resekcí. (Bir et al., 2017) Kombinace STR s adjuvantní SRS/SRT minimalizuje i chirurgickou morbiditu (EL IV, RL C). (Jung et al., 2000) Pooperační klinické a MR kontroly jsou doporučeny v ročním intervalu prvních 5 let po resekci, následně ve dvouletých intervalech.

Santacrose et al. publikoval výsledky SRS ozáření pomocí Leksellova gama nože (GKR) u 4656 pacientů s 5300 meningiomy. Radiologické charakteristiky a dynamika růstu všech lézí odpovídala histologickému WHO grade 1. Jednalo se o multicentrickou studii, pacienti byly léčeni v 15 centrech, medián objemu byl $4,8 \text{ cm}^3$, průměrná dávka na okraj byla 14 Gy

a medián doby sledování byl 5,3 roku. PFS bylo 5 a 10 let od ozáření 95 a 89 %. (Santacrocce et al., 2012)

Kaprealian et al. publikoval výsledky SRS pomocí LGK u 264 pacientů s 406 meningiomy. Medián objemu byl 2,5 cm³ a medián preskripční dávky byl 15 Gy. 5leté PFS bylo 97 %. U patologicky prokázaných meningiomů grade 1 (87 %) bylo GKR vhodnou terapeutickou modalitou. Naopak suboptimálních výsledků bylo dosaženo u grade 2 (56 %) a 3 (47 %) meningiomů. Dalším prediktorem zhoršeného PFS byl větší objem meningiomu (≥ 10 cm³). (Kaprealian et al., 2016)

Méně studií popisuje výsledky SRT. Například Colombo et al. dokumentuje výsledky SRT u 63 (32 %) z kohorty 199 pacientů ozářených pomocí CyberKnife (CK). SRT bylo zvoleno z důvodu většího objemu $\geq 13,5$ cm³ a/nebo vzdálenost od optické dráhy ≤ 3 mm. Medián objemu byl 7,5 cm³, preskripční dávka byla 11–25 Gy a ozáření bylo provedeno ve 2-5 denních frakcích. Medián doby sledování byl 2,5 roku, 5letý PFS byl 94 %, přičemž u 7 pacientů (3,5 %) došlo ke klinickému zhoršení. (Colombo et al., 2009)

Ozařování meningiomů těžkými částicemi

Ozařování meningiomů těžkými částicemi (protony, karbon) by mohlo potenciálně snížit pozdní toxicitu snížením rozptylových dávek do okolních zdravých tkání. (Adeberg et al., 2017) V současné chvíli je daná terapie předmětem výzkumu. Aktuálně probíhá fáze II prospektivní studie UPCC 24309 (NCT01117844), která zkoumá proveditelnost protonového záření meningiomů grade 1-3. Dále probíhá kombinovaná studie fáze I/II v Massachusetts General Hospital a MD Anderson Cancer Center (NCT02693990), která studuje eskalaci dávky u atypických meningiomů po STR a anaplastických meningiomů bez ohledu na rozsah resekce. (Brastianos et al., 2019)

Brachyterapie

Reresekce a nízko-dávková permanentní brachyterapie pomocí zrn I-125 je jednou z posledních terapeutických možností u pacientů s grade 2 a 3 meningiomy. Možnosti EBRT jsou obvykle vyčerpány a objem nádoru je velký pro SRS/SRT. Výsledky léčby pomocí brachyterapie u 42 pacientů s grade 2 a 3 meningiomy zdokumentoval Magill et al. Většina pacientů (85 %) již podstoupila EBRT. Medián doby do progresu (TTP) byl 11,4 měsíce

a komplikace byly zaznamenány u 40 % pacientů (nekróza 19 %, rozpad rány 14 %, infekce rány 7 %, pseudomeningokéla 5 %). (Magill et al., 2016)

Radionuklidová terapie

SSTR2 je vysoce specifickým marker buněk meningiomů a v rámci CNS je exprimován pouze v hypofýze. (Menke et al., 2015) Pro diagnostiku meningiomů je možné využít PET s ligandy SSTR jako je DOTATATE a DOTATOC konjugované s galiem-68. (Galldiks et al., 2017) K terapeutickým účelům je možné využít DOTA-konjugované ligandy SSTR spojené s β-zářičem (lutecium-177 nebo yttrium-90). (Marincek et al., 2015)

9.4. Systémová léčba meningiomů

Dle doporučených postupů EANO z roku 2021 je vhodná farmakoterapie pomocí antiangiogenně účinkujícího bevacizumabu nebo inhibitorů multikinázy cílenými na receptory VEGF pouze po vyčerpání všech lokálních terapeutických možností (EC 3, RL C). (Goldbrunner et al., 2021)(Kaley et al., 2014)

Ačkoliv bylo testováno široké spektrum léčiv (temozolomid, bevacizumab, analoga somatostatinu, hydroxyurea, irinotekan, everolimus, vatalanib, sunitinib, mifepriston, interferon-α, imatinib, erlotinib, gefitinib, trabectedin a kombinace cyklofosfamidu, doxorubicinu a vinkristinu), významný terapeutický potenciál nebyl zatím dokumentován. (Brastianos et al., 2019; Preusser et al., 2021, 2012) Review 47 sérií dokumentujících systémovou léčbu meningiomů publikoval Kaley et al., vážený průměr PFS po 6 měsících byl 29 % (95 % CI: 20,3 %–37,7 %) pro grade 1 a 26 % (95 % CI: 19,0 %–32,7 %) pro grade 2 a 3 meningiomy. (Kaley et al., 2014)

V současnosti je předmětem výzkumu především **molekulární terapie** (viz níže). V několika menších sériích byl popsán příznivý účinek **radionuklidové terapie** cílené proti peptidovým receptorům meningiomů. (Bartolomei et al., 2009; Minutoli et al., 2014) Účinnost **imunoterapie**, přesněji inhibitorů kontrolních bodů buněčného cyklu (nivolumabu, pembrolizumabu) u recidivujících grade 2 a 3 meningiomů je zkoumána ve fázi II klinických studií NCT03279692 a NCT02648997 (předpokládané ukončení 2022 a 2025). (Sharabi et al., 2015)

Dle doporučení recentních studií je u pacientek s histologicky verifikovaným meningiomech rovněž **kontraindikována hormonální substituční terapie**. (Deli et al., 2020)(Girardelli et al., 2021).

Molekulární terapie

NF2-mutant

U 50 % sporadických meningiomů je prokázána monosomie či inaktivace tumor supresorového genu NF2 (chromozom 22, kóduje merlin). (Choy et al., 2011) Merlin se účastní aktivace mTOR kaskády. U meningiomů dochází k negativní regulaci mTOR komplexu 1 a pozitivní regulaci kinázové aktivity mTOR komplexu 2. (James et al., 2012) V preklinických studiích bylo prokázáno, že inhibitory mTOR komplexu 1, temsirolimus a everolimus, potlačují růst meningiomů. (Pachow et al., 2013) V klinické studii účinnosti kombinace everolimus a bevacizumab byla prokázána stabilita u 35 % pacientů déle než 6 měsíců. (Shih et al., 2016) Příznivé výsledky inhibitoru mTOR komplexu 1 a mTOR komplexu 2, vistusertibu, byly dokumentovány v preklinických studiích. (Beauchamp et al., 2015) V současnosti probíhá hodnocení jeho účinnosti v klinických studiích NCT03071874 u pacientů s recidivami grade 2 a 3 meningiomů a NCT02831257 u pacientů s NF2 s progredujícími či symptomatickými meningiomy.

Dalším možným terapeutickým mechanismem je inhibice fokální adhezivní kinázy (FAK). Inhibitory FAK prokázaly in vitro i in vivo účinnost u ostatních NF2-mutovaných nádorů například serózního karcinomu ovaria. (Shah et al., 2014) Účinnost inhibitorů FAK v terapii progredujících meningiomů je předmětem klinické studie NCT02523014/A071401 (ukončení 2024).

V rámci inhibitorů angiogeneze byl v retrospektivní studii popsán příznivý terapeutický potenciál bevacizumabu u recidiv a progredujících meningiomů. (Lou et al., 2012) U dalších anti-angiogenních preparátů, vatalanibu a sunitinibu, prokázaly prospektivní studie pouze limitovanou účinnost. (Kaley et al., 2015; Raizer et al., 2014) (Furtner et al., 2016; Kaley et al., 2014; Lou et al., 2012)

V 8 % případů byly dokumentovány i další epigenetické modifikace asociované s nádorovými procesy KDM5C, KDM6A, a SMARCB1. (Clark et al., 2016) Preparáty cílené proti epigenetickým změnám např. inhibitory histon deacetylázy a DNA metyltransferázy jsou testovány v jednotlivých klinických studiích u ostatních nádorových onemocněních. (Pfister

and Ashworth, 2017) Důležitost těchto cílů je dána i recentně dokumentovaným prognostickým významem profilu metylace DNA u meningiomů (vyšší úroveň metylace asociována s vyšším rizikem recidivy). (Olar et al., 2017)

NF2-wild type

U benigních NF2-wild type meningiomů byly dokumentovány následující mutace: AKT1 (8–13 %, součást phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/Akt/mTOR kaskády), SMO (3-5 %, Smoothened, součást Hedgehog kaskády) a PIK3CA. (Clark et al., 2013)(Abedalthagafi et al., 2016) Zdá se, že zmíněné mutace se vylučují s mutací NF2 a představují nezávislý faktor v patogenezi meningiomů. Charakteristický je výskyt v oblasti baze lební. Například mutace SMO se nejčastěji vyskytuje u olfaktorálních meningiomů. (Strickland et al., 2017) Molekulární terapie cílená na PI3K/Akt/mTOR a Hedgehog kaskádu by mohla v budoucnosti být vhodnou terapeutickou modalitou u chirurgicky obtížně řešitelných meningiomů baze. Akt inhibitory vykazují příznivé výsledky u Akt mutovaných tumorů. (Hyman et al., 2017) Současně probíhající klinická studie NCT02523014/A071401 hodnotí účinnost inhibitorů SMO, AKT1 a FAK u reziduálních, recidivujících či progredujících meningiomů.

Dalším cílem u NF2-wild type meningiomů grade 2 a 3 je alterace tumor supresorových genů CDKN2A a CDKN2B. (Boström et al., 2001) Inhibice kaskády CDK je jedním z potenciálních cílů molekulární terapie v léčbě meningiomů vyšších grade.

Potenciální cíle molekulární terapie

Potenciálními cíli molekulární terapie jsou mutace genů: POLR2A (grade 1, meningoteliální varianta, tuberculum sellae), (Clark et al., 2016) TRAF7 (20 % grade 1 a 2), (Clark et al., 2013) KLF4 (sekreční varianta), (Reuss et al., 2013) FOXM1 (promitotický transkripční faktor forkhead box M1, agresivní chování), (Vasudevan et al., 2018) TERT (agresivní chování, kratší doba do recidivy i OS, maligní transformace), (Goutagny et al., 2014; Juratli et al., 2017) BAP1 (kratší doba do recidivy i OS, maligní transformace, rhabdoidní varianta), (Shankar et al., 2016) SMARCE1 (meningiomy ze světlých buněk, spinální meningiomy). (Smith et al., 2013) Jednotlivé cíle je nejprve nutné otestovat v preklinických studiích.

II. Cíle a hypotézy

Problematika meningiomů baze lební (SBM) je velmi rozsáhlá. V rámci našeho výzkumu jsme se zaměřili na 5 jejích aspektů a stanovili následující cíle a hypotézy.

(1) Význam arachnoidey v operativě SBM

Rizika chirurgické resekce se odvíjí od rozhraní meningiomu a přilehlých neuro-vaskulárních struktur, přičemž přítomnost arachnoidální disekční vrstvy minimalizuje chirurgickou morbiditu a mortalitu. Cílem naší anatomické studie bylo zdokumentovat vztah SBM a vnitřních arachnoidálních membrán a jejich vliv na výsledky chirurgických resekcí.

Cíle: 1. Popsat dislokaci vnitřních arachnoidálních membrán SBM různých lokalizací. 2. Navrhnout rozdělení SBM založené na lokalizaci origa v arachnoidálních cisternách (AC).

(2) Česká multicentrická studie SBM

Jen málo publikací dokumentuje souhrnné výsledky chirurgické léčby SBM. Předmětem české multicentrické studie bylo zdokumentovat výsledky chirurgických resekcí, stanovit prediktivní faktory v chirurgii SBM a vzájemně porovnat SBM jednotlivých lokalizací.

Cíle: 1. Zdokumentovat základní výsledky chirurgických resekcí SBM. 2. Stanovit předoperační prediktivní faktory vyššího histologického grade, rozsahu resekce, klinických výsledků, rizika recidivy a progresu rezidua. 3. Porovnat SBM dle anatomické lokalizace a dle lokalizace origa v AC.

Hypotézy: 1. Na základě radiologických parametrů SBM na předoperační MR lze stanovit prediktivní faktory vyššího grade, rozsahu resekce, funkčních výsledků a rizika recidivy/progrese. 2. Na základě anatomické lokalizace a lokalizace origa SBM v AC je možné určit rizikové skupiny pacientů, u kterých by měla být zvolena STR nebo kombinovaný terapeutický přístup (STR a aSRS).

(3) Čich u pacientů s olfaktorickými meningiomy

Kvalita života pacientů po operaci a funkční výsledky léčby jsou v současnosti nejdůležitějšími hodnocenými parametry chirurgických resekcí. Ve třetí části našeho

výzkumu jsme se proto zaměřili na nejvíce podceňovaný smysl, čich. Čich je doposud bohužel u pacientů s olfaktorálními meningiomy (OGM) vyšetřován jen vzácně.

Cíle: 1. Zdokumentovat výsledky resekce OGM. 2. Zdokumentovat výsledky vyšetření čichu před a po operaci. 3. Stanovit prediktivní faktory zachování čichu.

Hypotézy: 1. U pacientů s předoperační anosmií po operaci nikdy nedochází k úpravě čichu na úroveň normosmie. 2. Pooperační porucha čichu je častější u pacientů s objemnějšími meningiomy. 3. Unilaterální operační přístup umožní zachování kontralaterálního čichového nervu i čichu u více než 50 % pacientů.

(4) Dlouhodobé výsledky SIV resekcí meningiomů

Vzhledem k posunu paradigmatu léčby meningiomů od radikální k maximální bezpečné resekci postupně přibývá STR. Ačkoli STR tvoří 10-50 % chirurgických resekcí, jejich výsledky jsou dokumentovány vzácně. Předmětem naší práce se staly dlouhodobé výsledky SIV resekcí meningiomů.

Cíle: 1. Zdokumentovat dlouhodobé výsledky SIV resekcí meningiomů. 2. Stanovit prediktivní faktory PFS, TTP, OS a klinického zhoršení. 3. Navrhnout terapeutickou strategii, která by zlepšila výsledky léčby této skupiny pacientů.

Hypotéza: ASRS je asociována s delším PFS, TTP a OS.

(5) Primární SRS meningiomů baze zadní jámy lební (PCFM)

Stále častěji jsou voleny alternativní minimálně invazivní terapeutické modality, především SRS. Analýze výsledků primární SRS PCFM jsme se věnovali v poslední části našeho výzkumu.

Cíle: 1. Zdokumentovat výsledky primární SRS u PCFM. 2. Provést volumetrickou analýzu vývoje objemu meningiomů po primární SRS. 3. Provést analýzu kontroly růstu. 4. Zhodnotit roli biologicky účinné dávky záření v symptomatickém zlepšení pacientů.

Hypotézy: 1. Primární SRS je méně rizikovou alternativou chirurgické resekce. 2. Primární SRS zajišťuje kontrolu růstu u ≥ 90 % pacientů 5 let po provedení SRS.

III. Metodika

Disertační práce je souborem 5 výzkumných projektů s odlišnou metodikou. Z tohoto důvodu tato kapitola přináší základní přehled metodických postupů, přičemž přesná metodika jednotlivých studií je uvedena v relevantních kapitolách. Všechny studie byly provedeny v souladu s požadavky lokální etické komise a byly v souladu s Helsinskou deklarací lidských práv.

1. Anatomická studie

Anatomická studie byla provedena ve spolupráci s anatomickou laboratoří neurochirurgického oddělení Univerzitní nemocnice v Tours ve Francii (CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau) a následně s Anatomickým ústavem 1. LF UK a oddělením patologie ÚVN. Program dárcovství těl Univerzitní nemocnice v Tours a Anatomického ústavu 1. LF umožnil provést anatomickou studii na 10 kadaverech.

Základní postup přípravy anatomických preparátů baze lební:

- (1) Nástřík intrakraniálních cév latexem za současného uchování preparátů v chladícím zařízení při teplotě 4°C v roztoku 10 % formaldehydu.
- (2) Odstranění měkkých tkání a expozice konvexity a baze lební.
- (3) Fixace pomocí roztoku 10 % formaldehydu po dobu minimálně 1 týdne.
- (4) Měkčení baze lební pomocí roztoku 20 % peroxidu vodíku po dobu přibližně 2-4 týdnů.
- (5) Anatomické disekce mikrochirurgickou technikou. Fotodokumentace pomocí fotoaparátu Canon EOS 80D® nebo exoskopu Orbeye Olympus.

2. Klinické studie

2.1. Design studií, kritéria pro zařazení a vyloučení pacientů

1) Česká multicentrická studie SBM – multicentrická studie

Do studie bylo zařazeno celkem 552 pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekci SBM v období od 1.1.2014 do 31.2.2021. Do studie se zapojila následující pracoviště: Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské

univerzity (40 pacientů), Neurochirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. (63 pacientů), Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc (44 pacientů), Neurochirurgické oddělení Krajské nemocnice Liberec a.s. (69 pacientů), Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Plzeň (76 pacientů) a Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF a ÚVN (260 pacientů). Retrospektivně proběhla analýza dat pacientů operovaných od 1.1.2014 do 31.12.2015. Od 1.1.2016 do 31.2.2021 byli pacienti do studie zařazováni prospektivně. Vyřazeni byli pacienti s meningiomy lokalizovanými mimo bazi lební (nSBM) a pacienti léčení primární SRS.

2) Možnosti zachování čichu u pacientů s OGM - prospektivní studie

Do studie bylo zařazeno 13 pacientů, kteří podstoupili na Neurochirurgické a neuroonkologické klinice 1. LF a ÚVN chirurgickou resekci OGM v období od prosince 2013 do prosince 2017. Kritéria pro zařazení do studie byla: věk ≥ 18 let, unilaterální operační přístup a vyšetření čichu před i po resekci OGM. Kritéria pro vyřazení byla: předchozí porucha čichu nesouvisející s OGM (např. posttraumatická, chronická sinusitida, obstrukce dutiny nosní) a kognitivní deficit.

3) Dlouhodobé výsledky SIV resekcí meningiomů - retrospektivní studie

Do studie bylo zařazeno 68 pacientů operovaných na Neurochirurgické a neuroonkologické klinice 1. LF a ÚVN od ledna 2004 do prosince 2010. Vyřazeni byli pacienti, kteří podstoupili SI, II, III a V resekci, pacienti s meningiomy vyšších grade a pacienti léčení konzervativně nebo primární SRS.

4) Primární SRS meningiomů baze zadní jámy lební (PCFM) - retrospektivní studie

Do studie bylo zařazeno 46 pacientů s 47 meningiomy, kteří od srpna 2010 do listopadu 2016 podstoupili primární GKR na oddělení Stereotaktické radiochirurgie Univerzitní nemocnice ve švýcarském Lausanne. Zařazení byli všichni pacienti starší 18 let, kteří podstoupili primární SRS pro meningiom zadní jámy lební. Naopak kritériem pro vyřazení byla předchozí chirurgická resekce.

2.2. Analyzovaná data

Analyzovány byly následující proměnné:

- **Epidemiologické údaje:** Datum narození, věk v době intervence, pohlaví, doba sledování (klinická, radiologická).

- Přítomnost familiárních syndromů s predispozicí pro meningiomy, předchozí RT či SRS, předoperační embolizace.
- **Klinický stav pacienta před operací nebo SRS:** Symptomy, příznaky, GCS, KPS a ECOG skóre. (Karnofsky et al., 1948; Oken et al., 1982; Teasdale and Jennett, 1974)
- **Radiologické charakteristiky meningiomu:** Lokalizace, průměr či rozměry a, b, c, objem meningiomu ($V=4/3 \times \pi \times (a/2 \times b/2 \times c/2)$), přítomnost edému, invaze kosti, atd.
- **Chirurgická resekce:** Datum, rozsah resekce dle Simpsonovy klasifikace, důvod SIV resekce, komplikace, operační revize. (Simpson, 1957)
- **Histologická analýza:** WHO grade, v dostupných případech i mitotická aktivita Ki-67 labeling index a exprese VEGF. (Louis et al., 2016, 2007)
- **Klinický stav pacienta po operaci:** Zhodnocení předoperačních symptomů a příznaků, nový neurologický deficit, KPS, ECOG, GOS, morbidita, mortalita.
 - Ad SIV: Klinické zhoršení definované jako pokles KPS ≥ 10 (předoperační X 3 měsíční kontrola) / vzestup v ECOG ≥ 1 (předoperační X 3 měsíční kontrola).
- **Radiologické výsledky:** Přítomnost a datum recidivy či progresse. Volumetrie. Radiologické charakteristiky meningiomů.
 - Ad SIV: progresse definována jako zvětšení objemu $\geq 10\%$, datum progresse shodný s datem kontrolní MR.
 - Ad SRS: regrese $<85\%$ TV, stabilita $85-115\%$ TV a progresse $>115\%$ TV.
- **Celkový výsledek léčby:**
 - Ad SRS: příznivý - radiologická kontrola nádoru spolu s neurologickou stabilitou nebo zlepšením, nepříznivý - radiologická progresse nádoru nebo nový či zhoršující se neurologický deficit.
- **Další terapeutický management:** SRS, RT, resekce.
 - Ad SRS: Adjuvantní SRS (aSRS) - SRS provedená do 4 měsíců od operace.
- **PFS, TTP, OS.**
- **Kontroly pacientů:** neurochirurgické a radiologické pomocí MR mozku v pravidelných intervalech.

2.3. Vyšetření čichu

Vyšetření čichu pomocí Sniffin' Sticks testu bylo provedeno ve spolupráci s oddělením ORL ÚVN před, časně po (obvykle 4.-7. pooperační den) a 1 rok po operaci. V náhodném pořadí vždy po dobu 3 sekund bylo prezentováno 16 tyčinek, které uvolňují různé odoranty. Vždy je

testována nejprve pravá, levá, a nakonec obě nosní dírky. Výsledky čichových testů byly klasifikovány jako normosmie (10-16 bodů), hyposmie (5-9 bodů) a anosmie (0-4 body).

2.4. Technika ozáření pomocí Leksellova gama nože a volumetrická analýza objemu

V lokální anestezii byl nasazen stereotaktický rám Leksell model G (Elekta Instruments AB, Sweden). Následně bylo provedeno stereotaktické zobrazení pomocí CT a MR. Cílový objem (TV) byl definován zkušenými neurochirurgy na základě multimodálních zobrazovacích metod MR (T1 MPR nativní a postkontrastní, řezy 1 mm, T2 SPACE – řezy 0,6 mm, T2 TSE coronal – řezy 1 mm) a CT (řezy 0,5 mm). Pacienti byli ozáření pomocí Leksellova gama nože typu Perfexion TM nebo ICON TM (Elekta Instruments, AB, Sweden). Dozimetrické plány byly připraveny v programu Leksell Gamma Plan (LGP, verze 10.0 nebo 11.0, Elekta Instruments AB, Sweden). Následně byly importovány všechny kontrolní zobrazovací vyšetření do LGP. Pomocí “volume” modulu LGP byla provedena volumetrická analýza všech kontrolních vyšetření. Změny objemu byly definovány následovně: regrese <85 % TV, stabilita 85-115 % TV a progrese >115 % TV.

2.5. Výpočet BED

Biologicky účinná dávka záření (biologically effective dose, BED) byla vypočítána podle základního modelu, který bere v úvahu preskripční dávku a čas ozáření. Pro nefrakcionovaný GKR byla pro výpočet použita doba ozařování (beam-on time). Jednotkou BED jsou taktéž jako pro preskripční dávku Gy.

2.6. Statistická analýza

Sumární deskriptivní statistiky byly dokumentovány u numerických dat průměr ± standardní odchylka (SD) nebo medián, dolní a horní kvartil pro negaussovsky rozdělené parametry a u kategoriálních dat byly prezentovány absolutní a relativní četnosti.

Inferenční statistická analýza byla provedena pro parametry doby do události (OS, PFS, TTP) pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika a Kaplan-Meierovou metodou odhadu funkce přežití. Testování srovnání funkcí přežití bylo prováděno log-rank testem (Gehan's Generalized Wilcoxon pro rozdíl v krátkodobém přežití), pro numerické proměnné a multivariační modely Coxovým modelem.

Porovnání skupin bylo prováděno pomocí Wilcoxon Rank Sum testu, resp. Kruskal-Wallis testu pro více než 2 skupiny. Vzájemný vztah mezi numerickými parametry byl zkoumán pomocí korelační analýzy provedené pomocí Spearmanova koeficientu pořadové korelace.

Pro zhodnocení souvislosti prediktivních faktorů s výsledkem léčby byla provedena univariátní a multivariátní logistická regresní analýza. Síla a významnost asociace byla měřena pomocí Odds ratio (OR) a vypočtené p-hodnoty. Frakční polynomiální analýza byla použita ke kontrole funkčního vztahu mezi spojitými prediktory a výsledky léčby. Pro posouzení diskriminačního výkonu konečného modelu byla vypočtena „Area Under the Receiver Operating Characteristics (ROC) Curves (AUC)“ a její 95 % interval spolehlivosti.

IV. Naše výzkumné projekty a publikované práce

1. Význam arachnoidey v operativě SBM

1.1. Úvod

Meningiomy vycházejí z meningoteliálních buněk granulací arachnoidey, tzv. arachnoid cap cells. (Cushing, 1938; Solomon and Pekmezci, 2020) Frekvence jejich výskytu odpovídá distribuci arachnoid cap cells. Nejčastěji se vyskytují intrakraniálně podél velkých žilních splavů, v oblasti baze lební a konvexity. Vzácnější intraventrikulární meningiomy vznikají z arachnoid cap cells plexus choroideus, intraparenchymální meningiomy z meningoteliálních buněk Virchow–Robinových prostor kortikálních cév a extrakraniální meningiomy z ektopických meningoteliálních buněk. (Lang et al., 2000; Rushing et al., 2009; Solomon and Pekmezci, 2020)

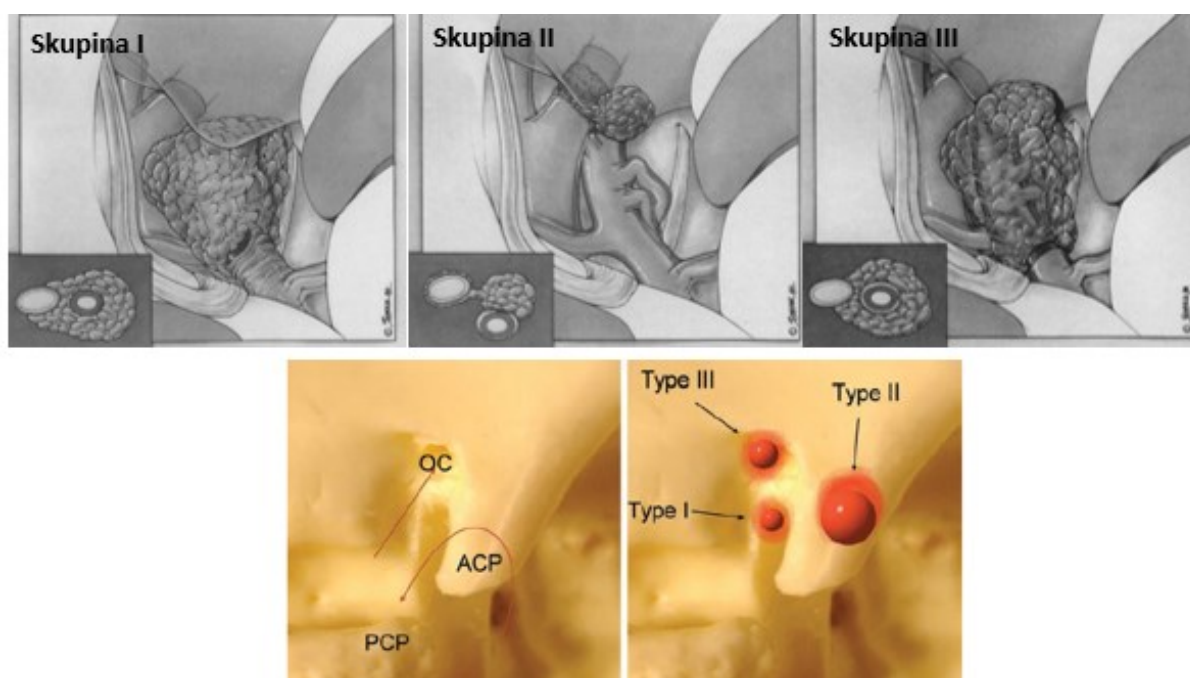
Arachnoideu popsal roku 1664 nizozemský anatom Gerardus Blasius. (Sanan and van Loveren, 1999) První anatomický popis AC publikoval Key a Retzius v roce 1875. (Key and Retzius, 1875) Přelomovou komparativní anatomicko-rentgenologickou studii provedl v roce 1959 Liliequist. (Liliequist, 1956) V moderní éře anatomických studií provedl in vivo observace pomocí operačního mikroskopu Yasargil et al. (Lü, 2015; Yaşargil et al., 1976; Yaşargil, 1984) Detailní studii infratentoriálních cisteren publikoval roku 1988 Matsuno et al. a první endoskopickou studii supratentoriálních cisteren roku 2009 Inoue et al. (Inoue et al., 2009; Matsuno et al., 1988)

Ačkoli je vztah růstu SBM vzhledem k AC klíčový pro rozsah resekce a její klinické výsledky, doposud se dané problematice věnovalo jen několik studií.

V roce 1976 přirovnal Yasargil et al. AC k mapám baze lební, čímž zdůraznil jejich klinický význam. Neurochirurg se během komplexních operací baze lební orientuje podle známých anatomických koridorů tvořených AC a jejich obsahem. (Yaşargil et al., 1976)

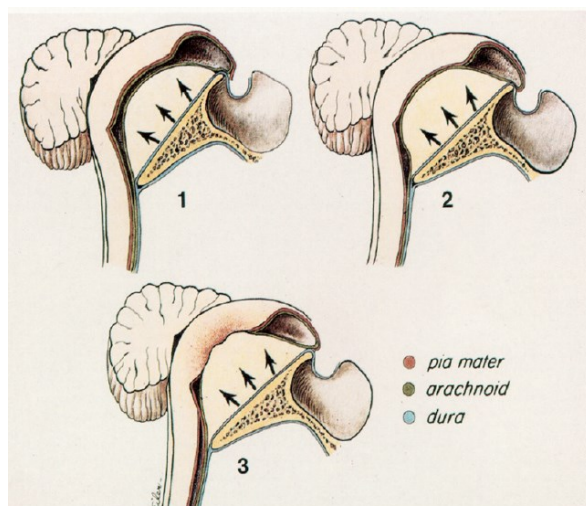
Roku 1989 publikoval studii zaměřenou na rozhraní meningiomu, mozku a kortikálních cév Nakasu et al. (Nakasu et al., 1989) Rozhraní rozdělil na čtyři základní typy (A) hladké, (B) laločnaté (lobulární), (C) prstovité expanze a (D) invazivní. (Nakasu et al., 1989) V současnosti je možné zhodnotit hranice meningiomu a mozkové tkáně nejnadhěji na T2 zobrazení, kde je často patrná hyperintenzní srpkovitá likvorová lišta. (Buetow et al., 1991)

Význam lokalizace origa meningiomu vzhledem k arachnoidálním membránám popsal roku 1990 Al Mefty et al. Meningiomy PCA rozdělil do 3 skupin s odlišnou radikalitou resekce, morbiditou a mortalitou (Obrázek 5). Meningiomy skupiny I, s origem na dolním aspektu PCA, vyrůstají proximálně od karotické cisterny a jsou v přímém kontaktu s adventicií ACI (a. carotis interna). Meningiomy skupiny II, s origem na horním či laterálním aspektu PCA, rostou v karotické cisterně a od ACI je dělí arachnoidální membrána ohraničující karotickou cisternu. Meningiomy obou skupin jsou oddělené od n. opticus vrstvou arachnoidey. Meningiomy skupiny III, s origem v optickém kanálku, nedělí od zrakových struktur žádná arachnoidální vrstva, naopak od ACI je arachnoidea dělí. (Al-Mefty, 1990)



Obrázek 5: Kresby meningiomů skupiny I, II a III, kostní anatomie PCA a lokalizace origa meningiomů. Průběh n. opticus (přímá šipka) a průběh ACI (zakřivená šipka). OC - canalis opticus; ACP - processus clinoideus anterior; PCP - processus clinoideus posterior. (zdroj: DeMonte, F., McDermott, M. W. & Al-Mefty, O. Al-Mefty's Meningiomas. New York, Thieme medical, 2011).

Roku 1994 popsal Sekhar et al. 3 fáze růstu meningiomů klivu vzhledem k mozkovému kmeni (Obrázek 6). V první fázi je meningiom oddělen 2 vrstvami arachnoidey a piou mater. Během operace je dobře zachovalá arachnoidální disekční vrstva. Ve druhé fázi je zachována pia mater, ale dochází ke kompresi či disrupci arachnoidálních membrán. Arachnoidální vrstva není během operace dobře rozeznatelná. V poslední fázi roste meningiom skrz pia mater invazivně a často způsobuje perifokální edém, demyelinizaci a gliózu. U takových nádorů je resekce velmi obtížná. (Sekhar et al., 1994)



Obrázek 6: Fáze růstu meningiomů klivu. (zdroj: Sekhar, L. N. et al. *Surgical excision of meningiomas involving the clivus: preoperative and intraoperative features as predictors of postoperative functional deterioration. J Neurosurg, 1994.*)

Cílem naší práce bylo: (1) ověřit, zde je metoda měkčení baze lební vhodná pro anatomické studie baze lební a arachnoidey, (2) popsat dislokaci vnitřních arachnoidálních membrán SBM různých lokalizací a (3) navrhnout jednoduché rozdělení SBM na základě lokalizace origa v AC, která by poskytlo relevantní informace o riziku poškození jednotlivých neurovaskulárních struktur. Výsledky anatomické studie budou následovně porovnány s radiologickými parametry a klinickými výsledky multicentrické studie SBM v ČR.

1.2. Metodika

Experimentální část našeho výzkumu byla provedena ve spolupráci s anatomickou laboratoří neurochirurgického oddělení Univerzitní nemocnice v Tours ve Francii (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Hôpital Bretonneau). První anatomické preparáty a disekce byly provedeny přímo v Tours, přičemž za supervizi byli zodpovědní neurochirurgové prof. Stéphane Vélut, MD, PhD a Louis-Marie Terrier MD, PhD. Vybavení anatomické laboratoře v Tours je zobrazeno na Obrázku 7 níže. Další disekce byly provedeny v České republice ve spolupráci s Anatomickým ústavem 1. LF UK a oddělením patologie ÚVN. Program dárcovství těl Univerzitní nemocnice v Tours a Anatomického ústavu 1. LF umožnil provést naši anatomickou studii na 10 kadaverech. Speciální experimentální protokol pro přípravu preparátů baze lební popsal a publikoval prof. Stéphane Vélut MD, PhD et al. (Bernard et al., 2018)



Obrázek 7: Základní vybavení mikroanatomické laboratoře v Tours: vlevo vpředu operačního mikroskopu Leica M500-N®, vpravo na pracovním stole elektrická vrtačka Anspach.

Základní postup přípravy anatomických preparátů baze lební:

(1) Nástřík intrakraniálních cév: Nejprve je oddělena hlava a krk čerstvého kadaveru v úrovni čtvrtého krčního obratle. Do cév je nejdříve aplikován roztok formaldehydu a následně latex. Červený latex je aplikován do ACI a do aa. vertebrales (AV). Následně je aplikován modrý latex do vv. jugulares internae. Všechny cévy jsou zajištěny proti úniku latexu podvazy. Preparát je ponechán v chladícím zařízení při teplotě 4°C v roztoku 10 % formaldehydu po dobu minimálně 1 týdne.

(2) Expozice konvexity a baze lební: Odstraněny jsou nejprve všechny měkké tkáně v oblasti baze lební a konvexity. Poté je odstraněna mandibula, maxila a krční páteř. Je vytvořen přední přístup do sinus sphenoidalis.

(3) Fixace pomocí formaldehydu: V oblasti sutura coronalis jsou vytvořeny malé kraniotomie a durotomie (Obrázek 8), které usnadňují průnik formaldehydu intrakraniálně. Preparáty jsou uchovány po dobu minimálně 1 týdne v roztoku 10 % formaldehydu.



Obrázek 8: Konvexita preparátu po odstranění měkkých tkání, kraniotomie a durotomie frontálně vlevo a na sutura coronalis vpravo (zdroj: Anatomické disekce provedené v Tours).

(4) Měkkčení baze lební pomocí peroxidu vodíku: Po dobu 2-4 týdnů jsou preparáty ponechány v roztoku 20 % peroxidu vodíku s 10 % formaldehydem. Roztok je pravidelně, minimálně 1x týdně, vyměněn. Pravidelně je kontrolována míra změkčení baze lební a zachování ostatních tkání.

(5) Anatomické disekce: Po dosažení adekvátního změkčení je baze lební snadno odvrtna pomocí elektrické vrtačky Anspach či odstraněna po částech pomocí neurochirurgických nástrojů (Obrázek 9). Následně je otevřena a resekována tvrdá plena a poté arachnoidea. Anatomická preparace je provedena pomocí operačního mikroskopu Leica M500-N® nebo operačního exoskopu Orbeye Olympus. Fotodokumentace je pořízena pomocí fotoaparátu Canon EOS 80D® nebo exoskopu Orbeye Olympus. Po dobu disekce jsou zaznamenávány anatomické vztahy jednotlivých struktur (kost, dura mater, arachnoidea, obsah arachnoidálních cisteren).



Obrázek 9: Parciálně odvrtaná os petrosum – ACI uvolněna z canalis caroticus, vzadu meatus acusticus internus a canalis cochleae (vlevo); pohled na dura mater po kompletním odvrtání baze lební (vpravo) (zdroj: Anatomické disekce provedené v Tours).

1.3. Výsledky

Všechny vzorky byly po 3 týdnech expozice roztoku peroxidu vodíku, způsobujícím dekalifikaci, makroskopicky intaktní. Rovněž observace pomocí operačního mikroskopu neprokázala alteraci magistrálních cév, hlavových nervů, mozku, arachnoidey ani dury mater. Naopak baze lební byla významně změkčena. Měkčení baze akcelerovalo proces přípravy anatomických preparátů, během kterého bylo nutné bazi kompletně odvrtat a zároveň zabránit poškození dury mater a hlouběji lokalizovaných struktur. Zaznamenali jsme rovněž nižší adherenci mezi změkčenou bází lební a durou mater v porovnání s kadavery fixovanými pouze ve formaldehydu. Arachnoidea zůstala transparentní a velmi fragilní. Nejvyšším rizikem z hlediska zachování kvality preparátu byl únik modrého latexu při ruptuře drobné intrakraniální žíly především infratentoriálně. Po odstranění latexu byla arachnoidea modře zbarvená. Popis topografické anatomie byl nadále možný, ale modré zbarvení neumožnilo adekvátní fotodokumentaci.

Na základě anatomických pozorování zevní arachnoidální membrány a vnitřních arachnoidálních membrán lze uvažovat následující fáze růstu SBM. SBM jsou

charakteristicky široce přisedlé k tvrdé pleně a svým růstem nejprve dislokují zevní arachnoidální membránu spočívající na bazi lební (1). Následně se propagují a komprimují neuro-vaskulární struktury AC, ve které je lokalizováno origo SBM (2). Další progresse způsobí dislokaci vnitřních arachnoidálních membrán tvořících hranice dané cisterny, podmiňující kompresi neuro-vaskulárních struktur sousedních AC (3). Postupně dochází ke ztenčení, disrupci a absenci arachnoidální disekční vrstvy (4). Neuro-vaskulární struktury lokalizované v AC, kde leží origo SBM jsou chráněny pouze zevní arachnoidální membránou. Neuro-vaskulární struktury lokalizované v sousedních AC jsou chráněny vrstvou zevní arachnoidální membrány a vnitřní arachnoidální membrány tvořící hranici mezi cisternami. Postupnou progresí objemu SBM je zároveň arachnoidální disekční vrstva ztenčována, dochází k její disrupci a nakonec invazivnímu růstu.

Na základě anatomických pozorování a rozboru MR snímků pacientů z naší multicentrické studie (viz níže) jsme navrhli rozdělení SBM založené na lokalizaci a růstu meningiomů v AC (Tabulka 1). Základním krokem pro správné zařazení meningiomu je určení lokalizace origa. Vzhledem k symetrickému růstu meningiomů, je origo obvykle ve středu plochy kontaktu SBM s dura mater. Zde do meningiomu vstupuje i durální cévní zásobení skrz centrální vaskulární pedikl, ze kterého radiálně odstupují drobné cévy podmiňující radiologický „spoke-wheel“ (paprskovité kolo) nebo „sunburst sign“ (svit slunce). Podle pozice origa na bazi lební je meningiom zařazen do AC. Na základě znalosti topografické anatomie AC, ze které SBM vychází, je možné predikovat, které neuro-vaskulární struktury budou během chirurgické resekce chráněny vrstvou arachnoidey a které nikoli.

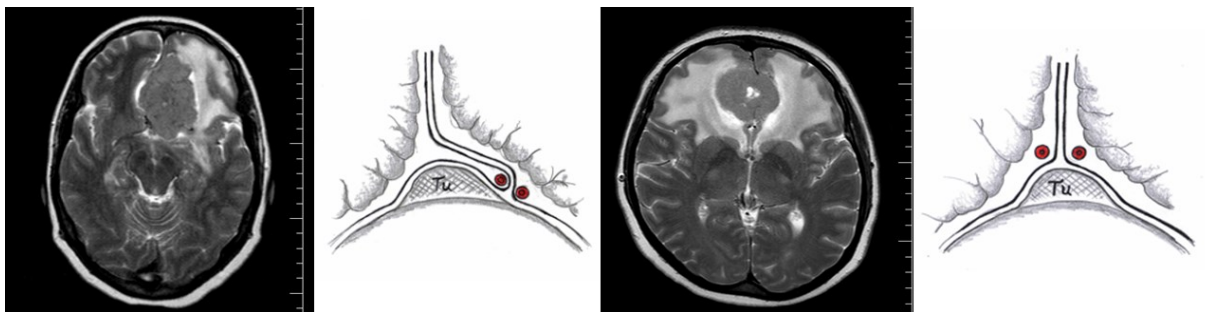
Tabulka 1: Rozdělení meningiomů centrální baze lební podle lokalizace origa v arachnoidálních cisternách.

Rozdělení meningiomů centrální baze lební podle lokalizace origa v AC		
AC	Lokalizace origa SBM	
Supratentoriální		
1	Olfaktoriální	Olfaktoriální, planum sphenoidale
2	Chiasmatická	Tuberculum sellae, supraselární, selární
3	Karotická	PCA, mediální SWM, sfenokavernózní, sfenopetroklivální
Infratentoriální		
4	Interpedunkulární	Processus clinoideus posterior, meningiomy klivu
5	Prepontinní	Meningiomy klivu
6	Premedulární	Foramen magnum – přední a laterální varianta
7	Cerebelopontinní	Petrózní, petroklivální, cerebelopontinní, sfenopetroklivální
8	Cerebelomedulární	Foramen jugulare
*Nezařazené: periferní (frontobazální, střední a zevní SWM, meningiomy střední jámy a cavum Meckeli), meningiomy SC		

Meningiomy olfaktoriální cisterny

Meningiomy olfaktoriální cisterny, s origem v oblasti lamina cribrosa ossis ethmoidalis a planum sphenoidale, během svého růstu dislokují zevní arachnoidální membránu spočívající na bazi lební a propagují se do olfaktoriální cisterny. Zevní arachnoidální membrána tvoří disekční vrstvu mezi meningiome a frontálními laloky i aa. cerebri anteriores v případě objemnějších nádorů. Podle lokalizace origa meningiomu mohou nastat 2 případy (Obrázek 10). Excentricky rostoucí meningiom je oddělen od ipsilaterálního frontálního laloku 1 vrstvou zevní arachnoidální membrány a od kontrolaterálního 3 vrstvami zevní arachnoidální membrány. Naopak u symetricky rostoucích meningiomů dělí oba frontální laloky pouze 1 vrstva zevní arachnoidální membrány. V prvním případě vzniká edém ipsilaterálně k origu meningiomu a ve druhém případě bilaterálně. Dorzálně je dislokována olfaktoriální membrána oddělující karotickou cisternu a vnitřní arachnoidea tvořící přední stěnu chiasmatické cisterny. (Inoue et al., 2009; Kurucz et al., 2013a) Čelní laloky, chiasma opticum, nn. optici, ACI a a. cerebri anterior jsou tak od meningiomů olfaktoriální cisterny obvykle děleny vrstvou arachnoidey.

Olfaktoriální meningiomy jsou odděleny pouze vrstvou zevní arachnoidální membrány od čichových nervů, které jsou jejich růstem poškozeny jako první.



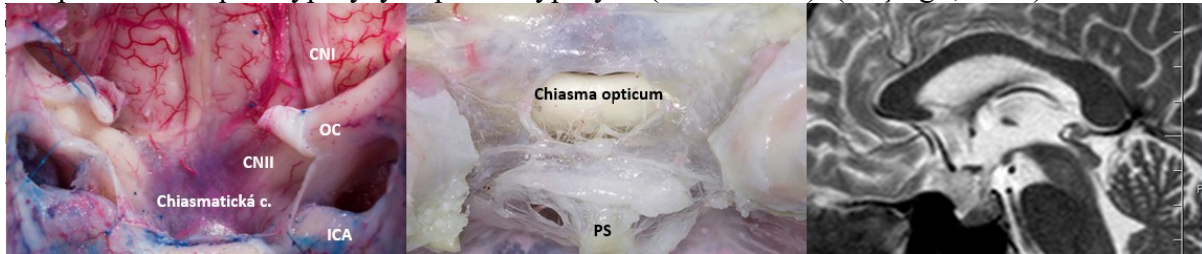
Obrázek 10: 2 typy meningiomů olfaktoriální cisterny. Excetricky rostoucí meningiom (vlevo) a symetricky rostoucí meningiom (vpravo), dislokace zevní arachnoidální membrány a rozvoj peritumorálního edému (MR).

Meningiomy chiasmatické cisterny

Meningiomy chiasmatické cisterny mají origo na horním aspektu os sphenoidale v oblasti sulcus chiasmaticus, tuberculum sellae a diaphragma sellae. Nejprve svým růstem dislokují zevní arachnoidální membránu a propagují se do chiasmatické cisterny. Následně dislokují kraniálně arachnoidální membránu oddělující cisternu lamina terminalis a olfaktoriální cisternu, laterálně mediální karotickou membránu oddělující karotickou cisternu a dorzálně diencefalický list Liliequistovy membrány oddělující interpedunkulární cisternu. (Kurucz et

al., 2013a; Rhoton, 2000) N. olfactorius, n. oculomotorius, ACI a a. cerebri anterior jsou obvykle chráněny vrstvou zevní i vnitřní arachnoidey.

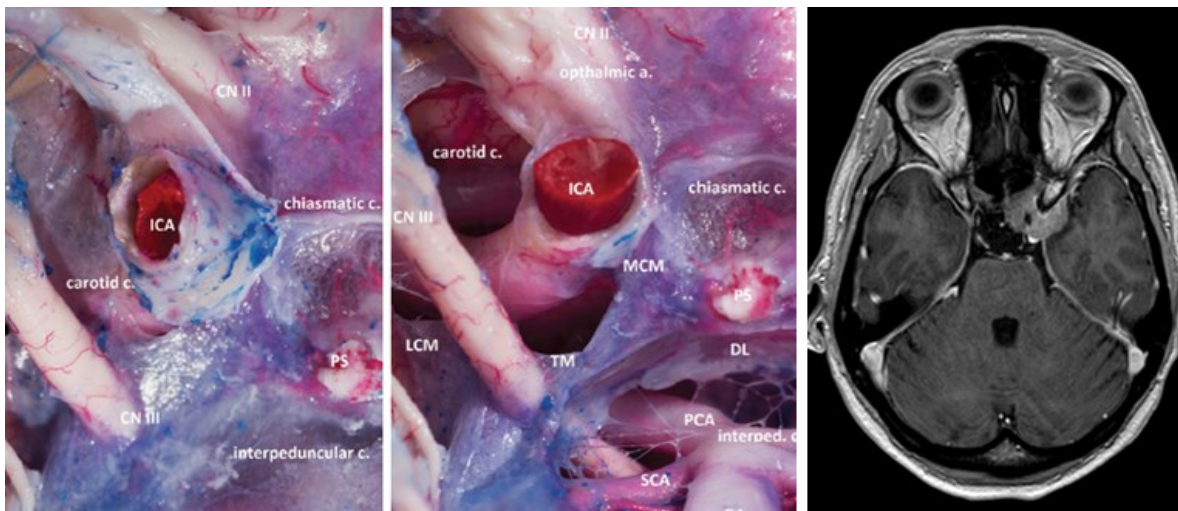
Meningiomy chiasmatické cisterny oddělené pouze vrstvou zevní arachnoidální membrány časně komprimují a dislokují kraniálně nn. optici a chiasma opticum. Současně mohou komprimovat stopku hypofýzy či přímo hypofýzu (Obrázek 11). (Yaşargil, 1984)



Obrázek 11: Dolní pohled na chiasmatickou cisternu a její zevní arachnoidální membránu (vlevo). Přední pohled do chiasmatické cisterny s denzními trabekulami pod chiasma opticum (uprostřed). MR meningiomu chiasmatické cisterny, kraniální dislokace chiasma opticum (vpravo). CNI – n. olfactorius; CNII – n. opticus; ICA – a. carotis interna; OC – canalis opticus, PS – stopka hypofýzy.

Meningiomy karotické cisterny

Meningiomy karotické cisterny mají origo na ala minor os sphenoidale, nejčastěji na PCA. Svým růstem meningiomy karotické cisterny dislokují nejprve zevní arachnoidální membránu a následně dopředu olfaktoriální membránu oddělující olfaktoriální cisternu, kraniálně laterální lamina terminalis membránu oddělující cisternu lamina terminalis, mediálně mediální karotickou membránu oddělující chiasmatickou cisternu a laterálně laterální karotickou membránu (Obrázek 12). (Kurucz et al., 2013a; Lü and Zhu, 2005b)



Obrázek 12: Karotická cisterna - zevní arachnoidální membrána (vlevo) a vnitřní arachnoidální membrány (vpravo); CNII - n. opticus, CNIII - n. oculomotorius, ICA - a. carotis interna, PS - stopka hypofýzy, BA - a. basilaris, PCA - a. cerebri posterior, SCA - a. cerebellaris superior, MCM - mediální karotická membrána, DL - diencephalický list Liliequistovy membrány, TM - temporální membrána, LCM - laterální karotická membrána.

Naše pozorování umožnila lépe specifikovat dislokace arachnoidey u 3 skupin meningiomů, jež popsal al-Mefty et al. Meningiomy skupiny I s origem na dolním aspektu PCA vyrůstají mimo subarachnoidální prostor. Meningiom a ACI tak neodděluje ani zevní arachnoidální membrána. Meningiomy skupiny II vyrůstají již v oblasti subarachnoidálního prostoru a jsou od ACI odděleny jak zevní arachnoidální membránou spočívající na ACP tak vnitřními arachnoidálními membránami tvořícími hranice karotické cisterny. Chiasmatická cisterna ústí do subarachnoidálního prostoru obklopujícího zrakové nervy v optických kanálcích, (Inoue et al., 2009) meningiomy skupiny III s origem ve foramen opticum a extenzí do canalis opticus jsou tak nejpravděpodobněji odděleny vrstvou zevní arachnoidální membrány. N. olfactorius, n. a chiasma opticum i stopka hypofýzy jsou tak od meningiomu odděleny vrstvou vnitřní a zevní arachnoidey. Arachnoidální disekční vrstva je obvykle přítomna i proti čelnímu a spánkovému laloku.

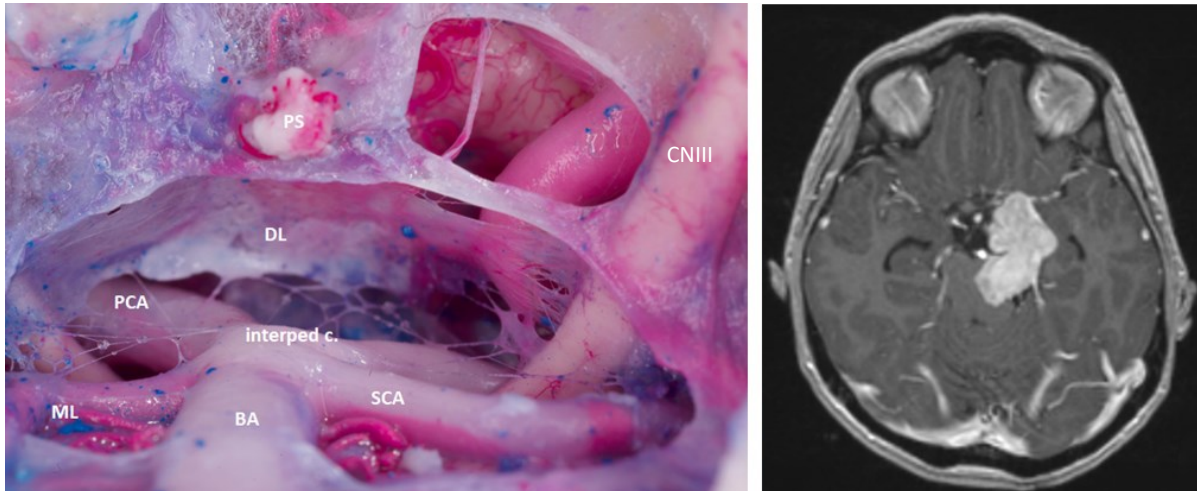
Meningiomy karotické cisterny jsou odděleny pouze zevní arachnoidální membránou od ACI a jejích větví a. hypophysialis superior, a. ophthalmica, a. communicans posterior, a. choroidea anterior a terminálním větvením v a. cerebri anterior a media (příčemž meningiomy skupiny I naléhají přímo na adventicii ACI). (Yaşargil, 1984)

Meningiomy interpedunkulární cisterny

Meningiomy interpedunkulární cisterny mají origo na clivus ossis sphenoidalis v oblasti od processu clinoidei posteriores, dorsum sellae až po synchondrosis sphenoccipitalis. Svým růstem nejprve dislokují zevní arachnoidální membránu a následně kraniálně diencephalický list Liliequistovy membrány, který je odděluje od chiasmatické a karotické cisterny. (Kurucz et al., 2013a; A. Matsuno et al., 1996) Chiasma opticum i ACI jsou tak chráněny poměrně silnou vrstvou arachnoidey. Laterálně dislokují nn. oculomotorii, které probíhají ve své vlastní cisterně tvořené mediální a laterální karotickou membránou, mesencephalickým a diencephalickým listem Liliequistovy membrány, laterální pontomesencephalickou a anteriorní pontinní membránou. (Lü, 2015; Matsuno et al., 1988) N. oculomotorius je chráněn silnou vrstvou arachnoidey, a to především distálněji ve svém průběhu (Obrázek 13). Kaudálně meningiomy dislokují mediální pontomesencephalickou membránu, která odděluje cisternu prepontinní. (Matsuno et al., 1988; Rhoton, 2000)

Meningiomy interpedunkulární cisterny odděluje pouze zevní arachnoidální membrána od a. basilaris, aa. cerebri posteriores, aa. thalamoperforatores posteriores, aa. cerebellares superiores a aa. choroidea mediales posteriores. Poškozeny mohou být snadno i přítomné žíly především vv. pedunculares, vv. communicantes posteriores a v. pontomesencephalica

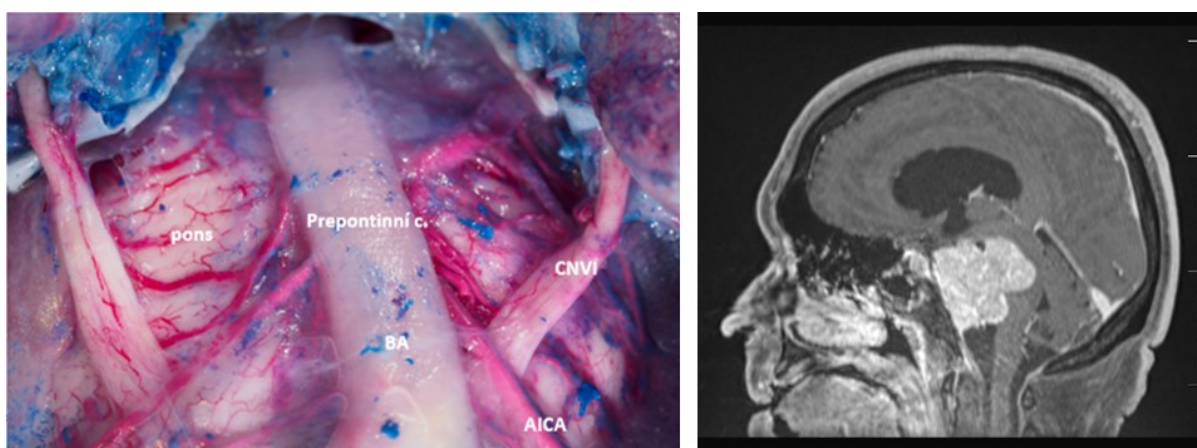
mediana anterior a v. sulci pontomesencephalici. (Yaşargil, 1984) Pouze zevní arachnoidální membrána odděluje i mozkový kmen v rozsahu od zadního okraje corpora mammilaria, přes substantia perforata posterior, pedunculi cerebrales až po junkci mesencephala a pontu kaudálně.



Obrázek 13: Interpedunkulární cisterna; CNIII - n. oculomotorius, BA - a. basilaris, PCA - a. cerebri posterior, SCA - a. cerebellaris superior, DL - diencephalický list Liliequistovy membrány, ML - mezencephalický list Liliequistovy membrány.

Meningiomy prepontinní cisterny

Meningiomy prepontinní cisterny mají origo v oblasti synchondrosa sphenoccipitalis a horní části clivus ossis occipitalis. Postupnou volumetrickou progresí dislokují zevní arachnoidální membránu. Kraniálně odtlačují mesencephalický list Liliequistovy membrány (též zvaný mediální pontomesencephalická membrána) oddělující interpedunkulární cisternu. (Lü and Zhu, 2005b; A. Matsuno et al., 1996) Laterálně dislokují anteriorní pontinní membránu oddělující cerebelopontinní cisternu. (Inoue et al., 2009; Kurucz et al., 2013b) N. trigeminus, n. facialis a n. vestibulocochlearis jsou od prepontinních meningiomů odděleny vrstvou arachnoidey. Kaudálně dislokují mediální pontomedullární membránu oddělující premedulární cisternu. (Lü and Zhu, 2005b; Rhoton, 2000)



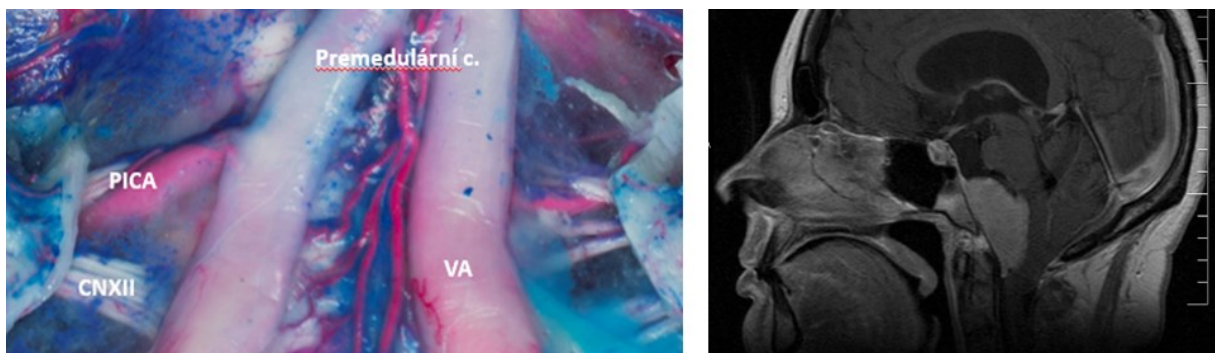
Obrázek 14: Prepontinní cisterna, anatomický preparát (vlevo); MR pacienta s meningiome s origem v prepontinní cisterně (vpravo); CNVI – n. abducens, AICA – a. cerebellaris anterior inferior, BA – a. basilaris.

Pouze zevní arachnoidální membrána odděluje meningiomy prepontinní cisterny od a. basilaris s odstupy aa. cerebellares inferiores anteriores, vv. transversales pontines, v. mediana anterior pontomesencephalica a v. sulcus pontomedullaris. (Yaşargil et al., 1976; Yaşargil, 1984) Rovněž od pontu jsou meningiomy odděleny pouze reziduální vrstvou zevní arachnoidální membrány, kterou postupně svým růstem zeslabují (Obrázek 14).

Meningiomy premedulární cisterny

Meningiomy premedulární cisterny mají origo v oblasti foramen magnum ossis occipitalis a laterálně mohou dosahovat až ke canalis n. hypoglossi. Svým růstem dislokují nejprve zevní arachnoidální membránu spočívající na klivu. Následně dislokují kraniálně mediální pontomedulární membránu, která odděluje prepontinní cisternu. (Lü and Zhu, 2005b; Rhoton, 2000) Laterálně dislokují laterální pontomedulární membránu i rhomboidní membránu, které oddělují kraniálnější cerebelopontinní a kaudálnější cerebelomedulární cisternu. (Kurucz et al., 2013b; Matsuno et al., 1988) Vrstvou arachnoidey jsou tak kryty a chráněny n. facialis, n. vestibocochlearis, n. glossopharyngeus, n. vagus a n. accesorius. Kaudálně není růstem premedulárních meningiomů dislokována žádná vnitřní membrána, protože premedulární cisterna volně přechází v anteriorní spinální cisternu.

Meningiomy premedulární cisterny jsou chráněny pouze vrstvou zevní arachnoidey oproti n. hypoglossus, který po odstupu z mozkového kmene mezi pyramis medullaris a oliva inferior probíhá premedulární cisternou až do svého výstupu skrz canalis n. hypoglossi. (Yaşargil et al., 1976) Meningiomy premedulární cisterny jsou taktéž v těsném kontaktu s AV, které do premedulární cisterny vstupují skrz foramen magnum (Obrázek 15). Meningiomy jsou v kontaktu rovněž s odstupujícími aa. spinales anteriores a aa. cerebellares inferiores posteriores. Komprimovat mohou i přítomné žíly vv. transversales medullares, v. medullaris mediana anterior a v. sulcus pontomedullaris. (Yaşargil, 1984)

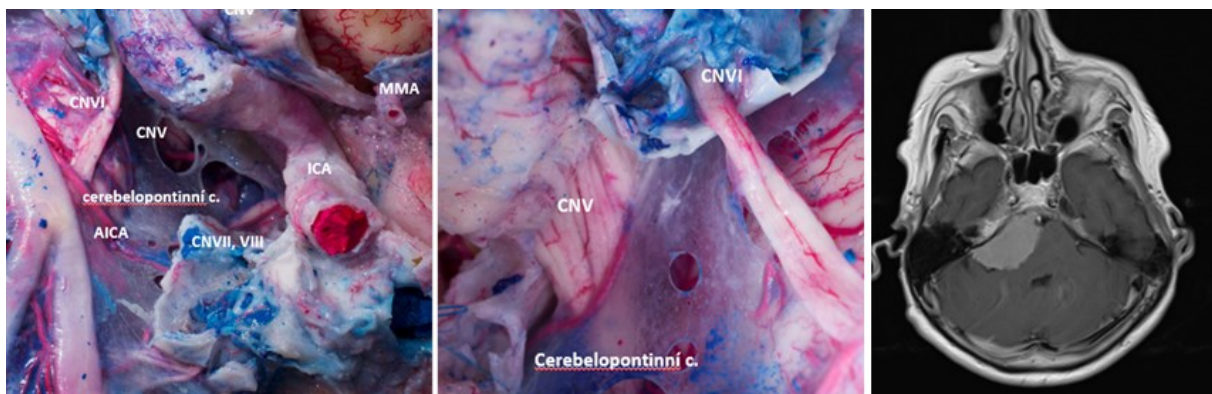


Obrázek 15: Premedulární cisterna; anatomický preparát (vlevo); MR pacienta s meningiomem s origem v premedulární cisterně (vpravo); CNXII – n. hypoglossus, PICA – a. cerebellaris posterior inferior, VA – a. vertebralis.

Meningiomy cerebellopontinní cisterny

Meningiomy cerebellopontinní cisterny mají origo v oblasti facies posterior pars petrosa ossis temporalis. Mohou dosahovat kraniálně k margo superior partis petrosae se sulcus sinus petrosus superior, dorzálně k sulcus sinus sigmoideus a kaudálně k hornímu okraji foramen jugulare. Meningiomy často zasahují i do meatus acusticus internus. Svým růstem nejprve dislokují zevní arachnoidální membránu a propagují se do cerebellopontinní cisterny. Následným růstem postupně dislokují kraniálně horní cerebelární membránu (též zvanou perimesencephalická či laterální mesencephalická) oddělující ambientní a quadrigeminální cisternu. (Kurucz et al., 2013b) Mediálně dislokují laterální pontomesencephalickou membránu oddělující ambientní a interpedunkulární cisternu a anteriorní pontinní membránu oddělující prepontinní cisternu. (Inoue et al., 2009; Kurucz et al., 2013b; Lü and Zhu, 2005b) A. basilaris a a. cerebri posteriores jsou tak chráněny silnou arachnoidální disekční vrstvou. Kaudálně dislokují laterální pontomedulární membránu oddělující premedulární a cerebelomedulární cisternu. (Lü and Zhu, 2005b; Rhoton, 2000) Z tohoto důvodu je kaudální úsek a. basilaris a n. glossopharyngeus, n. vagus a n. accessorius obvykle oddělen od cerebellopontinních meningiomů vrstvou arachnoidey.

Meningiomy cerebellopontinní cisterny oddělené pouze reziduální zevní arachnoidální membránou často komprimují n. facialis, n. vestibulocochlearis a n. abducens. Kraniálně mohou komprimovat i n. trigeminus, který je však relativně chráněn vlastní arachnoidální cisternou (Obrázek 16). (Matsuno et al., 1988) Dále jsou v těsném kontaktu s a. cerebellaris superior, a. cerebellaris inferior anterior a vv. petrosae superiores, vv. transversales pontinae, vv. fissurae cerebellopontinae, vv. sulci pontomedullaris a vv. pedunculi cerebellaris medii. (Yaşargil, 1984)

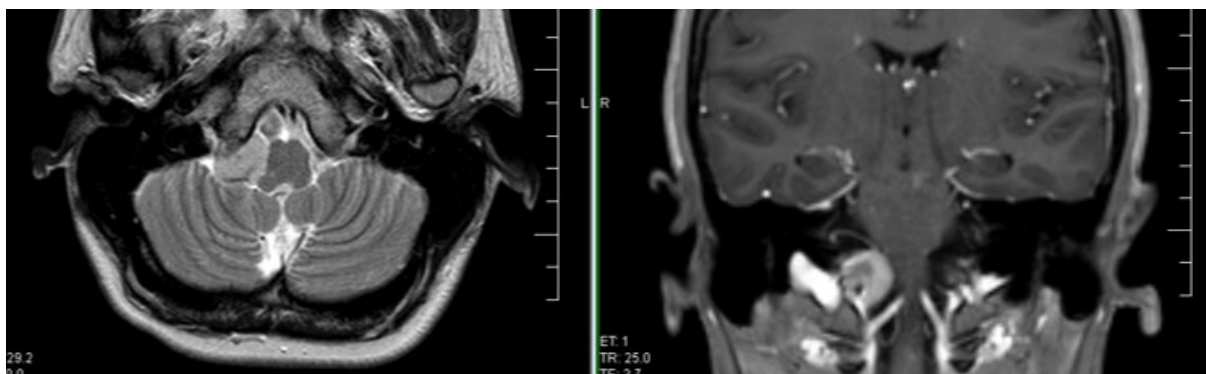


Obrázek 16: Cerebellopontinní cisterna; celkový pohled (vlevo), detail na průchod CNV z cerebellopontinní cisterny do cavum Meckeli (urpostřed); MR pacienta s meningiome s origem v cerebellopontinní cisterně (vpravo); CNV - n. trigeminus, CNVI – n. abducens, CNVII – n. facialis, CNVIII – n. vestibulocochlearis, AICA – a. cerebellaris anterior inferior, ICA – a. carotis interna, MMA – a. meningica media.

Meningiomy cerebelomedulární cisterny

Meningiomy cerebelomedulární cisterny mají origo při nebo přímo ve foramen jugulare. Svým růstem dislokují zevní arachnoidální membránu a propagují se do cerebelomedulární cisterny. Následně odtlačují mediálně laterální pontomedulární membránu oddělující cerebellopontinní a premedulární cisternu. (Lü and Zhu, 2005a; Rhoton, 2000) Mediálně je dislokována i rhomboidní membrána oddělující kaudální část premedulární cisterny. (Kurucz et al., 2013b) N. abducens, n. facialis, n. vestibulocochlearis i n. hypoglossus jsou tak ve svém průběhu obvykle od meningiomů cerebelomedulární cisterny odděleny reziduální vrstvou zevní a vrstvou vnitřní arachnoidální membrány. Taktéž většina průběhu AV a celý průběh a. basilaris je chráněn vrstvou arachnoidey.

Meningiomy rostou odděleny pouze reziduální zevní arachnoidální membránou v těsné kontaktu s n. glossopharyngeus, n. vagus a n. accessorius (Obrázek 17). (Yaşargil, 1984)



Obrázek 17: Meningiom cerebelomedulární cisterny s origem na předním okraji foramen jugulare; axiální řez T2 vážené sekvence (vlevo); koronální řez T1 vážené sekvence po aplikaci kontrastní látky.

1.4. Diskuse

Technické aspekty arachnoidálních studií

Obtížnost anatomických studií arachnoidey je dána její transparentí, fragilitou a komplexní topografickou anatomií s relativně vysokou interindividuální variabilitou.

In vivo observaci pomocí operačního mikroskopu během neurochirurgických intervencí poprvé popsal Yaşargil. (Yaşargil et al., 1976; Yaşargil, 1984) Hlavní výhodou in vivo observace je intaktní struktura arachnoidey a absence lytických procesů. Nevýhodou je přítomnost patologického procesu (např. nádor, aneuryzma) a s ním související alterace anatomických poměrů, limitovaný čas a úzký operační koridor.

MR zobrazení Liliequistovy membrány pomocí T2 vážené sekvence popsal Buxton et al. (Buxton et al., 1998) a později pomocí 3D konstruktivní interference v ustáleném stavu (3D-CISS) Fushimi et al. a Ciappetta et al. (Ciappetta and Pescatori, 2017; Fushimi et al., 2006, 2003) Rozlišení současných MR studií však neumožňuje zobrazení dalších arachnoidálních membrán a trabekul. (Buxton et al., 1998; Fushimi et al., 2006)

Nejrozšířenější metodou jsou kadaverické studie umožňující makroskopické, mikroskopické a endoskopické studie arachnoidey na fixovaných či nefixovaných kadaverech. (Anik et al., 2011; Inoue et al., 2009; Kurucz et al., 2013b) Výhodou nefixovaných kadaverů je minimální poškození arachnoidey lytickými procesy, nevýhodou je lytickými procesy limitovaný čas observace a absence nástřiku intrakraniálních cév. (Ciappetta and Pescatori, 2017) U fixovaných kadaverů je velmi důležité minimalizovat lytické procesy před nástupem účinků formaldehydu. K jejich minimalizaci byla během našeho výzkumu provedena následná sekvence kroků ihned po odběru kadaveru: perfúze intrakraniálních cév roztokem formaldehydu, nástřik latexem, provedení kraniotomií a durotomií s následným uchováním preparátu v roztoku formaldehydu při teplotě 4°C. Arachnoideu je možné pozorovat chirurgickými přístupy, na extrahovaném mozku a po odvrtní baze lební. Velmi rychlé a k arachnoidee šetrné jsou endoskopické a endoskopem asistované studie, jejichž hlavní limitací je zobrazení úzkými operačními koridory. (Kurucz et al., 2013a) Extrakce mozku vede k téměř nevyhnutelnému poškození AC, a proto je daná metoda aplikována jen omezeně. (Inoue et al., 2009; Vinas et al., 1996) Velmi šetrnou avšak časově náročnou metodou je odvrtní baze lební. Hlavním úskalím této metody je významná adherence dury mater k bazi lební. (Lü, 2015; Lü and Zhu, 2005a) Technika změkčení baze lební pomocí peroxidu vodíku akcelerovala přípravu preparátů a zároveň minimalizovala adherenci mezi kostí a durou mater. Použití peroxidu vodíku v porovnání s klasickými dekalciфикаčními preparáty (EDTA, k. mravenčí, k. octová) významně snížilo riziko poškození měkkých tkání. (Abrantes et al., 2017; Bernard et al., 2018; Prasad and Donoghue, 2013) Daná metoda umožnila vytvoření velmi kvalitních preparátů baze lební včetně AC.

Význam arachnoidey a AC v chirurgii SBM

Ačkoli již v roce 1976 přirovnal Yasargil et al. AC k mapám baze lební, jejich významu pro resekci SBM nebyla doposud věnována dostatečná pozornost. (Matsuno et al., 1988; Yaşargil et al., 1976; Yaşargil, 1984) Přičemž již volba operačního přístupu by měla zajistit přímý operační koridor do AC, ve které je lokalizováno origo SBM. Současně by měla umožnit uvolnění likvoru ze sousední AC, které vede k relaxaci mozku, minimalizuje nutnost

retrakce a celkově optimalizuje chirurgický výkon. (Molitero and Omuro, 2021; Yaşargil et al., 1976; Yaşargil, 1984) Například u meningiomů cerebelopontinního úhlu je uvolněn likvor z cerebelomedulární cisterny a až následně pokračuje mikrochirurgická resekce v cerebelopontinní cisterně. U objemných centrálně lokalizovaných meningiomů je alternativou zavedení zevní komorové či lumbální drenáže. Extrakapsulární disekce SBM by měla být provedena v arachnoidální vrstvě v AC, ze které SBM vychází. Správná identifikace a zachování intaktní arachnoidální vrstvy minimalizuje morbiditu i mortalitu. (Carvalho et al., 2000; Lee, 2009) U invazivně rostoucích meningiomů a meningiomů vyšších grade může být však její identifikace obtížná. (Buetow et al., 1991) Přítomnost, disrupce či úplná absence arachnoidální disekční vrstvy je významným prediktorem histologického grade, rozsahu resekce i rizika recidivy meningiomů. (Hashiba et al., 2006; Kawahara et al., 2012; Lin et al., 2014)(Spille et al., 2021) Znalost fází růstu SBM, dislokace zevní arachnoidální membrány a vnitřních arachnoidálních membrán pomůže operatérovi v konkrétním případě odhadnout přítomnost arachnoidální vrstvy vůči jednotlivým anatomickým strukturám a v případě její absence zvážit ponechání adhezujícího rezidua.

Příkladem mohou být 2 typy OGM. První roste excentricky, ipsilaterální frontální lalok chrání 1 a kontralaterální 3 vrstvy zevní arachnoidální membrány. Edém vzniká ipsilaterálně a zde je rovněž vyšší riziko ponechání adhezujícího rezidua. Druhý typ OGM roste symetricky a oba frontální laloky jsou chráněny pouze 1 vrstvou zevní arachnoidální membrány. Edém vzniká bilaterálně a riziko ponechání adhezujícího rezidua je stejné u obou frontálních laloků.

Tři fáze vývoj meningiomů klivu vzhledem k mozkovému kmeni popsal v roce 1994 Sekhar et al. Studie uvádí, že během růstu jsou meningiomy v první fázi odděleny 2 vrstvami arachnoidey a piau mater. (Sekhar et al., 1994) Dle naší anatomické studie jsou meningiomy klivu však odděleny od mozkového kmene pouze 1 vrstvou zevní arachnoidální membrány spočívající na klivu a vrstvou piau mater. Tento princip je možný generalizovat na všechny SBM, které vyrůstají přisedlé k dura mater a kryty zevní arachnoidální membránou se propagují do AC v oblasti svého origa.

Význam arachnoidálních membrán popsal na příkladu meningiomů PCA Al-Mefty et al. Na základě našich pozorování lze specifikovat, že meningiomy skupiny I s origem na dolním aspektu PCA vyrůstají mimo subarachnoidální prostor. Meningiom a ACI tak neodděluje ani zevní arachnoidální membrána. Naopak meningiomy skupiny II vyrůstají již v oblasti subarachnoidálního prostoru a jsou odděleny jak zevní arachnoidální membránou spočívající na ACP tak vnitřními arachnoidálními membránami tvořícími hranice karotické cisterny.

Chiasmatická cisterna ústí do subarachnoidálního prostoru obklopujícího zrakové nervy v optických kanálcích, (Inoue et al., 2009) a tak jsou meningiomy skupiny III s origem ve foramen opticum a extenzí do canalis opticus nejpravděpodobněji odděleny vrstvou zevní arachnoidální membrány. Princip dislokace vnitřních arachnoidálních membrán je rovněž možné generalizovat na SBM obecně.

Anatomické klasifikace SBM

Porovnání chirurgických sérií SBM je obtížné, protože existuje více anatomických klasifikací: například Al-Mefty et al. - Meningiomas (11 základních skupin), (DeMonte et al., 2011) Yasargil et al. - Microneurosurgery část 4B (5 skupin středových, 5 skupin paramediálních, 2 skupiny laterálních), (Yaşargil, 1996) Cappabianca et al. - Meningiomas of the skull base (7 skupin centrálních, 6 skupin periferních) (Cappabianca and Solari, 2018; Nakao et al., 2011) a Di Ieva et al. - Skull base (13 skupin). (Di Ieva et al., 2016) SBM tvoří kontinuum nikoli separátní skupiny, a tak jejich zařazení, vzhledem k absenci jednotné všeobecně uznávané klasifikace, zůstává obtížným úkolem.

Na základě anatomických studií AC a vnitřních arachnoidálních membrán jsme navrhli jednoduché rozdělení centrálních SBM dle pozice origa v AC (8 skupin). Lokalizaci origa u objemných sfenokavernózních či sfenopetrokliválních meningiomů může pomoci rovněž DSA a lokalizace origa dle durálního cévního zásobení. Rozdělení umožňuje predikci přítomnosti arachnoidální disekční vrstvy vůči jednotlivým neuro-vaskulárním strukturám. Přítomnost arachnoidální disekční vrstvy mezi meningiomelem a danou anatomickou strukturou, např. hlavovým nervem či cévou, snižuje pravděpodobnost souvisejících neurologických příznaků před operací a během operace tvoří ochrannou vrstvu a snižuje pravděpodobnost poškození dané struktury. Periferní SBM s origem mimo AC nejsou v našem rozdělení zařazeny (frontobazální, střední a zevní SWM, meningiomy střední jámy lební, cavum Meckeli, zadního okraje foramen magnum a SC).

1.5. Závěr

Technika změkčení a následného odvrtání celé baze lební je vhodná k provedení anatomických studií AC. Vztah origa SBM k AC je klíčový pro rozsah chirurgické resekce i klinické výsledky. Naše rozdělení SBM společně s objemem meningiomu umožní odhadnout přítomnost a kvalitu arachnoidální disekční vrstvy vůči jednotlivým kritickým neuro-vaskulárním strukturám.

2. Česká multicentrická studie SBM

2.1. Úvod

SBM patří, vzhledem k těsné blízkosti kritických neuro-vaskulárních struktur, k chirurgicky nejrizikovějším nádorům. Radikální chirurgická resekce je dle doporučení EANO zlatým standardem léčby u symptomatických a progredujících meningiomů. U komplexních SBM je však TR stále častěji nahrazována maximální bezpečnou resekci, minimálně invazivní SRS či jejich kombinací. (Goldbrunner et al., 2021, 2016; Gousias et al., 2016; Sughrue et al., 2010a)

Výsledky chirurgických resekcí SBM jsou předmětem nespočtu vědeckých publikací. Jejich předmětem ale nejčastěji bývají jednotlivé lokalizace a pro ně specifická problematika. Naopak recentní publikace zaměřené na SBM jako celek a porovnání jednotlivých lokalizací navzájem jsou spíše výjimkou. (Meling et al., 2019; Scheitzach et al., 2014)

Porovnání výsledků chirurgických resekcí SBM je obtížné vzhledem k nejednotné nomenklatuře, indikacím k chirurgické resekci, definici rozsahu resekce, nádorové progresi, recidivy a indikacím SRS či RT. Anatomické rozdělení SBM dle lokalizace vychází z historických pramenů, zvyklostí a významných monografií publikovaných např. G. Yasargilem a O. Al-Meftym. (DeMonte et al., 2011; Yaşargil, 1996) Přesné definice jednotlivých lokalizací bohužel chybí, a tak zůstává klasifikace především objemných SBM nejednotná.

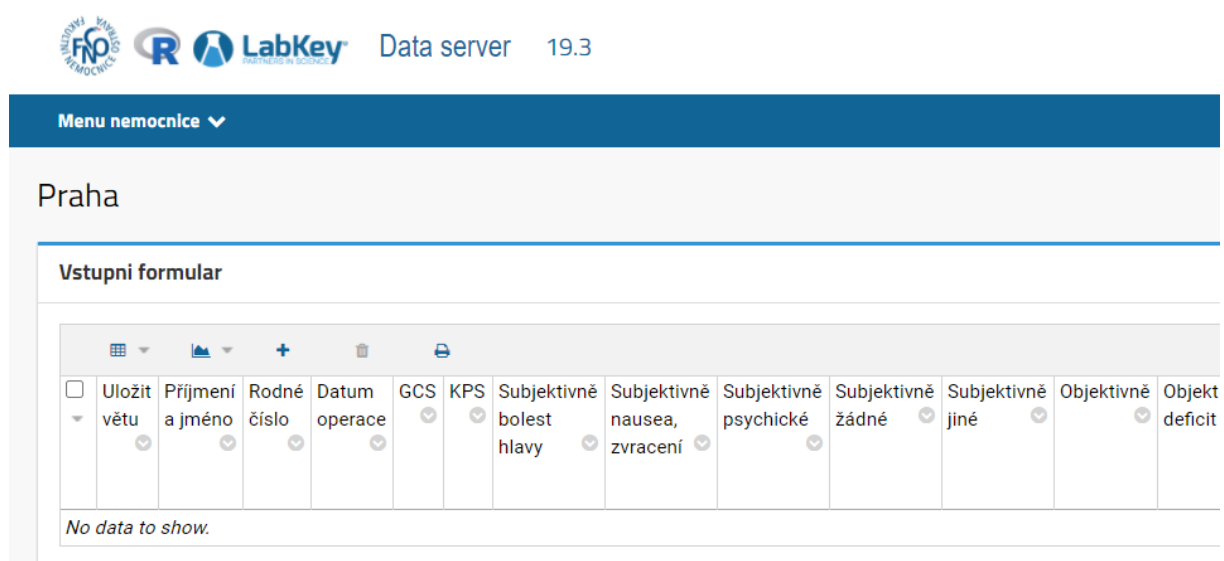
Celkové výsledky léčby meningiomů ovlivňují charakteristiky pacienta (komorbidity, věk, klinický stav), meningiomu (velikost, lokalizace) a zvolené terapeutické modality. Doposud bylo navrženo několik skórovacích systémů predikujících rozsah resekce a klinické výsledky např. ABC Surgical Risk Scale, CLASS algoritmus, Levine-Sekhar grading systém nebo jeho modifikace. (Adachi et al., 2009; Lee, 2009; Levine et al., 1999; Saberi et al., 2006) Žádný ze systémů však není zaměřen na radiologické charakteristiky meningiomu.

Cílem naší práce bylo: (1) zdokumentovat základní výsledky chirurgických resekcí SBM, (2) určit prediktivní faktory vyššího grade, nižšího rozsahu chirurgické resekce, rozvoje nového neurologického deficitu a vyšší pravděpodobnosti recidivy či progresi rezidua a (3) porovnat rizikovost resekce SBM na základě lokalizace.

2.2. Metodika

Provedli jsme multicentrickou studii primárně chirurgicky řešených SBM. Do studie bylo zařazeno celkem 552 pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekci SBM v období od 1.1.2014 do 31.2.2021. Do studie se zapojila následující pracoviště: Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity (40 pacientů), Neurochirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. (63 pacientů), Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc (44 pacientů), Neurochirurgické oddělení Krajské nemocnice Liberec a.s. (69 pacientů), Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice Plzeň (76 pacientů) a Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF a ÚVN (260 pacientů). Retrospektivně proběhla analýza dat pacientů operovaných od 1.1.2014 do 31.12.2015. Od 1.1.2016 do 31.2.2021 byli pacienti do studie zařazováni prospektivně. Vyřazeni byli pacienti s nSBM a pacienti léčení primární SRS. Analyzována byla epidemiologická, klinická, chirurgická, histologická a radiologická data. Rozsah resekce byl klasifikován dle Simpsonovy klasifikace podle operačního protokolu a kontrolní pooperační MR. (Simpson, 1957) Klinické a radiologické kontroly byly provedeny dle standardů jednotlivých pracovišť minimálně však v ročních intervalech. Progrese byla definována jako zvětšení objemu $\geq 10\%$ a jako datum progrese bylo zaznamenáno datum kontrolní MR.

Do společné anonymizované on-line databáze (Obrázek 18) byl všem neurochirurgickým pracovištím zřízen vzdálený přístup přes VPN Fakultní nemocnice Ostrava. Současně byly MR jednotlivých pacientů zasílány do systému Pacs FNO, kde proběhla jejich anonymizace. Anonymizované MR byly následně zaslány zpět do Pacsu jednotlivých pracovišť a zde klasifikovány jednotlivými řešiteli podle dosud užívaných anatomických klasifikací.



Menu nemocnice ▾

Praha

Vstupni formular

	Uložit větu	Příjmení a jméno	Rodné číslo	Datum operace	GCS	KPS	Subjektivně bolest hlavy	Subjektivně nausea, zvracení	Subjektivně psychické	Subjektivně žádné	Subjektivně jiné	Objektivně	Objekt deficit
<input type="checkbox"/>	▾	▾	▾	▾	▾	▾	▾	▾	▾	▾	▾	▾	▾

No data to show.

Obrázek 18: On-line databáze SBM – vstupní formulář pro zadávání nových pacientů.

Databáze obsahovala následující údaje:

- Epidemiologické údaje: Anonymizované ID pacienta, pohlaví, věk, datum operace, datum poslední kontroly, dobu sledování, kód neurochirurgického pracoviště.
- Klinický stav před operací: GCS, KPS, symptomy, neurologický deficit a délku trvání klinických obtíží.
- Radiologické charakteristiky: Lokalizace (supra- x infratentoriálně, základní dělení, dělení dle AC), rozměry a, b, c, průměr, objem, edém, kontakt či stenóza magistrálních cév, propagace do CS, tvar, hranice a okraje meningiomu, typ sycení po kontrastní látce, sycení kapsuly meningiomu, přítomnost dural tail, arachnoidální lišty, sunburst sign, invaze kosti či hyperostózy.
- Chirurgické údaje: Operační přístup, rozsah resekce dle Simpsonovy klasifikace, komplikace a operační revize.
- Histologické údaje: WHO grade.
- Klinický stav po operaci: GOS, KPS při dimisi, vývoj předoperačních symptomů a neurologických deficitů, nový neurologický deficit, typ a trvání.
- Progrese a recidivy: Přítomnost rezidua, datum progrese a datum recidivy.
- Další léčebný postup: Re-resekce, SRS, RT.

Statistická analýza

Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí softwarové verze SAS 9.4 (SAS Inc., Cary, NC, USA). Porovnání spojitých hodnot bylo prováděno Wilcoxonovým nepárovým testem, zatímco pro kategoriální veličiny byl užit Chi-kvadrát test. Pro analýzy time-to-event bez progrese byl použit Coxův model proporcionálního rizika. Pro dichotomní proměnné byla použita logistická regrese. Tato byla použita i v multivariate modelech a to stepwise selection procedure. Všechny testované hypotézy byly oboustranné. Úroveň významnosti byla zvolena jako $\alpha = 0,05$, proto byly hodnoty p pod 0,05 považovány za statisticky významné. Nebyla použita žádná adjustace hladin významnosti pro vícenásobné testování.

2.3. Výsledky

Demografické údaje, charakteristiky pacientů

V období od 1.1.2014 do 31.2.2021 podstoupilo chirurgickou resekci SBM celkem 552 pacientů. V kohortě bylo 423 žen (76,6 %) a 129 mužů (23,4 %). Průměrný věk pacientů

v době operace byl 56,8 let (rozpětí 20–85, medián 58). Průměrné předoperační KPS bylo 90 (medián 90). Klinické symptomy udávalo celkem 60 pacientů (10,9 %). Objektivní neurologický deficit byl dokumentován u 355 pacientů (64,3 %). Základní přehled předoperačních neurologických deficitů je v Tabulce 2. Průměrná délka trvání klinických příznaků či symptomů byla 56 měsíců.

Radiologické charakteristiky meningiomů

Celkem 452 meningiomů (81,9 %) bylo lokalizováno supratentoriálně a 100 (18,1 %) infratentoriálně. Průměrný diametr byl 3,1 cm a průměrný objem 22,7 cm³. Meningiom byl v kontaktu s magistrální arterií u 234 (42,4 %), kompletně ji obklopoval u 87 (15,8 %) a způsoboval její zúžení u 9 (1,6 %) pacientů. Invaze meningiomu do CS byla prokázána u 36 (6,5 %) pacientů. Nepravidelný tvar meningiomu byl zaznamenán u 98 (17,8 %) pacientů. Invazivní růst vůči přilehlému mozku u 79 (14,3 %) a nodularita okrajů u 131 (23,7 %) pacientů. Sycení po kontrastní látce bylo homogenní ve 443 (80,3 %), heterogenní ve 108 (19,6 %) a slabé v 1 (0,2 %) případě. Sycení kapsuly meningiomu bylo prokázáno u 85 (15,4 %) pacientů. Dural tail byl prokázán u 323 (58,5 %), sunburst sign u 179 (32,4 %), intra- či peritumorální cysty u 54 (9,8 %) pacientů. Likvorová lišta se vyskytovala u 213 (38,6 %) a perifokální edém u 236 (42,8 %) meningiomů. Invaze kosti byla zaznamenána u 129 (23,4 %) a hyperostóza u 102 (18,5 %) meningiomů.

Mikrochirurgická resekce, komplikace a histologický rozbor

V naší kohortě byla dokumentována TR u 408 (73,9 %) pacientů a STR u 144 (26,1 %) pacientů. Rozsah resekce dle Simpsonovy klasifikace byl v naší kohortě následující SI 87 (16,9 %), SII 321 (58,2 %), SIII 34 (6,2 %), SIV 109 (19,7 %) a SV 1 (0,2 %). Chirurgické resekce byly provedeny nejčastěji z frontolaterálního/pterionálního přístupu 367 (66,5 %), dále z retrosigmoideálního přístupu v 66 (12,0 %), unifrontálního v 25 (4,5 %), bifrontálního v 24 (4,3 %), endoskopického v 17 (3,1 %), lateral a far lateral v 15 (2,7 %), subtemporálního v 10 (1,8 %), supracerebelárního infratentoriálního v 9 (1,6 %), orbito-zygomatického v 2 (0,4 %) a z ostatních operačních přístupů v 17 (3,1 %) případech.

Komplikace se vyskytly u 97 (17,6 %) pacientů, přičemž cévní či ischemie u 5 (0,9 %), hematom u 29 (5,3 %), hydrocefalus u 6 (1,1 %), infekce u 16 (2,9 %), likvoreja u 24 (4,4 %), přímé poškození a edém u 6 (1,1 %) a ostatní u 11 (2,0 %) pacientů. Operační revize byla provedena u 68 (12,3 %) pacientů.

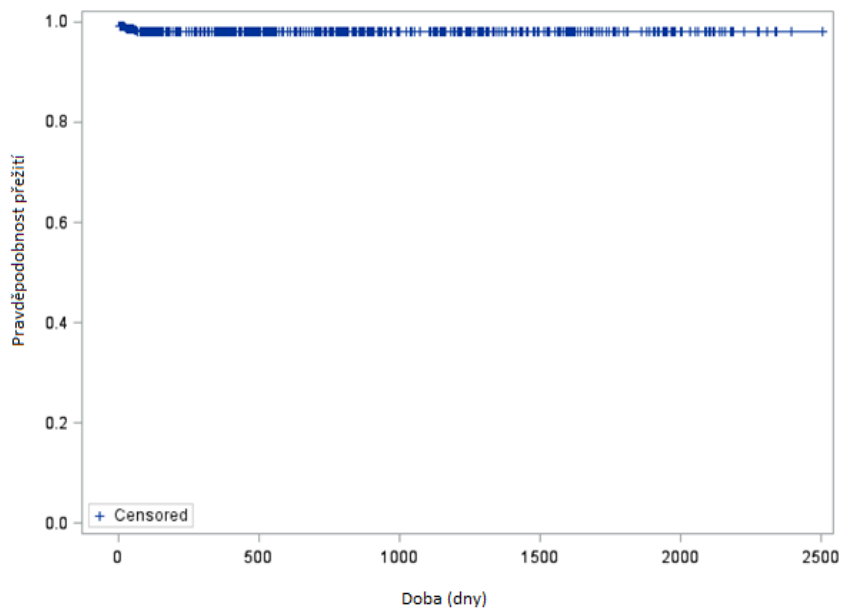
Histologický rozbor prokázal v 511 (92,6 %) grade 1 a v 41 (7,4 %) případech grade 2 meningiom.

Klinické výsledky

OS po dobu sledování bylo 98,1 % (Obrázek 19). Rozložení GOS v kohortě našich pacientů bylo následující: 5 u 436 (79,0 %), 4 u 85 (15,4 %), 3 u 16 (2,9 %), 2 u 5 (0,9 %) a 1 u 10 (1,8 %) pacientů. Přičemž úmrtí v 7 (1,3 %) případech souviselo v chirurgickým zákrokem a ve 3 (0,5 %) případech nesouviselo s provedenou intervencí. Průměrné KPS při dimisi bylo 89 (medián 90). Subjektivní symptomy přítomné před operací u 60 pacientů se zlepšily u 45 (75 %) a zůstaly neměnné u 15 (25 %) pacientů. Objektivní neurodeficit přítomný před operací u 355 pacientů se zlepšil u 158 (44,5 %), zhoršil u 38 (10,7 %) a zůstal neměnný u 159 (44,8 %) pacientů. Nový neurologický deficit jsme zaznamenali u 157 (28,4 %) pacientů, tento deficit trval déle než 3 měsíce u 143 (25,6 %) pacientů. V době poslední klinické kontroly byl prokázán trvalý neurodeficit u 73 (13,2 %) pacientů. Přehled pooperačních neurologických deficitů (přechodných i trvalých) je zobrazen v Tabulce 2.

Tabulka 2: Přehled předoperačních a pooperačních neurologických deficitů.

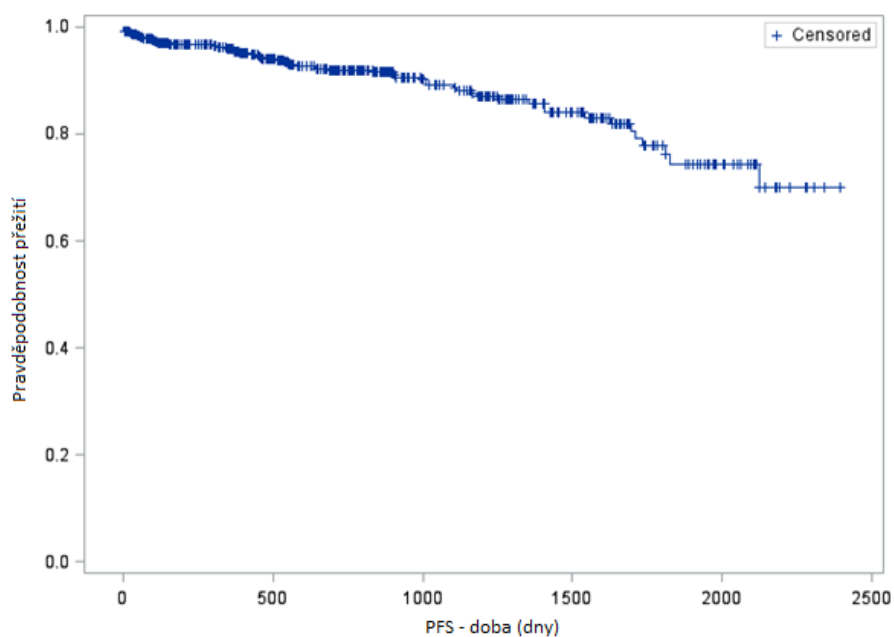
Neurologický deficit	Před operací			Po operaci		
	Počet pacientů		%	Počet pacientů		%
Kognitivní		62	11,2		17	3,1
Vyšší kortikální funkce		25	4,5		6	1,1
Fatická porucha		22	4,0		16	2,9
Cerebelární		21	3,8		4	0,7
Motorický		45	8,2		25	4,5
Somatosenzitivní		7	1,3		4	0,7
Epileptický záchvat		60	10,9		15	2,7
Ostatní		4	0,7		2	0,4
Paréza CN		219	39,7		89	16,1
	Parciální	Kompletní	%	Parciální	Kompletní	%
CNI	11	52	11,4	3	11	2,5
CNII	120	15	24,5	9	8	3,1
CNIII	17	2	3,4	36	6	7,6
CNIV	4	1	0,9	4	0	0,7
CNV	6	0	1,1	11	0	2,0
CNVI	9	2	2,0	18	1	3,4
CNVII	20	1	3,8	19	4	4,2
CNVIII	15	6	3,8	2	0	0,4
CNIX	7	0	1,3	10	2	2,2
CNX	6	0	1,1	10	0	1,8
CNXI	1	0	0,2	1	0	0,2
CNXII	4	0	0,7	8	0	1,4



Obrázek 19: OS pacientů

Recidivy, progrese rezidua a další terapeutický management

Za průměrnou dobu sledování 27,7 měsíců (medián 24,1; max 82,0) byla prokázána progrese rezidua u 24 (4,3 %) pacientů a recidiva u 25 (4,5 %) pacientů. PFS 1, 2 a 3 roky od chirurgické resekce bylo 96,0 %, 91,9 % a 89,2 % (Obrázek 20). Další terapeutický management zahrnoval chirurgickou resekci u 27 (4,9 %), SRS u 57 (10,3 %) a RT u 10 (1,8 %) pacientů.



Obrázek 20: PFS pacientů

Prediktivní faktory

Základní přehled prediktivních faktorů - vyššího WHO grade, rozsahu chirurgické resekce, nového neurologického deficitu, poklesu KPS, recidivy a progresu rezidua – dle univariantské statistické analýzy a multivariantské stepwise selection modelu je znázorněn v Tabulkách 3 a 4.

Tabulka 3: Prediktivní faktory – vyššího WHO grade, rozsahu resekce, nového neurologického deficitu, poklesu KPS, recidivy a progresu - dle univariantské statistické analýzy (W - Wilcoxonův nepárový test, Chi - Chi-kvadrát test, KW - Kruskal-Wallisův test).

Výsledky univariantské statistické analýzy					
Histologický grade		p	Rozsah resekce		p
Průměr	W	<.0001	Lokalizace	Chi	<.0001
Objem	W	<.0001	Arachnoidální cisterna	Chi	<.0001
CN kontakt	Chi	<.0001	Kontakt s magistralní arterií	Chi	<.0001
Tvar nádoru	Chi	0.0002	Invaze CS	Chi	<.0001
Dural tail	Chi	0.0002	Invaze kosti	Chi	0.0004
Rozhraní nádor-mozek	Chi	0.0016	Průměr	W	0.0010
Délka trvání objektivního deficitu	W	0.0085	Objem	W	0.0017
Pohlaví	Chi	0.0138	Objektivní neurologický deficit	Chi	0.0036
Nodularita okrajů	Chi	0.0166	Postkontrastní sycení pouzdra	Chi	0.0037
Arachnoidální disekční vrstva	Chi	0.0229	Hyperostóza	Chi	0.0044
Hyperostóza	Chi	0.0233	Paréza CN	Chi	0.0060
Edém	Chi	0.0374	Zúžení magistralní arterie	Chi	0.0424
Paréza CN	Chi	0.0376			
Sunburst sign	Chi	0.0479			
Arachnoidální cisterna	Chi	0.0490			
Nový neurologický deficit		p	Pokles KPS		p
Lokalizace	Chi	<.0001	Průměr	W	0.0002
Kontakt s magistralní arterií	Chi	<.0001	Objem	W	0.0002
KPS	KW	0.0006	Lokalizace	Chi	0.0002
Průměr	KW	0.0017	Arachnoidální cisterna	Chi	0.0004
Paréza CN	Chi	0.0017	Edém	Chi	0.0022
Objem	KW	0.0018	Supra- x infratentoriální lokalizace	Chi	0.0026
Objektivní neurologický deficit	Chi	0.0020	Hyperostóza	Chi	0.0093
Supra- x infratentoriální lokalizace	Chi	0.0031	Věk	W	0.0106
Edém	Chi	0.0031	Kontakt s magistralní arterií	Chi	0.0118
Invaze CS	Chi	0.0035	GCS	W	0.0311
Arachnoidální cisterna	Chi	0.0062	Postkontrastní sycení pouzdra	Chi	0.0499
Arachnoidální disekční vrstva	Chi	0.0338			
Recidiva		p	Progrese		P
Průměr	W	0.0030	Rozhraní nádor-mozek	Chi	0.0069
Objem	W	0.0058	Edém	Chi	0.0096
Sunburst sign	Chi	0.0100	Postkontrastní sycení	Chi	0.0161
Pohlaví	Chi	0.0443			

Tabulka 4: Prediktivní faktory - vyššího WHO grade, rozsahu chirurgické resekce, nového neurologického deficitu, poklesu KPS, recidivy a progresse rezidua – dle multivariate stepwise selection modelu.

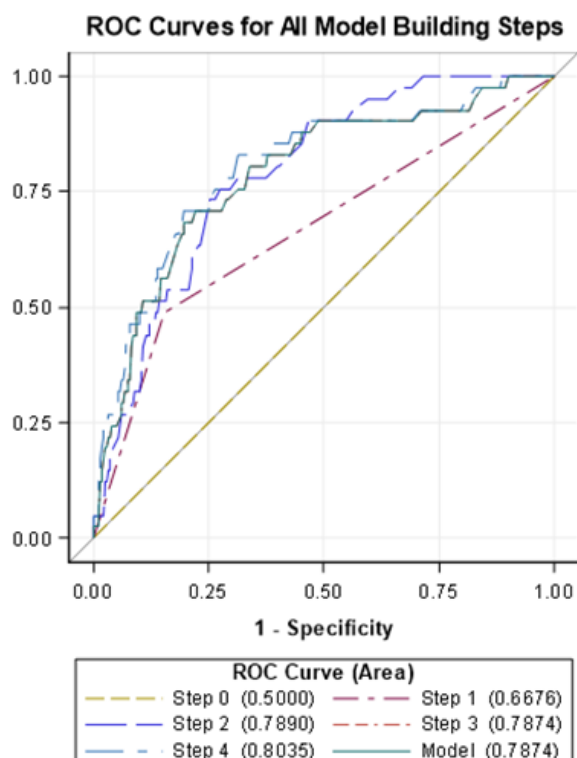
Výsledky multivariate stepwise selection modelu							
Krok	Efekt		DF	Počet	Skóre	Waldovo kritérium	p
	Vstup	Odstraněno			Chikvadrát	Chikvadrát	
WHO grade							
1	Paréza CN		1	1	29,1994		<0,0001
2	Průměr		1	2	16,2665		<0,0001
3	Arachnoidální vrstva		1	3	6,2116		0,0127
4	GCS		5	4	23,8328		0,0002
5		GCS	5	3		0,5010	0,9921
Rozsah resekce							
1	Lokalizace		17	1	112,6760		<0,0001
2	Kontakt s magistrálními arteriemi		2	2	16,0588		0,0003
3	Invaze kosti		1	3	12,8881		0,0003
4	Nodularita okrajů		2	4	13,3223		0,0013
5		Nodularita okrajů	2	3		0,5830	0,7472
Nový neurologický deficit							
1	Lokalizace		17	1	66,7007		<0,0001
2	Průměr		1	2	12,8920		0,0003
3	Objem		1	3	8,3435		0,0039
4	Edém		3	4	5,2530		0,1542
5		Edém	3	3		4,0705	0,2540
Pokles KPS							
1	Lokalizace		17	1	45,0194		0,0002
2	Průměr		1	2	25,2277		<0,0001
3	Věk		1	3	7,5363		0,0060
4	Hyperostóza		1	4	5,5915		0,0180
5	Dural tail		1	5	5,4362		0,0197
6	Objem		1	6	2,4534		0,1173
7		Objem	1	5		2,2985	0,1295
Recidiva							
1	Průměr		1	1	7,3196		0,0068
2	KPS		1	2	5,4356		0,0197
3	Neurodeficit		1	3	5,1854		0,0228
4	Lokalizace (supra x infratentoriálně)		1	4	5,7998		0,0160
5	Pohlaví		1	5	2,9531		0,0857
6		Pohlaví	1	4		2,8597	0,0908
Progrese							
1	Invazivní růst		1	1	7,2977		0,0069
2	Cysty		1	2	3,3490		0,0672
3		Cysty	1	1		2,7966	0,0945

WHO grade

Dle multivariantské analýzy byly meningiomy vyššího grade asociovány s **dokumentovanou parézou CN** ($p < 0,0001$), vyšším **průměrem** ($p < 0,0001$), absencí **arachnoidální vrstvy** ($p = 0,0127$) a **nižším GCS** ($p = 0,0002$). Pro sestavení prediktivního modelu byl však parametr GCS vyřazen kvůli Waldovu kritériu. Na základě statistických výsledků byl sestavený prediktivní ROC model (area 0,79; SE 0,04; 95 %Wald Confidence Limits (0,71; 0,86); Somers' D 0,57, Tau-a 0,08; Obrázek 21).

Risk score (níže $f(X)$) = $-4,6995 + 1,3430 \times \text{paréza CN} - 1,0041 \times \text{arachnoidální vrstva} + 0,0587 \times \text{průměr}$

Pravděpodobnost vyššího WHO grade je pak $y = \frac{1}{1 + e^{-f(X)}}$.



Příklad 1. Pacient má předoperačně parézu některého z CN (1), na MR je přítomna arachnoidální vrstva (1) a průměr meningiomu je 40 mm (40).

Risc score (níže $f(X)$) = $-4,6995 + 1,3430 \times 1 - 1,0041 \times 1 + 0,0587 \times 40$

Risc score (níže $f(X)$) = $-2,0126$

$y = 1/(1 + e^{-(-2,0126)})$

$y = 0,117886$

Pravděpodobnost vyššího WHO grade je **11,8%**.

Příklad 2. Pacient má předoperačně parézu některého z CN (1), na MR není přítomna arachnoidální vrstva (0), průměr meningiomu je 40 mm (40).

Risc score (níže $f(X)$) = $-4,6995 + 1,3430 \times 1 - 1,0041 \times 0 + 0,0587 \times 40$

Risc score (níže $f(X)$) = $-1,0085$

$y = 1/(1 + e^{-(-1,0085)})$

$y = 0,267274$

Pravděpodobnost vyššího WHO grade je **26,7%**.

Obrázek 21: ROC model predikující histologický grade SBM (area 0,79; 95 %Wald Confidence Limits (0,71; 0,86)) - vlevo; 2 příklady výpočtu risk score a pravděpodobnosti vyššího WHO grade – vpravo.

Rozsah chirurgické resekcce dle Simpsonovy klasifikace

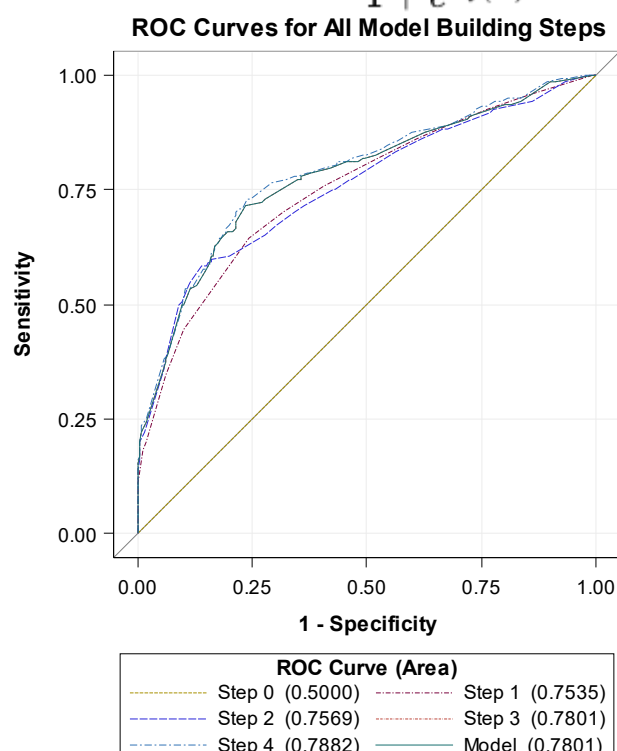
Dle multivariantní analýzy byly s vyšší pravděpodobností STR (definované jako SIII, IV nebo V) asociovány **lokalisace** meningiomu ($p < 0,0001$), **zavzetí magistrální arterie** ($p = 0,0003$), **invaze kosti** ($p = 0,0003$) a **nodularita** okrajů meningiomu ($p = 0,0013$). Pro sestavení prediktivního modelu byl však parametr nodularita vyřazen kvůli Waldovu kritériu. Na základě výsledků byl sestaven prediktivní ROC model (area 0,78; SE 0,02; 95 %Wald Confidence Limits (0,73; 0,83); Somers' D 0,56; Gamma 0,6; Tau-a 0,22; Obrázek 22).

Risk_score (níže $f(X)$) = $-0.8147 + 1.0969 \times \text{invaze kosti} +$

+ kontakt s magistrální arterií: absence (0) -0.5459 ; kontakt (1) -0.3692 , 360° zavzetí (2) 0

+ lokalizace: (foramen jugulare) -11.1729 ; (olfaktoriální) -1.6152 ; (tuberculum sellae) -1.3467 ; (frontobazální) -0.9874 ; (planum sphenoidale) -0.9525 ; (foramen magnum) -0.7516 ; (cerebelopontinní) -0.7092 ; (střední jáma lební) -0.6556 ; (SWM laterální varianta) -0.5857 ; (SWM střední varianta) -0.5463 ; (SWM mediální varianta, default) 0; (sfenoorbitální) 0.4355 ; (sella turcica) 0.4908 ; (petrózní) 0.9558 ; (klivální) 1.1233 ; (petroklivální) 1.4680 ; (PCP) 2.4917 ; (CS) 12.5831

Pravděpodobnost STR (SIII, IV, V) je pak $y = \frac{1}{1 + e^{-f(X)}}$.



Obrázek 22: ROC model predikující rozsah resekcce (area 0,78; 95 %Wald Confidence Limits (0,73; 0,83)).

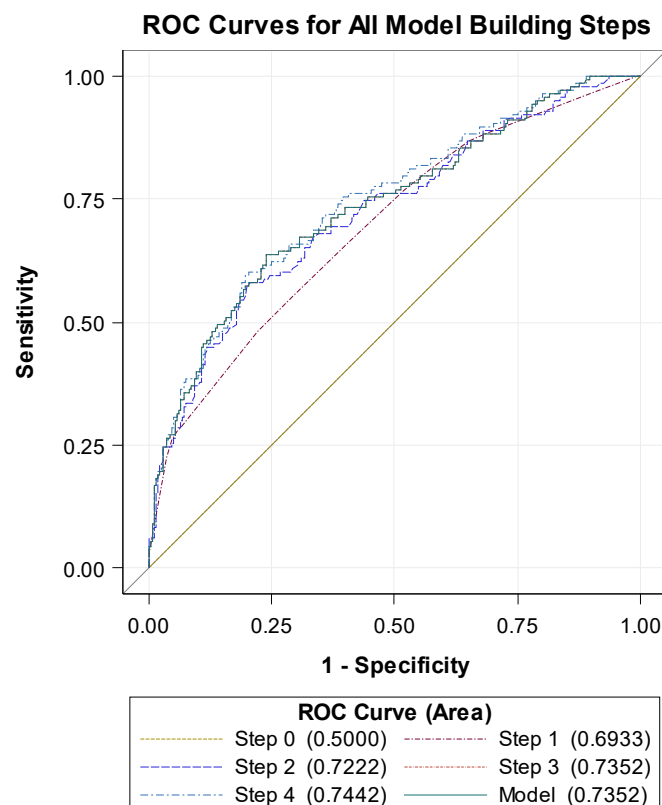
Nový neurologický deficit

Dle multivariantské analýzy byly s vyšší pravděpodobností rozvoje nového neurologického deficitu trvajících ≥ 3 měsíce asociovány **lokalizace** ($p < 0,0001$), **průměr** ($p = 0,0003$), **objem** meningiomu ($p = 0,0039$) a přítomnost **edému** ($p = 0,1542$). Pro sestavení prediktivního modelu byl však parametr edém vyřazen kvůli Waldovu kritériu. Na základě výsledků byl sestaven prediktivní ROC model (area 0,74; SE 0,0254; 95 %Wald Confidence Limits (0,69; 0,78); Somers' D 0,47; Gamma 0,47; Tau-a 0,18; Obrázek 23). Vzhledem k vzájemné „asociaci“ průměru a objemu by bylo možné vypočítat i prediktivní ROC model zahrnující povrch.

Risk_score (níže $f(X)$) = $-3.9705 + 0.1067 \times \text{průměr} - 0.0346 \times \text{objem} +$

+ lokalizace: (foramen jugulare) -10.6127; (SWM laterální v.) -0.9094; (cerebelopontinní) -0.6694; (frontobazální) -0.5610; (sfenoorbitální) -0.3047; (SWM mediální v., default) 0; (tuberculum sellae) 0.0674; (olfaktoriální) 0.0888; (SWM střední v.) 0.1149; (planum sphenoidale) 0.2014; (střední jáma lební) 0.2414; (CS) 0.8044; (sella turcica) 1.0625; (foramen magnum) 1.2747; (PCP) 1.6631; (petroklivální) 1.8452; (petrózní) 2.2411; (klivální) 2.7822

Pravděpodobnost nového neurologického deficitu je pak $y = \frac{1}{1 + e^{-f(X)}}$.



Obrázek 23: ROC model predikující nový neurologický deficit (area 0,74; 95 %Wald Confidence Limits (0,69; 0,78)).

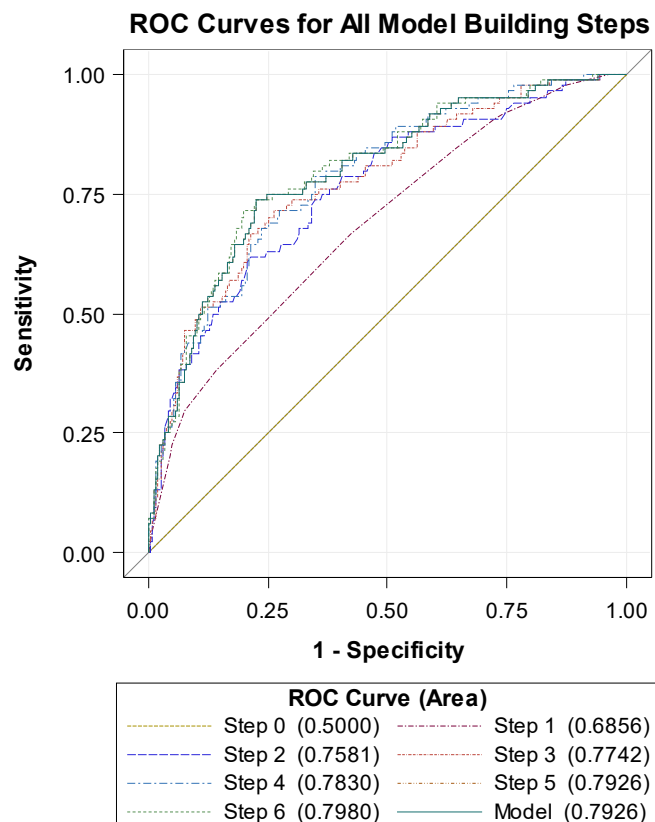
Pooperační pokles KPS

Dle multivariantní analýzy jsou prediktivními faktory poklesu KPS **lokalizace** ($p=0,0002$), **průměr** ($p<0,0001$), **věk** ($p=0,0060$), **hyperostóza** ($p=0,0180$), **dural tail** ($p=0,0197$) a **objem** ($p=0,1173$). Pro sestavení prediktivního modelu byl však parametr objem vyřazen kvůli Waldovu kritériu. Na základě statistických výsledků byl sestaven prediktivní ROC model (area 0,79; SE 0,0271; 95 %Wald Confidence Limits (0,74; 0,85); Somers' D 0,59; Gamma 0,59; Tau-a 0,15; Obrázek 24).

Risk_score (níže $f(X)$) = $-6.1473 + 0.0282 \times \text{věk} + 0.0520 \times \text{průměr} + 0.9597 \times \text{dural tail} - 1.3989 \times \text{hyperostóza} +$

+ **lokalizace:** (frontobazální) -10.1168; (foramen jugulare) -8.2812; (SWM laterální v.) -1.2161; (olfaktoriální) -0.4491; (střední jáma lební) -0.3318; (SWM mediální v., default) 0; (SWM střední v.) 0.2598; (cerebelopontinní) 0.3156; (planum sphenoidale) 0.3636; (CS) 0.8491; (tuberculum sellae) 1.5589; (sfenoorbitální) 1.6836; (foramen magnum) 1.7475; (petroklivální) 1.9714; (klivální) 2.4613; (sella turcica) 2.7135; (PCP) 2.7238; (petrózní) 2.9486

Pravděpodobnost poklesu KPS je pak $y = \frac{1}{1 + e^{-f(X)}}$.



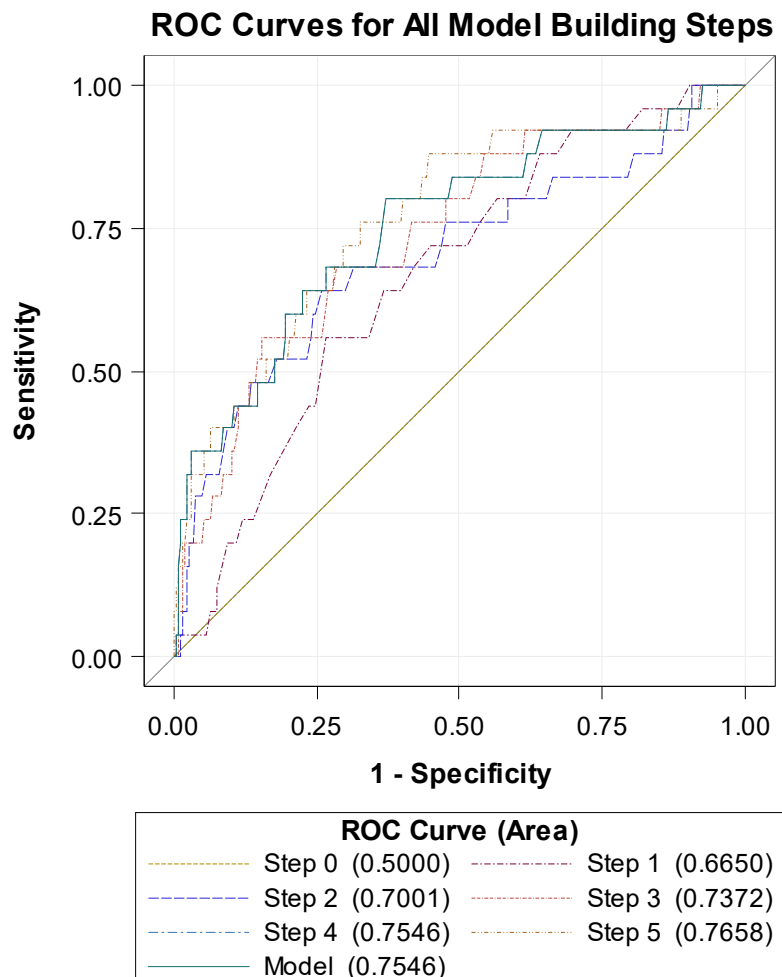
Obrázek 24: ROC model predikující pooperační pokles KPS (area 0,79; 95 %Wald Confidence Limits (0,74; 0,85)).

Recidivy

Dle multivariantní analýzy jsou s vyšším rizikem recidivy meningiomu asociovány vyšší **průměr** ($p=0,0068$), **KPS** ($p=0,0197$), **objektivní neurologický deficit** ($p=0,0228$), **lokalisace** dle origa supra- x infratentoriálně ($p=0,0160$) a **pohlaví** ($p=0,0857$). Pro sestavení prediktivního modelu byl však parametr pohlaví vyřazen kvůli Waldovu kritériu. Na základě výsledků byl sestaven prediktivní ROC model (area 0,75; SE 0,0551; 95 %Wald Confidence Limits (0,65; 0,86); Somers' D 0,51; Gamma 0,51; Tau-a 0,04; Obrázek 25).

Risk_score (níže $f(X)$) = $-15.0458 + 0.0960 \times \text{KPS} + 0.0574 \times \text{průměr} + 1.3675 \times$
 $\times \text{objektivní neurodeficit} + 1.1600 \times \text{lokalisace: supra } 0, \text{ infratentoriálně } 1.$

Pravděpodobnost recidivy je pak $y = \frac{1}{1 + e^{-f(X)}}$.



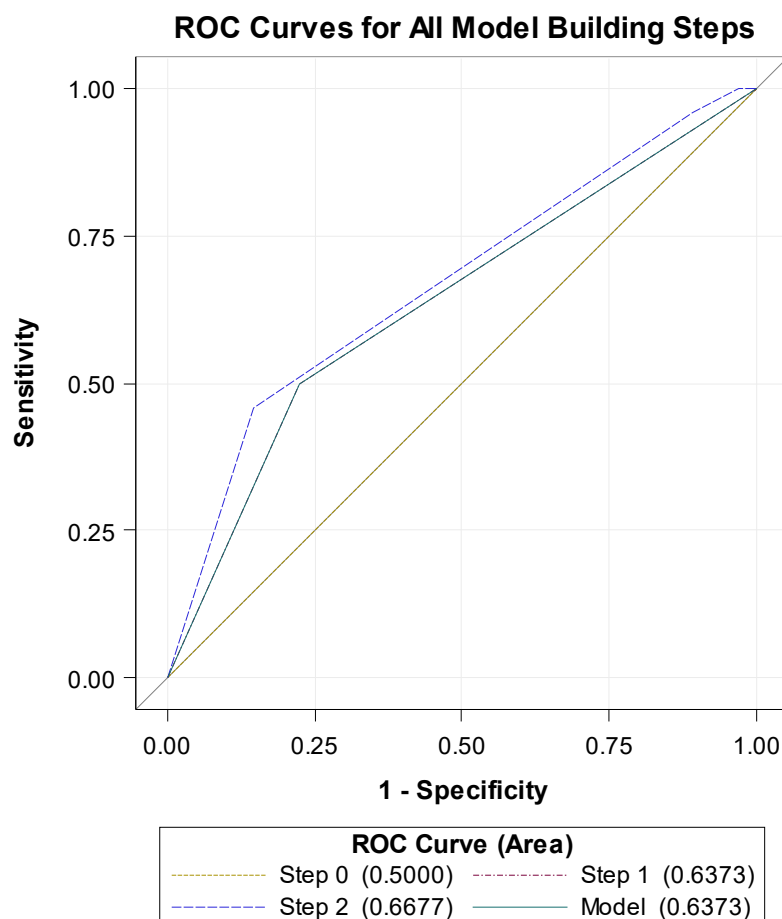
Obrázek 25: ROC model predikující riziko recidivy (area 0,75; 95 %Wald Confidence Limits (0,65; 0,86)).

Progrese

Dle multivariantní analýzy jsou prediktory progrese rezidua **invazivní růst** ($p=0,0069$) a **přítomnost** intra- či peritumorálních **cyst** ($p=0,0672$). Pro sestavení prediktivního modelu byl však parametr přítomnost cyst vyřazen kvůli Waldovu kritériu. Na základě výsledků byl sestaven prediktivní ROC model (area 0,64; SE 0,0561; 95 %Wald Confidence Limits (0,53; 0,75); Somers' D 0,27; Gamma 0,55; Tau-a 0,09; Obrázek 26).

Risk_score (níže $f(X)$) = $-1.2676 - 0.6170 \times \text{invazivní růst}$: ne 0, ano 1.

Pravděpodobnost progrese rezidua je pak $y = \frac{1}{1 + e^{-f(X)}}$.



Obrázek 26: ROC model predikující riziko progrese (area 0,64; 95 %Wald Confidence Limits (0,53; 0,75)).

Porovnání dle lokalizace

Anatomické lokalizace

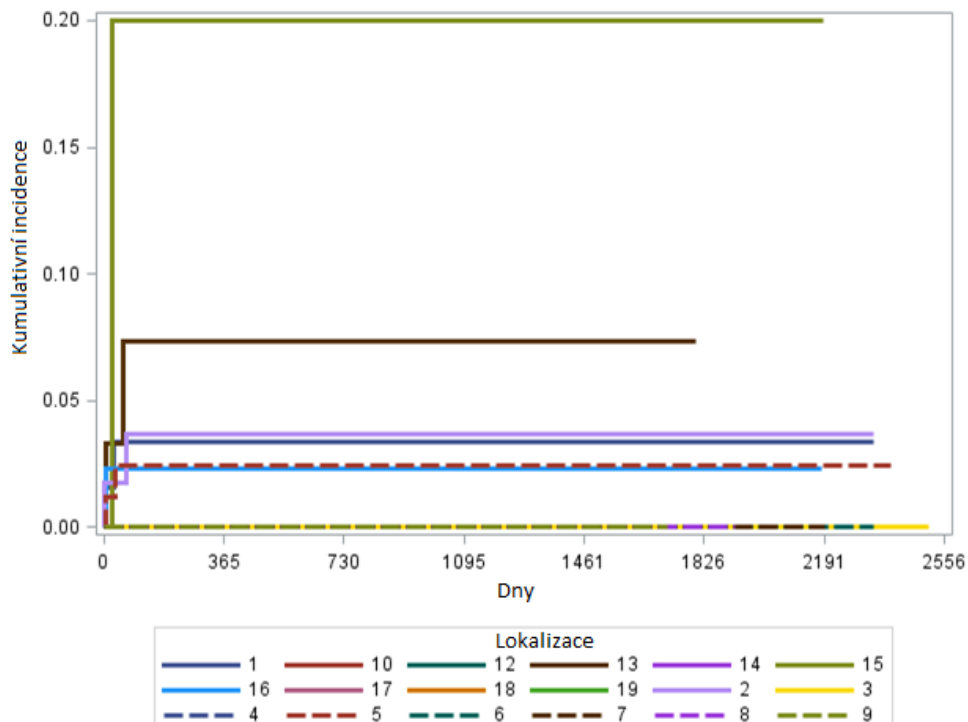
Výskyt meningiomů dle lokalizace v oblasti baze lební, zastoupení TR a nových neurologických deficitů trvajících ≥ 3 měsíce a trvalých neurologických deficitů je znázorněn v Tabulce 5 níže.

Tabulka 5: Lokalizace SBM, dosažený počet a procentuální zastoupení TR, počet a procentuální zastoupení nových neurologických deficitů trvajících ≥ 3 měsíce a permanentních neurologických deficitů.

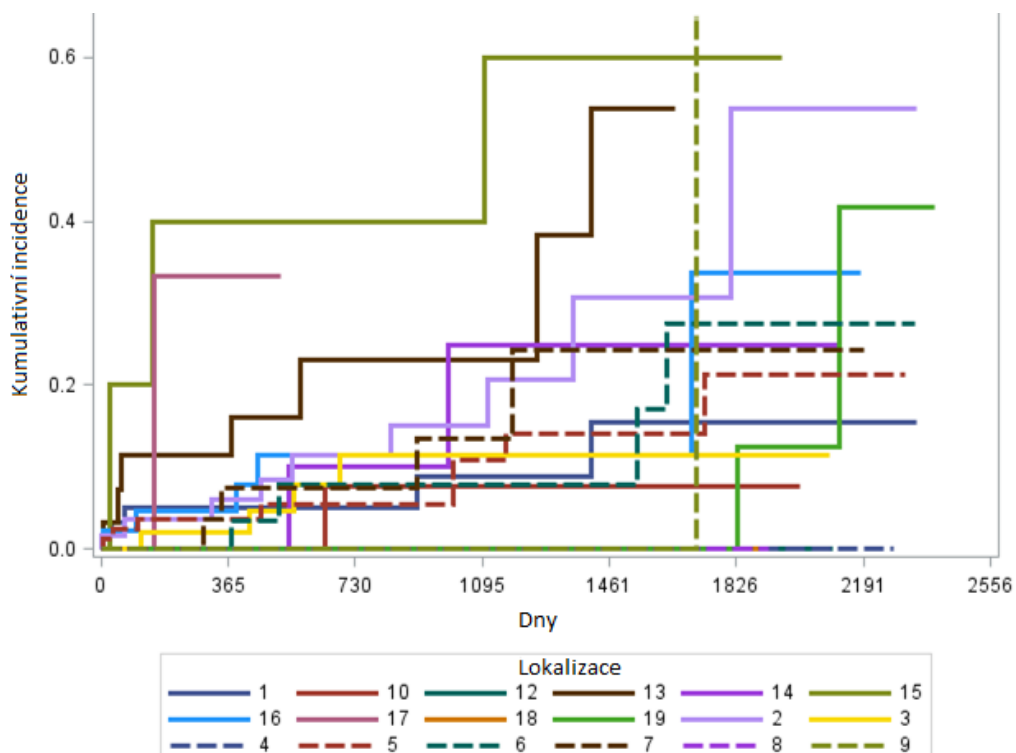
Lokalizace	Kód	Počet	%	TR	%	Neu	%	Neu _{perm}	%	
SWM - mediální varianta		5	84	15,2	56	66,7	24	28,6	12	14,3
Olfaktoriální		1	63	11,4	57	90,5	16	25,4	7	11,1
Planum sphenoidale		2	58	10,5	49	84,5	15	25,9	6	10,3
Tuberculum sellae		3	55	10,0	48	87,3	7	12,7	3	5,5
Cerebelopontinní úhel		16	43	7,8	38	88,4	5	11,6	1	2,3
SWM - laterální varianta		7	43	7,8	35	81,4	5	11,6	1	2,3
Sfenoorbitální		19	39	7,1	18	46,2	8	20,5	6	15,4
SWM - střední varianta		6	39	7,1	31	79,5	10	25,6	2	5,1
Petrózní		13	30	5,4	16	53,3	20	66,7	16	53,3
Střední jáma lební		10	28	5,1	24	85,7	6	21,4	4	14,3
Frontobazální		8	15	2,7	13	86,7	2	13,3	0	0,0
Petroklivální		14	14	2,5	4	28,6	8	57,1	6	42,9
Foramen magnum		18	13	2,4	11	84,6	4	30,8	0	0,0
CS		9	9	1,6	0	0,0	3	33,3	2	22,2
Processus clinoideus posterior		12	8	1,4	1	12,5	5	62,5	4	50,0
Klivální		15	5	0,9	2	40	4	80,0	3	60,0
Foramen jugulare		17	3	0,5	3	100,0	0	0,0	0	0,0
Sella turcica		4	3	0,5	2	66,7	1	33,3	0	0,0

OS pacientů dle lokalizace meningiomu je znázorněno na Obrázku 27. Nejhorší OS měli pacienti s meningiomy klivu (lok. 15; parametr estimate 2,2; standardní chyba 1,2; Chi-kvadrát 3,2; $p=0,07$; HR=8,9; CI(0,8; 98,4)) a petrózními meningiomy (lok. 13; parametr estimate 1,1; standardní chyba 1,0; Chi-kvadrát 1,2; $p=0,27$; HR=3,0; CI(0,4;21,5)).

PFS dle lokalizace meningiomu je znázorněno na Obrázku 28. Nejhorší PFS bylo prokázáno u meningiomů foramen jugulare (lok. 17, parametr estimate 2,2; standardní chyba 1,1; Chi-kvadrát 4,4; $p=0,04$; HR=9,4; CI(1,2; 77,5)), klivu (lok. 15 parametr estimate 1,7; standardní chyba 0,7; Chi-kvadrát 6,1; $p=0,01$; HR=5,3; CI(1,4; 20,1)) a petrózních meningiomů (lok. 13, parametr estimate 1,4; standardní chyba 0,5; Chi-kvadrát 7,1; $p=0,008$; HR=4,0; CI(1,5; 11,3)). Porovnání (HR) bylo provedeno vůči nejčastější lokalizaci 5, SWM mediální varianta.



Obrázek 28: OS dle anatomické lokalizace, 1 - olfaktoriální, 2 – planum sphenoidale, 3 – tuberculum sellae, 4 - sella turcica, 5 - SWM mediální varianta, 6 - SWM střední varianta, 7 – SWM laterální varianta, 8 - frontobazální, 9 - CS, 10 – střední jáma lební, 11 – cavum Meckeli, 12 – processus clinoides posterior, 13 - petrózní, 14 - petroklivální, 15 - klivální, 16 - cerebelopontinní, 17 – foramen jugulare, 18 – foramen magnum, 19 – sfenoorbitální.



Obrázek 27: PFS dle anatomické lokalizace, 1 - olfaktoriální, 2 – planum sphenoidale, 3 – tuberculum sellae, 4 - sella turcica, 5 - SWM mediální varianta, 6 - SWM střední varianta, 7 – SWM laterální varianta, 8 - frontobazální, 9 - CS, 10 – střední jáma lební, 11 – cavum Meckeli, 12 – processus clinoides posterior, 13 - petrózní, 14 - petroklivální, 15 - klivální, 16 - cerebelopontinní, 17 – foramen jugulare, 18 – foramen magnum, 19 – sfenoorbitální.

Lokalizace dle pozice origa meningiomu v AC

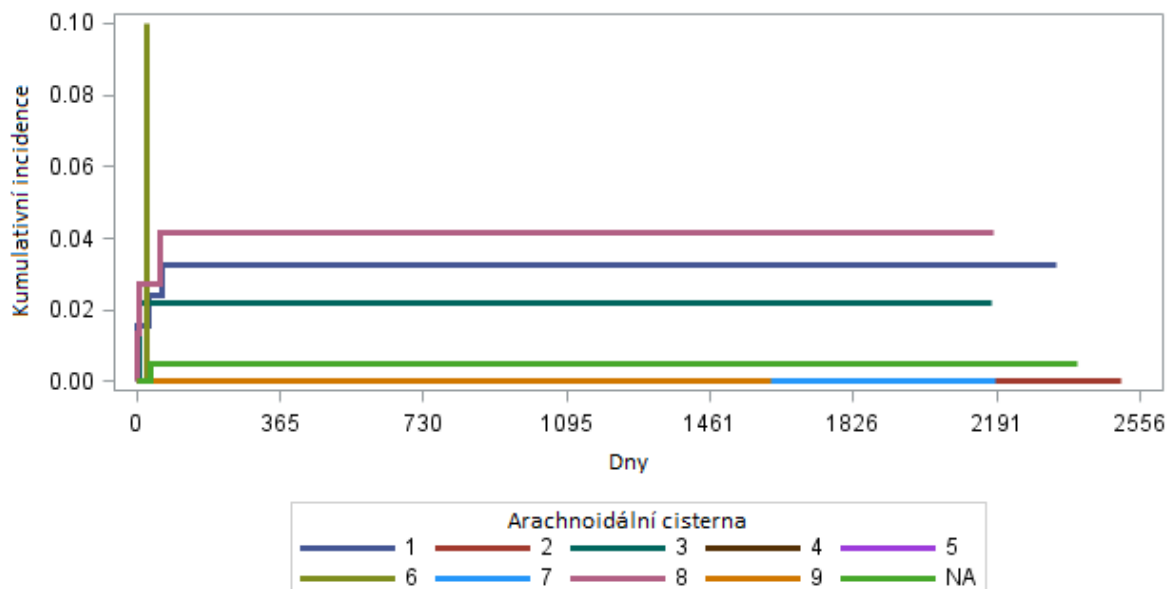
Přehled lokalizací meningiomů dle pozice origa v AC, dosažený počet a procentuální zastoupení TR a počet a procentuální zastoupení nových neurologických deficitů trvajících ≥ 3 měsíce a permanentních neurologických deficitů je znázorněn v Tabulce 6.

Tabulka 6: Lokalizace SBM dle pozice origa v AC, dosažený počet a procentuální zastoupení TR, počet a procentuální zastoupení nových neurologických deficitů trvajících ≥ 3 měsíce a permanentních neurologických deficitů.

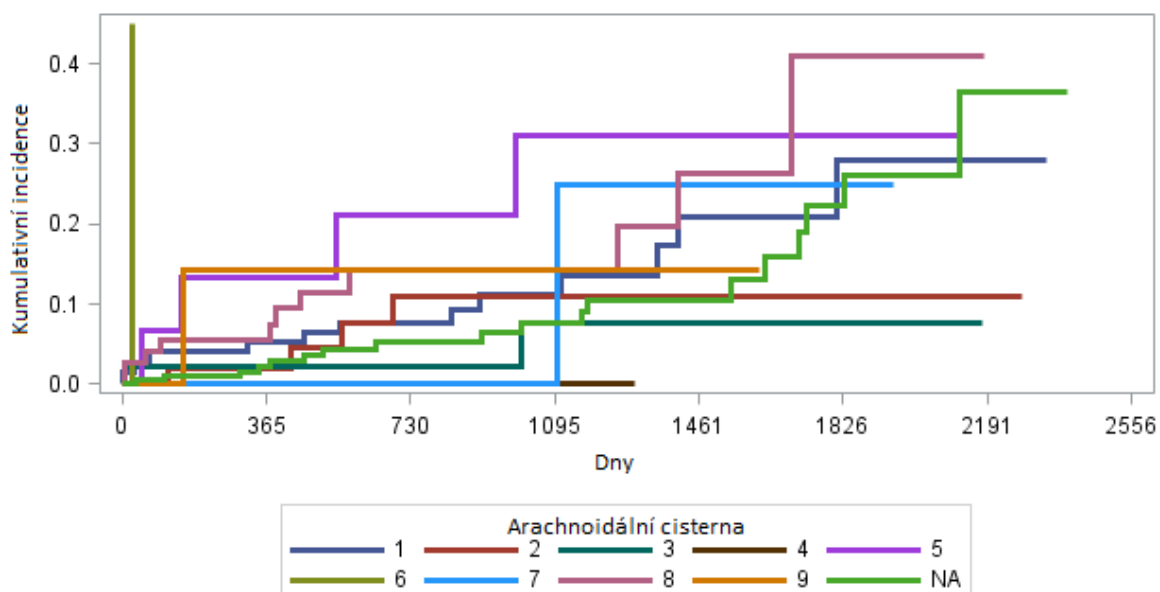
	Arachnoidální cisterna	Počet	%	TR	%	Neu	%	Neu _{perm}	%
1	Olfaktoriální	130	23,6	114	87,7	33	25,4	14	10,8
2	Chiasmatická	54	9,8	43	79,6	10	18,5	5	9,3
3	Karotická	45	8,2	26	57,8	15	33,3	8	17,8
4	Ambientní	1	0,2	1	100,0	0	0,0	0	0,0
5	Interpedunkulární	17	3,1	6	35,3	12	70,6	8	47,1
6	Prepontinní	1	0,2	0	0	1	100,0	1	100,0
7	Premedulární	8	1,4	7	87,5	4	50,0	1	12,5
8	Cerebelomedulární	8	1,4	7	87,5	1	12,5	0	0
9	Cerebelopontinní	74	13,4	53	71,6	24	32,4	17	23,0
10	NA	214	38,8	85	39,7	43	20,1	19	8,9

OS pacientů dle lokalizace origa meningiomu v AC je znázorněno na Obrázku 29 níže. Nejhorší OS byl prokázán u meningiomů s origem v prepontinní cisterně (lok. 6; parametr estimate 4,0; standardní chyba 1,2; Chi-kvadrát 12,2; $p=0,0005$; HR= 56,6; CI(5,9; 545,8)). Vzhledem k tomu, že do dané kategorie spadal pouze 1 pacient, mohou být výsledky nereprezentativní. Druhý nejhorší OS byl dokumentován u pacientů s meningiomy cerebelomedulární cisterny (lok. 8; parametr estimate 0,3; standardní chyba 0,8; Chi-kvadrát 0,1; $p=0,73$; HR=1,3; CI(0,3; 5,8)).

PFS pacientů dle lokalizace origa meningiomu v AC je znázorněna na Obrázku 30 níže. Nejhorší PFS byl prokázán u pacientů s meningiomy prepontinní cisterny (lok. 6; parametr estimate 4,6; standardní chyba 1,1; Chi-kvadrát 16,7; $p<0,0001$; HR=97,4; CI(10,8; 873,2)). Do dané kategorie však spadal pouze 1 pacient, a tak není daný výsledek zcela reprezentativní. Druhý nejhorší PFS jsme dokumentovali u pacientů s meningiomy interpedunkulární cisterny (lok. 5; parametr estimate 0,6; standardní chyba 0,6; Chi-kvadrát 1,1; $p<0,2893$; HR=1,825; CI(0,6; 5,6)). Horší PFS byl rovněž dokumentován u pacientů s meningiomy cerebelomedulární cisterny (lok. 8; parametr estimate 0,4; standardní chyba 0,4; Chi-kvadrát 1,2; $p=0,2818$; HR=1,545; CI(0,7; 3,4)).



Obrázek 30: OS dle lokalizace origa SBM v AC, 1 - olfaktoriální, 2 - chiasmatická, 3 - karotická, 4 - ambientní, 5 - interpedunkulární, 6 - prepontinní, 7 - premedulární, 8 - cerebelomedulární, 9 - cerebelopontinní, NA - nezařazené.



Obrázek 29: PFS dle lokalizace origa SBM v AC, 1 - olfaktoriální, 2 - chiasmatická, 3 - karotická, 4 - ambientní, 5 - interpedunkulární, 6 - prepontinní, 7 - premedulární, 8 - cerebelomedulární, 9 - cerebelopontinní, NA - nezařazené.

2.4. Diskuse

SBM jsou vzhledem k těsnému kontaktu s magistralními arteriemi, CN a mozkovým kmenem chirurgicky nejrizikovějšími meningiomy. Volba vhodné terapeutické strategie je klíčová pro zajištění kvalitního života pacientů a bezpečné odstranění či zajištění kontroly růstu SBM. Terapeutickými modalitami volby jsou chirurgická resekce (TR, STR), SRS, RT nebo observace. (Adachi et al., 2009)

V naší kohortě 552 pacientů se SBM jsme dokumentovali průměrný věk 56,8 let, poměr žen k mužům 3,3:1 a objektivní neurologický deficit u 64,3 % pacientů. Nejčastějšími lokalizacemi SBM byla mediální varianta SWM (15,2 %), olfaktoriální (11,4 %) a planum sphenoidale (10,5 %). TR byla provedena v 73,9 % případů. Morbidita byla 13,2 % a mortalita 1,3 %. OS bylo 98,1 % a PFS 1, 2 a 3 roky od chirurgické resekce bylo 96,0 %, 91,9 % a 89,2 %. Dosažené výsledky jsou konzistentní s výsledky recentně publikovaných sérií SBM. Scheitzach et al. dokumentoval GTR v 62,8 %, morbiditu 32,1 %, permanentní neurodeficit 3,5 % a mortalitu 2,7 %. (Scheitzach et al., 2014) Meling et al. uvádí GTR v 62 %, zhoršení neurologického deficitu ve 21 % případů a 30denní mortalitu 1,6 %. (Meling et al., 2019)

Během analýzy našich výsledků jsme se zaměřili na:

- (1) Stanovení prediktivních faktorů histologického grade, rozsahu resekce, funkčních výsledků a rizika recidivy či progresu.
- (2) Porovnání SBM dle anatomické lokalizace a lokalizace v jednotlivých AC.

Prediktivní faktory

Ačkoli bylo provedeno mnoho studií prediktivních faktorů, existuje jen několik prediktivních algoritmů rozsahu chirurgické resekce a klinických výsledků resekcí meningiomů.

V naší práci jsme se zaměřili na předoperační prediktivní faktory histologického grade, rozsahu resekce, klinických výsledků a rizika recidivy/progrese s cílem usnadnit a objektivizovat volbu vhodné terapeutické modality. Diskutovány jsou statisticky signifikantní faktory multivariantní statistické analýzy.

Vyšší WHO grade

Z epidemiologických a klinických faktorů byla v naší kohortě dokumentována asociace grade 2 s předoperační **parézou** CN ($p < 0,0001$) a nižším předoperačním **GCS** ($p = 0,0002$). Vysvětlením pro horší klinický stav pacientů před operací je nejpravděpodobněji agresivnější

chováním meningiomů grade 2 v porovnání s grade 1. (Soni et al., 2021) Naopak často dokumentovanou asociací mužského pohlaví s meningiomy vyššího grade jsme prokázali pouze v univariantní analýze. (Hwang et al., 2016; Kane et al., 2011; Liang et al., 2014) Důvodem může být vyšší proporce žen v kohortě SBM, nižší zastoupení meningiomů vyšších grade mezi SBM a úplná absence grade 3 meningiomů v naší kohortě. (Kane et al., 2011; Liang et al., 2014; Meling et al., 2019)

Z radiologických parametrů jsme v naší studii prokázali asociaci grade 2 meningiomů s vyšším **průměrem** ($p < 0,0001$) a **absencí arachnoidální vrstvy** ($p = 0,0127$). Charakteristiky meningiomu popisující velikost a rychlost progresu meningiomu jsou často dokumentovanými prediktory vyššího grade. Joo et al. dokumentoval vyšší pravděpodobnost vyššího histologického grade u meningiomů s větším průměrem. (Joo et al., 2018) Soon et al. popsal vyšší volumetrickou progresi u meningiomů grade 2 v porovnání s grade 1, přičemž progres $> 3 \text{ cm}^3/\text{rok}$ byla silným prediktorem vyššího grade. (Soon et al., 2017) Prediktivní význam tzv. surface faktoru (povrch objemem odpovídající koule/povrch meningiomu) popsal Popadic et al. (Popadic et al., 2021) Rovněž absence arachnoidální vrstvy byla v naší kohortě významným prediktorem vyššího WHO grade. (Spille et al., 2021) Asociace disrupce arachnoidální vrstvy s meningiomy vyšších grade je předmětem několika publikací. (Hashiba et al., 2006; Kawahara et al., 2012; Lin et al., 2014) Spille et al. prokázal asociaci disrupce arachnoidální vrstvy s vyšším rizikem recidivy, nikoli však vyšším grade. (Spille et al., 2021) Předmětem studií je často i význam peritumorálního edému, přičemž výsledky jsou inkonzistentní s průkazem asociace v některých studiích (Hwang et al., 2016; Jensen and Lee, 2012; Spille et al., 2021) a absencí asociace v jiných. (Joo et al., 2018; Watanabe et al., 2013) Asociaci vyššího objemu edému s meningiomy vyššího grade popsal například Spille et al. (Spille et al., 2021) V naší sérii byla přítomnost peritumorálního edému prediktorem vyššího grade v univariantní nikoli multivariantní analýze. Důvodem může být absence volumetrického měření objemu edému a nebo různé mechanismy vzniku peritumorálního edému ne vždy související s vyšším histologickým grade.

Rozsah chirurgické resekce

Jako prediktory rozsahu resekce byly doposud označeny věk, trvání symptomů a neurologický stav, komorbidita (hypertenze, diabetes mellitus), přítomnost a tíže asociovaného hydrocefalu, lokalizace, velikost, peritumorální edém, piální cévní zásobení a zavzetí magistrálních cév. (Alaywan and Sindou, 1993; Goel et al., 2002; Jung et al., 2000; Levine et al., 1999) Naše studie identifikovala pouze následující radiologické parametry asociované s nižším rozsahem

resekce: **lokalizace** ($p < 0,0001$), kontakt s **magistrálními arteriemi** ($p = 0,0003$), **invaze kosti** ($p = 0,0003$) a **nodularita** okrajů meningiomu ($p = 0,0013$).

Doposud byly navrženy 2 skórovací systémy predikující rozsah resekce SBM. První z nich publikoval roku 1999 Levine et al. (Levine et al., 1999) Hodnocenými parametry jsou předchozí RT, vztah k magistrálními arteriemi, rozsah meningiomu (>1 jáma lební) a paréza CN III, IV a VI. Systém dělí SBM na grade 0 (0 b.), I (1, 2 b.), II (3, 4 b.) a III (5, 6 b.), přičemž čím vyšší grade, tím nižší pravděpodobnost TR a horší klinické výsledky. (Levine et al., 1999) Modifikaci Levine-Sekhar grading systému publikoval roku 2006 Saberi et al. (Saberi et al., 2006) Mezi hodnocené parametry byly zařazeny ostatní CN, rozsah meningiomu (>1 jáma lební), vztah k magistrálními arteriemi a anamnéza SRS. Modifikovaný prediktivní model měl signifikantně vyšší asociaci s rozsahem resekce. (Saberi et al., 2006) Druhou prediktivní škálou je tzv. ABC Surgical Risk Scale, který publikoval v roce 2009 Adachi et al. Hodnocen je rozměr „dural attachment“, vztah k magistrálními arteriemi a mozkovému kmeni, lokalizace vůči centrální bazi lební a postižení CN. (Adachi et al., 2009)

Lokalizace je důležitým prediktorem rozsahu resekce společným pro jednotlivé skórovací systémy. Výhodou našeho modelu je zpřesnění predikce na základě stratifikace pravděpodobnosti rozsahu resekce pro jednotlivé lokalizace v rámci baze lební. Rovněž **vztah k magistrálními arteriemi** je signifikantním prediktorem v naší kohortě i parametrem publikovaných skórovacích systémů. Naš prediktivní model opět stratifikuje riziko na základě absence, kontaktu či přímo 360° zavzetí magistrální arterie meningiome. Multivariantní analýza v naší kohortě dokumentovala současně i asociaci **invaze kosti a nodularity okrajů** s vyšší pravděpodobností STR. Naše výsledky potvrzuje například studie Lemée et al. dokumentující mimo jiné (symptomatická prezentace, SBM versus nSBM lokalizace) asociaci invaze kosti s nižším rozsahem resekce. (Lemée et al., 2019) Význam nodularity povrchu meningiomů studoval například Nakasu et al., v dané studii byl však daný parametr asociován s vyšším rizikem recidivy nikoli nižším rozsahem resekce. (Nakasu et al., 1999, 1989)

Klinické výsledky (nový neurologický deficit, pooperační pokles KPS)

Statisticky významnými prediktory rozvoje nového neurologického deficitu byla **lokalizace** ($p < 0,0001$), **průměr** ($p = 0,0003$), **objem** ($p = 0,0039$) a přítomnost **edému** (0,1542).

Pooperační pokles KPS byl asociován s **věkem** ($p = 0,0060$), **lokalizací** ($p = 0,0002$), **průměrem** ($p < 0,0001$), **objemem** ($p = 0,1173$), přítomností **hyperostózy** ($p = 0,0180$) a **dural tail** ($p = 0,0197$).

CLASS algoritmus hodnotící klinické výsledky chirurgických resekcí meningiomů publikoval Lee et al. (Lee, 2009) Pacienti jsou rozděleni dle komorbidit (C) na skupiny: ASA 1-3 (0, -1, -2); dle lokalizace (L) na: nížce (0), středně (-1) a vysoce (-2) chirurgicky rizikové; dle věku (A) na: ≤ 60 (0), 61–70 (-1) a ≥ 71 (-2); dle velikosti (S) na: ≤ 2 cm (0), 2,1-4 cm (1), $\geq 4,1$ cm (2) a dle symptomů/příznaků (S) na: incidentální (0), mírné symptomy a ireverzibilní neurologický deficit (1) a závažné symptomy a reverzibilní neurologický deficit (2). Celkové skóre odpovídá skupinám: I ≥ 1 , II 0 a -1 a III ≤ -2 . Ve skupinách I, II a III byla prokázána stratifikace nepříznivého klinického výsledku ($p < 0,05$), neurologických deficitů ($p = 0,021$) a komplikací ($p = 0,015$). Nepříznivý klinický výsledek (GOS1-3) byl dokumentován ve skupině I, II a III v 1,8 %, 3,9 % a 16,2 % případů. Neurologický deficit se vyskytl ve skupině I, II a III v 7,3 %, 15,6 % a 24,3 % případů. Komplikace byly dokumentovány ve skupině I, II a III v 1,8 %, 6,5 % a 10,8 % případů. Chirurgickou resekci Lee et al. doporučuje u skupiny I a nedoporučuje u skupiny III. U pacientů skupiny II je nutné zvážit vyšší riziko nepříznivých výsledků resekce. (Lee, 2009) Gousias et al. analyzoval prediktivní faktory příznivého klinického výsledku v kohortě 901 pacientů a zdokumentoval asociaci s nižším věkem, předoperačním KPS a konvexitární lokalizací. (Gousias et al., 2016) CLASS algoritmus i prediktivní faktory, které publikoval Gousias et al., obsahují i parametry našeho prediktivního modelu **věk a průměr** meningiomu. Naopak komorbidity nejsou v našem prediktivním modelu obsaženy, protože daný parametr nebyl analyzován. Přítomnost předoperačního neurologického deficitu byla v naší studii signifikantním prediktorem pouze v univariantsní nikoli však multivariantsní analýze. Rovněž ABC algoritmus hodnotí i klinické výsledky a dokumentuje následující stratifikaci zlepšení/zhoršení neurologických příznaků u pacientů skupin: grade I 56,3 % / 7,8 %; grade II 50,9 % / 28,1 % a grade III 23,3 % / 46,7 %. Asociace vztahu k magistrálním arteriím, mozkovému kmeni a CN nebyla v naší analýze signifikantní. Jednotlivé parametry však částečně odráží lokalizace, která stratifikuje pacienty v našem prediktivním modelu. Rovněž parametr „attachment size“ ABC algoritmu částečně odpovídá dvou parametrům našeho prediktivního modelu **průměru** a přítomnosti **dural tail**. Chirurgické odstranění meningiomů s významným peritumorálním edémem je z důvodu dislokace přilehlých nervových struktur, nezřetelné hranice meningiomu a zvýšeného intrakraniálního tlaku velmi obtížné. V souladu s výsledky publikovaných sérií je přítomnost **edému** významným prediktorem nepříznivých klinických výsledků včetně vyššího rizika sekundární epilepsie. (Alaywan and Sindou, 1993; Berhouma et al., 2019; Kozler et al., 2006; Lieu and Hwang, 1999; Vignes et al., 2008) Asociaci **hyperostózy** s vyšší pravděpodobností zhoršení zraku u pacientů se sfenoorbitálními meningiomy dokumentoval

například Najafabadi et al. (Zamanipoor Najafabadi et al., 2021) Význam prediktivní hodnoty hyperostózy v našem modelu nejpravděpodobněji souvisí s vysokým proporcionálním zastoupením meningiomů asociovaných s hyperostózou (sfenoorbitální 7,1 %; střední varianta SWM 7,1 %; laterální varianta SWM 7,8 %) a s nimi související morbiditoy.

Recidiva a progrese rezidua

S vyšším rizikem recidivy bylo asociováno mužské **pohlaví** ($p=0,0857$), **KPS** ($p=0,0197$), **objektivní neurologický deficit** ($p=0,0228$), **průměr** ($p=0,0068$) a **lokalizace** meningiomu supra- versus infratentoriálně ($p=0,0160$). Prediktivními faktory progrese byl **invazivní růst** ($p=0,0069$) a **přítomnost** intra- či peritumorálních cyst ($p=0,0672$).

V souladu s našimi výsledky prokázal asociaci mužského **pohlaví** s vyšším rizikem recidivy například Nakasu et al. či Domingues et al. (Domingues et al., 2014; Nakasu et al., 1999) Rovněž **velikost** meningiomu je významným dobře dokumentovaným prediktorem recidivy či progrese. (Anthofer et al., 2017; İldan et al., 2007; Nakasu et al., 1999) Domingues et al. prokázal asociaci průměru >50 mm s vyšším rizikem recidivy. (Domingues et al., 2014) Vyšší pravděpodobnost progrese rezidua ≥ 3 cm³ dokumentoval Fujimoto et al. (Fujimoto et al., 2011) Význam **lokalizace** meningiomu byl předmětem mnoha studií. Vyšší riziko recidiv popsal Domingues et al. u meningiomů přední jámy lební a intraventrikulárních a İldan et al. u meningiomů v blízkosti durálních žilních splavů. (İldan et al., 2007; Domingues et al., 2014) Naopak Gallagher et al. neprokázal rozdíl v riziku recidiv mezi SBM a nSBM. (Gallagher et al., 2016) Výsledky naší studie dokumentují asociaci infratentoriální lokalizace s vyšším rizikem recidivy. Příčinou recidiv mohou být mikroskopická rezidua adherující k mozkovému kmeni. Charakter **rozhraní** meningiomu a mozku je parametrem analyzovaným v mnoha studiích. Například Nakasu et al. dokumentoval asociaci nodulárního povrchu a tzv. mushrooming s vyšším rizikem recidivy. (Nakasu et al., 1999, 1989) Jiné studie prokazují asociaci disrupce arachnoidální membrány či nepravidelného tvaru meningiomu s vyšším rizikem recidivy. (Anthofer et al., 2017; İldan et al., 2007; Nakasu et al., 1999) Naše studie dokumentuje asociaci **invazivního růstu** s vyšším rizikem progrese rezidua. Přítomnost intra- či peritumorálních cyst byla u našich pacientů asociována s vyšším rizikem progrese. Výsledky zohledňující prediktivní význam cyst jsou inkonzistentní. Boukobza et al. studovala cystické meningiomy a zdokumentovala resekce jako radikální v 63 %, parciální v 9 %, biopsie v 14 % a neúspěšnou identifikaci stěny cysty v 14 % případů. V dané studii však nebyla dokumentována recidiva vyžadující chirurgickou resekci. (Boukobza et al., 2016) Naopak případy recidivujících cystických meningiomů a technické

aspekty jejich resekce dokumentoval Inoue et al., Fortuna et al. a Vaverka. (Fortuna et al., 1988; Inoue et al., 1986; Vaverka, 1991)

Porovnání SBM dle lokalizace

Vzhledem k nejednotné nomenklatuře a absenci uniformní anatomické klasifikace SBM je vzájemné porovnání chirurgických sérií obtížné. (DeMonte et al., 2011; Di Ieva et al., 2016; Yaşargil, 1996) V naší sérii porovnáváme jednotlivé lokalizace SBM na základě zastoupení TR, morbidity, OS a PFS. Přičemž nejnižší počet TR jsme zaznamenali u kavernózních meningiomů (0 %) a meningiomů processus clinoideus posterior (12,5 %). Nejvyšší permanentní morbiditu jsme dokumentovali u meningiomů klivu 60 % a petrózních 53,3 %. OS bylo signifikantně nižší u meningiomů klivu a petrózních. PFS bylo nejnižší u meningiomů foramen jugulare, klivu a petrózních meningiomů.

V minulosti propagované radikální resekce meningiomů **kavernózního splavu** byly zatíženy vysokou morbiditou a mortalitou aniž by zajistily kontrolu růstu vzhledem k často přítomné infiltraci CN, cév i stěn CS meningiome. (Cusimano et al., 1995; Larson et al., 1995) Vzhledem k nepříznivým klinickým výsledkům a závažným komplikacím je v současnosti agresivní resekce nahrazena resekci extra-kavernózní porce s adjuvantní SRS/RT porce intrakavernózní nebo primární SRS méně objemných meningiomů. (Pikis et al., 2021; Walsh and Couldwell, 2009) Kombinovaný terapeutický přístup s dokumentovanou morbiditou 13-15 % zajistí kontrolu růstu meningiomu v 92-95 % případů. (Walsh and Couldwell, 2009) V souladu s výsledky recentních sérií byla v naší multicentrické studii ve 100 % případů provedena STR s adjuvantní SRS v 88,9 % případů. (Maruyama et al., 2004; Walsh and Couldwell, 2009)

Petroklivální meningiomy s dokumentovanou GTR v 0-48 % případů (Bambakidis et al., 2007; Jung et al., 2000; Little et al., 2005; Natarajan et al., 2007; Seifert et al., 2003) a morbiditou 22-47 % (Bambakidis et al., 2007; Jung et al., 2000; Little et al., 2005; Natarajan et al., 2007; Seifert et al., 2003) jsou chirurgicky nejrizikovějšími SBM. V naší studii byly petroklivální meningiomy rozděleny na meningiomy processus clinoideus posterior, petrózní, petroklivální a klivální. Souhrnně bylo dosaženo GTR v 40,4 % případů a permanentní morbidita byla 50,1 %. Příčinou relativně vysoké morbidity byl s největší pravděpodobností vysoký objem resekovaných meningiomů (průměr 18,7 cm³). Dokumentovanými prediktory nepříznivých klinických výsledků jsou absence arachnoidální vrstvy, invazivita, peritumorální edém, konzistence a kontakt s kritickými neurovaskulárními strukturami. (Bambakidis et al., 2007; Chen et al., 2011; Little et al., 2005) Absenci arachnoidální vrstvy jsme zaznamenali v

50,9 %, peritumorální edém v 12,3 %, invazivní chování v 10,5 % a kontakt s magistrálními arteriemi či její úplné zavzetí v 40,4 % a 31,6 % případů. Adjuvantní SRS byla provedena v 31,6 % a RT v 5,3 % případů. SRS je v současnosti alternativní minimálně invazivní primární terapeutickou modalitou pro méně objemné petroklivální meningiomy s kontrolou růstu až 97 % či adjuvantní terapií reziduí. (Zachenhofer et al., 2006)

Porovnání SBM dle lokalizace v AC

Jedním ze základních principů resekce meningiomů je preparace v arachnoidální disekční vrstvě. (DeMonte et al., 2011; Yasargil, 1998) Přítomnost, disrupce či úplná absence arachnoidální disekční vrstvy je významný prediktorem histologického grade, rozsahu resekce i rizika recidivy meningiomů. (Hashiba et al., 2006; Kawahara et al., 2012; Lin et al., 2014; Spille et al., 2021)

SBM svým růstem postupně ztenčují zevní arachnoidální membránu spočívající na bazi lební, propagují se do AC v oblasti origa a dislokují vnitřní arachnoidální membrány tvořící hranice dané cisterny. Jednotlivé neuro-vaskulární struktury jsou tak během resekce SBM chráněny různě silnou vrstvou arachnoidey, tvořenou jak zevní, tak vnitřními arachnoidálními membránami. Ochranná arachnoidální vrstva se však snižuje s narůstajícím objemem meningiomu.

Naše studie je první studií porovávající SBM na základě lokalizace origa meningiomu v AC. Meningiomy jednotlivých cisteren jsou porovnány dle dosaženého rozsahu resekce, morbidity, OS a PFS. U prepontinní a interpedunkulární cisterny byl dokumentován nejnižší rozsah resekce (TR 0 %; 35,3 %) a nejvyšší permanentní morbidita (100 %; 47,1 %). Významně kratší OS bylo prokázáno u meningiomů prepontinní a cerebelomedulární a kratší PFS u meningiomů prepontinní, interpedunkulární a cerebelomedulární cisterny.

Hlavním úskalím chirurgické resekce meningiomů interpedunkulární a prepontinní cisterny je pouze 1 vrstva zevní arachnoidální membrány, která je odděluje od kritických cévních struktur (a. basilaris a jejích větví) a mozkového kmene. (Sekhar et al., 1994) Progrese meningiomu vede nejprve ke ztenčení, následně absenci a nakonec invazivnímu růstu. Například u meningiomů interpedunkulární cisterny jsme dokumentovali úplné zavzetí a. basilaris do meningiomu v 47,1 %, absenci arachnoidální disekční vrstvy v 52,9 % a invazivní růst v 17,7 % případů. Morbidita v daných cisternách je tak nejčastěji cévní etiologie či souvisí s přímým poškozením kmene v důsledku invazivního růstu meningiomu.

2.5. Závěr

V rámci multicentrické studie zahrnující 552 pacientů se SBM jsme dokumentovali dosažení TR v 73,9 % případů, morbiditu 13,2 % a mortalitu 1,3 %. OS bylo 98,1 % a PFS 1, 2 a 3 roky od chirurgické resekce bylo 96,0 %, 91,9 % a 89,2 %. Meningiomy vyššího grade byly asociovány s existující parézou CN, nižším GCS, vyšším průměrem a absencí arachnoidální vrstvy. Prediktorem nižšího rozsahu resekce byla lokalizace, kontakt s magistralní arterií, invaze kosti a nodularita okrajů meningiomu. Funkčních výsledky závisely na věku, lokalizaci, průměru, objemu, přítomnosti edému, hyperostózy a dural tail. Prediktorem recidivy/progrese rezidua bylo mužské pohlaví, existující neurologický deficit, KPS, vyšší průměr, lokalizace a přítomnost invazního růstu či cyst. Nejrizikovější skupinou byly petroklivální meningiomy s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní cisterny.

3. Možnosti zachování čichu u pacientů s olfaktoriálními meningiomy

3.1. Úvod

OGM vyrůstající v oblasti lamina cribrosa ossis ethmoidalis a sutura frontosphenoidalis, tvoří 9 až 12 % intrakraniálních meningiomů. (Hentschel and DeMonte, 2003; Nakamura et al., 2007) Nejčastějšími klinickými příznaky jsou cefalea, anosmie (úplná ztráta čichu) či hyposmie (částečná ztráta čichu), prefrontální syndrom a poruchy zraku. (Bitter et al., 2013; Romani et al., 2009) První resekci OGM provedl v roce 1885 Francesco Durante. (Durante, 1886) V roce 1938 popsali základní principy chirurgické resekce OGM H. Cushing a L. Eisenhardt. (Cushing, 1938) Přesné indikace a volba vhodného operačního přístupu zůstává i přes rostoucí počet chirurgických sérií OGM kontroverzním tématem. Anosmie ačkoli je prokázána u 13-65 % pacientů jen vzácně vede k diagnóze OGM. (Toller, 1999) Předoperační vyšetření čichu je u pacientů s OGM doposud prováděno vzácně (Romani et al., 2009; Toller, 1999) a obvykle jej nahrazují pouze anamnestická data. (Bitter et al., 2013; Nakamura et al., 2007; Romani et al., 2009; Spektor et al., 2005) Dle Jang et al. však anamnestická data neodpovídají výsledkům klinických testů. Přičemž poruchu čichu anamnesticky uvedlo 15 % pacientů, vyšetření pomocí Sniffin' Sticks testu však prokázalo poruchu čichu u 67,5 % pacientů. (Jang et al., 2013) Vyšetření čichu otorinolaryngologem by mělo být součástí předoperačního i pooperačního vyšetření u pacientů s OGM. Metody vyšetření čichu se dělí na subjektivní (prahové – detekce, nadprahové – identifikace a diskriminace) a objektivní (olfaktoriální evokované potenciály, elektro-olfaktogram, funkční MR). (Doty, 2007, 2001) V chirurgických sériích jsou využívány metody subjektivní. Vyšetření detekce například pomocí Single Staircase Odor Detection Threshold testu stanoví čichový práh neboli nejnižší rozeznanou koncentraci odorantu. Vůbec nejčastěji je však testována identifikace neboli schopnost správně odorant pojmenovat. Nejčastěji se k testování používá University of Pennsylvania Smell Identification Test nebo jeho kratší varianta Pocket Smell Test. (Doty et al., 1987, 1985, 1984) Cílem naší studie bylo stanovit prediktivní faktory zachování čichu na základě předoperačního a pooperačního vyšetření čichu u pacientů s OGM.

3.2. Metodika

Prospektivně bylo sledováno 13 pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekci OGM v období od prosince 2013 do prosince 2017. Kritéria pro zařazení do studie byla: věk ≥ 18 let, unilaterální operační přístup a vyšetření čichu před i po resekci OGM. Kritéria pro vyřazení byla: předchozí porucha čichu nesouvisející s OGM (např. posttraumatická, chronická sinusitida, obstrukce dutiny nosní) a kognitivní deficit. Celkově bylo vyřazeno 14 pacientů (5x odmítnuto vyšetření čichu, 3x neproběhlo kontrolní vyšetření čichu, 4x prefrontální syndrom, 1x bifrontální kraniotomie, 1x endoskopický přístup). Analyzovány byly následující údaje: klinické symptomy a příznaky, neurologický status před a po operaci, morbidita, mortalita, komplikace, recidivy, progresse, adjuvantní terapie a doba sledování pacientů. Radiologické vyšetření bylo provedeno pomocí nativní a kontrastní MR mozku. Objem meningiomu byl vypočítán z rozměrů a, b, c pomocí vzorce $V = 4/3 \times \pi \times (\frac{a}{2} \times \frac{b}{2} \times \frac{c}{2})$. Klinický stav pacienta byl hodnocen pomocí KPS a ECOG skóre. Histologický rozbor byl proveden dle WHO klasifikace z roku 2007 nebo 2016. (Louis et al., 2016, 2007) Rozsah chirurgické resekce byl klasifikován pomocí Simpsonovy klasifikace na základě popisu operátora a kontrolní MR. (Simpson, 1957) Neurochirurgické kontroly a pravidelné MR byly prováděny 3 měsíce po operaci a následně v 6 a 12 měsíčních intervalech.

Vyšetření čichu

Vyšetření čichu pomocí Sniffin' Sticks testu bylo provedeno ve spolupráci s oddělením ORL před, časně po (obvykle 4-7. pooperační den) a 1 rok po operaci. V náhodném pořadí, vždy po dobu 3 sekund, bylo prezentováno 16 tyčinek, které uvolňují různé odoranty (Obrázek 31). Vždy byla testována nejprve pravá, levá a nakonec obě nosní dírky. Hummel et al. publikoval normativní data pro výsledky čichových testů. Čich závisel na věku i pohlaví a jako dolní limit normosmie byl stanoven desátý percentil výsledků běžné populace. Dolní limit je ve věkové skupině 16-35 let 11 bodů, 36-55 let 12 bodů u žen a 11 bodů u mužů a ve věku > 55 let 9 bodů. (Hummel et al., 2007, 1997) V naší kohortě byl průměrný věk 59 let (rozmezí: 40–80 let) a výsledky čichových testů jsme klasifikovali jako normosmii (10-16 bodů), hyposmii (5-9 bodů) a anosmii (0-4 body).



Obrázek 31: Sada tyčinek Sinffin' Sticks testu (zdroj: Burghart Messtechnik burghart-mt.de).

3.3. Výsledky

Demografické údaje a klinická prezentace

Od prosince 2013 do prosince 2017 podstoupilo 13 pacientů nejprve vyšetření čichu a následně resekci OGM. Poměr žen a mužů byl 10:3. Průměrný věk v době diagnózy byl 59 let (rozmezí: 40–80 let). Průměrná doba sledování byla 26 měsíců (rozpětí: 13–54 měsíců). Klinické symptomy byly: cefalea u 2 pacientů (15,4 %), přechodná dezorientace u 1 pacienta (7,7 %) a vertigo u 1 pacienta (7,7 %). Klinické příznaky (mimo poruchu čichu) byly: unilaterální porucha visu u 2 pacientů (15,4 %), diplopie u 1 pacienta (7,7 %) a epileptický záchvat u 1 pacienta (7,7 %). Průměrné KPS v době diagnózy bylo 93,1. V naší kohortě byl pouze jeden kuřák.

Radiologické charakteristiky, rozsah resekce a histologický rozbor

Osm meningiomů (61,5 %) bylo čistě středo-čárových bez excentrického růstu. Průměrný objem byl 10 969 mm³. Edém byl přítomný u 9 pacientů (69,2 %), ispilaterálně u 3 (23,1 %) a bilaterálně u 6 (46,2 %). V jednom případě se meningiom propagoval do optického kanálku. Ve všech případech bylo dosaženo GTR. Všechny meningiomy odpovídaly WHO grade 1. Základní charakteristiky shrnuje Tabulka 7 níže.

Tabulka 7: Radiologické charakteristiky a vyšetření čichu (ipsilaterální IL, kontralaterální CL, bilaterální BL, pravostranný R, levostranný L, středo-čárový midline, čich: anosmie 0, hyposmie 1, normosmie 2, olfaktoriální nerv CNI)

Pacient	Objem (mm ³)	Edém	Růst meningiomu	Operační přístup	Čich před operací	Čich po operaci	Čich 1 rok po operaci	IL CNI	CL CNI
1	282,1	0	R	R	2	2	2	1	1
2	301,4	0	R	L	2	2	2	1	1
3	4320,0	IL	R	R	2	2	2	0	1
4	4559,3	BL	Midline	L	2	0	0	0	0
5	7033,6	0	Midline	L	2	1	1	0	1
6	7075,5	0	Midline	L	2	2	2	1	1
7	9545,6	BL	Midline	L	2	0	0	0	0
8	12638,5	BL	Midline	R	0	0	0	0	1
9	15072,0	BL	Midline	R	0	0	0	0	0
10	16014,0	IL	L	L	1	1	1	0	1
11	19687,8	BL	Midline	R	2	2	2	0	1
12	21199,2	BL	Midline	R	1	0	0	0	1
13	24868,8	IL	R	R	0	1	1	0	1

Klinické výsledky, recidivy a adjuvantní terapie

Trvalý pooperační neurologický deficit (mimo poruchu čichu) byl zaznamenán pouze u 1 pacienta (7,7 %). Daný pacient před operací rozeznával pouze obrysy předmětů, po operaci došlo ke zhoršení a rozvoji unilaterální amaurozy. Průměrné pooperační KPS bylo 93,1. Během celkové doby sledování 26 měsíců nebyla zaznamenána žádná recidiva a žádný z pacientů nezemřel. Adjuvantní terapie nebyla indikována.

Vyšetření čichu

Výsledky vyšetření čichu jsou shrnuty v Tabulce 7 výše. Před operací byla prokázána normosmie u 8 pacientů (61,5 %), hyposmie u 2 (15,4 %) a anosmie u 3 (23,1 %) pacientů. Po operaci byla prokázána normosmie u 5 pacientů (38,5 %), hyposmie u 3 pacientů (23,1 %) a anosmie u 5 pacientů (38,5 %). Shodné výsledky prokázalo i vyšetření 1 rok od operace, malé odchylky v dosaženém skóre v identifikaci (maximální rozdíl 2 body) nevedly k zařazení do jiné skupiny.

Pokud pacienty rozdělíme dle čichu před operací:

- (1) **Normosmie** (8 pacientů): Pooperační vyšetření prokázalo normosmii u 5 pacientů (62,5 %), hyposmii u 1 pacienta (12,5 %) a anosmii u 2 pacientů (25,0 %).
- (2) **Hyposmie** (2 pacienti): Pooperační vyšetření prokázalo hyposmii u 1 pacienta (50 %) a anosmii u 1 pacienta (50 %).

(3) **Anosmie** (3 pacienti): Pooperační vyšetření prokázalo hyposmii u 1 pacienta (33,3 %) a anosmii u 2 pacientů (66,7 %).

Pokud pacienty rozdělíme dle objemu meningiomu (průměr 10 969 mm³):

(1) **Objem < 10 969 mm³** (7 pacientů): Předoperační vyšetření prokázalo normosmii u 7 pacientů (100 %). Pooperační vyšetření prokázalo normosmii u 4 pacientů (57,1 %).

(2) **Objem ≥ 10 969 mm³** (6 pacientů): Předoperační vyšetření prokázalo normosmii u 1 pacienta (16,7 %), hyposmii u 2 pacientů (33,3 %) a anosmii u 3 pacientů (50 %). Pooperační vyšetření prokázalo normosmii u 1 pacienta (16,7 %), hyposmii u 2 pacientů (33,3 %) a anosmii u 3 pacientů (50 %). Přičemž čich 1 pacienta se mírně zlepšil (z anosmie na hyposmii) a u 1 pacienta tomu bylo naopak.

Porovnání anatomických a funkčních výsledků:

Ipsilaterální (k operačnímu přístupu či extenzi u asymetrických OGM) nervus, bulbus a tractus olfactorius byly anatomicky zachovány u 3 pacientů (23,1 %). Vyšetření čichu těchto pacientů prokázalo normosmii před i po operaci. Všichni 3 pacienti měli málo objemné meningiomy ($\leq 7\,076\text{ mm}^3$) a během operace se podařilo zachovat kontinuitu čichových struktur bilaterálně.

Kontralaterální nervus, bulbus a tractus olfactorius byly anatomicky zachovány u 10 pacientů (76,9 %). Pooperační vyšetření prokázalo normosmii u 5 pacientů (50 %), hyposmii u 3 pacientů (30 %) a anosmii u 2 pacientů (20 %).

3.4. Diskuse

Čich je nejvíce podceňovaným smyslem. Čichová centra významnými kortikálními i subkortikálními spoji zajišťují a ovlivňují řadu procesů: stravovací návyky, ochranu před nebezpečnými faktory vnějšího prostředí, mezilidské vztahy, emoce, motivaci a vyšší kognitivní procesy. (Youssef et al., 2016) Ačkoli chirurgické série OGM dokumentují excelentní výsledky (GTR v 91-100 % případů, permanentní morbiditu 0-33 %, mortalitu 0-5,4 %), (Bassiouni et al., 2007; Bitter et al., 2013; Nakamura et al., 2007; Romani et al., 2009; Schaller et al., 1994) jen vzácně dokumentují vyšetření čichu. (Toller, 1999; Ung et al., 2019; Welge-Luessen, 2001) Příčinou jsou pravděpodobně neuspokojivé výsledky stran zachování čichu. (Passagia et al., 1999) Nejčastější příčiny poruchy čichu jsou avulze filla olfactoria při retrakci frontálních laloků, trakční poranění fragilní zadní třetiny tractus olfactorius

a nebo přímá komprese mikroskopického cévního zásobení. Pravděpodobnost zachování čichu zvýšíme jemnou mikrochirurgickou technikou s minimální retrakcí frontálních laloků, arachnoidální disekcí proximo-distálně s časnou identifikací tractus, bulbus a nervus olfactorius a eliminací možné komprese cévního zásobení olfaktorických struktur. (Cardali et al., 2005)

Na základě výsledků vyšetření čichu u našich pacientů s OGM jsou pravděpodobnými prediktivní faktory zachování čichu: výsledek vyšetření čichu před operací, objem meningiomu a operační přístup. V diskusi je následně uvedena diskrepance anatomických a funkčních výsledků.

Intaktní čich před operací

Růst OGM vede ve většině případů k nevratnému poškození čichu. V naší kohortě prokázalo pooperační vyšetření čichu normosmii pouze u pacientů, kteří měli intaktní čich před operací. Čich se podařilo zachovat u 62,5 % pacientů. Malé zlepšení čichu jsme zaznamenali pouze u jednoho z pacientů, který se přesunul z kategorie anosmie do kategorie hyposmie. Jednalo se o pacienta s vůbec nejobjemnějším meningiome, který však vykazoval excentrický růst s unilaterálním edémem. Během resekce se podařilo anatomicky i funkčně zachovat kontralaterální čichový aparát. Jang et al. zdokumentoval vyšší pravděpodobnost zachování čichu u pacientů s intaktním čichem před operací v porovnání s pacienty s předoperační poruchou čichu (zachování čichu 84,6 % versus 40,7 %; $p=0,016$). (Jang et al., 2013) Podobné výsledky byly potvrzeny i v dalších sériích. (Ung et al., 2019; Welge-Luessen, 2001) Bassiouni et al. zdůraznil, že u pacientů s prokázanou anosmií nedošlo ke zlepšení čichu ani při zachování anatomické kontinuity čichových struktur. (Bassiouni et al., 2007) Jednotlivé studie i naše výsledky naznačují možnost zachování čichu na úrovni odpovídající stavu před operací, zlepšení čichu po operaci je však vzácné.

Objem meningiomu

Výsledky doposud provedených studií dokumentují nižší pravděpodobnost zachování čichu u objemnějších meningiomů. (Jang et al., 2013; Ung et al., 2019) V naší studii byly méně objemné meningiomy ($< 10\,969\text{ mm}^3$; $n=7$) asociovány s lepším čichem před (normosmie ve 100 % případů) ale i po operaci (normosmie v 57,1 % případů). Naopak u objemnějších meningiomů ($\geq 10\,969\text{ mm}^3$; $n=6$) prokázalo předoperační i pooperační vyšetření čichu normosmii pouze u 1 pacienta (16,7 %). Několik studií dokumentuje vyšší pravděpodobnost zachování čichu u menších meningiomů. Například Jang et al. prokázal vyšší

pravděpodobnost zachování čichu u pacientů s meningiomy diametru < 4 cm ($p=0,035$). (Jang et al., 2013) Boari et al. dokumentoval nižší pravděpodobnost zachování čichu u meningiomů diametru > 4 cm ($p < 0,001$). (Boari et al., 2012) Welge-Luessen et al. popsal vyšší pravděpodobnost zachování čichu díky zachování kontralaterálního čichového aparátu u meningiomů s diametrem < 3 cm. (Welge-Luessen, 2001)

Operační přístup

Otázka vhodného operačního přístupu pro resekci OGM je stále kontroverzní. Mezi užívané transkraniální přístupy patří unifrontální, laterální supraorbitální, pterionální a bifrontální. (Romani et al., 2009; Schaller et al., 1994) Základní algoritmus pro výběr operačního přístupu publikoval Ung et al. a Ottenhausen et al. (Ottenhausen et al., 2018; Ung et al., 2019) Díky unilaterálnímu operačnímu přístupu se podařilo u našich pacientů s intaktním čichem zachovat ipsilaterální čichový aparát v 37,5 % a kontralaterální v 75 % případů. Pooperační vyšetření prokázalo normosmii v 62,5 % případů. Hlavní výhodou unilaterálních přístupů je zachování kontralaterálního čichového aparátu. Například Jang et al. prokázal vyšší pravděpodobnost zachování čichu u frontolaterálního v porovnání s bifrontálním přístupem ($p=0,032$). (Jang et al., 2013) Naopak u pacientů s prokázanou anosmií a gigantickým meningiomelem je vhodný bifrontální přístup, protože zvýší pravděpodobnost dosažení GTR. (Mielke et al., 2014; Obeid and Al-Mefty, 2003) Alternativou transkraniálních přístupů je endoskopický přístup. Hlavní výhodou je časná devaskularizace meningiomu, eliminace retrakce frontálních laloků a snadná resekce endonazální extenze nádoru. (Abbassy et al., 2016; Lipina et al., 2012; Netuka et al., 2013) Naopak zachování čichu je při endoskopickém přístupu málo pravděpodobné. (Koutourousiou et al., 2014; Liu et al., 2018) Endoskopický přístup je vhodný u pacienta s prokázanou anosmií, který má malý OGM s endonazální extenzí. (Schroeder, 2014) Vyšetření čichu před operací je zásadní pro správnou volbu operačního přístupu, vyšetření čichu po operaci umožní validní porovnání jednotlivých operačních přístupů z hlediska možnosti zachování čichu. (Liu et al., 2018)

Anatomické versus funkční zachování čichu

Čich může být poškozen i v případě zachování anatomické kontinuity čichového aparátu. (Bassiouni et al., 2007) Jang et al. zdokumentoval anatomické zachování čichových struktur v 65 % případů, avšak funkčně byl čich zachován v 55 % případů. (Jang et al., 2013) Zachování čichového aparátu ipsilaterálně je velmi obtížné bez ohledu na průměr meningiomu či operační přístup. (Welge-Luessen, 2001) V naší sérii byly ipsilaterální čichové struktury zachovány jak anatomicky, tak funkčně u 3 pacientů (23,1 %). Kontralaterální

čichový nerv byl anatomicky zachován u 10 pacientů (76,9 %), z toho funkční vyšetření prokázalo normosmii u 5 pacientů (50 %) a hyposmii u 3 pacientů (30 %). Unilaterální přístup je asociován s vyšší pravděpodobností anatomického i funkčního zachování čichu i u objemnějších meningiomů.

3.5. Závěr

Vyšetření čichu před operací je zásadní pro volbu chirurgické strategie (operační přístup, radikalita resekce). Pooperační vyšetření čichu umožní adekvátní zhodnocení klinických výsledků. Pravděpodobnými prediktory zachování čichu jsou intaktní čich před chirurgickou resekci, menší objem meningiomu a unilaterální operační přístup. Naše výsledky podporují proaktivní terapeutický přístup, u kterého časná resekce méně objemného meningiomu umožní zachovat intaktní čich.

4. Dlouhodobé výsledky Simpson grade IV resekce meningiomů: Zlepší je adjuvantní SRS?

4.1. Úvod

V roce 1957 popsal Donald Simpson závislost rizika recidivy meningiomu na rozsahu chirurgické resekce. (Simpson, 1957) U jednotlivých stupňů resekce I, II, III a IV zdokumentoval recidivy v 9, 16, 29 a 39 % případů. (Oya et al., 2011; Simpson, 1957) Radikální resekce meningiomu včetně okolní tvrdé pleny a hyperostotické kosti se postupně stala standardem terapie meningiomů. (Nanda et al., 2017; Simpson, 1957) Simpsonova klasifikace nebo její modifikace se dodnes používají ke zhodnocení rozsahu resekce, predikci rizika recidivy a porovnání chirurgických sérií. (Borovich and Doron, 1986; Kinjo et al., 1993; Oya et al., 2011) Postupně však dochází ke změně paradigmatu léčby, kdy je GTR často nahrazována maximální bezpečnou resekci. (Corniola et al., 2019; Sameš et al., 2013) V jednotlivých chirurgických sériích se zastoupení STR pohybuje v širokém rozpětí 10-50 %. (Colli et al., 2006; Di Maio et al., 2012; Fathi and Roelcke, 2013; Hua et al., 2020) STR je obvykle prováděna u vysoce rizikových pacientů (komorbidita, věk) a/nebo vysoce rizikových nádorů (adherence ke kritickým neuro-vaskulárním strukturám, velikost, lokalizace). Nejobtížněji chirurgicky odstranitelné jsou meningiomy baze lební a meningiomy propagující se do žilních splavů. Reziduum meningiomu po STR je možné pozorovat, adjuvantně stereotakticky ozářit nebo, především v případech vyšších grade, ozářit konvenčně. (Kaur et al., 2014) Ačkoli GTR nelze provést ve více než 50 % nově diagnostikovaných meningiomů, (Fathi and Roelcke, 2013) jen málo studií analyzuje výsledky STR. (De la Monte et al., 1986; Materi et al., 2021; McGovern et al., 2010; M. Nakamura et al., 2005) Cílem naší studie bylo: (1) zdokumentovat výsledky Simpson grade IV resekce; (2) identifikovat prediktivní faktory TTP, PFS, klinického zhoršení a OS, a (3) navrhnout terapeutickou strategii, která by zlepšila výsledky léčby této skupiny pacientů.

4.2. Metodika

Provedli jsme retrospektivní analýzu výsledků Simpson grade (S) IV resekce meningiomů v kohortě 68 pacientů operovaných od roku 2004 do roku 2010 na Neurochirurgické a neuroonkologické klinice 1. LF a ÚVN. Vyřazeni byli pacienti, kteří podstoupili SI, II, III a V resekci, pacienti s meningiomy vyšších grade a pacienti léčení konzervativně nebo primární SRS. Analyzována byla klinická, chirurgická, radiologická (MR, CT, digitální subtrakční

angiografie) a histologická data. Rozsah resekce byl klasifikován dle Simpsonovy klasifikace podle operačního protokolu a kontrolní pooperační MR. (Simpson, 1957) Klinické a radiologické kontroly byly provedeny 3, 6 a 12 měsíců po chirurgické resekci a následně v ročních intervalech. Progrese byla definována jako zvětšení objemu $\geq 10\%$ a jako datum progrese bylo zaznamenáno datum kontrolní MR. Pacienti, kteří se nedostavili na klinické kontroly byli kontaktováni telefonicky či cestou praktického lékaře. OS bylo hodnoceno na základě databáze zdravotního pojištění (verifikace údajů 4.11.2020). V rámci doby sledování bylo vždy uvedeno datum posledního zobrazovacího vyšetření (radiologická doba sledování) a datum poslední kontroly (klinická doba sledování).

Databáze obsahovala následující údaje:

- Syndromy, předchozí RT, předoperační embolizace, dobu sledování.
- Stav před operací: Symptomy, příznaky, GCS, KPS a ECOG skóre. (Teasdale and Jennett, 1974; Karnofsky et al., 1948; Oken et al., 1982)
- Radiologické charakteristiky: Lokalizaci, přítomnost edému a invaze kosti.
- Operace: Důvod SIV resekce, komplikace, operační revize. (Simpson, 1957)
- Histologická analýza: WHO grade, v dostupných případech i mitotická aktivita Ki-67 labeling index a exprese VEGF. (Kleihues et al., 2000; Louis et al., 2007)
- Klinické výsledky: Zhodnocení předoperačních symptomů a příznaků, nový neurologický deficit, KPS, ECOG a GOS při dimisi, po 3 měsících a při poslední kontrole. (Jennett and Bond, 1975)
- Radiologické výsledky: Přítomnost a datum progrese.
- Další terapeutický management: SRS, RT, resekce. Adjuvantní SRS (aSRS) byla definována jako SRS provedená do 4 měsíců po operaci.

Pro zhodnocení výsledků SIV resekcí byly analyzovány prediktory následujících parametrů:

- Klinické zhoršení definované jako pokles KPS ≥ 10 (předoperační X 3 měsíční kontrola) / vzestup v ECOG ≥ 1 (předoperační X 3 měsíční kontrola).
- PFS, TTP, OS

Statistická analýza

Sumární deskriptivní statistiky byly dokumentovány u numerických dat průměr ± standardní odchylka (SD) nebo medián, dolní a horní kvartil pro negaussovsky rozdělené parametry a u kategoriálních dat byly prezentovány absolutní a relativní četnosti.

Inferenční statistická analýza byla provedena pro parametry doby do události (OS, PFS, TTP) pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika a Kaplan-Meierovou metodou odhadu funkce přežití. Testování srovnání funkcí přežití bylo prováděno log-rank testem (Gehan's Generalized Wilcoxon pro rozdíl v krátkodobém přežití), pro numerické proměnné a multivariační modely Coxovým modelem.

Porovnání skupin bylo prováděno pomocí Wilcoxon Rank Sum testu, resp. Kruskal-Wallis testu pro více než 2 skupiny. Vzájemný vztah mezi numerickými parametry byl zkoumán pomocí korelační analýzy provedené pomocí Spearmanova koeficientu pořadové korelace.

4.3. Výsledky

Demografické údaje a charakteristiky pacientů

V období od 1.1.2004 do 31.12.2010 podstoupilo na našem pracovišti chirurgickou resekci meningiomu 450 pacientů. Bylo provedeno 188 SI (41,8 %), 137 SII (30,4 %), 35 SIII (7,8 %), 88 SIV (19,6 %) a 2 SV (4,4 %) resekce. Do naší studie bylo zařazeno 68 pacientů (15,1 %), kteří podstoupili SIV resekci a zároveň u nich histologický rozbor potvrdil histologický grade 1. Medián klinické a radiologické doby sledování byl 126,6 měsíců (průměr 116,7 měsíců) a 118,0 měsíců (průměr 100,1 měsíců). V naší kohortě bylo 43 žen (63,2 %) a 25 mužů (36,8 %). Průměrný věk v době resekce byl 57,8 let (rozmezí: 25,4–86,8). Průměrné pooperační KPS a ECOG byly 85,4 a 0,5. Klinické příznaky byly přítomné u 79,4 % pacientů. Nejčastěji se vyskytla porucha zraku (n = 14 pacientů, 20,6 %), epileptických záchvat (n = 14 pacientů, 20,6 %), paréza (n = 11 pacientů, 16,2 %) a kognitivní porucha (n = 10 pacientů, 14,7 %). Tabulka 8 shrnuje základní klinické charakteristiky kohorty.

Charakteristiky meningiomů

Meningiomy byly lokalizovány následovně: SBM 45 (66,2 %) / nSBM 23 (33,8 %), supratentoriálně 53 (77,9 %) / infratentoriálně 15 (22,1 %). Nejčastěji se jednalo o konvexitární (n=14, 20,6 %), parasagitální (n=8, 11,8 %) a sfenoidální (n=8, 11,8 %) meningiomy. Edém byl přítomen u 41 meningiomů (60,3 %). Histologický rozbor odpovídal

u všech pacientů grade 1 (vyřazeny: 16x grade 2, 4x grade 3). Charakteristiky meningiomů a základní chirurgické parametry jsou shrnuty v Tabulce 9.

Tabulka 8: Klinické charakteristiky kohorty

Počet pacientů	68		
Ženy	43	63,2 %	
Muži	25	36,8 %	
Průměrný věk	57,8		
KPS			
KPS - před operací	Počet pacientů	KPS 3 měsíce po operaci	Počet pacientů
0	0	0	4
10	0	10	0
20	0	20	0
30	0	30	0
40	0	40	0
50	0	50	0
60	1	60	1
70	10	70	2
80	23	80	9
90	19	90	20
100	15	100	32
Průměr	85,4	Průměr	87,1
ECOG skóre			
ECOG před operací	Počet pacientů	ECOG 3 měsíce po operaci	Počet pacientů
0	34	0	52
1	33	1	11
2	1	2	1
3	0	3	0
4	0	4	0
5	0	5	4
Průměr	0,5	Průměr	0,5
GCS			
Průměr	14,8		
Neurologický deficit			
Klinické příznaky / neurologický deficit	Počet pacientů	%	
CNII	14	20,6	
Epileptický záchvat	14	20,6	
Motorický	11	16,2	
Kognitivní	10	14,7	
Cerebelární	7	10,3	
Exostóza	5	7,4	
Fatická porucha	4	5,9	
CNIII, IV, VI	4	5,9	
CNVIII	3	4,4	
CNI	3	4,4	
CNVII	2	2,9	
Hydrocefalus	2	2,9	
CNV	1	1,5	
Hypestésie	1	1,5	
Intrakraniální hypertenze	1	1,5	

Tabulka 9: Charakteristiky meningiomů a chirurgické aspekty

Charakteristiky meningiomů			Chirurgické aspekty		
Lokalizace	Počet pacientů	%	Důvod pro SIV	Počet pacientů	%
Konvexita	14	20,6	Žilní splav	19	27,9
Parasagitální	8	11,8	Optická dráha	17	25,0
Křídlo	8	11,8	Elokventní kortex	12	17,6
Olfaktoriální	8	11,8	Magistrální cévy	11	16,2
Tentorium	8	11,8	Hlavový nerv	5	7,4
Planum sphenoidale	4	5,9	Mozkový kmen	5	7,4
Tuberculum sellae	4	5,9	Věk	4	5,9
Cerebelopontinní úhel	4	5,9	Velikost	3	4,4
Kavernózní splav	2	2,9	Zkušenost chirurga	3	4,4
Petrózní	2	2,9	Extenze do paranazálních dutin	3	4,4
Sfenoorbitální	2	2,9	Endoskopický přístup	1	1,5
Foramen jugulare	1	1,5	Extenze do orbity	1	1,5
Frontobazální	1	1,5	Mnohočetné meningiomy	1	1,5
Petroklivální	2	2,9			
Mimo bazi lební	23	33,8	Embolizace před operací	7	10,3
Baze lební	45	66,2	Elektrofyzilogický monitoring	31	45,6
Supratentoriální	53	77,9			
Infratentoriální	15	22,1			
Edém	41	60,3			

Léčba

Všichni pacienti podstoupili SIV resekci. STR v rámci chirurgické strategie indikujeme u chirurgicky rizikových meningiomů a/nebo rizikových pacientů (věk, komorbidity, klinický stav). Záměrně jsou ponechána drobná rezidua lnoucí ke kritickým neuro-vaskulárním strukturám (elokventní kortex, mozkový kmen, CN, magistrální cévy). Určení rozsahu resekce (SIII versus SIV) u meningiomů invadujících žilní splav je obtížné. V případě ponechaného rezidua i na intradurální stěně splavu se vždy jedná o SIV resekci. Nejčastějšími k důvody k provedení SIV resekce byla invaze žilního splavu u 19 pacientů (27,9 %), adherence ke zrakové dráze u 17 pacientů (25,0 %) a adherence k elokventnímu kortexu u 12 pacientů (17,6 %). V sedmi případech (10,3 %) byla provedena předoperační embolizace. Resekce provedlo 6 operátérů. Během 31 operací (45,6 %) bylo provedeno elektrofyziologické monitorování. ASRS je na našem pracovišti indikována na základě rozhodnutí multioborového neuro-onkologického semináře, kterého se účastní neurochirurgové, radiační onkologové, radiologové, neurologové a patologové. Zvažovány jsou četné proměnné: charakteristiky pacienta (věk, komorbidity, klinický stav, preferovaná

léčebná modalita), charakteristiky nádoru (objem, vzdálenost od radiosenzitivních struktur, edém), eventuální rizika další operace.

Pokud rozdělíme pacienty do skupin dle léčebné modality:

- 1) **SIV + aSRS (15 pacientů):** Patnáct pacientů (22,1 %) podstoupilo aSRS (diametr rezidua ≤ 30 mm, maximální dávka na zrakovou dráhu ≤ 8 Gy, ozáření ≤ 4 měsíce po operaci). U třech pacientů (20 %) došlo k progresi rezidua meningiomu a museli podstoupit další léčbu (2x resekce, 1x SRS).
- 2) **Pouze SIV (53, resp. 49 pacientů):** Čtyři z 53 pacientů léčených pouze SIV resekci zemřeli časně po operaci. U 27 pacientů došlo k progresi rezidua meningiomu a museli podstoupit další léčbu (9x SRS (18,4 %), 13x resekce (26,5 %), 1x 2 resekce (2,0 %), 2x resekce+SRS (4,1 %), 2x 2 resekce+SRS (4,1 %)). Dvacet sedm pacientů, 55,1 % pacientů z této skupiny, muselo podstoupit minimálně 1 další terapeutickou intervenci. Pět pacientů (10,2 %) podstoupilo 2 nebo 3 další terapeutické intervence.

Průměrná doba do další operace (20 pacientů) byla 49,0 měsíců a průměrná doba do další SRS (14 pacientů) byla 78,3 měsíce. Výsledky léčby jsou shrnuty v Tabulce 10 a výsledky statistické analýzy v Tabulce 11.

Klinické výsledky

Morbidita byla 11,8 % (8 pacientů), 30denní mortalita byla 2,9 % a 90denní mortalita byla 5,9 %. Průměrné pooperační KPS 3 měsíce po resekci bylo 87,1 (před operací 85,4) a průměrné pooperační ECOG 3 měsíce po resekci bylo 0,5 (před operací 0,5). Statistická analýza prokázala, že klinické zhoršení definované jako pokles KPS (p), nebo vzrůst ECOG (p') a přítomnost nového neurologického deficitu (p'') byly statisticky signifikantně asociovány s přítomností edému ($p = 0,0048$; $p' = 0,0033$; $p'' = 0,0038$). Pokles v KPS (p) a nový neurologický deficit (p'') byly asociovány s elektrofyziologickým monitorováním ($p = 0,0180$; $p'' = 0,0038$).

Tabulka 10: Klinické a radiologické výsledky

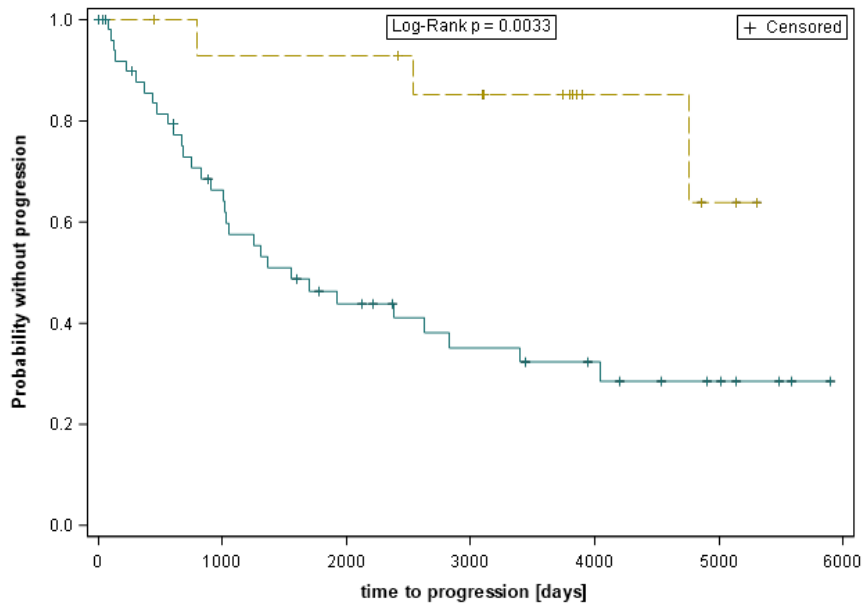
	Počet pacientů	%
Nový neurologický deficit (trvalý)	8	11,9
KPS		
KPS 3 měsíce po operaci (průměr)	87,1	
KPS při poslední kontrole (průměr)	83,2	
ECOG		
ECOG 3 měsíce po operaci (průměr)	0,5	
ECOG při poslední kontrole (průměr)	0,7	
GOS 3 měsíce po operaci (průměr)		
Mortalita		
30denní	2	2,9
90denní	4	5,9
Související s meningiomem	5	7,4
Celková	22	32,4
PFS	30	44,1
TTP		
Censor	4	5,9
Stabilita	30	44,1
Progrese	34	0,5
Medián doby do progrese (měsíce)	86,2	
OS	46	67,6
OS 5 let		85,3 %
OS 10 let		79,4 %
OS 15 let		60,6 %
Další léčba		
SRS		
Adjuvantní	15	22,1
Progrese	14	20,6
Re-resekce	20	29,4
Doba sledování (měsíce)		
Medián radiologické doby sledování (měsíce)	118,0	
Medián klinické doby sledování (měsíce)	126,6	

Tabulka 11: Statistická analýza; *věk je spojitá číselná proměnná.

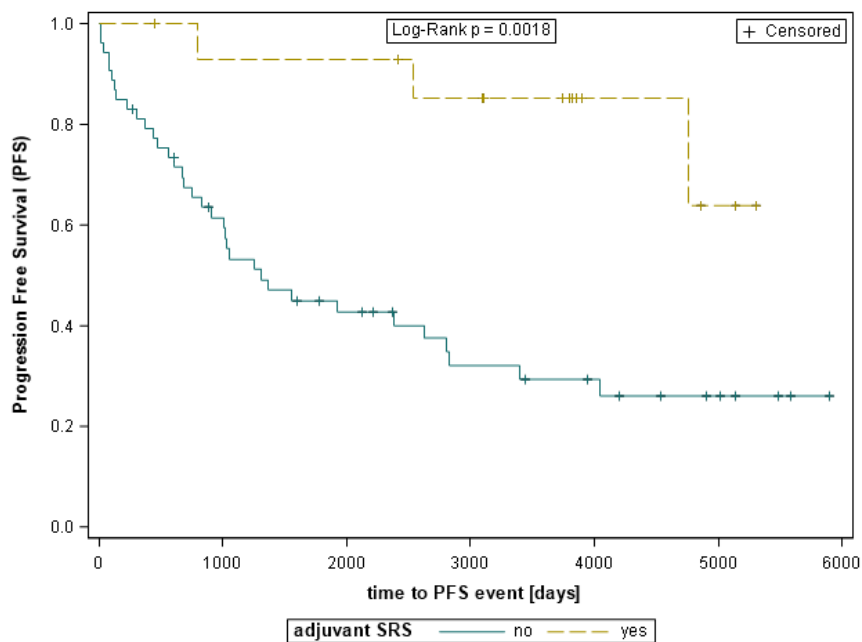
Univariantní analýza	Cox model test, p	HR	95 % CI	Log-rank test, p	Wilcox test, p
OS					
Věk	0,0022	1,058	(1,020, 1,097)	NA*	NA*
KPS (≤ 80 vs. > 80)	0,0182	3,102	(1,213, 7,934)	0,0128	0,0189
ECOG (vzestup po operaci ≥ 1)	0,0182	3,102	(1,213, 7,934)	0,0128	0,0189
SRS	0,0445	0,128	(0,017, 0,950)	0,0173	0,0131
Supra- vs infratentoriální	NA	NA	NA	0,0291	0,0477
PFS					
SRS	0,0052	0,185	(0,057, 0,604)	0,0018	0,0015
TTP					
SRS	0,0079	0,199	(0,061, 0,656)	0,0033	0,0026
Elektrofyzilogický monitoring	0,0318	0,45	(0,217, 0,933)	0,0278	0,0498
KPS pokles					
Edém	0,0048 (Chi-kvadrát)	OR 0,122	(0,024, 0,630)		
Elektrofyzilogický monitoring	0,0180 (Chi-kvadrát)	OR 6,087	(1,185, 31,265)		
ECOG vzestup					
Edém	0,0033 (Chi-kvadrát)	OR 0,071	(0,008, 0,621)		
Nový neurologický deficit					
Edém	0,0059 (Chi-kvadrát)	OR 0,16	(0,038, 0,655)		
Elektrofyzilogický monitoring	0,0038 (Chi-kvadrát)	OR 8,33	(1,663, 41,761)		
Multivariantní analýza		Cox model test, p			
OS					
Věk		0,0022			
PFS					
SRS		0,0052			
TTP					
SRS		0,0079			

Radiologická progrese

Progrese byla zaznamenána v 50,0 % případů (34 pacientů) za medián doby sledování 126,6 měsíců. Medián TTP byl 86,2 měsíců. PFS bylo dokumentováno u 44,1 % pacientů (30). Dle multivariantské statistické analýzy byla aSRS jediným prediktorem delší TTP ($p = 0,0079$; HR=0,199; 95 % CI (0,061; 0,656), Obrázek 32) a delšího PFS ($p = 0,0052$; HR = 0,185; 95 % CI (0,057; 0,604), Obrázek 33).



Obrázek 32: Kaplan-Meierova analýza doby do progrese (TTP): pouze STR (modře) versus STR s adjuvantní SRS (žlutě).



Obrázek 33: Kaplan-Meierova analýza přežití bez progrese (PFS): pouze STR (modře) versus STR s adjuvantní SRS (žlutě).

Celkové přežití

Na základě údajů z databáze zdravotního pojištění verifikovaných 4.11.2020 bylo OS 67,6 % (46 pacientů). OS 5 a 10 let po iniciální operaci bylo 85,3 a 79,4 %. Prediktory kratšího OS dle univariální analýzy byly: věk ($p = 0,0022$; HR = 1,058; 95 % CI (1,020; 1,097)), KPS > 80 vs. ≤ 80 ($p = 0,0182$; HR = 3,102; 95 % CI (1,213; 7,93)) a pooperační vzestup ECOG ≥ 1 ($p = 0,0182$; HR = 3,102; 95 % CI (1,213; 7,934)). Naopak aSRS ($p = 0,0445$; HR=0,128; 95 % CI (0,017; 0,950)) byla dle Coxova modelu jediným prediktorem delšího OS. Dle multivariální analýzy byl věk ($p = 0,0022$) jediným faktorem asociovaným s kratším OS.

4.4. Diskuse

V současnosti je zlatým standardem léčby meningiomů maximální bezpečná resekce. (Vera et al., 2014) Ačkoli je STR prováděna v 10-50 % případů, (Colli et al., 2006; Di Maio et al., 2012; Fathi and Roelcke, 2013; Hua et al., 2020; Levine et al., 1999) adekvátní data o výsledcích STR a následném chování reziduí meningiomů jsou limitovaná. Vhodný terapeutický postup pro tuto skupinu pacientů nebyl zatím specifikován.

Zřejmým přínosem naší publikace je dlouhá doba sledování (medián 126,6 měsíců) v porovnání s ostatními publikovanými sériemi, které dokumentují dobu sledování od 37,5 do 47,5 měsíců. (Jung et al., 2000; Materi et al., 2021; M. Nakamura et al., 2005) Navzdory relativně vysoké morbiditě (11,8 %) a mortalitě (30denní 2,9 %) u těchto komplexních případů, bylo OS pacientů 5 a 10 let po iniciální resekci 85,3 a 79,4 %. Za medián doby sledování 86,2 měsíců byla prokázána progresse u 50,0 % pacientů. Prediktory kratšího OS jsou konzistentní s výsledky předchozích studií (věk, KPS, pooperační klinické zhoršení). (Bateman et al., 2005; Garzon-Muvdi et al., 2017; McCarthy et al., 1998; Sacko et al., 2007; Van Alkemade et al., 2012) ASRS byla asociována s delším OS, TTP a PFS.

Pro volbu vhodného následné léčby u pacientů po SIV resekci meningiomů je nutné zodpovědět dvě otázky: (1) Jaká je pravděpodobnost a rychlost růstu rezidua meningiomu? (2) Jaký je efekt aSRS?

Rezidua meningiomů: jaká je pravděpodobnost progresse?

Pro incidentální meningiomy byly publikovány absolutní rychlosti růstu v rozmezí 0,05-1,2 cm^3 (Behbahani et al., 2019; Hashimoto et al., 2012; Nakamura et al., 2003; Oya et al., 2011) a relativní rychlost růstu 5,8 %/rok. (Zeidman et al., 2008) Mezi faktory asociované s progresí

patří pohlaví, (Oya et al., 2011) absence kalcifikací, (Hashiba et al., 2009; Nakasu et al., 2011; Oya et al., 2011) hyperintenzita v T2 zobrazení, (Oya et al., 2011)(Nakamura et al., 2003; Yano et al., 2006) a lokalizace mimo bazi lební. (Hashimoto et al., 2012) Studií popisujících chování rezidua meningiomu po STR je méně. U reziduí byly prokázané absolutní rychlosti růstu 0,09-4,94 cm³/rok (Jung et al., 2000; Materi et al., 2021; M. Nakamura et al., 2005) a relativní rychlost růstu 14,2 %/rok. (M. Nakamura et al., 2005) Doba do zdvojnásobení objemu se pohybuje v rozpětí 5,2-8 let. (Jung et al., 2000; M. Nakamura et al., 2005) V naší kohortě byla zaznamenána progresse u 50,0 % pacientů za medián radiologické doby sledování 118,0 měsíců. Medián TTP byl 86,2 měsíců (všichni pacienti: „pouze STR“ i „STR+aSRS“). Podobné výsledky publikoval například Materi et al. Progresi za medián doby sledování 35 měsíců zdokumentoval u 52 % pacientů. Medián TTP byl 14 měsíců. (Materi et al., 2021) Jung et al. publikoval studii zaměřenou na STR petrokliválních meningiomů, ve které za dobu sledování 47,5 měsíců došlo k progresi ve 42 % případů. Medián TTP byl 36 měsíců. (Jung et al., 2000) Na základě výsledků dosud provedených studií lze shrnout, že velká část reziduí nadále poroste. Materi et al. označil jako prediktory progresse objem meningiomu, lokalizaci v oblasti falxu a tentoria a Afro-americkou rasu. (Materi et al., 2021)

Je STR s aSRS vhodnou terapeutickou strategií?

Princip aSRS rezidua po STR intrakraniálního nádoru (adenomu hypofýzy, vestibulárního schwannomu, meningiomu) je v praxi často využíván. (Daniel et al., 2018; Sadik et al., 2017) Park et al. publikoval sérii 218 pacientů léčených STR s aSRS a za dobu sledování 37,4 měsíců dokumentoval pouze 5,9 % progresí. Jediným identifikovaným prediktorem progresse byl vyšší histologický grade (OR 17,8; $p < 0,001$). (Park et al., 2019) V naší sérii jsme zaznamenali vyšší počet recidiv vyžadující další terapeutickou intervenci ve skupině pacientů léčených pouze SIV resekci („pouze SIV“ 55,1 % versus „SIV+aSRS“ 20 %). Pět pacientů ze skupiny „pouze SIV“ (10,2 %) muselo navíc podstoupit 2 až 3 další terapeutické intervence. Dle statistické analýzy byla aSRS prediktivním faktorem delšího PFS ($p = 0,0052$; HR = 0,185; 95 % CI (0,057; 0,604)), delší TTP ($p = 0,0079$; HR=0,199; 95 % CI (0,061; 0,656)) a delšího OS ($p = 0,0445$; HR = 0,128; 95 % CI (0,017; 0,950)). V souladu s našimi výsledky Frostell et al. v sérii 119 pacientů prokázal asociaci aSRS s delší dobou do další terapeutické intervence ($p < 0,001$), nižší mortalitou ($p < 0,05$), delším PFS ($p = 0,07$) a delším OS (hazard ratio 3,69; $P = 0,055$). (Frostell et al., 2016) Riziko závažných

nežádoucích účinků záření je při dané terapeutické strategii minimální. (Faramand et al., 2019; Fathi and Roelcke, 2013)

Terapeutickou strategií je vhodné naplánovat již před chirurgickou resekcí. Pro plánování SRS je zásadní velikost rezidua, jehož průměr by neměl přesahovat 30-35 mm. Ve vybraných případech je možné zjistit velikost rezidua pomocí intraoperační MR. (Schulder et al., 2001) Výhodou aSRS je možnost ponechat reziduum adherentní ke kritickým neuro-vaskulárním strukturám a minimalizovat tak chirurgickou morbiditu. Obtížné je rozhodování u reziduí v blízkosti zrakové dráhy, která je velmi radiosenzitivní. Pokud není možné je odstranit bezpečně chirurgicky, volíme ozáření pomocí aSRT. ASRS je vhodné provést do několika týdnů po operaci, kdy je již zhojena operační rána ale zatím není přítomné pooperační jizvení. (Elia et al., 2007; Vera et al., 2014)

4.5. Závěr

Parciální resekce meningiomů je stále užívaným a často i jediným možným způsobem léčby u rizikových pacientů a/nebo meningiomů. Ačkoli je chirurgická morbidita i mortalita v této subpopulaci pacientů vysoká, OS 5 a 10 let po iniciační operaci bylo 85 a 79 %. ASRS byla asociována s delším PFS, TTP a OS. Vzhledem k vysokému procentu progresí a dlouhému OS pacientů by mělo být aSRS zváženo časně po provedení parciální resekce meningiomu.

5. Primární SRS meningiomů baze zadní jámy lební

5.1. Úvod

PCFM tvořící 9-10 % intrakraniálních meningiomů jsou charakterizovány těsnou blízkostí magistrálních cév, CN a mozkového kmene. (Cudlip et al., 1998; Roberti et al., 2001)(Lobato et al., 2004; Markham et al., 1955) Vzhledem k těsné blízkosti kritických neuro-vaskulárních struktur je bezpečné provedení GTR velmi obtížné. (Lobato et al., 2004; Markham et al., 1955)

Zlatým standardem terapie symptomatických a/nebo progredujících meningiomů je mikrochirurgická resekce. (Corniola et al., 2019) V roce 1957 publikoval Donald Simpson klasifikaci rozsahu resekce meningiomů a popsal souvislost rozsahu resekce s rizikem recidivy meningiomů. (Simpson, 1957) Platnost dané klasifikace byla následně ověřena v mnoha chirurgických sériích. (Gousias et al., 2016; Hasseleid et al., 2012; McGovern et al., 2010) Jednotlivé série udávají následující výsledky chirurgických resekcí PCFM: GTR v 57-94 %, (Corniola et al., 2019; Cudlip et al., 1998; Javalkar et al., 2012; Lobato et al., 2004; Roberti et al., 2001; Saleh et al., 1994; Shen et al., 2004) progres/recidiva v 11,2-21 %, (Cudlip et al., 1998; Javalkar et al., 2012; Lobato et al., 2004; Roberti et al., 2001) morbidita v 12,5-35 % a mortalita v 0-3,75 % případů. (Cudlip et al., 1998; Javalkar et al., 2012; Lobato et al., 2004; Roberti et al., 2001)

Minimálně invazivní alternativou chirurgické resekce je SRS. GKR je považována za bezpečnou a efektivní léčbu malých a středně velkých meningiomů, (Santacrose et al., 2012) a to především v kritických lokalizacích. (Chang et al., 2003; Kollová et al., 2007; Kondziolka et al., 2016; Sheehan et al., 2022) GKR je rovněž efektivní adjuvantní léčbou reziduí či recidiv meningiomů. (Kondziolka et al., 2016, 1998)

Doposud jen málo publikací hodnotí selektivně výsledky GKR u PCFM. (Sheehan et al., 2010, 2015) V naší práci jsme zdokumentovali výsledky GKR u PCFM, dále jsme provedli volumetrickou analýzu vývoje objemu meningiomů po GKR a analyzovali kontrolu růstu. Nakonec jsme zhodnotili klinické výsledky, především možnou roli BED v symptomatickém zlepšení pacientů. (Tuleasca et al., 2021, 2020)

5.2. Metodika

Design studie a selekce pacientů

V období od srpna 2010 do listopadu 2016 bylo na oddělení Stereotaktické radiochirurgie v Univerzitní nemocnici ve švýcarském Lausanne provedeno primární GKR 46 pacientů s 47 PCFM. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s terapeutickou intervencí a použitím anonymizovaných výsledků pro účely vědeckých publikací. Retrospektivně byla analyzována klinická a radiologická data. Kritéria pro zařazení do studie byla následující: klinické a radiologické charakteristiky odpovídající benignímu PCFM, radiologická doba sledování minimálně 6 měsíců a schopnost podepsat informovaný souhlas. Vyřazeni byli pacienti, kteří již podstoupili chirurgickou resekci PCFM. Z analýzy klinického zlepšení bylo vyloučeno 7 pacientů (4x doba sledování <6 měsíců, 2x předchozí konvenční RT, 1x předchozí GKR). Všichni pacienti měli adekvátní radiologickou dobu sledování a byli zařazeni do analýzy PFS.

Charakteristiky kohorty

Základní charakteristiky naší kohorty jsou v Tabulce 12.

Do studie bylo zařazeno 46 pacientů s 47 PCFM. Během studie nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. Průměrná doba sledování byla $47,81 \pm 28,46$ měsíců (medián 45,5; rozmezí: 6–108 měsíců). Průměrný věk byl $59,7 \pm 14,4$ let (rozmezí: 31–82, medián 59,9). V kohortě bylo 37 žen (80,4 %) a 9 mužů (19,6 %). Předchozí konvenční RT podstoupili 2 pacienti (4,3 %) a GKR 1 pacient (2,2 %). RT (50 Gy, frakce 30x 1,8 Gy) proběhla v obou případech ≥ 10 let před GKR. Klinické symptomy byly dokumentovány u 8 pacientů (8/39; 20,5 %): závratě u 5 pacientů (12,8 %), cefalea u 2 pacientů (5,1 %) a ipsilaterální parestezie v inervační oblasti n. trigeminus u 1 pacienta (2,6 %). Neurologický deficit byl zaznamenán u 22 pacientů (22/39; 56,4 %): hypestezie v inervační oblasti n. trigeminus u 5 pacientů (12,8 %), neuralgie trigeminu u 8 pacientů (20,5 %), paréza n. abducens u 6 pacientů (15,4 %), vestibulární příznaky u 2 pacientů (5,1 %), paréza n. facialis, faciální hemispasmus, hypacusie a paréza hlasivky vždy u 1 pacienta (2,6 %). Lokalizace PCFM byly následující: 11x petrózní (23,4 %), 11x petroklivální (23,4 %), 11x cerebelopontinní úhel (23,4 %), 5x foramen magnum (10,6 %), 3x tentorium (6,4 %), 2x petrokavernózní (4,3 %), 2x klivus (4,3 %), 1x petrotentoriální (2,1 %) a 1x foramen jugulare (2,1 %).

Tabulka 12: Charakteristiky kohorty; n – počet, ž – ženy, m – muži.

	N	%
Průměrný věk (rozpětí, roky)	59,7 ±14,4 (31-82)	
Pohlaví	37 ž : 9 m	80,4 % ž : 19,6 % m
Předchozí ozáření		
Frakcionovaná radioterapie	2	4,3 %
SRS	1	2,2 %
Symptomy	8	20,5 %
Vertigo	5	12,8 %
Cefalea	2	5,1 %
Parestezie v obličeji	1	2,6 %
Klinické příznaky / neurologický deficit	22	56,4 %
Hypestezie CNV	5	12,8 %
Neuralgie trigeminu	8	20,5 %
Paréza CNVI	6	13,0 %
Paréza CNVII	1	2,6 %
Hemifaciální spasmus	1	2,6 %
Vestibulární deficit	2	5,1 %
Hypacusie	1	2,6 %
Tinnitus	1	2,6 %
Paréza hlasivky	1	2,6 %
Lokalizace		
Petrózní	11	23,4 %
Petroklivální	11	23,4 %
Cerebelopontinní úhel	11	23,4 %
Foramen magnum	5	10,6 %
Tentorium	3	6,4 %
Petrokavernózní	2	4,3 %
Petrotentoriální	1	2,1 %
Klivální	2	4,1 %
Foramen jugulare	1	2,1 %

Primární a sekundární cíl

Primárním cílem byla kontrola růstu meningiomu. Sekundárním cílem bylo zlepšení symptomů. Celkový výsledek léčby byl definován jako příznivý (radiologická kontrola nádoru spolu s neurologickou stabilitou nebo zlepšením) nebo nepříznivý (radiologická progresa nádoru nebo nový/zhoršující se neurologický deficit).

Radiologické aspekty

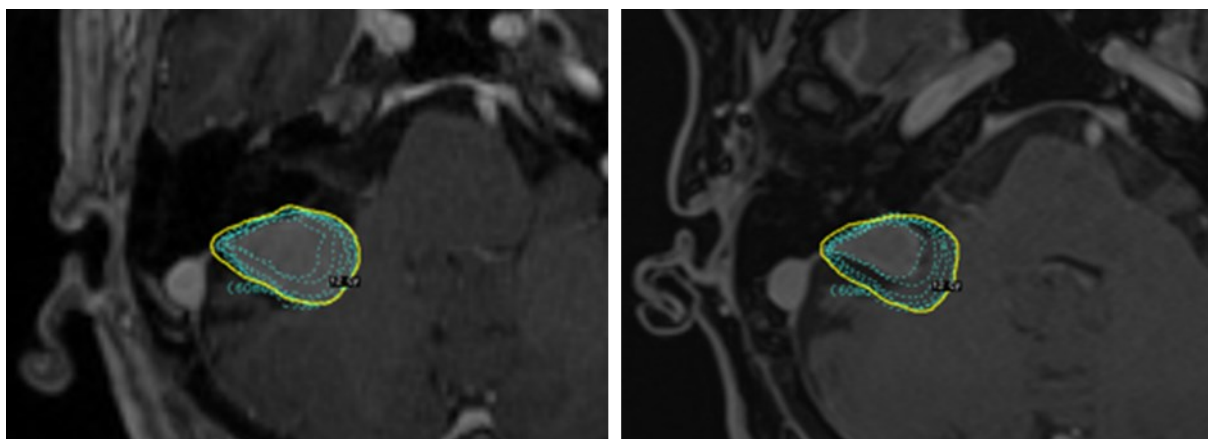
Riziko nesprávné diagnózy na základě radiologických charakteristik u meningiomů stanovil Flickinger et al. na 1,4 %. (Flickinger et al., 2003) Všechny zařazené expanzivní procesy

splňovaly radiologická kritéria benigních meningiomů. Žádný z pacientů nepodstoupil předchozí chirurgickou intervenci ani histologický rozbor.

Technika GKR

V lokální anestezii je nasazen stereotaktický rám Leksell model G (Elekta Instruments AB, Sweden). Následně je provedeno stereotaktické zobrazení pomocí CT a MR. TV je definován zkušenými neurochirurgy na základě multimodálních zobrazovacích metod MR (T1 MPR nativní a postkontrastní, řezy 1 mm, T2 SPACE – řezy 0,6 mm, T2 TSE coronal – řezy 1 mm) a CT (řezy 0,5 mm). Pacienti byli ozáření pomocí Leksellova gama nože typu Perfexion TM nebo ICON TM (Elekta Instruments, AB, Sweden). Dozimetrické plány byly připraveny v programu LGP (verze 10.0 nebo 11.0, Elekta Instruments AB, Sweden). Následně byly importovány všechny kontrolní zobrazovací vyšetření do LGP. Pomocí “volume” modulu LGP byla provedena volumetrická analýza všech kontrolních vyšetření (Obrázek 34).

Charakteristiky GKR shrnuje Tabulka 13. Průměrný TV byl 2,21 cm³ (rozmezí: 0,6-8,90 cm³). Průměrná předepsaná dávka záření na okraj meningiomu byla 12,4 Gy (medián 12 Gy, rozmezí: 12-14 Gy). Ve všech případech byla dávka předepsána na 50 % izodózu, přičemž 38 pacientů (82,6 %) obdrželo marginální dávku 12 Gy. Průměrný čas ozáření byl 66,2 min (medián 71,7, rozmezí: 32,2-130,8 min).



Obrázek 34: Terapeutický plán GKR a následná volumetrická analýza, vlevo: GKR preskripční dávka 12 Gy na 50 % izodózu, vpravo: kontrolní MR 7 let po GKR s patrným zmenšením meningiomu; terapeutický plán (žlutě), obrysy meningiomu v době jednotlivých kontrolních MR (modře).

Tabulka 13: Charakteristiky GKR

Charakteristika	Hodnota
Průměrná preskripční dávka v Gy \pm SD (rozpětí)	12,4 \pm 0,8 (12-14)
Průměrná preskripční izodóza % \pm SD (rozpětí)	50,0 \pm 0 (50-50)
Průměrný TV v cm ³ \pm SD (rozpětí)	2,2 \pm 2,0 (0,3-8,9)
Průměrný PIV v cm ³ \pm SD (rozpětí)	2,9 \pm 2,5 (0,4-11,9)
Medián BED \pm SD (rozpětí)	65,1 \pm 10,0 (49,1-88,3)

Výpočet BED

BED byla výpočítána podle základního modelu, který bere v úvahu preskripční dávku a čas ozáření. Pro nefracionovaný GKR byla pro výpočet použita doba ozařování (beam-on time). (Hall and Brenner, 1993; Jones et al., 2001; Jones and Hopewell, 2018; Tuleasca et al., 2021, 2020) Jednotkou BED jsou taktéž jako pro preskripční dávku Gy. BED (Tuleasca et al., 2020) byla analyzována ve vztahu k primárnímu a sekundárnímu cíli léčby. Průměrná BED byla 63,6 Gy (medián 65, rozmezí: 49,14-88,29 Gy).

Klinická a radiologická doba sledování

Klinické a radiologické kontroly byly provedeny v intervalu 6, 12, 24, 36, 60, 84 a 120 měsíců po GKR. Specializovaná komplementární vyšetření byla prováděna v závislosti na klinických příznacích (oční vyšetření při diplopii, otorinolaryngologické vyšetření u pacientů s hypacusíí, vestibulárními příznaky či parézou hlasivek). Zaznamenán byl vždy datum zlepšení či zhoršení symptomů a/nebo příznaků. U každé radiologické kontroly byla provedena volumetrie pomocí koregistrace a manuálního konturování v LGP. Změny objemu byly na základě předchozích studií (Flannery et al., 2010; Kim et al., 2019; Snell et al., 2006; Starke et al., 2011) definovány následovně: regrese <85 % TV, stabilita 85-115 % TV a progresse >115 % TV.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí Stata 14 (StataCorp, College 109 Station, Texas). Deskriptivní statistika byla zaznamenána jako relativní a absolutní četnost pro kategorická data a průměr či medián a rozsah pro spojité proměnné. Radiologická kontrola růstu meningiomu a symptomatické zlepšení pacientů jsou binární výstupy. Pro zhodnocení souvislosti prediktivních faktorů s výsledkem léčby byla provedena univariantská logistická regresní analýza. Síla a významnost asociace byla měřena pomocí OR a vypočtené p-hodnoty. Frakční polynomiální analýza byla použita ke kontrole funkčního vztahu mezi spojitými prediktory a výsledky léčby. Dále byla provedena Kaplan-Meierova analýza PFS. Čas do události byl definován jako selhání léčby, tento čas byl cenzorován v případě stability

meningiomu datem poslední kontroly. Vzhledem k nedostatečnému počtu pacientů s progresí nádoru, nebyla pro daný výsledek provedena žádná univariální analýza. Zobrazili jsme však longitudinální objemovou analýzu v průběhu sledování po GKR. Kvůli omezené velikosti kohorty (n=10) a počtu proměnných bylo obtížné provést multivariální analýzu pro klinické zlepšení. Pro posouzení diskriminačního výkonu konečného modelu byl vypočtena „Area Under the Receiver Operating Characteristics (ROC) Curves (AUC)“ a její 95 % interval spolehlivosti.

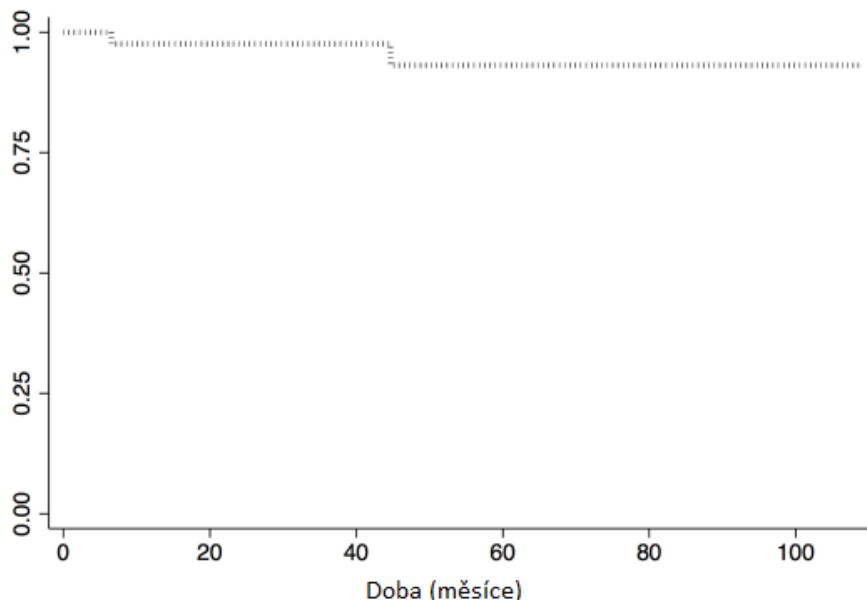
5.3. Výsledky

Tabulka 14: Statistická analýza (univariální); * frakční polynomiální analýza; ** v 1 skupině výskyt nulový.

Radiologické výsledky léčby		
Proměnné před GKR	OR (95 % CI)	P
TV	1,448 (1,001-2,093)	0,040
Věk \geq 65	7,262 (0,563-93,684)	0,129
Symptomy	3,383 (0,303-37,772)	0,322
Věk	1,031 (0,947-1,121)	0,482
Klinické příznaky	2,240 (0,201-25,025)	0,512
Volumetrická progresse	0,500 (0,044-5,670)	0,576
Pohlaví	1,586 (0,142-17,734)	0,708
Předchozí RT	0,045 (0,000-NA)	0,821
BED	0,980 (0,822-1,169)	0,821
Klinické výsledky léčby		
Proměnné před GKR	*OR (95 % CI)	P
BED	0,903 (0,79-1,027*) CI -0,10; 0,01	0,140
Volumetrická progresse	0,266 (0,049-1,444)	0,125
Věk	0,976 (0,927-1,027)	0,342
Pohlaví	1,929 (0,383-9,707)	0,426
Věk \geq 65	0,582 (0,127-2,655)	0,484
TV	0,872 (0,576-1,322)	0,520
Symptomy	0,622 (0,064-6,050)	0,683
Předchozí RT	1,111 (0,103-12,037)	0,931
Klinické příznaky	NA **	0,998
Celkové výsledky léčby		
Proměnné před GKR	OR (95 % CI)	P
TV	1.612 (1.076-2.414)	0,020
Klinické příznaky	3.882 (0.370-40.709)	0,258
BED	0.926 (0.779-1.101)	0,383
Volumetrická progresse	0.431 (0.041-4.523)	0,483
Symptomy	2.267 (0.196-26.271)	0,513
Věk \geq 65	1.600 (0.203-12.596)	0,655
Věk	0.989 (0.920-1.063)	0,766
Pohlaví	1.292 (0.118-14.138)	0,834
Předchozí RT	NA **	0,999

Přežití bez lokální radiologické progresse (n=46 pacientů, n= 47 meningiomů)

Kaplan-Meierova analýza prokázala PFS 1, 3 a 5 let od GKR v 98, 98 a 94 % případů (Obrázek 35).



Obrázek 35: Kaplan-Meierova analýza PFS po GKR

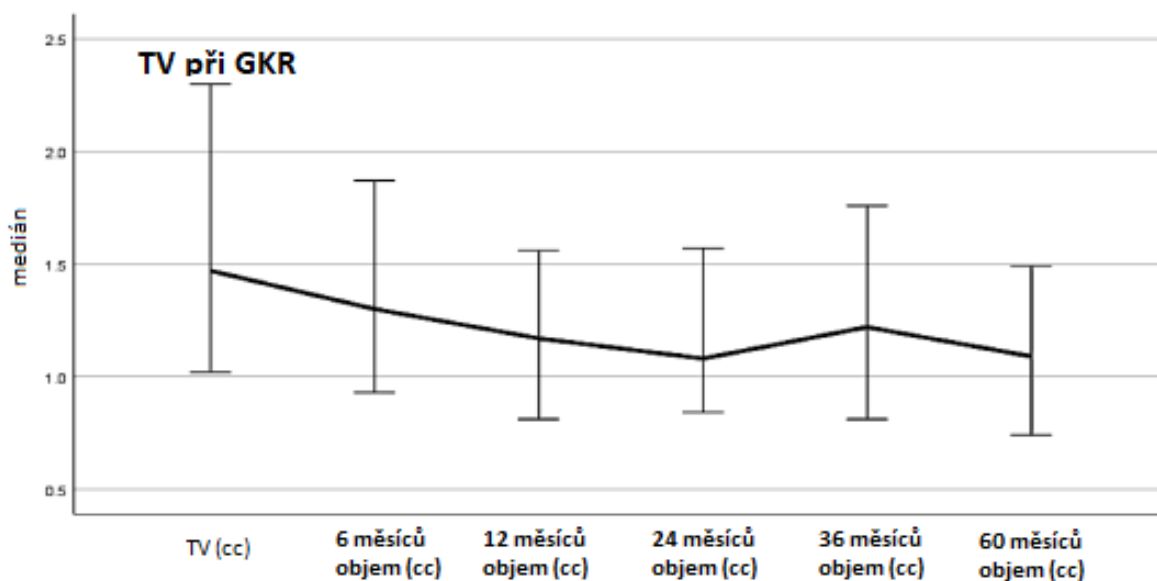
Při poslední radiologické kontrole byla prokázána progresse objemu u 3 (6,4 %, bez nutnosti terapeutické intervence), regrese u 32 (68,1 %) a stabilita u 12 pacientů (27,3 %). Celková kontrola růstu meningiomu byla dokumentována u 44 z 47 pacientů (93,6 %).

Dle univariátní statistické analýzy byl jediným statisticky signifikantním prediktorem progresse vyšší TV (hazard ratio 1,448; 95 % CI 1,001–2,093; $p = 0,04$; Tabulka 14).

U progredujících meningiomů byly hodnoty BED 60,5; 62,8 a 55,3 Gy. V této malé sérii nebyl prokázán vliv BED na kontrolu růstu nádoru (area under the ROC curve 0,57).

Vývoj objemu meningiomu po GKR (n=46 pacientů, n= 47 meningiomů)

Průměrný TV byl $2,21 \text{ cm}^3$ (rozmezí: $0,26\text{--}8,90 \text{ cm}^3$). Po GKR došlo ke zmenšení objemu v průměru o $0,35 \text{ cm}^3$ na průměrný objem $1,86 \pm 2,2 \text{ cm}^3$ (rozmezí: $0,14\text{--}11,89 \text{ cm}^3$). Objem meningiomu při poslední radiologické kontrole byl v průměru $77,56 \pm 26,41 \%$ původního TV (medián 78, rozmezí: $18,54\text{--}150,79 \%$ TV; Obrázek 36).

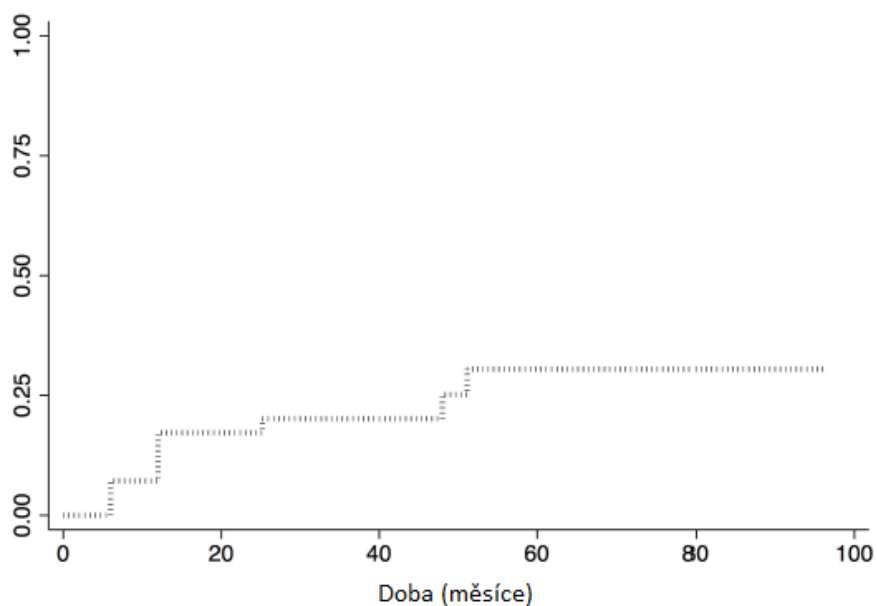


Obrázek 36: Pokles objemu meningiomů po GKR v čase

Nebyla prokázána statisticky signifikantní asociace změny objemu meningiomu (porovnáváno s TV) s hodnotou BED. V intervalu 6, 12, 24, 36, 60 měsíců po GKR a při poslední kontrole byly hodnoty p 0,17; 0,18; 0,2; 0,19; 0,4 a 0,17.

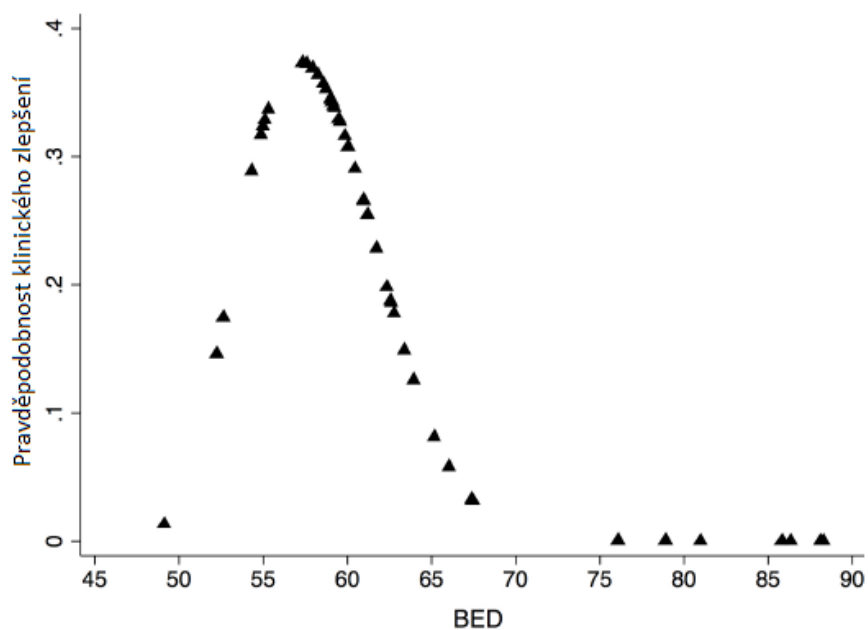
Klinické výsledky léčby (n= 39 pacientů, 7/46 vyřazeno)

Pacienti byly klinicky sledováni průměrně $43,76 \pm 28,44$ měsíců (rozmezí: 6–108 měsíců). Průměrná doba do klinického zlepšení byla 12,7 měsíců (rozmezí: 6-48 měsíců). Při poslední kontrole bylo stabilních 28 (71,8 %), zlepšených 10 (25,6 %) a zhoršená 1 pacientka (2,6 %). Klinicky zlepšení byli 3 pacienti s neuralgií trigeminu (37,5 %; 3/8), 6 pacientů s parézou n. abducens (100 %; 6/6) a 1 pacient s hypestezií v inervační oblasti n. trigeminus (20 %; 1/5). Naopak u 1 pacientky došlo ke zhoršení preexistující parézy hlasivky kvůli progresi meningiomu až na 141,3 % TV. Pravděpodobnost klinického zlepšení byla 17,2 % 12 měsíců, 20,1 % 25 měsíců, 25,1 % 48 měsíců a 30,4 % 51 měsíců po GKR. Během dalšího sledování byly výsledky stabilní (Obrázek 37).



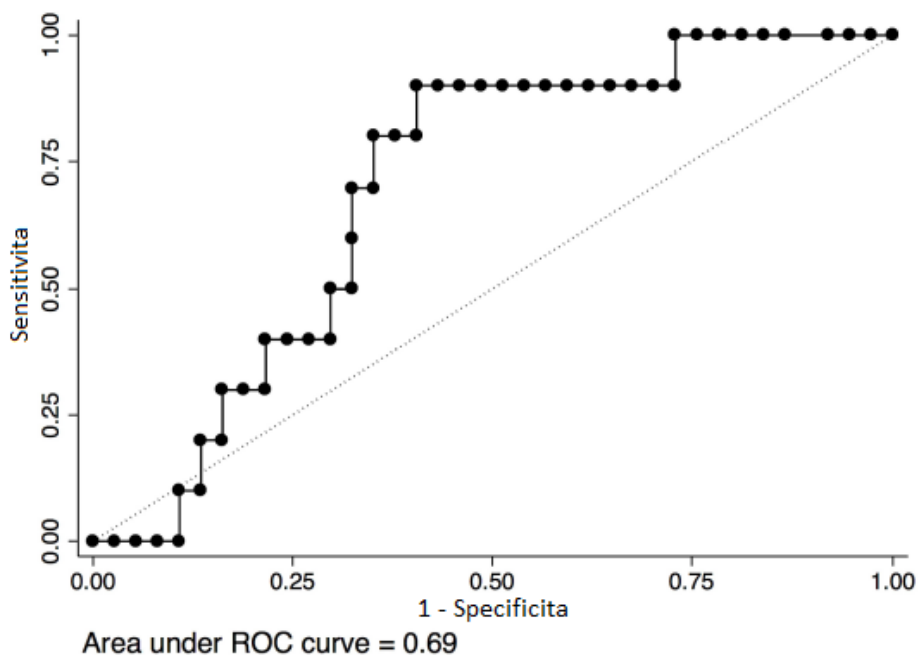
Obrázek 37: Aktuariální pravděpodobnost klinického zlepšení po GKR

Obrázky 38, 39 a 40 ukazují asociaci BED s klinickým zlepšením (standardní chyba 0,59, confidence coefficient 0,79-1,027, CI -0.10; 0.01; $p=0.14$; Obrázek 38; Tabulka 14). Nejvyšší pravděpodobnost klinického zlepšení odpovídala rozmezí BED od 56 do 61 Gy (Obrázek 38), ačkoli tento údaj nebyl statisticky signifikantní.



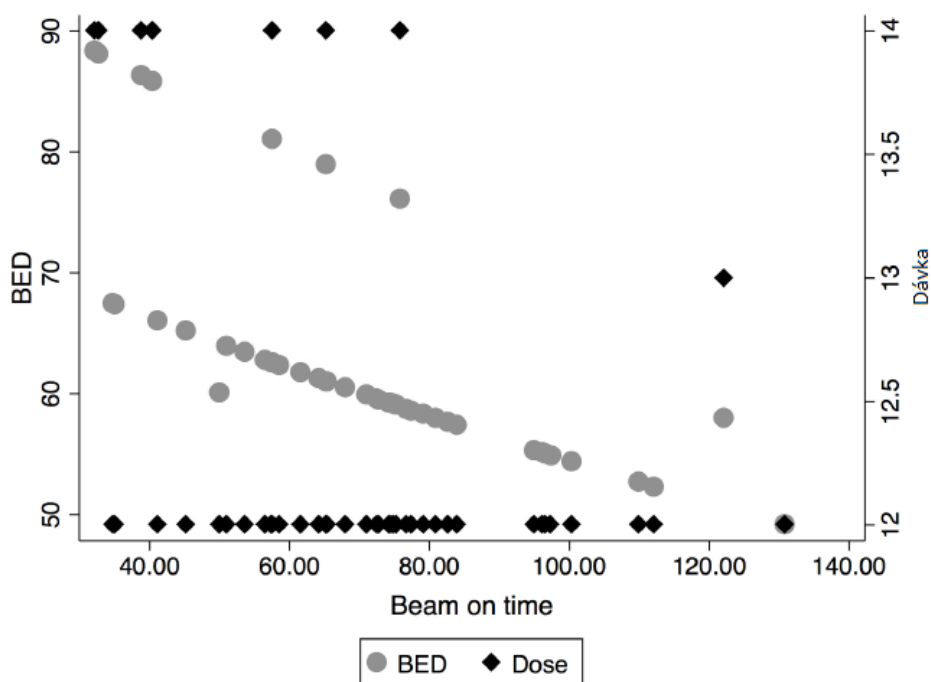
Obrázek 38: Frakční polynom asociace BED s klinickým zlepšením

“Area under the ROC curve” pro BED a klinické zlepšení byla 0,69 (Obrázek 39) zatímco pro preskripční dávku a klinické zlepšení 0,56.



Obrázek 39: AUC pod ROC křivkou pro BED a klinické zlepšení – 0,69

Přesný vztah preskripční dávky, beam on time a BED je znázorněn na Obrázku 40.



Obrázek 40: Grafické znázornění distribuce BED (Gy), dávky záření (Gy) a doby léčby (beam on time) v prezentovaných časových bodech.

Nebyla prokázána statisticky signifikantní asociace klinického zlepšení se změnou objemu meningiomu v intervalu 6 ($p=0,052$), 12 ($p=0,43$), 24 ($p=0,292$), 36 ($p=0,27$) a 60 měsíců (0,93) po GKR a v době poslední radiologické kontroly ($p=0,66$).

Celkové výsledky léčby (zařazeno 42 pacientů, 4 vyřazení)

Čtyři pacienti byli vyloučeni (8,7 %) kvůli krátké době klinického sledování (<6 měsíců).

Příznivého výsledku bylo dosaženo u 39 pacientů (92,9 %). Nepříznivý výsledek jsme zaznamenali u 3 pacientů (7,1 %). První pacient měl asymptomatickou progresi, druhý symptomatickou progresi a třetí asymptomatickou pravděpodobně pseudoprogresi 6 měsíců po GKR. U třetího pacienta byla následně dokumentována klinická stabilita a regrese meningiomu.

Jediným prediktivním faktorem nepříznivého výsledku léčby byl vyšší TV (HR 1,612; 95 % CI 1,76-2,414; $p = 0,021$).

Nežádoucí účinky záření

V naší studii nebyly zaznamenány závažné nežádoucí účinky záření. U dvou pacientů prokázala kontrolní MR 6 měsíců po GKR asymptomatický přechodný peritumorální edém.

5.4. Diskuse

Výsledky primární GKR u PCFM byly v naší kohortě příznivé. Během průměrné doby sledování $47,8 \pm 28,46$ měsíců bylo dosaženo kontroly růstu v 93,6 % případů. PFS byl v intervalu 1, 3 a 5 let po GKR 98, 98 a 94 %. Vyšší TV byl jediným signifikantním prediktorem progresse meningiomu. Ke klinickému zlepšení došlo u 10 pacientů (23,8 %) a zhoršena byla 1 pacientka (2,4 %). Nejvyšší pravděpodobnost klinického zlepšení korespondovala s BED v rozmezí 56 až 61 Gy, ačkoli tento výsledek nebyl statisticky signifikantní. Korelace BED se symptomatickým zlepšením byla však vyšší než korelace preskripční dávky s klinickým zlepšením.

V recentních sériích SRS pro PCFM je udávána kontrola růstu 87-100 % (doba sledování 29-84 měsíců) a klinická stabilita 85-100 %. (Brian et al., 1998; Flannery et al., 2010; Nicolato et al., 2001; Sheehan et al., 2015; Starke et al., 2011; Zenonos et al., 2012) Pollock et al. porovnal výsledky chirurgické resekce s GKR. (Pollock et al., 2003) Riziko recidivy/progrese bylo signifikantně vyšší u chirurgických resekcí (12 versus 2 %; $p = 0,04$). GKR bylo asociováno s delší PFS v porovnání s SII ($p=0,05$) i SIII a SIV resekcí ($p= 0,001$). Na základě těchto výsledků Pollock et al. zdůraznil, že GKR je srovnatelnou či lepší léčebnou modalitou pro malé a střední meningiomy v závislosti na očekávaném rozsahu resekce. (Pollock et al., 2003)

Jen několik autorů analyzovalo prediktivní faktory progresu. Například dle Nicolata et al. bylo jediným prediktivním faktorem agresivní chování meningiomu (grade 2, 3 versus 1). (Nicolato et al., 2001) Flannery et al. prokázal asociaci $TV \geq 8 \text{ cm}^3$ ($p = 0,001$) a mužského pohlaví ($p = 0,02$) s vyšší pravděpodobností progresu u petrokliválních meningiomů. (Flannery et al., 2010) Sheenan et al. v multicentrické studii uvedl jako prediktory progresu věk >65 let, předchozí ozáření a vyšší TV. (Sheehan et al., 2015) V naší studii byl jediným signifikantním prediktorem progresu vyšší TV. Statisticky významná asociace změn objemu meningiomu s hodnotami BED však nebyla prokázána. Důvodem může být malá velikost naší kohorty nebo závislost změny objemu na histologických charakteristikách. Pro přesné zhodnocení vztahu BED a změny objemu je nutná analýza v rámci větších kohort a jednotlivých lokalizací.

V naší studii jsme se zaměřili na hodnocení BED ve vztahu ke klinickému zlepšení a kontrole růstu. Vztah BED k nepříznivým výsledkům nebyl analyzován vzhledem k malému počtu progresí a klinicky zhoršených pacientů. Účinnost radiační léčby nádorů je založena na vzniku dvou-řetězcových zlomů DNA v cílové tkáni s následnou indukci buněčné smrti. Dlouho se předpokládalo, že dávkový příkon nebo samotná dávka záření jsou relevantní pro výsledky GKR. Jako relevantnější se však ukázala doba záření. (Hopewell et al., 2013) Se stoupající dobou záření roste pravděpodobnost opravy DNA, čímž se pravděpodobně snižuje biologická účinnost preskripční dávky. Výpočet BED pro multiisocentrické plány je velmi komplikovaný. Nutností je znalost distribuce dávky záření pro jednotlivá isocentra, v každém voxelu a každé oblasti zájmu (region of interest) pro každý terapeutický plán. Dané informace nejsou bohužel v současné verzi LGP dostupné, a tak byla BED výpočítána podle základního modelu, který bere v úvahu preskripční dávku a dobu záření. Hodnoty BED v rozmezí 56 až 61 Gy byly asociovány s lepšími klinickými výsledky. Možným vysvětlitelným asociace BED s klinickým zlepšením je, že BED ovlivňuje rozdílnými mechanismy (aktivací různých radiobiologických kaskád) kontrolu růstu a symptomatické zlepšení. V naší kohortě odpovídalo úzkému rozmezí preskripčních dávek (12-14 Gy) širší rozmezí BED (49,1-88,3 Gy). Recentně byla publikována studie o roli BED v symptomatickém zlepšení po GKR u pacientů s neuralgií trigeminu. (Tuleasca et al., 2020) Ačkoli se jedná o odlišnou patologii i terapeutickou strategii (dávka předepsána na bod nikoli TV), ozáření trvala 25-135 minut, preskripční dávky byly 75-97,9 Gy a odpovídaly širokému rozmezí BED 1550-2600 Gy. Daná studie prokázala, že interval do klinického zlepšení byl delší u pacientů s nižšími BED. V naší studii, by tak hodnoty BED asociované s klinickým zlepšením (56 až 61 Gy, Obrázky

37, 38, 39) mohly odpovídat obdobnému terapeutickému oknu. Jednalo by se o analogii k terapeutickému oknu v rámci fyzikálních preskripčních dávek asociovaných s kontrolou růstu meningiomu. Vhodné terapeutické rozmezí preskripčních dávek pro grade 1 meningiomy je 12 až 15 Gy dle vzdálenosti rizikových struktur (mozkový kmen, optická dráha). Na podkladě analýzy větších kohort pacientů, by tak v budoucnosti mohla být stanovena terapeutická okna BED asociovaná s klinickým zlepšením či radiologickou stabilitou.

Limitacemi naší studie je bias daná selekcí pacientů, relativně malá kohorta a souhrnná analýza klinických výsledků u meningiomů baze zadní jámy lební různých lokalizací. Další aproximací je výpočet BED podle základního vzorce, nikoli pomocí voxel-to-voxel principu. Přesný výpočet však v současnosti v LGP není možný.

5.5. Závěr

Primární GKR je bezpečnou a účinnou terapeutickou modalitou pro PCFM. Vyšší objem meningiomu byl statisticky signifikantním prediktorem volumetrické progrese a celkového výsledku léčby. Nejvyšší pravděpodobnost klinického zlepšení odpovídala hodnotám BED v rozmezí od 56 do 61 Gy, daný výsledek však nebyl statisticky signifikantní. Význam BED pro primární GKR meningiomů či ostatních benigních nádorů by měl být předmětem dalších studií.

V. Souhrnná diskuse

Problematika SBM je velmi rozsáhlá. V rámci našeho výzkumu jsme se zaměřili na 5 jejích aspektů, které jsou předmětem diskuse: (1) technické aspekty resekce SBM (anatomická studie AC a arachnoidálních membrán), (2) výsledky resekce SBM v ČR (multicentrická studie), (3) funkční výsledky resekcí SBM (vyšetření čichu u pacientů s OGM), (4) STR meningiomů (dlouhodobé výsledky SIV resekcí meningiomů) a (5) primární SRS SBM (význam BED v primární SRS PCFM).

1. Význam arachnoidey v operativě SBM

Obtížnost anatomických studií arachnoidey je dána její transparentí, fragilitou a komplexní topografickou anatomií s relativně vysokou interindividuální variabilitou. Anatomické studie je možné provést in vivo během neurochirurgických operací, pomocí zobrazovacích a kadaverických studií. Vztah lokalizace origa SBM a vnitřních arachnoidálních membrán jsme zkoumali na kadaverech. Technika změkčení baze lební pomocí peroxidu vodíku akcelerovala přípravu preparátů a zároveň minimalizovala adherenci mezi kostí a durou mater. Použití peroxidu vodíku v porovnání s klasickými dekalciфикаčními preparáty (EDTA, k. mravenčí, k. octová) významně snížilo riziko poškození měkkých tkání. (Abrantes et al., 2017; Bernard et al., 2018; Prasad and Donoghue, 2013) Daná metoda umožnila vytvoření velmi kvalitních preparátů baze lební včetně AC.

Správná identifikace a zachování intaktní arachnoidální disekční vrstvy minimalizuje morbiditu i mortalitu chirurgických resekcí SBM. (Carvalho et al., 2000; Lee, 2009) Přítomnost, disrupce či úplná absence arachnoidální disekční vrstvy je významným prediktorem histologického stupně, rozsahu resekce i rizika recidivy meningiomů. (Hashiba et al., 2006; Kawahara et al., 2012; Lin et al., 2014; Spille et al., 2021) Na základě naší anatomické studie jsme popsali základní fáze růstu SBM vzhledem k AC: 1. dislokace zevní arachnoidální membrány, 2. propagace a komprese neuro-vaskulárních struktur AC odpovídající origu SBM, 3. dislokace vnitřních arachnoidálních membrán tvořících hranice dané AC, komprese neuro-vaskulárních struktur sousedních AC a 4. ztenčení až disrupce arachnoidální disekční vrstvy a invazivní růst SBM. Neuro-vaskulární struktury lokalizované v AC, kde leží origo SBM jsou chráněny pouze zevní arachnoidální membránou. Neuro-vaskulární struktury lokalizované v sousedních cisternách jsou chráněny vrstvou zevní arachnoidální membrány a vnitřní arachnoidální membrány tvořící hranici mezi cisternami.

Postupným růstem SBM je zároveň arachnoidální disekční vrstva ztenčována, dochází k její disrupci a invazivnímu růstu meningiomu. Naše studie umožnila upřesnit fáze vývoje meningiomů klivu, které popsal v roce 1994 Sekhar et al. (Sekhar et al., 1994) Přičemž klinicky zásadní je oddělení meningiomů klivu od mozkového kmene pouze 1 vrstvou zevní arachnoidální membrány (nikoli 2) a 1 vrstvou pII mater. Současně jsme specifikovali anatomická pozorování meningiomů PCA, jež dokumentoval Al-Mefty et al. (Al-Mefty, 1990) Meningiomy skupiny I s origem na dolním aspektu PCA vyrůstají mimo subarachnoidální prostor. Meningiom a ACI tak neodděluje ani zevní arachnoidální membrána. Naopak meningiomy skupiny II vyrůstají již v oblasti subarachnoidálního prostoru a jsou odděleny jak zevní arachnoidální membránou spočívající na ACP, tak vnitřními arachnoidálními membránami tvořícími hranice karotické cisterny. Chiasmatická cisterna ústí do subarachnoidálního prostoru obklopujícího zrakové nervy v optických kanálcích, (Inoue et al., 2009) a tak jsou meningiomy skupiny III s origem ve foramen opticum a extenzí do canalis opticus nejpravděpodobněji odděleny vrstvou zevní arachnoidální membrány. Znalost fází růstu SBM, dislokace zevní arachnoidální membrány a vnitřních arachnoidálních membrán pomůže operátorovi v konkrétním případě odhadnout přítomnost arachnoidální vrstvy vůči jednotlivým anatomickým strukturám a v případě její absence zvážit ponechání adherujícího rezidua.

Porovnání chirurgických sérií SBM je vzhledem k absenci jednotné všeobecně uznávané klasifikace obtížné. Na základě anatomické studie jsme navrhli jednoduché rozdělení centrálních SBM založené na lokalizaci origa vzhledem k AC. Rozdělení umožňuje predikci přítomnosti arachnoidální disekční vrstvy vůči jednotlivým neuro-vaskulárním strukturám i odhad rizika jejich poškození. Terapeutickým korelátem je snazší naplánování rozsahu resekce včetně predikce kritických lokalizací s nutností ponechání adherujícího rezidua.

2. Česká multicentrická studie SBM

Recentní publikace o SBM jsou nejčastěji zaměřené na jednotlivé anatomické lokalizace a pro ně specifickou problematiku. Naopak studie SBM jako celku a porovnání jednotlivých lokalizací navzájem jsou spíše výjimkou. (Meling et al., 2019; Scheitzach et al., 2014)

V naší multicentrické studii SBM jsme zdokumentovali výsledky chirurgických resekcí SBM a identifikovali prediktivní faktory vyššího histologického stupně, rozsahu resekce, funkčních výsledků a rizika recidivy/progrese. Nakonec jsme porovnali SBM dle anatomických

lokalizací a dle lokalizace origa meningiomu v AC. V kohortě 552 pacientů (průměrný věk 56,8 let, ženy : muži = 3,3:1), kteří podstoupili resekci SBM v období 1.1.2014 do 31.2.2021, jsme dokumentovali TR v 73,9 % případů, morbiditu 13,2 % a mortalitu 1,3 %. OS bylo 98,1 % a PFS 1, 2 a 3 roky od chirurgické resekce bylo 96,0 %, 91,9 % a 89,2 %. Dosažené výsledky jsou konzistentní s výsledky recentně publikovaných sérií SBM. Například Scheitzach et al. dokumentoval GTR v 62,8 %, morbiditu 32,1 %, permanentní neurodeficit 3,5 % a mortalitu 2,7 %. (Scheitzach et al., 2014) Meling et al. dokumentoval GTR v 62 %, zhoršení neurologického deficitu ve 21 % případů a 30denní mortalitu 1,6 %. (Meling et al., 2019)

Pro volbu vhodného terapeutického postupu je zásadní znalost předoperačních prediktivních faktorů. V naší multicentrické studii jsme prokázali asociaci: 1) vyššího histologického stupně s parézou CN, nižším GCS, větším průměrem a absencí arachnoidální vrstvy; 2) nižšího rozsahu resekce s lokalizací, vztahem k magistrálním arteriím, přítomností invaze kosti a nodularity okrajů; 3) funkčních výsledků s věkem, lokalizací, průměrem, objemem, přítomností edému, hyperostózy a dural tail a 4) recidivy/progrese rezidua s mužským pohlavím, neurologickým deficitem, KPS, vyšším průměrem, lokalizací a přítomností invazního růstu či cyst. Výhodou naší studie oproti předchozím studiím a existujícím skórovacím systémům je podrobná analýza snadno dostupných radiologických prediktivních faktorů a lepší předoperační stratifikace pacientů na základě navržených prediktivních modelů.

Přítomnost, disrupce či úplná absence arachnoidální disekční vrstvy je významný prediktorem histologického stupně, rozsahu resekce i rizika recidivy meningiomů. (Hashiba et al., 2006; Kawahara et al., 2012; Lin et al., 2014; Spille et al., 2021) V naší kohortě byla absence arachnoidální disekční vrstvy v souladu s výsledky předchozích studií prediktorem vyššího histologického stupně. (Hashiba et al., 2006; Kawahara et al., 2012; Lin et al., 2014) Naopak Spille et al. prokázal asociaci disrupce arachnoidální vrstvy s vyšším rizikem recidivy, nikoli však s vyšším histologickým stupněm. (Spille et al., 2021)

Radiologickým prediktorem asociovaným s vyšší pravděpodobností STR byla přítomnost invaze kosti a nodularity okrajů meningiomu. Asociaci invaze kosti s nižším rozsahem resekce popsal Lemée et al. (Lemée et al., 2019) Význam nodularity okrajů studoval například Nakasu et al. Studie však dokumentovala asociaci s vyšším rizikem recidivy, nikoli nižším rozsahem resekce. (Nakasu et al., 1999, 1989)

Prediktorem nepříznivých klinických výsledků byl ve shodě s předchozími studii peritumorální edém. (Alaywan and Sindou, 1993; Berhouma et al., 2019; Lieu and Howng, 1999; Vignes et al., 2008) Dalším prediktorem byla přítomnost hyperostózy. U sfenoorbitálních meningiomů popsal asociaci hyperostózy s vyšší pravděpodobností zhoršení zraku Najafabadi et al. (Zamanipoor Najafabadi et al., 2021) Význam prediktivní hodnoty hyperostózy v našem modelu je dán vysokým proporcionálním zastoupením SWM často asociovaných s hyperostózou.

Charakter rozhraní meningiomu a mozku je parametrem analyzovaným v mnoha studiích. Nakasu et al. dokumentoval asociaci nodulárního povrchu a tzv. mushroomingu s vyšším rizikem recidivy. (Nakasu et al., 1999, 1989) Jiné studie prokázaly asociaci disrupce arachnoidální membrány či nepravidelného tvaru s vyšším rizikem recidivy. (Anthofer et al., 2017; İldan et al., 2007; Nakasu et al., 1999) Radiologickým prediktivním faktorem progresu rezidua je v naší kohortě invazivní růst a přítomnost intra- či peritumorálních cyst. Výsledky zohledňující prediktivní význam cyst jsou inkonzistentní. Boukobza et al. studovala cystické meningiomy a zdokumentovala resekce jako radikální v 63 %, parciální v 9 %, biopsie v 14 % a neúspěšnou identifikaci stěny cysty v 14 % případů. V dané studii však nebyla dokumentována recidiva vyžadující chirurgickou resekci. (Boukobza et al., 2016) Naopak případy recidivujících cystických meningiomů dokumentoval Inoue et al. či Fortuna et al. (Fortuna et al., 1988; Inoue et al., 1986)

Porovnání SBM dle lokalizace umožnilo dokumentovat nejnižší rozsah resekce u kavernózních meningiomů (TR 0 %). Nejvyšší permanentní morbidita a nejkratší OS bylo dokumentováno u meningiomů klivu (morbidita 60 %) a petrózních meningiomů (morbidita 53,3 %). Dříve populární radikální resekce kavernózních meningiomů nezajistily i přes vysokou morbiditu a mortalitu adekvátní kontrolu růstu. Důvodem byla nádorová infiltrace CN, cév a stěn CS. (Cusimano et al., 1995; Larson et al., 1995) V současnosti preferovaný kombinovaný terapeutický přístup (STR s aSRS) zajistí kontrolu růstu v 92-95 % s dokumentovanou morbiditou 13-15 %. (Walsh and Couldwell, 2009) V souladu s výsledky recentních sérií byla v naší multicentrické studii STR provedená ve 100 % případů kombinovaná s aSRS v 88,9 % případů. Morbidita byla 22,2 %. (Maruyama et al., 2004; Walsh and Couldwell, 2009) Z hlediska klinických výsledků jsou s dokumentovanou morbiditou 22-47 % nejrizikovější petroklivální meningiomy. (Bambakidis et al., 2007; Jung et al., 2000; Little et al., 2005; Natarajan et al., 2007; Seifert et al., 2003) Příčinou velmi vysoké morbidity (50,1 %) v naší kohortě byl nejpravděpodobněji vysoký objem

resekovaných meningiomů (průměr 18,7 cm³). Z dokumentovaných rizikových faktorů resekce, (Bambakidis et al., 2007; Chen et al., 2011; Little et al., 2005) jsme zaznamenali absenci arachnoidální vrstvy v 50,9 %, peritumorální edém v 12,3 %, invazivní chování v 10,5 % a kontakt či zavzetí magistrální arterie v 40,4 % a 31,6 % případů. Podrobnější rozdělení na meningiomy processus clinoideus posterior, petrózní, petroklivální a klivální umožnilo identifikaci lokalizace v oblasti klivu jako nejrizikovější. U daných meningiomů by vždy měl být zvážen bezpečnější kombinovaný terapeutický přístup.

Naše studie je první studií porovnávající SBM na základě lokalizace origa v AC. Arachnoidální disekční vrstva SBM je tvořena zevní arachnoidální membránou a vnitřními arachnoidálními membránami, které tvoří hranice odpovídající AC. Přítomnost, disrupce či úplná absence arachnoidální disekční vrstvy je významný prediktorem histologického stupně, rozsahu resekce i rizika recidivy meningiomů. (Hashiba et al., 2006; Kawahara et al., 2012; Lin et al., 2014; Spille et al., 2021) Kvalita arachnoidální disekční vrstvy závisí na lokalizaci a objemu SBM. Nejnižší rozsah resekce a nejvyšší morbiditu jsme zaznamenali u meningiomů prepontinní (TR 0 %; morbidita 100 %) a interpedunkulární cisterny (TR 35,3 %; morbidita 47,1 %). Hlavním úskalím chirurgické resekce meningiomů interpedunkulární a prepontinní cisterny je pouze 1 vrstva zevní arachnoidální membrány, která je odděluje od kritických cévních struktur (a. basilaris a jejích větví) a mozkového kmene. (Sekhar et al., 1994) Progrese meningiomu vede nejprve ke ztenčení, následně absenci a nakonec invazivnímu růstu. U meningiomů interpedunkulární cisterny jsme dokumentovali úplné zavzetí a. basilaris do meningiomu v 47,1 %, absenci arachnoidální disekční vrstvy v 52,9 % a invazivní růst v 17,7 % případů. Morbidita v daných cisternách je nejčastěji cévní etiologie nebo souvisí s invazivním růstem meningiomu a přímým poškozením kmene.

3. Možnosti zachování čichu u pacientů s olfaktoriálními meningiomy

Přesto, že je vyšetření čichu u pacientů s OGM neurochirurgy často opomíjeno, (Toller, 1999; Ung et al., 2019; Welge-Luessen, 2001) je velmi důležité pro volbu terapeutické strategie i zhodnocení funkčních výsledků. (Liu et al., 2018)

V naší prospektivní studii prokázalo pooperační vyšetření normosmii pouze u pacientů s intaktním čichem před operací. V této subpopulaci se podařilo čich zachovat v 62,5 % případů. Statisticky vyšší pravděpodobnost pooperační normosmie u pacientů s intaktním čichem před operací v porovnání s pacienty s předoperační poruchou čichu dokumentují

i série světových autorů. (Jang et al., 2013; Ung et al., 2019; Welge-Luessen, 2001) Bassiouni et al. zdůraznil, že u pacientů s prokázanou anosmií nedošlo ke zlepšení čichu ani při zachování anatomické kontinuity čichového aparátu. (Bassiouni et al., 2007) Malé zlepšení čichu jsme v naší kohortě dokumentovali u 1 pacienta, u něhož se podařilo zachovat kontralaterální čichový aparát díky excentrickému růstu OGM.

Dalším prediktorem zachování čichu je objem meningiomu. (Jang et al., 2013; Ung et al., 2019) Jang et al. a Boari et al. dokumentovali vyšší pravděpodobnost zachování čichu u pacientů s meningiomy diametru <4 cm ($p=0,035$; $p' < 0,001$). (Boari et al., 2012; Jang et al., 2013) Vyšší pravděpodobnost zachování čichu díky zachování kontralaterálního čichového aparátu u meningiomů s diametrem <3 cm popsal Welge-Luessen et al. (Welge-Luessen, 2001) V souladu s výsledky recentních studií jsme prokázali asociaci méně objemných meningiomů (< 10 969 mm³; n=7) s lepším čichem před (normosmie ve 100 % případů) ale i po operaci (normosmie v 57,1 % případů). Naopak u objemnějších meningiomů ($\geq 10 969$ mm³; n=6) prokázalo předoperační i pooperační vyšetření čichu normosmií pouze u 1 pacienta (16,7 %).

Otázka vhodného operačního přístupu pro resekci OGM je stále kontroverzní. (Romani et al., 2009; Schaller et al., 1994) Například Jang et al. prokázal vyšší pravděpodobnost zachování čichu u frontolaterálního v porovnání s bifrontálním přístupem ($p=0,032$). (Jang et al., 2013) V naší kohortě se díky unilaterálnímu operačnímu přístupu podařilo u pacientů s intaktním čichem zachovat ipsilaterální čichový aparát v 37,5 % a kontralaterální v 75 % případů, přičemž pooperační vyšetření prokázalo normosmií v 62,5 % případů. Naopak u pacientů s prokázanou anosmií a gigantickými meningiomy je vhodný bifrontální přístup, protože zvýší pravděpodobnost dosažení GTR. (Mielke et al., 2014; Obeid and Al-Mefty, 2003) Alternativou transkraniálních přístupů je přístup endoskopický. Jeho výhodou je časná devaskularizace, eliminace retrakce frontálních laloků a snadná resekce endonazální extenze meningiomu. (Abbassy et al., 2016) Vzhledem k malé pravděpodobnosti zachování čichu, (Koutourousiou et al., 2014; Liu et al., 2018) je endoskopický přístup vhodný u pacientů s menším OGM s endonazální extenzí a předoperačně prokázanou anosmií. (Schroeder, 2014)

4. Dlouhodobé výsledky SIV resekce meningiomů: Zlepší je adjuvantní SRS?

Terapeutické paradigma maximální bezpečné resekce vede k proporcionálnímu nárůstu parciálních resekcí i nutnosti analýzy jejich dlouhodobých výsledků. (Vera et al., 2014) Naše

retrospektivní série SIV resekci meningiomů dokumentuje v porovnání s předchozími sériemi velmi dlouhou dobu sledování pacientů (126,6 versus 37,5-47,5 měsíců). (Jung et al., 2000; Materi et al., 2021; M. Nakamura et al., 2005) Navzdory relativně vysoké morbiditě (11,8 %) a mortalitě (30denní 2,9 %) bylo OS pacientů 5 a 10 let po iniciální resekci 85,3 a 79,4 %. Progrese rezidua však byla prokázána u 50,0 % pacientů. Prediktory kratšího OS byly konzistentní s výsledky předchozích studií (věk, KPS, pooperační klinické zhoršení). (Bateman et al., 2005; Garzon-Muvdi et al., 2017; McCarthy et al., 1998; Sacko et al., 2007; Van Alkemade et al., 2012) ASRS byla asociována s delším OS, TTP a PFS.

Dokumentované absolutní rychlosti růstu rezidua meningiomu po STR se pohybují od 0,09 do 4,94 cm³/rok. (Jung et al., 2000; Materi et al., 2021; M. Nakamura et al., 2005) V naší kohortě byla zaznamenána progrese v 50,0 % případů, přičemž medián TTP byl 86,2 měsíců (doba sledování 118,0 měsíců). Materi et al. zdokumentoval progresi v 50 % případů, přičemž medián TTP byl 14 měsíců (doba sledování 35 měsíců). (Materi et al., 2021) Jung et al. dokumentoval progresi rezidua petrokliválních meningiomů ve 42 % případů a medián TTP 36 měsíců (doba sledování 47,5 měsíců). (Jung et al., 2000) Příčinou delší TTP v naší sérii jsou pravděpodobně pacienti, kteří podstoupili aSRS. Výsledky dostupných publikací však nasvědčují, že velká část reziduí nadále poroste.

Výsledky STR s aSRS u 218 pacientů s meningiomy publikoval Park et al. Za dobu sledování 37,4 měsíců dokumentoval progresi v 5,9 % případů. Jediným identifikovaným prediktorem progrese byl vyšší histologický stupeň (OR 17,8; $p < 0,001$). (Park et al., 2019) V naší sérii jsme zaznamenali vyšší počet progresí vyžadující další terapeutickou intervenci ve skupině pacientů léčených pouze SIV resekci („pouze SIV“ 55,1 % versus „SIV+aSRS“ 20 %). Dle statistické analýzy byla aSRS prediktivním faktorem delšího PFS ($p = 0,0052$; HR = 0,185; 95 % CI (0,057;0,604)), delší TTP ($p = 0,0079$; HR=0,199; 95 % CI (0,061;0,656)) a delšího OS ($p = 0,0445$; HR = 0,128; 95 % CI (0,017; 0,950)). V souladu s našimi výsledky Frostell et al. v sérii 119 pacientů prokázal asociaci aSRS s delší dobou do další terapeutické intervence ($p < 0,001$), nižší mortalitou ($p < 0,05$), delším PFS ($p = 0,07$) a delším OS (hazard ratio 3,69; $P = 0,055$). (Frostell et al., 2016) Riziko závažných nežádoucích účinků záření je při dané terapeutické strategii minimální. (Faramand et al., 2019; Fathi and Roelcke, 2013) Vzhledem k vysokému procentu progresí a dlouhému OS pacientů by mělo být aSRS zvaženo časně po provedení parciální resekce meningiomu.

5. Primární SRS PCFM

Výsledky primární SRS jsme analyzovali v retrospektivní sérii 47 PCFM. Objem meningiomu při poslední radiologické kontrole byl v průměru $77,56 \pm 26,41$ % původního TV. PFS v intervalu 1, 3 a 5 let po SRS bylo dokumentováno v 98, 98 a 94 % případů. Ke klinickému zlepšení došlo u 10 pacientů (23,8 %), zhoršena byla 1 pacientka (2,4 %). Příznivé výsledky SRS pro PCFM uvádějí i recentní série s dokumentovanou kontrolou růstu 87-100 % (doba sledování 29-84 měsíců) a klinickou stabilitou 85-100 %. (Brian et al., 1998; Flannery et al., 2010; Nicolato et al., 2001; Sheehan et al., 2015; Starke et al., 2011; Zenonos et al., 2012) Pollock et al. porovnal výsledky chirurgické resekce s GKR. (Pollock et al., 2003) Riziko recidivy/progrese bylo signifikantně vyšší u chirurgických resekcí (12 versus 2 %; $p=0,04$). GKR byla asociována s delším PFS v porovnání s SII ($p=0,05$), SIII a SIV resekcí ($p=0,001$). Na základě těchto výsledků Pollock et al. zdůraznil, že GKR je srovnatelnou či lepší léčebnou modalitou pro malé a střední meningiomy v závislosti na očekávaném rozsahu resekce. (Pollock et al., 2003)

V souladu s výsledky naší studie byl identifikován vyšší TV jako prediktor progrese i v dalších sériích. (Flannery et al., 2010)(Sheehan et al., 2015) Dalšími dokumentovanými prediktory progrese jsou vyšší histologický stupeň, (Nicolato et al., 2001) mužské pohlaví, (Flannery et al., 2010) věk >65 let a předchozí ozáření. (Sheehan et al., 2015)

V naší studii jsme se dále zaměřili na hodnocení BED ve vztahu ke klinickému zlepšení a kontrole růstu PCFM. Účinnost radiační léčby nádorů je založena na vzniku dvouřetězcových zlomů DNA v cílové tkáni s následnou indukci buněčné smrti. Dlouho se předpokládalo, že dávkový příkon nebo samotná dávka záření jsou relevantní pro výsledky GKR. Jako relevantnější se však ukázala doba záření. (Hopewell et al., 2013) Se stoupající dobou záření roste pravděpodobnost opravy DNA, čímž se pravděpodobně snižuje biologická účinnost preskripční dávky. V naší kohortě odpovídalo úzkému rozmezí preskripčních dávek (12-14 Gy) širší rozmezí BED (49,1-88,3 Gy). Hodnoty BED v úzkém rozmezí 56 až 61 Gy byly asociovány s lepšími klinickými výsledky. Možným vysvětlícím asociace BED s klinickým zlepšením je, že BED ovlivňuje rozdílnými mechanismy (aktivací různých radiobiologických kaskád) kontrolu růstu a symptomatické zlepšení. Recentně byla publikována studie o roli BED v symptomatickém zlepšení po GKR u pacientů s neuralgií trigeminu. (Tuleasca et al., 2020) Ačkoli se jedná o odlišnou patologii i terapeutickou strategii (dávka předepsána na bod nikoli TV), ozáření proběhla za 25-135 minut a úzkému rozmezí preskripčních dávek (75-97,9 Gy) odpovídalo široké rozmezí BED (1550-2600 Gy). Daná

studie prokázala, že interval do klinického zlepšení byl delší u pacientů s nižšími BED. V naší studii, by tak hodnoty BED asociované s klinickým zlepšením (56-61 Gy) mohly odpovídat obdobnému terapeutickému oknu. Jednalo by se o analogii k terapeutickému oknu v rámci fyzikálních preskripčních dávek asociovaných s kontrolou růstu meningiomů. Na podkladě analýzy větších kohort pacientů, by tak v budoucnosti mohla být stanovena terapeutická okna BED asociovaná s klinickým zlepšením či radiologickou stabilitou.

VI. Závěry práce a zhodnocení cílů a hypotéz

Cílem této práce bylo prohloubit poznatky o SBM přispět tak ke zlepšení zavedených terapeutických strategií.

Technika změkčení baze lební pomocí peroxidu vodíku umožnila vytvoření velmi kvalitních preparátů baze lební včetně AC. Jejimi hlavními výhodami byla akcelerace přípravy preparátů, minimalizace adherence mezi kostí a durou mater a minimalizace poškození měkkých tkání. Na základě poznatků z anatomické studie byly popsány fáze růstu SBM včetně dislokace zevní a vnitřních arachnoidálních membrán SBM různých lokalizací. Současně bylo navrženo rozdělení meningiomů centrální baze lební založené na pozici origa meningiomu v rámci AC. Rozdělení umožňuje predikci přítomnosti arachnoidální disekční vrstvy vůči jednotlivým neuro-vaskulárním strukturám i odhad rizika jejich poškození. Terapeutickým korelátem je snazší naplánování rozsahu resekce včetně predikce kritických lokalizací s nutností ponechání adhezujícího rezidua.

V české multicentrické studii SBM jsme v kohortě 552 pacientů dokumentovali TR v 73,9 % případů, morbiditu 13,2 % a mortalitu 1,3 %. OS bylo 98,1 % a PFS 1, 2 a 3 roky od chirurgické resekce bylo 96,0 %, 91,9 % a 89,2 %. Dosažené výsledky v naší kohortě jsou příznivé a odpovídají výsledkům světových sérií, oproti původní hypotéze bylo dokonce častěji dosaženo TR. Multivariantní statistická analýza prokázala signifikantní asociaci: 1) vyššího histologického stupně s parézou CN, nižším GCS, vyšším průměrem a absencí arachnoidální vrstvy; 2) nižšího rozsahu resekce s lokalizací, vztahem k magistrálním arteriím, přítomností invaze kosti a nodularity okrajů; 3) funkčních výsledků s věkem, lokalizací, průměrem, objemem, přítomností edému, hyperostózy a dural tail a 4) recidivy/progrese rezidua s mužským pohlavím, neurologickým deficitem, KPS, vyšším průměrem, lokalizací a přítomností invazivního růstu či cyst. Výhodou naší studie oproti předchozím studiím a existujícím skórovacím systémům je podrobná analýza snadno dostupných radiologických prediktivních faktorů a zlepšení předoperační stratifikace pacientů na základě navržených prediktivních modelů. Porovnání SBM dle lokalizace umožnilo dokumentovat nejnižší rozsah resekce u meningiomů kavernózního splavu (TR 0 %) a nejvyšší permanentní morbiditu a nejkratší OS u meningiomů klivu (morbidita 60 %) a petrózních meningiomů (morbidita 53,3 %). Porovnání SBM dle lokalizace origa v AC prokázalo nejnižší rozsah resekce a nejvyšší morbiditu u meningiomů prepontinní (TR 0 %; morbidita 100 %) a interpedunkulární cisterny (35,3 %; morbidita 47,1 %). Nejrizikovější skupinou byly petroklivální meningiomy s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní

cisterny. V dané subpopulaci pacientů by tak ke zlepšení klinických výsledků měl být častěji volen kombinovaný terapeutický přístup (STR s aSRS).

V prospektivní studii pacientů s OGM jsme zdokumentovali příznivé výsledky chirurgických resekcí (GTR 100 %, morbidita 7,7 %, mortalita 0 %). Dále bylo uvedeno vyšetření čichu před, časně a 1 rok po resekcí. Prediktory asociovanými se zachováním čichu byly v souladu s našimi hypotézami intaktní čich před operací, menší objem meningiomu a unilaterální operační přístup. Pooperační vyšetření čichu prokázalo normosmii pouze u pacientů, kteří měli intaktní čich před operací, a to pouze v 62,5 % případů. Méně objemné meningiomy ($< 10\,969\text{ mm}^3$; $n=7$) byly asociovány s lepším čichem před (normosmie ve 100 % případů) ale i po operaci (normosmie v 57,1 % případů). Naopak u objemnějších meningiomů ($\geq 10\,969\text{ mm}^3$; $n=6$) prokázalo předoperační i pooperační vyšetření čichu normosmii pouze u 1 pacienta (16,7 %). Díky unilaterálnímu operačnímu přístupu se podařilo u našich pacientů s intaktním čichem zachovat ipsilaterální čichový aparát v 37,5 % a kontralaterální v 75 % případů. Vyšetření čichu před operací usnadní volbu vhodné terapeutické strategie. Pooperační vyšetření čichu umožní srovnání výsledků chirurgických sérií.

Velkým přínosem naší retrospektivní série pacientů, kteří podstoupili SIV resekci meningiomu, je dlouhá doba sledování (medián 126,6 měsíců). Navzdory relativně vysoké morbiditě (11,8 %) a 30denní mortalitě (2,9 %), které jsme očekávali v těchto komplexních případech, bylo OS pacientů dlouhé, 5 a 10 let po iniciální resekcí 85,3 a 79,4 %. Za medián doby sledování 86,2 měsíců byla prokázána progresse u 50,0 % pacientů. ASRS byla asociována s delším OS, TTP a PFS. Vzhledem k vysokému procentu progresí a dlouhému OS pacientů doporučujeme zvážit aSRS časně po provedení parciální resekce meningiomu.

V retrospektivní sérii 47 PCFM bylo dosaženo PFS v intervalu 1, 3 a 5 let po SRS v 98, 98 a 94 % případů. Po GKR došlo ke zmenšení objemu v průměru o $0,35\text{ cm}^3$, z původního průměrného TV $2,21\text{ cm}^3$ (rozmezí: $0,26\text{-}8,90\text{ cm}^3$) na $1,86 \pm 2,2\text{ cm}^3$ (rozmezí: $0,14\text{ - }11,89\text{ cm}^3$). Objem meningiomu při poslední radiologické kontrole byl v průměru $77,56 \pm 26,41\%$ původního TV (medián 78; rozmezí: $18,54\text{-}150,79\%$ TV). Ke klinickému zlepšení došlo u 10 pacientů (23,8 %), zhoršena byla 1 pacientka (2,4 %). Nejvyšší pravděpodobnost klinického zlepšení korespondovala s BED v rozmezí 56-61 Gy, ačkoli tento výsledek nebyl statisticky signifikantní. Korelace BED se symptomatickým zlepšením byla však vyšší než korelace preskripční dávky s klinickým zlepšením. Vyšší TV byl v souladu s naší hypotézou signifikantním prediktorem progresse meningiomu.

Disertační práce splnila vytyčené cíle a potvrdila či vyvrátila stanovené hypotézy. Základní závěry práce jsou následující:

1. Technika změkčení a následného odvrátání celé baze lební je vhodná k provedení anatomických studií AC. Vztah origa SBM k AC je klíčový pro rozsah chirurgické resekce i klinické výsledky. Naše rozdělení SBM společně s objemem meningiomu umožní odhadnout přítomnost a kvalitu arachnoidální disekční vrstvy vůči jednotlivým kritickým neuro-vaskulárním strukturám.
2. Výsledky resekcí SBM v ČR odpovídají výsledkům světových sérií. Při plánování vhodné terapeutické strategie je možné použít navržené prediktivní modely a zohlednit i snadno dostupné radiologické prediktivní faktory. U nejrizikovějších meningiomů klivu s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní cisterny je vhodný kombinovaný terapeutický přístup (STR+aSRS).
3. Vyšetření čichu by se mělo stát rutinním vyšetřením u pacientů s OGM. V budoucnosti by měly být nahrazeny metody subjektivní (např. Sniffin' Sticks test) metodami objektivními (elektro-olfaktogram, funkční MR).
4. Provedení ASRS je vhodné zvážit časně po provedení STR meningiomu.
5. Primární SRS je vhodnou alternativou chirurgické resekce meningiomů baze, a to především u méně objemných meningiomů. Vliv BED na symptomatické zlepšení pacientů by měl být studován v rozsáhlejší kohortě pacientů.

VII. Souhrn

Na základě polohy origa SBM v AC je možné odhadnout dislokaci zevní a vnitřních arachnoideálních membrán, a tím určit riziko adherence SBM vůči kritickým neurovaskulárním strukturám. Přesné naplánování maximálního bezpečného rozsahu resekce a lokalizací, kde bude pravděpodobně nutné ponechat adhezující reziduum, zlepší funkční výsledky chirurgických resekcí. V české multicentrické studii SBM jsme navrhli prediktivní modely vyššího histologického stupně, rozsahu resekce, funkčních výsledků a rizika recidivy/progrese rezidua. Hlavní výhodou naší studie je podrobná analýza snadno dostupných radiologických prediktivních faktorů umožňující zlepšení předoperační stratifikace pacientů. Nejrizikovější skupinou jsou petroklivální meningiomy s origem v oblasti interpedunkulární a prepontinní cisterny. V dané subpopulaci pacientů by ke zlepšení klinických výsledků měl být častěji volen kombinovaný terapeutický přístup (STR s aSRS). V prospektivní studii pacientů s OGM byly pravděpodobnými prediktory asociovanými se zachováním čichu intaktní čich před operací, menší objem OGM a unilaterální operační přístup. Vyšetření čichu před operací usnadní volbu vhodné terapeutické strategie a pooperační vyšetření umožní srovnání výsledků chirurgických sérií. Čich by měl být u pacientů s OGM vyšetřován rutinně a v budoucnosti by měly být metody subjektivní (např. Sniffin' Sticks test) nahrazeny metodami objektivními (např. elektro-olfaktogram, funkční MR). V retrospektivní sérii pacientů, kteří podstoupili SIV resekci meningiomu, jsme i přes počáteční vysokou morbiditu (11,8 %) a 30denní mortalitu (2,9 %) dokumentovali dlouhé OS (85,3 a 79,4 % 5 a 10 let po resekci). Za medián doby sledování 86,2 měsíců byla prokázána progresse u 50,0 % pacientů. ASRS byla asociována s delším OS, TTP a PFS. Vzhledem k vysokému procentu progresí a dlouhému OS pacientů doporučujeme zvážit aSRS časně po provedení parciální resekce meningiomu. V retrospektivní sérii PCFM bylo dosaženo PFS v intervalu 1, 3 a 5 let po SRS v 98, 98 a 94 % případů. Vyšší TV byl jediným signifikantním prediktorem progresse. Ke klinickému zlepšení došlo ve 23,8 % a nejvyšší pravděpodobnost klinického zlepšení korespondovala s BED v rozmezí 56-61 Gy. Korelace BED se symptomatickým zlepšením byla vyšší než korelace preskripční dávky s klinickým zlepšením. Disertační práce rozšiřuje dosavadní poznatky o technických aspektech, prediktivních faktorech a funkčních výsledcích mikrochirurgické resekce SBM. Následně dokumentuje význam SRS jako komplementární i primární terapeutické modality.

VIII. Summary

The meningiomas of the central skull base can be divided according to the position of their origin within the AC. Based on the knowledge of AC' topographic anatomy, it is possible to estimate the dislocation of external and internal arachnoid membranes, and thus determine the risk of SBM adherence to critical neurovascular structures. Planning the maximal safe resection and localization where the adhering residue will be left could improve the functional outcome. In the Czech multicentric study of SBM, we proposed predictive models of higher histological grade, the extent of resection, functional outcome, and risk of recurrence/progression. The main advantage of our study is a detailed analysis of basic radiological predictive factors and improvement of preoperative patients' stratification. The most surgically challenging are petroclival meningiomas with origins within the interpeduncular and prepontine cisterns. In a given subpopulation of patients, a combined therapeutic approach (STR with aSRS) could improve the clinical outcome. In a prospective study of OGM, probable predictors associated with olfaction preservation were intact olfaction before surgery, smaller OGM volume, and a unilateral surgical approach. Examination of olfaction before surgery facilitates the choice of a suitable therapeutic strategy and postoperative examination allows comparison of the results of surgical series. Olfaction should be routinely examined in patients with OGM, and in the future subjective methods (e. g. Sniffin-Sticks test) should be replaced by objective methods (e. g. electro-olfactogram, functional MR). In a retrospective series of patients who underwent SIV resection of meningioma, despite initial high morbidity (11.8 %) and 30-day mortality (2.9 %), we documented long OS (85.3 and 79.4 % 5 and 10 years after the resection). At a median follow-up of 86.2 months, progression was demonstrated in 50.0 % of patients. ASRS was associated with longer OS, TTP, and PFS. Due to the high percentage of progressions and the long OS, we recommend considering aSRS early after performing a partial meningioma resection. In the retrospective PCFM study, PFS was achieved at 1, 3 and 5 years following SRS in 98, 98, and 94 % of cases. Higher TV was the only significant predictor of progression. Clinical improvement occurred in 23.8 % and the highest probability of clinical improvement corresponded to BED in the range of 56-61 Gy. The correlation of BED with symptomatic improvement was higher than the correlation of prescription dose with clinical improvement. The dissertation expands the existing knowledge about technical aspects, predictive factors and functional results of microsurgical resection of SBM. Subsequently, it documents the importance of SRS as a complementary and primary therapeutic modality.

Použitá literatura

- Abbassy, M., Woodard, T.D., Sindwani, R., Recinos, P.F., 2016. An Overview of Anterior Skull Base Meningiomas and the Endoscopic Endonasal Approach. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 49, 141–152. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.08.002>
- Abedalthagafi, M., Bi, W.L., Aizer, A.A., Merrill, P.H., Brewster, R., Agarwalla, P.K., Listewnik, M.L., Dias-Santagata, D., Thorner, A.R., Van Hummelen, P., Brastianos, P.K., Reardon, D.A., Wen, P.Y., Al-Mefty, O., Ramkissoon, S.H., Folkerth, R.D., Ligon, K.L., Ligon, A.H., Alexander, B.M., Dunn, I.F., Beroukhim, R., Santagata, S., 2016. Oncogenic PI3K mutations are as common as *AKT1* and *SMO* mutations in meningioma. *Neuro-Oncol.* 18, 649–655. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov316>
- Abedalthagafi, M.S., Merrill, P.H., Bi, W.L., Jones, R.T., Listewnik, M.L., Ramkissoon, S.H., Thorner, A.R., Dunn, I.F., Beroukhim, R., Alexander, B.M., Brastianos, P.K., Francis, J.M., Folkerth, R.D., Ligon, K.L., Hummelen, P.V., Ligon, A.H., Santagata, S., 2014. Angiomatous meningiomas have a distinct genetic profile with multiple chromosomal polysomies including polysomy of chromosome 5. *Oncotarget* 5, 10596–10606. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2517>
- Abramovich, C.M., Prayson, R.A., 1998. MIB-1 labeling indices in benign, aggressive, and malignant meningiomas: A study of 90 tumors. *Hum. Pathol.* 29, 1420–1427. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(98\)90010-7](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(98)90010-7)
- Abrantes, A.A.A., Rafacho, A., Rivero, E.R.C., Mariano, F.V., Siqueira, F.M., Gondak, R.O., 2017. Tissue integrity, costs and time associated with different agents for histological bone preparation. *Microsc. Res. Tech.* 80, 344–349. <https://doi.org/10.1002/jemt.22798>
- Adachi, K., Kawase, T., Yoshida, K., Yazaki, T., Onozuka, S., 2009. ABC Surgical Risk Scale for skull base meningioma: a new scoring system for predicting the extent of tumor removal and neurological outcome: Clinical article. *J. Neurosurg.* 111, 1053–1061. <https://doi.org/10.3171/2007.11.17446>
- Adeberg, S., Harrabi, S.B., Verma, V., Bernhardt, D., Grau, N., Debus, J., Rieken, S., 2017. Treatment of meningioma and glioma with protons and carbon ions. *Radiat. Oncol.* 12, 193. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0924-7>
- Afshar-Oromieh, A., Giesel, F.L., Linhart, H.G., Haberkorn, U., Haufe, S., Combs, S.E., Podlessek, D., Eisenhut, M., Kratochwil, C., 2012. Detection of cranial meningiomas: comparison of 68Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 39, 1409–1415. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2155-3>
- Aghi, M.K., Carter, B.S., Cosgrove, G.R., Ojemann, R.G., Amin-Hanjani, S., Martuza, R.L., Curry, W.T., Barker, F.G., 2009. LONG-TERM RECURRENCE RATES OF ATYPICAL MENINGIOMAS AFTER GROSS TOTAL RESECTION WITH OR WITHOUT POSTOPERATIVE ADJUVANT RADIATION. *Neurosurgery* 64, 56–60. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000330399.55586.63>
- Al Saadi, A., Latimer, F., Madercic, M., Robbins, T., 1987. Cytogenetic studies of human brain tumors and their clinical significance. II. Meningioma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 26, 127–141. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(87\)90140-3](https://doi.org/10.1016/0165-4608(87)90140-3)
- Alaywan, M., Sindou, M., 1993. [Prognostic factors in the surgery for intracranial meningioma. Role of the tumoral size and arterial vascularization originating from the pia mater. Study of 150 cases]. *Neurochirurgie.* 39, 337–347.
- Al-Mefty, O., 1990. Clinoidal meningiomas. *J. Neurosurg.* 73, 840–849. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.6.0840>
- Al-Rodhan, N.R., Laws, E.R., 1990. Meningioma: a historical study of the tumor and its surgical management. *Neurosurgery* 26, 832–846; discussion 846-847.

- Alvernia, J.E., Dang, N.D., Sindou, M.P., 2011. Convexity meningiomas: study of recurrence factors with special emphasis on the cleavage plane in a series of 100 consecutive patients: Clinical article. *J. Neurosurg.* 115, 491–498. <https://doi.org/10.3171/2011.4.JNS101922>
- Anik, I., Ceylan, S., Koc, K., Tugasaygi, M., Sirin, G., Gazioglu, N., Sam, B., 2011. Microsurgical and endoscopic anatomy of Liliequist's membrane and the prepontine membranes: cadaveric study and clinical implications. *Acta Neurochir. (Wien)* 153, 1701–1711. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-0978-5>
- Anthofer, J., Seidel-Schulz, R., Proescholdt, M., Brawanski, A., Schebesch, K.-M., 2017. Meningiomas Adjacent to Major Venous Sinuses—Clinical Outcome and Recurrence. *World Neurosurg.* 104, 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.025>
- Arai, H., Sato, K., Okuda, O., Miyajima, M., Hishii, M., Nakanishi, H., Ishii, H., 2000. Transcranial Transsphenoidal Approach for Tuberculum Sellae Meningiomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 142, 751–757. <https://doi.org/10.1007/s007010070089>
- Arnautović, K.I., Al-Mefty, O., 2002. Primary meningiomas of the jugular fossa. *J. Neurosurg.* 97, 12–20. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.1.0012>
- Arnautović, K.I., Al-Mefty, O., Husain, M., 2000. Ventral foramen magnum meningiomas. *J. Neurosurg. Spine* 92, 71–80. <https://doi.org/10.3171/spi.2000.92.1.0071>
- Bakay, L., 1989. Cruveilhier on meningiomas (1829–1842). *Surg. Neurol.* 32, 159–164. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(89\)90206-1](https://doi.org/10.1016/0090-3019(89)90206-1)
- Bakay, L., 1985. Francois Quesnay and the birth of brain surgery. *Neurosurgery* 17, 518–521. <https://doi.org/10.1227/00006123-198509000-00022>
- Bambakidis, N.C., Kakarla, U.K., Kim, L.J., Nakaji, P., Porter, R.W., Dasgupta, C.P., Spetzler, R.F., 2007. Evolution of Surgical Approaches in the Treatment of Petroclival Meningiomas: A Retrospective Review. *Oper. Neurosurg.* 61, ONS202–ONS211. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000303218.61230.39>
- Barnett, G.H., Kormos, D.W., Steiner, C.P., Weisenberger, J., 1993. Intraoperative localization using an armless, frameless stereotactic wand: Technical note. *J. Neurosurg.* 78, 510–514. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.3.0510>
- Bartolomei, M., Bodei, L., De Cicco, C., Grana, C.M., Cremonesi, M., Botteri, E., Baio, S.M., Aricò, D., Sansovini, M., Paganelli, G., 2009. Peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36, 1407–1416. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1115-z>
- Baskaya, M., Yoon, H., Mehta, M., Perumal, K., Helenowski, I., Chappell, R., Akture, E., Lin, Y., Marymont, M.A., Sejjal, S., Parsa, A., Chandler, J., Bendok, B., Rosenow, J., Salamat, S., Kumthekar, P., Raizer, J., 2015. Atypical meningioma: Randomized trials are required to resolve contradictory retrospective results regarding the role of adjuvant radiotherapy. *J. Cancer Res. Ther.* 11, 59. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.148708>
- Bassiouni, H., Asgari, S., Stolke, D., 2007. Olfactory groove meningiomas: functional outcome in a series treated microsurgically. *Acta Neurochir. (Wien)* 149, 109–121. <https://doi.org/10.1007/s00701-006-1075-z>
- Bassiouni, H., Hunold, A., Asgari, S., Stolke, D., 2004a. Meningiomas of the posterior petrous bone: functional outcome after microsurgery. *J. Neurosurg.* 100, 1014–1024. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.6.1014>
- Bassiouni, H., Hunold, A., Asgari, S., Stolke, D., 2004b. Tentorial Meningiomas: Clinical Results in 81 Patients Treated Microsurgically. *Neurosurgery* 55, 108–118. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000126886.48372.49>
- Bassiouni, H., Ntoukas, V., Asgari, S., Sandalcioglu, E.I., Stolke, D., Seifert, V., 2006. FORAMEN MAGNUM MENINGIOMAS. *Neurosurgery* 59, 1177–1187. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000245629.77968.37>

- Bateman, B.T., Pile-Spellman, J., Gutin, P.H., Berman, M.F., 2005. Meningioma Resection in the Elderly: Nationwide Inpatient Sample, 1998–2002. *Neurosurgery* 57, 866–872. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000179923.66729.87>
- Beauchamp, R.L., James, M.F., DeSouza, P.A., Wagh, V., Zhao, W.-N., Jordan, J.T., Stemmer-Rachamimov, A., Plotkin, S.R., Gusella, J.F., Haggarty, S.J., Ramesh, V., 2015. A high-throughput kinome screen reveals serum/glucocorticoid-regulated kinase 1 as a therapeutic target for NF2-deficient meningiomas. *Oncotarget* 6, 16981–16997. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4858>
- Behbahani, M., Skeie, G.O., Eide, G.E., Hausken, A., Lund-Johansen, M., Skeie, B.S., 2019. A prospective study of the natural history of incidental meningioma—Hold your horses! *Neuro-Oncol. Pract.* 6, 438–450. <https://doi.org/10.1093/nop/npz011>
- Benes, V., 2010. Harvey William Cushing. *Cesk Slov Ne urol N* 73/ 106(1): 85-92.
- Benson, V.S., Green, J., Casabonne, D., Beral, V., 2008. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br. J. Cancer* 99, 185–190. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604445>
- Berhouma, M., Jacquesson, T., Jouanneau, E., Cotton, F., 2019. Pathogenesis of peri-tumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurg. Rev.* 42, 59–71. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0897-x>
- Bernard, F., Terrier, L.-M., Michalak, S., Velut, S., 2018. Hydrogen Peroxide Head Preparation: Enabling Cuttings and Anatomic Studies of Skull Base Dura Mater and Arachnoid Without Use of Drilling. *World Neurosurg.* 119, 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.041>
- Bethke, L., Murray, A., Webb, E., Schoemaker, M., Muir, K., McKinney, P., Hepworth, S., Dimitropoulou, P., Lophatananon, A., Feychting, M., Lönn, S., Ahlbom, A., Malmer, B., Henriksson, R., Auvinen, A., Kiuru, A., Salminen, T., Johansen, C., Christensen, H.C., Kosteljanetz, M., Swerdlow, A., Houlston, R., 2008. Comprehensive Analysis of DNA Repair Gene Variants and Risk of Meningioma. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 100, 270–276. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn004>
- Bi, W.L., Greenwald, N.F., Abedalthagafi, M., Wala, J., Gibson, W.J., Agarwalla, P.K., Horowitz, P., Schumacher, S.E., Esaulova, E., Mei, Y., Chevalier, A., Ducar, M., Thorner, A.R., van Hummelen, P., O. Stemmer-Rachamimov, A., Artyomov, M., Al-Mefty, O., Dunn, G.P., Santagata, S., Dunn, I.F., Beroukhim, R., 2017. Genomic landscape of high-grade meningiomas. *Npj Genomic Med.* 2, 15. <https://doi.org/10.1038/s41525-017-0014-7>
- Biczok, A., Kraus, T., Suchorska, B., Terpolilli, N.A., Thorsteinsdottir, J., Giese, A., Tonn, J.C., Schichor, C., 2018. TERT promoter mutation is associated with worse prognosis in WHO grade II and III meningiomas. *J. Neurooncol.* 139, 671–678. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2912-7>
- Bikmaz, K., Mrak, R., Al-Mefty, O., 2007. Management of bone-invasive, hyperostotic sphenoid wing meningiomas. *J. Neurosurg.* 107, 905–912. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/11/0905>
- Bingham, W.F., 1986. W. W. Keen and the dawn of American neurosurgery. *J. Neurosurg.* 64, 705–712. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.64.5.0705>
- Bir, S.C., Konar, S.K., Maiti, T.K., Thakur, J.D., Guthikonda, B., Nanda, A., 2016. Utility of Neuronavigation in Intracranial Meningioma Resection: A Single-Center Retrospective Study. *World Neurosurg.* 90, 546-555.e1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.12.101>
- Bir, S.C., Maiti, T.K., Bollam, P., Nanda, A., 2015. Felix Platter and a historical perspective of the meningioma. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 134, 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.02.018>

- Bir, S.C., Patra, D.P., Maiti, T.K., Bollam, P., Minagar, A., Nanda, A., 2017. Direct Comparison of Gamma Knife Radiosurgery and Microsurgery for Small Size Meningiomas. *World Neurosurg.* 101, 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.105>
- Bitter, A., Stavrinou, L., Ntoulas, G., Petridis, A., Dukagjin, M., Scholz, M., Hassler, W., 2013. The Role of the Pterional Approach in the Surgical Treatment of Olfactory Groove Meningiomas: A 20-year Experience. *J. Neurol. Surg. Part B Skull Base* 74, 097–102. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1333618>
- Boari, N., Gagliardi, F., Roberti, F., Barzaghi, L., Caputy, A., Mortini, P., 2012. The Trans-Frontal-Sinus Subcranial Approach for Removal of Large Olfactory Groove Meningiomas: Surgical Technique and Comparison to Other Approaches. *J. Neurol. Surg. Part Cent. Eur. Neurosurg.* 74, 152–161. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325630>
- Boetto, J., Bielle, F., Sanson, M., Peyre, M., Kalamarides, M., 2017. *SMO* mutation status defines a distinct and frequent molecular subgroup in olfactory groove meningiomas. *Neuro-Oncol.* now276. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now276>
- Borba, L.A.B., de Oliveira, J.G., Giudicissi-Filho, M., Colli, B.O., 2009. Surgical management of foramen magnum meningiomas. *Neurosurg. Rev.* 32, 49–60. <https://doi.org/10.1007/s10143-008-0161-5>
- Borovich, B., Doron, Y., 1986. Recurrence of intracranial meningiomas: the role played by regional multicentricity. *J. Neurosurg.* 64, 58–63. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.64.1.0058>
- Boström, J., Meyer-Puttlitz, B., Wolter, M., Blaschke, B., Weber, R.G., Lichter, P., Ichimura, K., Collins, V.P., Reifenberger, G., 2001. Alterations of the Tumor Suppressor Genes CDKN2A (p16), p14, CDKN2B (p15), and CDKN2C (p18) in Atypical and Anaplastic Meningiomas. *Am. J. Pathol.* 159, 661–669. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61737-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61737-3)
- Boukobza, M., Cebula, H., Pop, R., Kouakou, F., Sadoun, A., Coca, H.A., Polivka, M., Diemidio, P., Ganau, M., George, B., Froelich, S., Proust, F., Chibbaro, S., 2016. Cystic meningioma: radiological, histological, and surgical particularities in 43 patients. *Acta Neurochir. (Wien)* 158, 1955–1964. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2898-x>
- Boulton, M.R., Cusimano, M.D., 2003. Foramen magnum meningiomas: concepts, classifications, and nuances. *Neurosurg. Focus* 14, 1–8. <https://doi.org/10.3171/foc.2003.14.6.10>
- Brastianos, P.K., Galanis, E., Butowski, N., Chan, J.W., Dunn, I.F., Goldbrunner, R., Herold-Mende, C., Ippen, F.M., Mawrin, C., McDermott, M.W., Sloan, A., Snyder, J., Tabatabai, G., Tatagiba, M., Tonn, J.C., Wen, P.Y., Aldape, K., Nassiri, F., Zadeh, G., Jenkinson, M.D., Raleigh, D.R., International Consortium on Meningiomas, Aldape, K., Au, K., Barnhart-Sloan, J., Bi, W.L., Brastianos, P.K., Butowski, N., Carlotti, C., Cusimano, M.D., DiMeco, F., Drummond, K., Dunn, I.F., Galanis, E., Giannini, C., Goldbrunner, R., Griffith, B., Hashizume, R., Hanemann, C.O., Herold-Mende, C., Horbinski, C., Huang, R.Y., James, D., Jenkinson, M.D., Jungk, C., Kaufman, T.J., Krischek, B., Lachance, D., Lafougère, C., Lee, I., Liu, J.C., Mamatjan, Y., Mansouri, A., Mawrin, C., McDermott, M., Munoz, D., Nassiri, F., Noushmehr, H., Ng, H.-K., Perry, A., Pirouzmand, F., Poisson, L.M., Pollo, B., Raleigh, D., Sahm, F., Saladino, A., Santarius, T., Schichor, C., Schultz, D., Schmidt, N.O., Selman, W., Sloan, A., Spears, J., Snyder, J., Suppiah, S., Tabatabai, G., Tatagiba, M., Tirapelli, D., Tonn, J.C., Tsang, D., Vogelbaum, M.A., Deimling, A. von, Wen, P.Y., Walbert, T., Westphal, M., Workewych, A.M., Zadeh, G., 2019. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro-Oncol.* 21, i18–i31. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now136>
- Bret, Ph., Guyotat, J., Madarassy, G., Ricci, A.-C., Signorelli, F., 2000. Tentorial Meningiomas. Report on Twenty-Seven Cases. *Acta Neurochir. (Wien)* 142, 513–526. <https://doi.org/10.1007/s007010050464>

- Brian, R.S., Lunsford, L.D., Douglas, K., Ann, H.M., John, C.F., 1998. Management of Petroclival Meningiomas by Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery* 42, 437–445. <https://doi.org/10.1097/00006123-199803000-00001>
- Brock, M., Ingwersen, I., Roggendorf, W., 1984. Ultrasonic aspiration in neurosurgery. *Neurosurg. Rev.* 7, 173–177. <https://doi.org/10.1007/BF01780701>
- Bruneau, M., George, B., 2008. Foramen magnum meningiomas: detailed surgical approaches and technical aspects at Lariboisière Hospital and review of the literature. *Neurosurg. Rev.* 31, 19–33. <https://doi.org/10.1007/s10143-007-0097-1>
- Buetow, M.P., Buetow, P.C., Smirniotopoulos, J.G., 1991. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *RadioGraphics* 11, 1087–1106. <https://doi.org/10.1148/radiographics.11.6.1749851>
- Buxton, N., Vloeberghs, M., Punt, J., 1998. Liliequist's membrane in minimally invasive endoscopic neurosurgery. *Clin. Anat. N. Y. N* 11, 187–190. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2353\(1998\)11:3<187::AID-CA6>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2353(1998)11:3<187::AID-CA6>3.0.CO;2-Q)
- Cappabianca, P., Solari, D. (Eds.), 2018. *Meningiomas of the skull base: treatment nuances in contemporary neurosurgery*. Thieme, Stuttgart ; New York.
- Cardali, S., Romano, A., Angileri, F.F., Conti, A., La Torre, D., de Divitiis, O., d'Avella, D., Tschabitscher, M., Tomasello, F., 2005. Microsurgical Anatomic Features of the Olfactory Nerve: Relevance to Olfaction Preservation in the Pterional Approach. *Oper. Neurosurg.* 57, 17–21. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000144844.72403.7B>
- Carvalho, G.A., Matthies, C., Tatagiba, M., Eghbal, R., Samii, M., 2000. Impact of computed tomographic and magnetic resonance imaging findings on surgical outcome in petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 47, 1287–1294; discussion 1294-1295.
- Cha, S., Knopp, E.A., Johnson, G., Wetzel, S.G., Litt, A.W., Zagzag, D., 2002. Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrast-enhanced Susceptibility-weighted Echo-planar Perfusion MR Imaging. *Radiology* 223, 11–29. <https://doi.org/10.1148/radiol.2231010594>
- Chang, J.H., Chang, J.W., Choi, J.Y., Park, Y.G., Chung, S.S., 2003. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 226–230. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.2.226>
- Chen, C.-J., Tseng, Y.-C., Hsu, H.-L., Jung, S.-M., 2008. Microcystic Meningioma: Importance of Obvious Hypointensity on T1-Weighted Magnetic Resonance Images. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 32, 130–134. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e318064f127>
- Chen, C.-M., Huang, A.P.-H., Kuo, L.-T., Tu, Y.-K., 2011. Contemporary surgical outcome for skull base meningiomas. *Neurosurg. Rev.* 34, 281–296. <https://doi.org/10.1007/s10143-011-0321-x>
- Choy, W., Kim, W., Nagasawa, D., Stramotas, S., Yew, A., Gopen, Q., Parsa, A.T., Yang, I., 2011. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg. Focus* 30, E6. <https://doi.org/10.3171/2011.2.FOCUS1116>
- Chozick, B.S., Reinert, S.E., Greenblatt, S.H., 1996. Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis. *J. Neurosurg.* 84, 382–386. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.3.0382>
- Ciappetta, P., Pescatori, L., 2017. Anatomic Dissection of Arachnoid Membranes Encircling the Pituitary Stalk on Fresh, Non-Formalin-Fixed Specimens: Anatomoradiologic Correlations and Clinical Applications in Craniopharyngioma Surgery. *World Neurosurg.* 108, 479–490. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.138>
- Clark, V.E., Erson-Omay, E.Z., Serin, A., Yin, J., Cotney, J., Özduman, K., Avşar, T., Li, J., Murray, P.B., Henegariu, O., Yilmaz, S., Günel, J.M., Carrión-Grant, G., Yılmaz, B., Grady, C., Tanrikulu, B., Bakırcioğlu, M., Kaymakçalan, H., Caglayan, A.O., Sencar, L., Ceyhun, E., Atik, A.F., Bayri, Y., Bai, H., Kolb, L.E., Hebert, R.M., Omay, S.B., Mishra-Gorur, K.,

- Choi, M., Overton, J.D., Holland, E.C., Mane, S., State, M.W., Bilgüvar, K., Baehring, J.M., Gutin, P.H., Piepmeier, J.M., Vortmeyer, A., Brennan, C.W., Pamir, M.N., Kılıç, T., Lifton, R.P., Noonan, J.P., Yasuno, K., Günel, M., 2013. Genomic Analysis of Non- *NF2* Meningiomas Reveals Mutations in *TRAF7* , *KLF4* , *AKT1* , and *SMO*. *Science* 339, 1077–1080. <https://doi.org/10.1126/science.1233009>
- Clark, V.E., Harmancı, A.S., Bai, H., Youngblood, M.W., Lee, T.I., Baranoski, J.F., Ercan-Sencicek, A.G., Abraham, B.J., Weintraub, A.S., Hnisz, D., Simon, M., Krischek, B., Erson-Omay, E.Z., Henegariu, O., Carrión-Grant, G., Mishra-Gorur, K., Durán, D., Goldmann, J.E., Schramm, J., Goldbrunner, R., Piepmeier, J.M., Vortmeyer, A.O., Günel, J.M., Bilgüvar, K., Yasuno, K., Young, R.A., Günel, M., 2016. Recurrent somatic mutations in *POLR2A* define a distinct subset of meningiomas. *Nat. Genet.* 48, 1253–1259. <https://doi.org/10.1038/ng.3651>
- Cleland, J., 1863. Description of Two Tumours Adherent to the Deep Surface of the Dura Mater. *Glasg. Med. J.* 11, 148–159.
- Colli, B.O., Assirati, J.A., Deriggi, D.J.P., Neder, L., dos Santos, A.C., Carlotti, C.G., 2008. Tentorial meningiomas: follow-up review. *Neurosurg. Rev.* 31, 421–430. <https://doi.org/10.1007/s10143-008-0141-9>
- Colli, B.O., Carlotti, C.G., Assirati, J.A., dos Santos, M.B.M., Neder, L., dos Santos, A.C., 2006. Parasagittal meningiomas: follow-up review. *Surg. Neurol.* 66, S20–S27. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.08.023>
- Colombo, F., Casentini, L., Cavedon, C., Scalchi, P., Cora, S., Francescon, P., 2009. CYBERKNIFE RADIOSURGERY FOR BENIGN MENINGIOMAS. *Neurosurgery* 64, A7–A13. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000338947.84636.A6>
- Combs, S.E., Adeberg, S., Dittmar, J.-O., Welzel, T., Rieken, S., Habermehl, D., Huber, P.E., Debus, J., 2013. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother. Oncol.* 106, 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.07.008>
- Condra, K.S., Buatti, J.M., Mendenhall, W.M., Friedman, W.A., Marcus, R.B., Rhoton, A.L., 1997. Benign meningiomas: Primary treatment selection affects survival. *Int. J. Radiat. Oncol.* 39, 427–436. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00317-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00317-9)
- Corniola, M.V., Lemée, J.-M., Da Broi, M., Joswig, H., Schaller, K., Helseth, E., Meling, T.R., 2019. Posterior fossa meningiomas: perioperative predictors of extent of resection, overall survival and progression-free survival. *Acta Neurochir. (Wien)* 161, 1003–1011. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03862-z>
- Coroller, T.P., Bi, W.L., Huynh, E., Abedalthagafi, M., Aizer, A.A., Greenwald, N.F., Parmar, C., Narayan, V., Wu, W.W., Miranda de Moura, S., Gupta, S., Beroukhim, R., Wen, P.Y., Al-Mefty, O., Dunn, I.F., Santagata, S., Alexander, B.M., Huang, R.Y., Aerts, H.J.W.L., 2017. Radiographic prediction of meningioma grade by semantic and radiomic features. *PLOS ONE* 12, e0187908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187908>
- Couce, M.E., Aker, F.V., Scheithauer, B.W., 2000. Chordoid Meningioma: A Clinicopathologic Study of 42 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 24, 899–905. <https://doi.org/10.1097/00000478-200007000-00001>
- Craddock, W.L., 1995. Leonard Wood: surgeon, soldier, administrator. *Mil. Med.* 160, 32–36.
- Cudlip, S.A., Wilkins, P.R., Johnston, F.G., Moore, A.J., Marsh, H.T., Bell, B.A., 1998. Posterior Fossa Meningiomas: Surgical Experience in 52 Cases. *Acta Neurochir. (Wien)* 140, 1007–1012. <https://doi.org/10.1007/s007010050208>
- Cushing, H., 1938. Meningiomas : Their Classification, Regional Behavior, Life History, and Surgical End Result. *Springf. Charles C Thomas* 111, 735.

- Cushing, H., 1922. THE MENINGIOMAS (DURAL ENDOTHELIOMAS): THEIR SOURCE, AND FAVOURED SEATS OF ORIGIN. *Brain* 45, 282–316. <https://doi.org/10.1093/brain/45.2.282>
- Cushing, H., Bovie, W.T., 1928. Electrosurgery as an aid to the removal of intracranial tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1928, 751–784.
- Cusimano, M.D., Sekhar, L.N., Sen, C.N., Pomonis, S., Wright, D.C., Biglan, A.W., Jannetta, P.J., 1995. The Results of Surgery for Benign Tumors of the Cavernous Sinus. *Neurosurgery* 37, 1–10. <https://doi.org/10.1227/00006123-199507000-00001>
- Daniel, R., Tuleasca, C., Rocca, A., George, M., Pralong, E., Schiappacasse, L., Zeverino, M., Maire, R., Messerer, M., Levivier, M., 2018. The Changing Paradigm for the Surgical Treatment of Large Vestibular Schwannomas. *J. Neurol. Surg. Part B Skull Base* 79, S362–S370. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668540>
- De Jesús, O., Sekhar, L.N., Parikh, H.K., Wright, D.C., Wagner, D.P., 1996. Long-term Follow-up of Patients with Meningiomas Involving the Cavernous Sinus: Recurrence, Progression, and Quality of Life. *Neurosurgery* 39, 915–920. <https://doi.org/10.1097/00006123-199611000-00005>
- De la Monte, S.M., Flickinger, J., Linggood, R.M., 1986. Histopathologic Features Predicting Recurrence of Meningiomas Following Subtotal Resection: *Am. J. Surg. Pathol.* 10, 836–843. <https://doi.org/10.1097/00000478-198612000-00002>
- Dehdashti, A.R., Ganna, A., Witterick, I., Gentili, F., 2009. EXPANDED ENDOSCOPIC ENDONASAL APPROACH FOR ANTERIOR CRANIAL BASE AND SUPRASSELLAR LESIONS. *Neurosurgery* 64, 677–689. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000339121.20101.85>
- Deli, T., Orosz, M., Jakab, A., 2020. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol. Oncol. Res.* 26, 63–78. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>
- Demir, M.K., Iplikcioglu, A.C., Dincer, A., Arslan, M., Sav, A., 2006. Single voxel proton MR spectroscopy findings of typical and atypical intracranial meningiomas. *Eur. J. Radiol.* 60, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.06.002>
- DeMonte, F., McDermott, M.W., Al-Mefty, O., 2011. *Al-Mefty's Meningiomas*, 2nd ed. ed. Thieme medical, New York.
- DeMonte, F., Smith, H.K., Al-Mefty, O., 1994. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J. Neurosurg.* 81, 245–251. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.81.2.0245>
- Di Ieva, A., Lee, J.M., Cusimano, M.D., 2016. *Handbook of Skull Base Surgery*. Thieme, New York.
- Di Maio, S., Ramanathan, D., Garcia-Lopez, R., Rocha, M.H., Guerrero, F.P., Ferreira, M., Sekhar, L.N., 2012. Evolution and Future of Skull Base Surgery: The Paradigm of Skull Base Meningiomas. *World Neurosurg.* 78, 260–275. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.09.004>
- Dijkstra, B.M., Jeltema, H.-R., Kruijff, S., Groen, R.J.M., 2019. The application of fluorescence techniques in meningioma surgery—a review. *Neurosurg. Rev.* 42, 799–809. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-01062-4>
- Domingues, P.H., Sousa, P., Otero, Á., Gonçalves, J.M., Ruiz, L., de Oliveira, C., Lopes, M.C., Orfao, A., Taberner, M.D., 2014. Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype. *Neuro-Oncol.* 16, 735–747. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not325>
- Dos Santos, M.A., de Salcedo, J.B.P., Gutiérrez Diaz, J.A., Calvo, F.A., Samblás, J., Marsiglia, H., Sallabanda, K., 2011. Long-Term Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Cavernous Sinus Meningiomas. *Int. J. Radiat. Oncol.* 81, 1436–1441. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.2002>

- Doty, R.L., 2007. Office Procedures for Quantitative Assessment of Olfactory Function. *Am. J. Rhinol.* 21, 460–473. <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3043>
- Doty, R.L., 2001. Olfaction. *Annu. Rev. Psychol.* 52, 423–452. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.423>
- Doty, R.L., Applebaum, S., Zusho, H., Settle, R.G., 1985. Sex differences in odor identification ability: A cross-cultural analysis. *Neuropsychologia* 23, 667–672. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(85\)90067-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(85)90067-3)
- Doty, R.L., Reyes, P.F., Gregor, T., 1987. Presence of both odor identification and detection deficits in alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* 18, 597–600. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(87\)90129-8](https://doi.org/10.1016/0361-9230(87)90129-8)
- Doty, R.L., Shaman, P., Kimmelman, C.P., Dann, M.S., 1984. University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope* 94, 176–178. <https://doi.org/10.1288/00005537-198402000-00004>
- Douw, L., Klein, M., Fagel, S.S., van den Heuvel, J., Taphoorn, M.J., Aaronson, N.K., Postma, T.J., Vandertop, W.P., Mooij, J.J., Boerman, R.H., Beute, G.N., Sluimer, J.D., Slotman, B.J., Reijneveld, J.C., Heimans, J.J., 2009. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 8, 810–818. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70204-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70204-2)
- Duba, M., Mrlan, E., Neuman, E., Musil, J., Smrčka, M., 2015. Chirurgicky obtížně řešitelné meningeomy. *Cesk Slov Neurol N* 78/111(1): 88-92.
- Dufour, H., Muracciolo, X., Métellus, P., Régis, J., Chinot, O., Grisoli, F., 2001. Long-term Tumor Control and Functional Outcome in Patients with Cavernous Sinus Meningiomas Treated by Radiotherapy with or without Previous Surgery: Is There an Alternative to Aggressive Tumor Removal? *Neurosurgery* 48, 285–296. <https://doi.org/10.1097/00006123-200102000-00006>
- Durante, F., 1886. Extirpation of an intracranial tumor [in Italian]. *Arch Atti Soc Ial Chir* 1886, 252–255.
- Dutour, A., Kumar, U., Panetta, R., Ouafik, L., Fina, F., Sasi, R., Patel, Y.C., 1998. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int. J. Cancer* 76, 620–627. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19980529\)76:5<620::AID-IJC2>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19980529)76:5<620::AID-IJC2>3.0.CO;2-S)
- Elia, A.E.H., Shih, H.A., Loeffler, J.S., 2007. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg. Focus* 23, E5. <https://doi.org/10.3171/FOC-07/10/E5>
- Eskandary, H., Sabba, M., Khajehpour, F., Eskandari, M., 2005. Incidental findings in brain computed tomography scans of 3000 head trauma patients. *Surg. Neurol.* 63, 550–553. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2004.07.049>
- Fahlbusch, R., Schott, W., 2002. Pterional surgery of suprasellar meningiomas of the tuberculum sellae and planum sphenoidale: surgical results with special consideration of ophthalmological and endocrinological results. *J. Neurosurg.* 96, 235–243. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.2.0235>
- Faramand, A., Kano, H., Niranjana, A., Park, K.-J., Flickinger, J.C., Lunsford, L.D., 2019. Tumor Control and Cranial Nerve Outcomes After Adjuvant Radiosurgery for Low-Grade Skull Base Meningiomas. *World Neurosurg.* 127, e221–e229. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.052>
- Fatemi, P., Zhang, M., Miller, K.J., Robe, P., Li, G., 2018. How Intraoperative Tools and Techniques Have Changed the Approach to Brain Tumor Surgery. *Curr. Oncol. Rep.* 20, 89. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0723-9>
- Fathi, A.-R., Roelcke, U., 2013. Meningioma. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 13, 337. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0337-4>
- Fioravanzo, A., Caffo, M., Di Bonaventura, R., Gardiman, M.P., Ghimenton, C., Ius, T., Maffei, V., Martini, M., Nicolato, A., Pallini, R., Pegolo, E., Pinna, G., Sala, F., Skrap, M.,

- Volpin, V., Barresi, V., 2020. A Risk Score Based on 5 Clinico-Pathological Variables Predicts Recurrence of Atypical Meningiomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 79, 500–507. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlaa018>
- Firsching, R.P., Fischer, A., Peters, R., Thun, F., Klug, N., 1990. Growth rate of incidental meningiomas. *J. Neurosurg.* 73, 545–547. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.4.0545>
- Flannery, T.J., Kano, H., Lunsford, L.D., Sirin, S., Tormenti, M., Niranjan, A., Flickinger, J.C., Kondziolka, D., 2010. Long-term control of petroclival meningiomas through radiosurgery: Clinical article. *J. Neurosurg.* 112, 957–964. <https://doi.org/10.3171/2009.8.JNS09695>
- Flickinger, J.C., Kondziolka, D., Maitz, A.H., Lunsford, L.D., 2003. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int. J. Radiat. Oncol.* 56, 801–806. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00126-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00126-3)
- Fortuna, A., Ferrante, L., Acqui, M., Guglielmi, G., Mastronardi, L., 1988. Cystic meningiomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 90, 23–30. <https://doi.org/10.1007/BF01541262>
- Fountain, D.M., Soon, W.C., Matys, T., Guilfoyle, M.R., Kirillos, R., Santarius, T., 2017. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir. (Wien)* 159, 435–445. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3071-2>
- Frostell, A., Hakim, R., Dodoo, E., Sinclair, G., Ohlsson, M., Förander, P., Milovac, B., Brundin, L., Svensson, M., 2016. Adjuvant Stereotactic Radiosurgery Reduces Need for Retreatments in Patients with Meningioma Residuals. *World Neurosurg.* 88, 475–482. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.062>
- Fujimoto, T., Ishida, Y., Uchiyama, Y., Nakase, H., Sakaki, T., Nakamura, M., Park, Y.-S., Motoyama, Y., Nishimura, F., 2011. Radiological Predictive Factors for Regrowth of Residual Benign Meningiomas. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 51, 415–422. <https://doi.org/10.2176/nmc.51.415>
- Furtner, J., Schöpf, V., Seystahl, K., Le Rhun, E., Rudà, R., Roelcke, U., Koeppen, S., Berghoff, A.S., Marosi, C., Clement, P., Faedi, M., Watts, C., Wick, W., Soffietti, R., Weller, M., Preusser, M., 2016. Kinetics of tumor size and peritumoral brain edema before, during, and after systemic therapy in recurrent WHO grade II or III meningioma. *Neuro-Oncol.* 18, 401–407. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov183>
- Fushimi, Y., Miki, Y., Takahashi, A., Kikuta, K., Hashimoto, N., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Togashi, K., 2006. MR imaging of Liliequist’s membrane. *Radiat. Med.* 24, 85. <https://doi.org/10.1007/BF02493273>
- Fushimi, Y., Miki, Y., Ueba, T., Kanagaki, M., Takahashi, T., Yamamoto, A., Haque, T.L., Konishi, Junya, Takahashi, J.A., Hashimoto, N., Konishi, Junji, 2003. Liliequist Membrane: Three-dimensional Constructive Interference in Steady State MR Imaging. *Radiology* 229, 360–365. <https://doi.org/10.1148/radiol.2292021507>
- Gallagher, M.J., Jenkinson, M.D., Brodbelt, A.R., Mills, S.J., Chavredakis, E., 2016. WHO grade 1 meningioma recurrence: Are location and Simpson grade still relevant? *Clin. Neurol. Neurosurg.* 141, 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.01.006>
- Galldiks, N., Albert, N.L., Sommerauer, M., Grosu, A.L., Ganswindt, U., Law, I., Preusser, M., Le Rhun, E., Vogelbaum, M.A., Zadeh, G., Dhermain, F., Weller, M., Langen, K.-J., Tonn, J.C., 2017. PET imaging in patients with meningioma—report of the RANO/PET Group. *Neuro-Oncol.* 19, 1576–1587. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox112>
- Garzon-Muvdi, T., Yang, W., Lim, M., Brem, H., Huang, J., 2017. Atypical and anaplastic meningioma: outcomes in a population based study. *J. Neurooncol.* 133, 321–330. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2436-6>
- Gay, E., Vuillez, J.P., Palombi, O., Brard, P.Y., Bessou, P., Passagia, J.G., 2005. Intraoperative and Postoperative Gamma Detection of Somatostatin Receptors in Bone-

- invasive en Plaque Meningiomas. *Oper. Neurosurg.* 57, 107–113. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000163490.15578.FF>
- Gilbert, M.E., Shelton, C., McDonald, A., Salzman, K.L., Harnsberger, H.R., Sharma, P.K., Jensen, R.L., 2004. Meningioma of the Jugular Foramen: Glomus Jugulare Mimic and Surgical Challenge: The Laryngoscope 114, 25–32. <https://doi.org/10.1097/00005537-200401000-00004>
- Gillies, R.J., Kinahan, P.E., Hricak, H., 2016. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 278, 563–577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
- Ginat, D.T., Mangla, R., Yeane, G., Schaefer, P.W., Wang, H., 2012. Correlation between Dynamic Contrast-enhanced Perfusion MRI Relative Cerebral Blood Volume and Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Meningiomas. *Acad. Radiol.* 19, 986–990. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.04.006>
- Ginat, D.T., Mangla, R., Yeane, G., Wang, H.Z., 2010. Correlation of Diffusion and Perfusion MRI With Ki-67 in High-Grade Meningiomas. *Am. J. Roentgenol.* 195, 1391–1395. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4531>
- Giordano, M., Gallieni, M., Metwali, H., Fahlbusch, R., Samii, M., Samii, A., 2019. Can Intraoperative Magnetic Resonance Imaging Be Helpful in the Surgical Resection of Parasellar Meningiomas? A Case Series. *World Neurosurg.* 132, e577–e584. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.070>
- Girardelli, S., Albano, L., Mangili, G., Valsecchi, L., Rabaiotti, E., Cavoretto, P.I., Mortini, P., Candiani, M., 2021. Meningiomas in Gynecology and Reproduction: an Updated Overview for Clinical Practice. *Reprod. Sci.* <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00606-2>
- Giuffrè, R., 1984. Successful radical removal of an intracranial meningioma in 1835 by Professor Pecchioli of Siena. *J. Neurosurg.* 60, 47–51. <https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.1.0047>
- Go, G.K., Wilmsink, J.T., Molenaar, W.M., 1988. Peritumoral Brain Edema Associated with Meningiomas: Neurosurgery 23, 175–179. <https://doi.org/10.1227/00006123-198808000-00008>
- Goel, A., Desai, K., Muzumdar, D., 2001. Surgery on Anterior Foramen Magnum Meningiomas Using a Conventional Posterior Suboccipital Approach: A Report on an Experience with 17 Cases. *Neurosurgery* 49, 102–107. <https://doi.org/10.1097/00006123-200107000-00016>
- Goel, A., Muzumdar, D., Desai, K.I., 2002. Tuberculum sellae meningioma: a report on management on the basis of a surgical experience with 70 patients. *Neurosurgery* 51, 1358–1363; discussion 1363-1364.
- Goldbrunner, R., Minniti, G., Preusser, M., Jenkinson, M.D., Sallabanda, K., Houdart, E., von Deimling, A., Stavrinou, P., Lefranc, F., Lund-Johansen, M., Moyal, E.C.-J., Brandsma, D., Henriksson, R., Soffietti, R., Weller, M., 2016. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 17, e383–e391. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30321-7)
- Goldbrunner, R., Stavrinou, P., Jenkinson, M.D., Sahm, F., Mawrin, C., Weber, D.C., Preusser, M., Minniti, G., Lund-Johansen, M., Lefranc, F., Houdart, E., Sallabanda, K., Le Rhun, E., Nieuwenhuizen, D., Tabatabai, G., Soffietti, R., Weller, M., 2021. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro-Oncol.* 23, 1821–1834. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab150>
- Goldsmith, B.J., Wara, W.M., Wilson, C.B., Larson, D.A., 1994. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas: A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J. Neurosurg.* 80, 195–201. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.2.0195>

- Gousias, K., Schramm, J., Simon, M., 2016. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J. Neurosurg.* 125, 551–560. <https://doi.org/10.3171/2015.9.JNS15754>
- Goutagny, S., Nault, J.C., Mallet, M., Henin, D., Rossi, J.Z., Kalamarides, M., 2014. High Incidence of Activating *TERT* Promoter Mutations in Meningiomas Undergoing Malignant Progression: *TERT* Promoter Mutations in Meningioma Progression. *Brain Pathol.* 24, 184–189. <https://doi.org/10.1111/bpa.12110>
- Grzbiela, H., Tarnawski, R., D'Amico, A., Stapor-Fudzinska, M., 2015. The Use of ⁶⁸Ga-DOTA-(Tyr3)-Octreotate PET/CT for Improved Target Definition in Radiotherapy Treatment Planning of Meningiomas – A Case Report. *Curr. Radiopharm.* 8, 45–48. <https://doi.org/10.2174/1874471008666150316222923>
- Gurcay, A., Bozkurt, I., Senturk, S., Kazanci, A., Gurcan, O., Turkoglu, O., Beskonakli, E., 2018. Diagnosis, treatment, and management strategy of meningioma during pregnancy. *Asian J. Neurosurg.* 13, 86. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.181115>
- Guyot, A., Duchesne, M., Robert, S., Lia, A.-S., Derouault, P., Scaon, E., Lemnos, L., Salle, H., Durand, K., Labrousse, F., 2019. Analysis of CDKN2A gene alterations in recurrent and non-recurrent meningioma. *J. Neurooncol.* 145, 449–459. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03333-6>
- Håberg, A.K., Hammer, T.A., Kvistad, K.A., Rydland, J., Müller, T.B., Eikenes, L., Gårseth, M., Stovner, L.J., 2016. Incidental Intracranial Findings and Their Clinical Impact; The HUNT MRI Study in a General Population of 1006 Participants between 50-66 Years. *PLOS ONE* 11, e0151080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151080>
- Hakyemez, B., Yıldırım, N., Gokalp, G., Erdogan, C., Parlak, M., 2006. The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. *Neuroradiology* 48, 513–520. <https://doi.org/10.1007/s00234-006-0094-z>
- Hall, E.J., Brenner, D.J., 1993. The radiobiology of radiosurgery: Rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol.* 25, 381–385. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90367-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90367-5)
- Hansson, C.M., Buckley, P.G., Grigelioniene, G., Piotrowski, A., Hellström, A.R., Mantripragada, K., Jarbo, C., Mathiesen, T., Dumanski, J.P., 2007. Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus. *BMC Genomics* 8, 16. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-16>
- Hashiba, T., Hashimoto, N., Izumoto, S., Suzuki, T., Kagawa, N., Maruno, M., Kato, A., Yoshimine, T., 2009. Serial volumetric assessment of the natural history and growth pattern of incidentally discovered meningiomas: Clinical article. *J. Neurosurg.* 110, 675–684. <https://doi.org/10.3171/2008.8.JNS08481>
- Hashiba, T., Hashimoto, N., Maruno, M., Izumoto, S., Suzuki, T., Kagawa, N., Yoshimine, T., 2006. Scoring radiologic characteristics to predict proliferative potential in meningiomas. *Brain Tumor Pathol.* 23, 49–54. <https://doi.org/10.1007/s10014-006-0199-4>
- Hashimoto, N., Rabo, C.S., Okita, Y., Kinoshita, M., Kagawa, N., Fujimoto, Y., Morii, E., Kishima, H., Maruno, M., Kato, A., Yoshimine, T., 2012. Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies: Clinical article. *J. Neurosurg.* 116, 574–580. <https://doi.org/10.3171/2011.11.JNS11999>
- Hasselblatt, M., Nolte, K.W., Paulus, W., 2004. Angiomatous Meningioma: A Clinicopathologic Study of 38 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 390–393. <https://doi.org/10.1097/00000478-200403000-00013>

- Hasselid, B.F., Meling, T.R., Rønning, P., Scheie, D., Helseth, E., 2012. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J. Neurosurg.* 117, 999–1006. <https://doi.org/10.3171/2012.9.JNS12294>
- Hentschel, S.J., DeMonte, F., 2003. Olfactory groove meningiomas. *Neurosurg. Focus* 14, 1–5. <https://doi.org/10.3171/foc.2003.14.6.4>
- Henzi, S., Krayenbühl, N., Bozinov, O., Regli, L., Stienen, M.N., 2019. Ultrasonic aspiration in neurosurgery: comparative analysis of complications and outcome for three commonly used models. *Acta Neurochir. (Wien)* 161, 2073–2082. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04021-0>
- Herscovici, Z., Rappaport, Z., Sulkes, J., Danaila, L., Rubin, G., 2004. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology* 63, 1133–1134. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000138569.45818.50>
- Hijiya, N., Hudson, M.M., Lensing, S., Zacher, M., Onciu, M., Behm, F.G., Razzouk, B.I., Ribeiro, R.C., Rubnitz, J.E., Sandlund, J.T., Rivera, G.K., Evans, W.E., Relling, M.V., Pui, C.-H., 2007. Cumulative Incidence of Secondary Neoplasms as a First Event After Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA* 297, 1207. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1207>
- Hopewell, J.W., Millar, W.T., Lindquist, C., Nordström, H., Lidberg, P., Gårding, J., 2013. Application of the concept of biologically effective dose (BED) to patients with Vestibular Schwannomas treated by radiosurgery. *J. Radiosurgery SBRT* 2, 257–271.
- Hounsfield, G.N., 1973. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *Br. J. Radiol.* 46, 1016–1022. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-46-552-1016>
- Hsu, Efirid, Hedley-Whyte, 1998. MIB-1(Ki-67) index and transforming growth factor-alpha (TGF α) immunoreactivity are significant prognostic predictors for meningiomas. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 24, 441–452. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.1998.00150.x>
- Hua, L., Wang, D., Zhu, H., Deng, J., Luan, S., Chen, H., Sun, S., Tang, H., Xie, Q., Wakimoto, H., Gong, Y., 2020. Long-term outcomes of multimodality management for parasagittal meningiomas. *J. Neurooncol.* 147, 441–450. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03440-9>
- Huang, R.Y., Bi, W.L., Griffith, B., Kaufmann, T.J., la Fougère, C., Schmidt, Nils Ole, Tonn, Jörg C, Vogelbaum, M.A., Wen, P.Y., Aldape, K., Nassiri, F., Zadeh, G., Dunn, I.F., International Consortium on Meningiomas, Aldape, K., Au, K., Barnhartz-Sloan, J., Bi, W.L., Brastianos, P.K., Butowski, N., Carlotti, C., Cusimano, M.D., DiMeco, F., Drummond, K., Dunn, I.F., Galanis, E., Giannini, C., Goldbrunner, R., Griffith, B., Hashizume, R., Hanemann, C.O., Herold-Mende, C., Horbinski, C., Huang, R.Y., James, D., Jenkinson, M.D., Jungk, C., Kaufman, T.J., Krischek, B., Lachance, D., Lafougère, C., Lee, I., Liu, J.C., Mamatjan, Y., Mansouri, A., Mawrin, C., McDermott, M., Munoz, D., Nassiri, F., Noushmehr, H., Ng, H.-K., Perry, A., Pirouzmand, F., Poisson, L.M., Pollo, B., Raleigh, D., Sahn, F., Saladino, A., Santarius, T., Schichor, C., Schultz, D., Schmidt, Nils O, Selman, W., Sloan, A., Spears, J., Snyder, J., Suppiah, S., Tabatabai, G., Tatagiba, M., Tirapelli, D., Tonn, Joerg C, Tsang, D., Vogelbaum, M.A., Deimling, A. von, Wen, P.Y., Walbert, T., Westphal, M., Workewych, A.M., Zadeh, G., 2019. Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas. *Neuro-Oncol.* 21, i44–i61. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy143>
- Huisman, T.A.G.M., 2010. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging* 10, S163–S171. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9023>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., Mackay-Sim, A., 2007. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds:

- an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 264, 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., Kobal, G., 1997. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem. Senses* 22, 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hwang, W.L., Marciscano, A.E., Niemierko, A., Kim, D.W., Stemmer-Rachamimov, A.O., Curry, W.T., Barker, F.G., Martuza, R.L., Loeffler, J.S., Oh, K.S., Shih, H.A., Larvie, M., 2016. Imaging and extent of surgical resection predict risk of meningioma recurrence better than WHO histopathological grade. *Neuro-Oncol.* 18, 863–872. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov285>
- Hyman, D.M., Smyth, L.M., Donoghue, M.T.A., Westin, S.N., Bedard, P.L., Dean, E.J., Bando, H., El-Khoueiry, A.B., Pérez-Fidalgo, J.A., Mita, A., Schellens, J.H.M., Chang, M.T., Reichel, J.B., Bouvier, N., Selcuklu, S.D., Soumerai, T.E., Torrisi, J., Erinjeri, J.P., Ambrose, H., Barrett, J.C., Dougherty, B., Foxley, A., Lindemann, J.P.O., McEwen, R., Pass, M., Schiavon, G., Berger, M.F., Chandarlapaty, S., Solit, D.B., Banerji, U., Baselga, J., Taylor, B.S., 2017. AKT Inhibition in Solid Tumors With *AKT1* Mutations. *J. Clin. Oncol.* 35, 2251–2259. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.0143>
- Ichimura, S., Takahara, K., Fujii, K., 2019. Fibrous Meningioma with Skull Invasion. *J. Neurosci. Rural Pract.* 10, 707–710. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3399600>
- İldan, F., Erman, T., Göçer, A., Tuna, M., Bağdatoğlu, H., Çetinalp, E., Burgut, R., 2007. Predicting the Probability of Meningioma Recurrence in the Preoperative and Early Postoperative Period: A Multivariate Analysis in the Midterm Follow-Up. *Skull Base* 17, 157–171. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970554>
- Inoue, K., Seker, A., Osawa, S., Alencastro, L.F., Matsushima, T., Rhoton, A.L., 2009. MICROSURGICAL AND ENDOSCOPIC ANATOMY OF THE SUPRATENTORIAL ARACHNOIDAL MEMBRANES AND CISTERNS. *Neurosurgery* 65, 644–665. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000351774.81674.32>
- Inoue, T., Kuromatsu, C., Sawada, K., Matsushima, T., 1986. Recurrent cystic meningioma. *Surg. Neurol.* 26, 399–404. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(86\)90145-x](https://doi.org/10.1016/0090-3019(86)90145-x)
- Islim, A.I., Kolamunnage-Dona, R., Mohan, M., Moon, R.D.C., Crofton, A., Haylock, B.J., Rathi, N., Brodbelt, A.R., Mills, S.J., Jenkinson, M.D., 2020. A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas. *Neuro-Oncol.* 22, 278–289. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz160>
- Jääskeläinen, J., Haltia, M., Laasonen, E., Wahlström, T., Valtonen, S., 1985. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. An analysis of 43 patients. *Surg. Neurol.* 24, 165–172. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(85\)90180-6](https://doi.org/10.1016/0090-3019(85)90180-6)
- Jallo, G.I., Benjamin, V., 2002. Tuberculum sellae meningiomas: microsurgical anatomy and surgical technique. *Neurosurgery* 51, 1432–1439; discussion 1439-1440.
- James, M.F., Stivison, E., Beauchamp, R., Han, S., Li, H., Wallace, M.R., Gusella, J.F., Stemmer-Rachamimov, A.O., Ramesh, V., 2012. Regulation of mTOR Complex 2 Signaling in Neurofibromatosis 2–Deficient Target Cell Types. *Mol. Cancer Res.* 10, 649–659. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0425-T>
- Jang, W.-Y., Jung, S., Jung, T.-Y., Moon, K.-S., Kim, I.-Y., 2013. Preservation of olfaction in surgery of olfactory groove meningiomas. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115, 1288–1292. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.12.004>
- Javalkar, V., Banerjee, A., Nanda, A., 2012. Posterior Cranial Fossa Meningiomas. *J. Neurol. Surg. Part B Skull Base* 73, 001–010. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304835>
- Jenkinson, M.D., Javadpour, M., Haylock, B.J., Young, B., Gillard, H., Vinten, J., Bulbeck, H., Das, K., Farrell, M., Looby, S., Hickey, H., Preusser, M., Mallucci, C.L., Hughes, D.,

- Gamble, C., Weber, D.C., 2015. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 16, 519. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1040-3>
- Jenkinson, M.D., Weber, D.C., Haylock, B.J., Sherratt, F.C., Young, B., Weller, M., Bulbeck, H., Culeddu, G., Hughes, D.A., Brain, A., Das, K., Preusser, M., Francis, P., Gamble, C., 2018. Letter to the Editor. Phase III randomized controlled trials are essential to properly evaluate the role of radiotherapy in WHO grade II meningioma. *J. Neurosurg.* 129, 1104–1105. <https://doi.org/10.3171/2018.6.JNS181418>
- Jennett, B., 1976. Sir William Macewen 1848-1924. Pioneer Scottish neurosurgeon. *Surg. Neurol.* 6, 57–60.
- Jennett, B., Bond, M., 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet Lond. Engl.* 1, 480–484. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92830-5)
- Jensen, R., Lee, J., 2012. Predicting Outcomes of Patients With Intracranial Meningiomas Using Molecular Markers of Hypoxia, Vascularity, and Proliferation: *Neurosurgery* 71, 146–156. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182567886>
- Jones, B., Dale, R.G., Deehan, C., Hopkins, K.I., Morgan, D.A.L., 2001. The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology. *Clin. Oncol.* 13, 71–81. <https://doi.org/10.1053/clon.2001.9221>
- Jones, B., Hopewell, J.W., 2018. Modelling the influence of treatment time on the biological effectiveness of single radiosurgery treatments: derivation of “protective” dose modification factors. *Br. J. Radiol.* 20180111. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180111>
- Joo, B., Han, K., Choi, Y.S., Lee, S.-K., Ahn, S.S., Chang, J.H., Kang, S.-G., Kim, S.H., Zhou, J., 2018. Amide proton transfer imaging for differentiation of benign and atypical meningiomas. *Eur. Radiol.* 28, 331–339. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4962-1>
- Jung, H.-W., Yoo, H., Paek, S.H., Choi, K.S., 2000. Long-term Outcome and Growth Rate of Subtotally Resected Petroclival Meningiomas: Experience with 38 Cases. *Neurosurgery* 46, 567–575. <https://doi.org/10.1097/00006123-200003000-00008>
- Juratli, T.A., Thiede, C., Koerner, M.V.A., Tummala, S.S., Daubner, D., Shankar, G.M., Williams, E.A., Martinez-Lage, M., Soucek, S., Robel, K., Penson, T., Krause, M., Appold, S., Meinhardt, M., Pinzer, T., Miller, J.J., Krex, D., Ely, H.A., Silverman, I.M., Christiansen, J., Schackert, G., Wakimoto, H., Kirsch, M., Brastianos, P.K., Cahill, D.P., 2017. Intratumoral heterogeneity and *TERT* promoter mutations in progressive/higher-grade meningiomas. *Oncotarget* 8, 109228–109237. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22650>
- Kaley, T., Barani, I., Chamberlain, M., McDermott, M., Panageas, K., Raizer, J., Rogers, L., Schiff, D., Vogelbaum, M., Weber, D., Wen, P., 2014. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro-Oncol.* 16, 829–840. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not330>
- Kaley, T.J., Wen, P., Schiff, D., Ligon, K., Haidar, S., Karimi, S., Lassman, A.B., Nolan, C.P., DeAngelis, L.M., Gavriloic, I., Norden, A., Drappatz, J., Lee, E.Q., Purow, B., Plotkin, S.R., Batchelor, T., Abrey, L.E., Omuro, A., 2015. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro-Oncol.* 17, 116–121. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou148>
- Kane, A.J., Sughrue, M.E., Rutkowski, M.J., Shangari, G., Fang, S., McDermott, M.W., Berger, M.S., Parsa, A.T., 2011. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer* 117, 1272–1278. <https://doi.org/10.1002/cncr.25591>
- Kaprealian, T., Raleigh, D.R., Sneed, P.K., Nabavizadeh, N., Nakamura, J.L., McDermott, M.W., 2016. Parameters influencing local control of meningiomas treated with radiosurgery. *J. Neurooncol.* 128, 357–364. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2121-1>
- Karnofsky, D.A., Abelmann, W.H., Craver, L.F., Burchenal, J.H., 1948. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to

- bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1, 634–656. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L)
- Kaur, G., Sayegh, E.T., Larson, A., Bloch, O., Madden, M., Sun, M.Z., Barani, I.J., James, C.D., Parsa, A.T., 2014. Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro-Oncol.* 16, 628–636. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou025>
- Kawahara, Y., Nakada, M., Hayashi, Yutaka, Kai, Y., Hayashi, Yasuhiko, Uchiyama, N., Nakamura, H., Kuratsu, J., Hamada, J., 2012. Prediction of high-grade meningioma by preoperative MRI assessment. *J. Neurooncol.* 108, 147–152. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0809-4>
- Keen, W.W., Ellis, A.G., Keen, 1918. REMOVAL OF BRAIN TUMOR: REPORT OF A CASE IN WHICH THE PATIENT SURVIVED FOR MORE THAN THIRTY YEARS. *J. Am. Med. Assoc.* 70, 1905. <https://doi.org/10.1001/jama.1918.02600250005002>
- Kelman, C.D., 1969. Phaco-Emulsification and Aspiration. *Am. J. Ophthalmol.* 67, 464–477. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(69\)94252-4](https://doi.org/10.1016/0002-9394(69)94252-4)
- Key, E.A.H., Retzius, M.G., 1875. Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Samson & Wallin, Stockholm.
- Kim, K.H., Kang, S.J., Choi, J.-W., Kong, D.-S., Seol, H.J., Nam, D.-H., Lee, J.-I., 2019. Clinical and radiological outcomes of proactive Gamma Knife surgery for asymptomatic meningiomas compared with the natural course without intervention. *J. Neurosurg.* 130, 1740–1749. <https://doi.org/10.3171/2017.12.JNS171943>
- Kinjo, T., Al-Mefty, O., Ciric, I., 1995. Diaphragma Sellae Meningiomas. *Neurosurgery* 36, 1092–1104. <https://doi.org/10.1227/00006123-199506000-00003>
- Kinjo, T., Al-Mefty, O., Kanaan, I., 1993. Grade Zero Removal of Supratentorial Convexity Meningiomas: *Neurosurgery* 33, 394–399. <https://doi.org/10.1227/00006123-199309000-00007>
- Kleihues, P., Cavenee, W.K., International Agency for Research on Cancer (Eds.), 2000. Pathology and genetics of tumours of the nervous system, World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon.
- Knosp, E., Perneczky, A., Koos, W.T., Fries, G., Matula, C., 1996. Meningiomas of the Space of the Cavernous Sinus. *Neurosurgery* 38, 434–444. <https://doi.org/10.1097/00006123-199603000-00003>
- Koizumi, S., Sakai, N., Kawaji, H., Takehara, Y., Yamashita, S., Sakahara, H., Baba, S., Hiramatsu, H., Sameshima, T., Namba, H., 2015. Pseudo-continuous arterial spin labeling reflects vascular density and differentiates angiomatous meningiomas from non-angiomatous meningiomas. *J. Neurooncol.* 121, 549–556. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1666-0>
- Kollová, A., Liščák, R., Novotný, J., Vladyka, V., Šimonová, G., Janoušková, L., 2007. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J. Neurosurg.* 107, 325–336. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/08/0325>
- Komotar, R.J., Iorgulescu, J.B., Raper, D.M.S., Holland, E.C., Beal, K., Bilsky, M.H., Brennan, C.W., Tabar, V., Sherman, J.H., Yamada, Y., Gutin, P.H., 2012a. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas: Clinical article. *J. Neurosurg.* 117, 679–686. <https://doi.org/10.3171/2012.7.JNS112113>
- Komotar, R.J., Starke, R.M., Raper, D.M.S., Anand, V.K., Schwartz, T.H., 2012b. Endoscopic Endonasal versus Open Transcranial Resection of Anterior Midline Skull Base Meningiomas. *World Neurosurg.* 77, 713–724. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.08.025>
- Kondziolka, D., Flickinger, J.C., Perez, B., 1998. Judicious Resection and/or Radiosurgery for Parasagittal Meningiomas: Outcomes from a Multicenter Review: *Neurosurgery* 43, 405–413. <https://doi.org/10.1097/00006123-199809000-00001>

- Kondziolka, D., Patel, A.D., Kano, H., Flickinger, J.C., Lunsford, L.D., 2016. Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningiomas. *Am. J. Clin. Oncol.* 39, 453–457. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000080>
- Kousi, E., Tsougos, I., Fountas, K., Theodorou, K., Tsolaki, E., Fezoulidis, I., Kapsalaki, E., 2012. Distinct peak at 3.8 ppm observed by 3T MR spectroscopy in meningiomas, while nearly absent in high-grade gliomas and cerebral metastases. *Mol. Med. Rep.* 5, 1011–1018. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.773>
- Koutourousiou, M., Fernandez-Miranda, J.C., Wang, E.W., Snyderman, C.H., M.B.A., Gardner, P.A., 2014. Endoscopic endonasal surgery for olfactory groove meningiomas: outcomes and limitations in 50 patients. *Neurosurg. Focus* 37, E8. <https://doi.org/10.3171/2014.7.FOCUS14330>
- Kozler, P., Benes, V., Netuka, D., Kramár, F., Charvát, F., 2006. [Intracranial meningiomas; standard diagnostic procedure and results of surgical treatment]. *Rozhl. V Chir. Mesicnik Ceskoslovenske Chir. Spolecnosti* 85, 431–435.
- Krayenbühl, N., Pravdenkova, S., Al-Mefty, O., 2007. DE NOVO VERSUS TRANSFORMED ATYPICAL AND ANAPLASTIC MENINGIOMAS. *Neurosurgery* 61, 495–504. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000290895.92695.22>
- Kriss, T.C., Kriss, V.M., 1998. History of the Operating Microscope: From Magnifying Glass to Microneurosurgery. *Neurosurgery* 42, 899–907. <https://doi.org/10.1097/00006123-199804000-00116>
- Kršek, M., n.d. Diferenciální diagnostika selárních expanzí. *Interní medicína pro praxi* 2015, 17.
- Kunz, W.G., Jungblut, L.M., Kazmierczak, P.M., Vettermann, F.J., Bollenbacher, A., Tonn, J.C., Schichor, C., Rominger, A., Albert, N.L., Bartenstein, P., Reiser, M.F., Cyran, C.C., 2017. Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. *J. Nucl. Med.* 58, 1580–1587. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191932>
- Kuratsu, J., Kochi, M., Ushio, Y., 2000. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J. Neurosurg.* 92, 766–770. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.5.0766>
- Kurucz, P., Baksa, G., Patonay, L., Hopf, N.J., 2013a. Endoscopic anatomical study of the arachnoid architecture on the base of the skull. Part I: The anterior and middle cranial fossa. *Innov. Neurosurg.* 1. <https://doi.org/10.1515/ins-2012-0005>
- Kurucz, P., Baksa, G., Patonay, L., Hopf, N.J., 2013b. Endoscopic anatomical study of the arachnoid architecture on the base of the skull. Part II: Level of the tentorium, posterior fossa and the craniovertebral junction. *Innov. Neurosurg.* 1. <https://doi.org/10.1515/ins-2013-0008>
- la Fougere, C., Suchorska, B., Bartenstein, P., Kreth, F.-W., Tonn, J.-C., 2011. Molecular imaging of gliomas with PET: Opportunities and limitations. *Neuro-Oncol.* 13, 806–819. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor054>
- Lam Shin Cheung, V., Kim, A., Sahgal, A., Das, S., 2018. Meningioma recurrence rates following treatment: a systematic analysis. *J. Neurooncol.* 136, 351–361. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2659-6>
- Lang, F.F., Macdonald, O.K., Fuller, G.N., DeMonte, F., 2000. Primary extradural meningiomas: a report on nine cases and review of the CT-era literature. *J. Neurosurg.* 93, 940–950. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.6.0940>
- Larson, J.J., van Loveren, H.R., Balko, M.G., Tew, J.M., 1995. Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J. Neurosurg.* 83, 596–599. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.4.0596>
- Lauterbur, P.C., 1989. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin. Orthop.* 3–6.

- Lavé, A., Meling, T.R., Schaller, K., Corniola, M.V., 2020. Augmented reality in intracranial meningioma surgery: report of a case and systematic review. *J. Neurosurg. Sci.* 64. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.20.04945-0>
- Lee, E.J., Kim, J.H., Park, E.S., Kim, Y.-H., Lee, J.K., Hong, S.H., Cho, Y.H., Kim, C.J., 2017. A novel weighted scoring system for estimating the risk of rapid growth in untreated intracranial meningiomas. *J. Neurosurg.* 127, 971–980. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS161669>
- Lee, J.H., 2009. *Meningiomas*. Springer London, London. <https://doi.org/10.1007/978-1-84628-784-8>
- Lee, J.H., Jeun, S.-S., Evans, J., Kosmorsky, G., 2001. Surgical Management of Clinoidal Meningiomas. *Neurosurgery* 48, 1012–1021. <https://doi.org/10.1097/00006123-200105000-00009>
- Lee, J.W., Kang, K.W., Park, S.-H., Lee, S.M., Paeng, J.C., Chung, J.-K., Lee, M.C., Lee, D.S., 2009. 18F-FDG PET in the assessment of tumor grade and prediction of tumor recurrence in intracranial meningioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36, 1574–1582. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1133-x>
- Lee, Y., Liu, J., Patel, S., Cloughesy, T., Lai, A., Farooqi, H., Seligson, D., Dong, J., Liao, L., Becker, D., Mischel, P., Shams, S., Nelson, S., 2009. Genomic Landscape of Meningiomas: Genomic Landscape of Meningiomas. *Brain Pathol.* 20, 751–762. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00356.x>
- Lemée, J.-M., Corniola, M.V., Da Broi, M., Joswig, H., Scheie, D., Schaller, K., Helseth, E., Meling, T.R., 2019. Extent of Resection in Meningioma: Predictive Factors and Clinical Implications. *Sci. Rep.* 9, 5944. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42451-z>
- Levine, Z.T., Buchanan, R.I., Sekhar, L.N., Rosen, C.L., Wright, D.C., 1999. Proposed Grading System to Predict the Extent of Resection and Outcomes for Cranial Base Meningiomas. *Neurosurgery* 45, 221–229. <https://doi.org/10.1097/00006123-199908000-00003>
- Li, J., Deng, X., Zhang, S., Wang, Q., Cheng, J., Li, X., Ke, D., Hui, X., 2018. Intracranial clear cell meningioma: Clinical study with long-term follow-up in 24 patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 175, 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.10.014>
- Liang, R.-F., Xiu, Y.-J., Wang, X., Li, M., Yang, Y., Mao, Q., Liu, Y.-H., 2014. The potential risk factors for atypical and anaplastic meningiomas: clinical series of 1,239 cases. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 7, 5696–5700.
- Lieu, A.-S., Howng, S.-L., 1999. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res.* 38, 45–52. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(99\)00066-2](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00066-2)
- Liliequist, B., 1956. The anatomy of the subarachnoid cisterns. *Acta Radiol.* 46, 61–71. <https://doi.org/10.3109/00016925609170813>
- Lin, B.-J., Chou, K.-N., Kao, H.-W., Lin, C., Tsai, W.-C., Feng, S.-W., Lee, M.-S., Hueng, D.-Y., 2014. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma. *J. Neurosurg.* 121, 1201–1208. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS132359>
- Linos, E., Raine, T., Alonso, A., Michaud, D., 2007. Atopy and Risk of Brain Tumors: A Meta-analysis. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 99, 1544–1550. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm170>
- Lipina, R., Matoušek, P., Paleček, T., Komínek, P., 2012. Rozšířený transnazální endoskopický přístup k nádorům lebeční spodiny a očnice. *Cesk Slov Neurol N* 75/108(3): 326–332.
- Little, K.M., Friedman, A.H., Sampson, J.H., Wanibuchi, M., Fukushima, T., 2005. Surgical Management of Petroclival Meningiomas: Defining Resection Goals Based on Risk of

- Neurological Morbidity and Tumor Recurrence Rates in 137 Patients. *Neurosurgery* 56, 546–559. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000153906.12640.62>
- Liu, J.K., Silva, N.A., Sevak, I.A., Eloy, J.A., 2018. Transbasal versus endoscopic endonasal versus combined approaches for olfactory groove meningiomas: importance of approach selection. *Neurosurg. Focus* 44, E8. <https://doi.org/10.3171/2018.1.FOCUS17722>
- Liu, N., Song, S.-Y., Jiang, J.-B., Wang, T.-J., Yan, C.-X., 2020. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in meningioma: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 99, e18644. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018644>
- Liu, Y., Sturgis, C.D., Bunker, M., Saad, R.S., Tung, M., Raab, S.S., Silverman, J.F., 2004. Expression of cytokeratin by malignant meningiomas: diagnostic pitfall of cytokeratin to separate malignant meningiomas from metastatic carcinoma. *Mod. Pathol.* 17, 1129–1133. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800162>
- Lo, S.S., Cho, K.H., Hall, W.A., Kossow, R.J., Hernandez, W.L., McCollow, K.K., Gerbi, B.J., Higgins, P.D., Lee, C.K., Dusenbery, K.E., 2002. Single Dose versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Meningiomas. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 29, 240–248. <https://doi.org/10.1017/S0317167100002018>
- Lobato, R.D., González, P., Alday, R., Ramos, A., Lagares, A., Alen, J.F., Palomino, J.C., Miranda, P., Perez-Nuñez, A., Arrese, I., 2004. Meningiomas of the basal posterior fossa. Surgical experience in 80 cases. *Neurocirugía* 15, 525–542. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(04\)70439-X](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(04)70439-X)
- Longstreth, W.T., Phillips, L.E., Drangsholt, M., Koepsell, T.D., Custer, B.S., Gehrels, J.-A., van Belle, G., 2004. Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: A population-based case-control study. *Cancer* 100, 1026–1034. <https://doi.org/10.1002/cncr.20036>
- Lou, E., Sumrall, A.L., Turner, S., Peters, K.B., Desjardins, A., Vredenburgh, J.J., McLendon, R.E., Herndon, J.E., McSherry, F., Norfleet, J., Friedman, H.S., Reardon, D.A., 2012. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J. Neurooncol.* 109, 63–70. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0861-0>
- Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvet, A., Scheithauer, B.W., Kleihues, P., 2007. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 114, 97–109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
- Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P., Ellison, D.W., 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 131, 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H.K., Pfister, S.M., Reifenberger, G., Soffiatti, R., von Deimling, A., Ellison, D.W., 2021. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 23, 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Lü, J., 2015. Arachnoid membrane: the first and probably the last piece of the roadmap. *Surg. Radiol. Anat.* 37, 127–138. <https://doi.org/10.1007/s00276-014-1361-z>
- Lü, J., Zhu, X., 2005a. Microsurgical anatomy of the interpeduncular cistern and related arachnoid membranes. *J. Neurosurg.* 103, 337–341. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.0337>
- Lü, J., Zhu, X.L., 2005b. Characteristics of distribution and configuration of intracranial arachnoid membranes. *Surg. Radiol. Anat.* 27, 472–481. <https://doi.org/10.1007/s00276-005-0025-4>
- Lumley, J.S., 1982. Microsurgery. *The Practitioner* 226, 1723–1726.

- Lusis, E.A., Scheithauer, B.W., Yachnis, A.T., Fischer, B.R., Chicoine, M.R., Paulus, W., Perry, A., 2012. Meningiomas in Pregnancy. *Neurosurgery* 71, 951–961. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31826adf65>
- Magill, S.T., Lau, D., Raleigh, D.R., Sneed, P.K., Fogh, S.E., McDermott, M.W., 2016. Surgical Resection and Interstitial Iodine-125 Brachytherapy for High-Grade Meningiomas: A 25-Year Series. *Neurosurgery* 1. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001262>
- Magill, S.T., Young, J.S., Chae, R., Aghi, M.K., Theodosopoulos, P.V., McDermott, M.W., 2018. Relationship between tumor location, size, and WHO grade in meningioma. *Neurosurg. Focus* 44, E4. <https://doi.org/10.3171/2018.1.FOCUS17752>
- Mahmood, A., Caccamo, D.V., Tomecek, F.J., Malik, G.M., 1993. Atypical and Malignant Meningiomas: A Clinicopathological Review. *Neurosurgery* 33, 955–963. <https://doi.org/10.1227/00006123-199312000-00001>
- Malmer, B.S., Feychting, M., Lönn, S., Lindström, S., Grönberg, H., Ahlbom, A., Schwartzbaum, J., Auvinen, A., Collatz-Christensen, H., Johansen, C., Kiuru, A., Mudie, N., Salminen, T., Schoemaker, M.J., Swerdlow, A.J., Henriksson, R., 2007. Genetic variation in p53 and ATM haplotypes and risk of glioma and meningioma. *J. Neurooncol.* 82, 229–237. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9275-1>
- Manelfe, C., Guiraud, B., David, J., Eyméri, J.C., Tremoulet, M., Espagno, J., Rascol, A., Géraud, J., 1973. [Embolization by catheterization of intracranial meningiomas]. *Rev. Neurol. (Paris)* 128, 339–351.
- Margalit, N.S., Lesser, J.B., Singer, M., Sen, C., 2005. Lateral Approach to Anterolateral Tumors at the Foramen Magnum: Factors Determining Surgical Procedure. *Oper. Neurosurg.* 56, ONS-324-ONS-336. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000156796.28536.6D>
- Marincek, N., Radojewski, P., Dumont, R.A., Brunner, P., Müller-Brand, J., Maecke, H.R., Briel, M., Walter, M.A., 2015. Somatostatin Receptor–Targeted Radiopeptide Therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATOC in Progressive Meningioma: Long-Term Results of a Phase II Clinical Trial. *J. Nucl. Med.* 56, 171–176. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147256>
- Markham, J.W., Fager, C.A., Horrax, G., Poppen, J.L., 1955. Meningiomas of the posterior fossa; their diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *AMA Arch. Neurol. Psychiatry* 74, 163–170.
- Marosi, C., Hassler, M., Roessler, K., Reni, M., Sant, M., Mazza, E., Vecht, C., 2008. Meningioma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 67, 153–171. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.01.010>
- Maruyama, K., Shin, M., Kurita, H., Kawahara, N., Morita, A., Kirino, T., 2004. Proposed Treatment Strategy for Cavernous Sinus Meningiomas: A Prospective Study. *Neurosurgery* 55, 1068–1075. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000140839.47922.5A>
- Matas, R., 1951. Surgical operations fifty years ago. *Am. J. Surg.* 82, 111–121. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(51\)90307-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(51)90307-8)
- Materi, J., Mampre, D., Ehresman, J., Rincon-Torroella, J., Chaichana, K.L., 2021. Predictors of recurrence and high growth rate of residual meningiomas after subtotal resection. *J. Neurosurg.* 134, 410–416. <https://doi.org/10.3171/2019.10.JNS192466>
- Mathiesen, T., Lindquist, C., Kihlström, L., Karlsson, B., 1996. Recurrence of Cranial Base Meningiomas. *Neurosurgery* 39, 2–9. <https://doi.org/10.1097/00006123-199607000-00002>
- Matsuno, A., Fujimaki, T., Sasaki, T., Nagashima, T., Ide, T., Asai, A., Matsuura, R., Utsunomiya, H., Kirino, T., 1996. Clinical and histopathological analysis of proliferative potentials of recurrent and non-recurrent meningiomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 91, 504–510. <https://doi.org/10.1007/s004010050458>
- Matsuno, Akira, Nagashima, T., Matsuura, R., Tanaka, H., Hirakawa, M., Murakami, M., Tamura, A., Kirino, T., 1996. Correlation Between MIB-1 Staining Index and the

- Immunoreactivity of p53 Protein in Recurrent and Non-recurrent Meningiomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 106, 776–781. <https://doi.org/10.1093/ajcp/106.6.776>
- Matsuno, H., Rhoton, A.L., Peace, D., 1988. Microsurgical Anatomy of the Posterior Fossa Cisterns. *Neurosurgery* 23, 58–80. <https://doi.org/10.1227/00006123-198807000-00012>
- Mawrin, C., Perry, A., 2010. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J. Neurooncol.* 99, 379–391. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0342-2>
- McCarthy, B.J., Davis, F.G., Freels, S., Surawicz, T.S., Damek, D.M., Grutsch, J., Menck, H.R., Laws, E.R., 1998. Factors associated with survival in patients with meningioma. *J. Neurosurg.* 88, 831–839. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.5.0831>
- McGovern, S.L., Aldape, K.D., Munsell, M.F., Mahajan, A., DeMonte, F., Woo, S.Y., 2010. A comparison of World Health Organization tumor grades at recurrence in patients with non-skull base and skull base meningiomas: Clinical article. *J. Neurosurg.* 112, 925–933. <https://doi.org/10.3171/2009.9.JNS09617>
- McNulty, S.N., Schwetye, K., Goldstein, M., Carter, J., Schmidt, R.E., Ansstas, G., Tsien, C.I., Kim, A.H., Dahiya, S., 2018. Analysis of point mutations and copy number variation in Grade II and III meningioma. *Exp. Mol. Pathol.* 105, 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.10.007>
- Meling, T.R., Da Broi, M., Scheie, D., Helseth, E., 2019. Meningiomas: skull base versus non-skull base. *Neurosurg. Rev.* 42, 163–173. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0976-7>
- Mendenhall, W.M., Morris, C.G., Amdur, R.J., Foote, K.D., Friedman, W.A., 2003. Radiotherapy alone or after subtotal resection for benign skull base meningiomas. *Cancer* 98, 1473–1482. <https://doi.org/10.1002/cncr.11645>
- Menke, J.R., Raleigh, D.R., Gown, A.M., Thomas, S., Perry, A., Tihan, T., 2015. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 130, 441–443. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1459-3>
- Meola, A., Cutolo, F., Carbone, M., Cagnazzo, F., Ferrari, M., Ferrari, V., 2017. Augmented reality in neurosurgery: a systematic review. *Neurosurg. Rev.* 40, 537–548. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0732-9>
- Metellus, P., Regis, J., Muracciole, X., Fuentes, S., Dufour, H., Nanni, I., Chinot, O., Martin, P.-M., Grisoli, F., 2005. Evaluation of Fractionated Radiotherapy and Gamma Knife Radiosurgery in Cavernous Sinus Meningiomas: Treatment Strategy. *Neurosurgery* 57, 873–886. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000179924.76551.cd>
- Mielke, D., Mayfrank, L., Psychogios, M.N., Rohde, V., 2014. The anterior interhemispheric approach - a safe and effective approach to anterior skull base lesions. *Acta Neurochir. (Wien)* 156, 689–696. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1972-x>
- Mills, C.K., Pfahler, G.E., 1902. Tumor of the brain localized clinically and by the roentgen rays. With some observations and investigations relating to the use of the roentgen rays in the diagnosis of lesions of the brain. *Philadelphia Med J* 1902, 268–27.
- Minutoli, F., Amato, E., Sindoni, A., Cardile, D., Conti, A., Herberg, A., Baldari, S., 2014. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients with Inoperable Meningiomas: Our Experience and Review of the Literature. *Cancer Biother. Radiopharm.* 29, 193–199. <https://doi.org/10.1089/cbr.2013.1599>
- Moliterno, J., Omuro, A., 2021. Meningiomas Comprehensive Strategies for Management.
- Molony, T.B., Brackmann, D.E., Lo, W.W.M., 1992. Meningiomas of the Jugular Foramen. *Otolaryngol. Neck Surg.* 106, 128–136. <https://doi.org/10.1177/019459989210600202>
- Moniz, E.P., Pinto, A., Lima, A., 1929. Le diagnostic différentiel entre les meningiomes et les autres tumeurs cerebrales par l'épreuve de l'encephalographie arterielle. *Revista de Neurologia* 1929, 1126–1135.

- Moreau, J.T., Hankinson, T.C., Baillet, S., Dudley, R.W.R., 2020. Individual-patient prediction of meningioma malignancy and survival using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Npj Digit. Med.* 3, 12. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0219-5>
- Mortazavi, M.M., Brito da Silva, H., Ferreira, M., Barber, J.K., Pridgeon, J.S., Sekhar, L.N., 2016. Planum Sphenoidale and Tuberculum Sellae Meningiomas: Operative Nuances of a Modern Surgical Technique with Outcome and Proposal of a New Classification System. *World Neurosurg.* 86, 270–286. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.09.043>
- Muscat, J.E., 2000. Handheld Cellular Telephone Use and Risk of Brain Cancer. *JAMA* 284, 3001. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3001>
- Nagar, V.A., Ye, J.R., Ng, W.H., Chan, Y.H., Hui, F., Lee, C.K., Lim, C.C.T., 2008. Diffusion-Weighted MR Imaging: Diagnosing Atypical or Malignant Meningiomas and Detecting Tumor Dedifferentiation. *Am. J. Neuroradiol.* 29, 1147–1152. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0996>
- Nakaguchi, H., Fujimaki, T., Matsuno, A., Matsuura, R., Asai, A., Suzuki, I., Sasaki, T., Kirino, T., 1999. Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. *Cancer* 85, 2249–2254.
- Nakamura, Makoto, Roser, F., Dormiani, M., Matthies, C., Vorkapic, P., Samii, M., 2005. Facial and Cochlear Nerve Function after Surgery of Cerebellopontine Angle Meningiomas. *Neurosurgery* 57, 77–90. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000154699.29796.34>
- Nakamura, M., Roser, F., Jacobs, C., Vorkapic, P., Samii, M., 2006a. Medial Sphenoid Wing Meningiomas: Clinical Outcome and Recurrence Rate. *Neurosurgery* 58, 626–639. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000197104.78684.5D>
- Nakamura, M., Roser, F., Michel, J., Jacobs, C., Samii, M., 2005. Volumetric Analysis of the Growth Rate of Incompletely Resected Intracranial Meningiomas. *Zentralblatt Für Neurochir.* 66, 17–23. <https://doi.org/10.1055/s-2004-836225>
- Nakamura, M., Roser, F., Michel, J., Jacobs, C., Samii, M., 2003. The Natural History of Incidental Meningiomas. *Neurosurgery* 53, 62–71. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000068730.76856.58>
- Nakamura, M., Roser, F., Struck, M., Vorkapic, P., Samii, M., 2006b. TUBERCULUM SELLAE MENINGIOMAS. *Neurosurgery* 59, 1019–1029. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000245600.92322.06>
- Nakamura, M., Struck, M., Roser, F., Vorkapic, P., Samii, M., 2007. Olfactory Groove Meningiomas: Clinical Outcome and Recurrence Rates after Tumor Removal Through the Frontolateral and Bifrontal Approach. *Neurosurgery* 60, 844–852. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000255453.20602.80>
- Nakao, N., Ohkawa, T., Miki, J., Nishibayahsi, H., Ogura, M., Uematsu, Y., Itakura, T., 2011. Analysis of factors affecting the long-term functional outcome of patients with skull base meningioma. *J. Clin. Neurosci.* 18, 895–898. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.10.020>
- Nakasu, S., Hirano, A., Llena, J.F., Shimura, T., Handa, J., 1989. Interface between the meningioma and the brain. *Surg. Neurol.* 32, 206–212. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(89\)90180-8](https://doi.org/10.1016/0090-3019(89)90180-8)
- Nakasu, S., Nakajima, M., Matsumura, K., Nakasu, Y., Handa, J., 1995. Meningioma. *Neurosurgery* 37, 1049–1055. <https://doi.org/10.1227/00006123-199512000-00003>
- Nakasu, S., Nakasu, Y., Fukami, T., Jito, J., Nozaki, K., 2011. Growth curve analysis of asymptomatic and symptomatic meningiomas. *J. Neurooncol.* 102, 303–310. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0319-1>
- Nakasu, S., Nakasu, Y., Nakajima, M., Matsuda, M., Handa, J., 1999. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J. Neurosurg.* 90, 455–462. <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.3.0455>

- Nanda, A., Ambekar, S., Javalkar, V., Sharma, M., 2013. Technical nuances in the management of tuberculom sellae and diaphragma sellae meningiomas. *Neurosurg. Focus* 35, E7. <https://doi.org/10.3171/2013.10.FOCUS13350>
- Nanda, A., Bir, S.C., Maiti, T.K., Konar, S.K., Missios, S., Guthikonda, B., 2017. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J. Neurosurg.* 126, 201–211. <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS151842>
- Nassiri, F., Mamatjan, Y., Suppiah, S., Badhiwala, J.H., Mansouri, S., Karimi, S., Saarela, O., Poisson, L., Gepfner-Tuma, I., Schittenhelm, J., Ng, H.-K., Noushmehr, H., Harter, P., Baumgarten, P., Weller, M., Preusser, M., Herold-Mende, C., Tatagiba, M., Tabatabai, G., Sahm, F., von Deimling, A., International Consortium on Meningiomas, Aldape, K., Au, K., Barnhartz-Sloan, J., Bi, W.L., Brastianos, P.K., Butowski, N., Carlotti, C., Cusimano, M.D., DiMeco, F., Drummond, K., Dunn, I.F., Galanis, E., Giannini, C., Goldbrunner, R., Griffith, B., Hashizume, R., Hanemann, C.O., Herold-Mende, C., Horbinski, C., Huang, R.Y., James, D., Jenkinson, M.D., Jungk, C., Kaufman, T.J., Krischek, B., Lachance, D., Lafougère, C., Lee, I., Liu, J.C., Mamatjan, Y., Malta, T.M., Mawrin, C., McDermott, M., Munoz, D., Nassiri, F., Noushmehr, H., Ng, H.-K., Perry, A., Pirouzmand, F., Poisson, L.M., Pollo, B., Raleigh, D., Sahm, F., Saladino, A., Santarius, T., Schichor, C., Schultz, D., Schmidt, N.O., Selman, W., Sloan, A., Spears, J., Snyder, J., Suppiah, S., Tabatabai, G., Tatagiba, M., Tirapelli, D., Tonn, J.C., Tsang, D., Vogelbaum, M.A., von Deimling, A., Wen, P.Y., Walbert, T., Westphal, M., Workewych, A.M., Zadeh, G., Zadeh, G., Aldape, K.D., 2019. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro-Oncol.* 21, 901–910. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz061>
- Natarajan, S.K., Sekhar, L.N., Schessel, D., Morita, A., 2007. PETROCLIVAL MENINGIOMAS. *Neurosurgery* 60, 965–981. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000255472.52882.D6>
- Netuka, D., Masopust, V., Belšán, T., Kramář, F., Hána, V., Beneš, V., 2013. Endoskopické endonazální operace meningeomů baze lební. *Cesk Slov Neurol N* 76/109(4): 446-452.
- Nicolato, A., Foroni, R., Pellegrino, M., Ferraresi, P., Alessandrini, F., Gerosa, M., Bricolo, A., 2001. Gamma Knife Radiosurgery in Meningiomas of the Posterior Fossa. Experience with 62 Treated Lesions. *Min - Minim. Invasive Neurosurg.* 44, 211–217. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19934>
- Norton, L., 1988. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res.* 48, 7067–7071.
- Nozaki, K., Kikuta, K., Takagi, Y., Mineharu, Y., Takahashi, J.A., Hashimoto, N., 2008. EFFECT OF EARLY OPTIC CANAL UNROOFING ON THE OUTCOME OF VISUAL FUNCTIONS IN SURGERY FOR MENINGIOMAS OF THE TUBERCULUM SELLAE AND PLANUM SPHENOIDALE. *Neurosurgery* 62, 839–846. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000318169.75095.cb>
- Nutting, C., Brada, M., Brazil, L., Sibtain, A., Saran, F., Westbury, C., Moore, A., Thomas, D.G.T., Traish, D., Ashley, S., 1999. Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base. *J. Neurosurg.* 90, 823–827. <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.5.0823>
- Nylen, C.O., 1954. The microscope in aural surgery, its first use and later development. *Acta Oto-Laryngol. Suppl.* 116, 226–240.
- Obeid, F., Al-Mefty, O., 2003. Recurrence of Olfactory Groove Meningiomas. *Neurosurgery* 53, 534–543. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000079484.19821.4A>
- Oghalai, J.S., Leung, M.-K., Jackler, R.K., McDermott, M.W., 2004. Transjugular Craniotomy for the Management of Jugular Foramen Tumors with Intracranial Extension: *Otol. Neurotol.* 25, 570–579. <https://doi.org/10.1097/00129492-200407000-00026>

- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P., 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 5, 649–655.
- Olar, A., Wani, K.M., Wilson, C.D., Zadeh, G., DeMonte, F., Jones, D.T.W., Pfister, S.M., Sulman, E.P., Aldape, K.D., 2017. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 133, 431–444. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1678-x>
- O’Leary, S., Adams, W.M., Parrish, R.W., Mukonoweshuro, W., 2007. Atypical imaging appearances of intracranial meningiomas. *Clin. Radiol.* 62, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2006.09.009>
- Olivero, W.C., Lister, J.R., Elwood, P.W., 1995. The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J. Neurosurg.* 83, 222–224. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.2.0222>
- Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Liao, P., Rouse, C., Chen, Y., Dowling, J., Wolinsky, Y., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J., 2014. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol.* 16, iv1–iv63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223>
- O’Sullivan, M.G., van Loveren, H.R., Tew, J.M., 1997. The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 40, 238–244; discussion 245-247.
- Ottenhausen, M., Rumalla, K., Alalade, A.F., Nair, P., La Corte, E., Younus, I., Forbes, J.A., Ben Nsir, A., Banu, M.A., Tsiouris, A.J., Schwartz, T.H., 2018. Decision-making algorithm for minimally invasive approaches to anterior skull base meningiomas. *Neurosurg. Focus* 44, E7. <https://doi.org/10.3171/2018.1.FOCUS17734>
- Oya, S., Kim, S.-H., Sade, B., Lee, J.H., 2011. The natural history of intracranial meningiomas: Clinical article. *J. Neurosurg.* 114, 1250–1256. <https://doi.org/10.3171/2010.12.JNS101623>
- Pachow, D., Andrae, N., Kliese, N., Angenstein, F., Stork, O., Wilisch-Neumann, A., Kirches, E., Mawrin, C., 2013. mTORC1 Inhibitors Suppress Meningioma Growth in Mouse Models. *Clin. Cancer Res.* 19, 1180–1189. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1904>
- Paiva, W.S., Santos, J.G., Teixeira, M.J., 2016. Secretory Meningiomas: Peritumoral Edema and Seizures. *World Neurosurg.* 94, 573. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.06.060>
- Pamir, M.N., Özduman, K., Belirgen, M., Kilic, T., Özek, M.M., 2005. Outcome determinants of pterional surgery for tuberculum sellae meningiomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 147, 1121–1130. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0625-0>
- Park, C.-K., Jung, H.-W., Kim, J.E., Paek, S.H., Kim, D.G., 2006. The selection of the optimal therapeutic strategy for petroclival meningiomas. *Surg. Neurol.* 66, 160–165. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.12.024>
- Park, C.K., Jung, N.Y., Chang, W.S., Jung, H.H., Chang, J.W., 2019. Gamma Knife Radiosurgery for Postoperative Remnant Meningioma: Analysis of Recurrence Factors According to World Health Organization Grade. *World Neurosurg.* 132, e399–e402. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.136>
- Park, H.J., Kang, H.-C., Kim, I.H., Park, S.-H., Kim, D.G., Park, C.-K., Paek, S.H., Jung, H.-W., 2013. The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma. *J. Neurooncol.* 115, 241–247. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1219-y>
- Passagia, J.G., Chirossel, J.P., Favre, J.J., Gay, E., Reyt, E., Righini, C., Chaffanjon, Ph., 1999. Surgical Approaches to the Anterior Fossa, and Preservation of Olfaction, in: Cohadon, F., Dolenc, V.V., Antunes, J.L., Nornes, H., Pickard, J.D., Reulen, H.-J., Strong, A.J., de Tribolet, N., Tulleken, C.A.F. (Eds.), *Advances and Technical Standards in Neurosurgery, Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Springer Vienna, Vienna, pp. 195–241. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6412-9_6

- Perry, A., Scheithauer, B.W., Stafford, S.L., Abell-Aleff, P.C., Meyer, F.B., 1998. "Rhabdoid" Meningioma: An Aggressive Variant. *Am. J. Surg. Pathol.* 22, 1482–1490. <https://doi.org/10.1097/00000478-199812000-00005>
- Perry, A., Stafford, S.L., Scheithauer, B.W., Suman, V.J., Lohse, C.M., 1997. Meningioma Grading: An Analysis of Histologic Parameters. *Am. J. Surg. Pathol.* 21, 1455–1465. <https://doi.org/10.1097/00000478-199712000-00008>
- Petrilli, A.M., Fernández-Valle, C., 2016. Role of Merlin/NF2 inactivation in tumor biology. *Oncogene* 35, 537–548. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.125>
- Pfister, S.X., Ashworth, A., 2017. Marked for death: targeting epigenetic changes in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 16, 241–263. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.256>
- Phillips, L.E., Koepsell, T.D., van Belle, G., Kukull, W.A., Gehrels, J.-A., Longstreth, W.T., 2002. History of head trauma and risk of intracranial meningioma: Population-based case-control study. *Neurology* 58, 1849–1852. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1849>
- Pikis, S., Mantziaris, G., Samanci, Y., Peker, S., Nabeel, A.M., Reda, W.A., Tawadros, S.R., El-Shehaby, A.M.N., Abdelkarim, K., Emad, R.M., Lee, C.-C., Yang, H.-C., Liscak, R., Hanuska, J., Alvarez, R.M., Moreno, N.M., Tripathi, M., Speckter, H., Albert, C., Sheehan, J., 2021. Stereotactic Radiosurgery for Incidentally Discovered Cavernous Sinus Meningiomas: A Multi-institutional Study. *World Neurosurg.* S1878-8750(21)01738–1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.11.037>
- Pizzoni, C., Sarandria, C., Pierangeli, E., 2009. Clear-cell meningioma of the anterior cranial fossa. Case report and review of the literature. *J. Neurosurg. Sci.* 53, 113–117.
- Plater, F., 1614. *Observationum in hominis affectibus plerisque, corpori & animo, functionum laesione, dolore, aliave molestia & vitio incommodantibus, libri tres.* Ludovici Konig 1614.
- Pollock, B.E., Stafford, S.L., Utter, A., Giannini, C., Schreiner, S.A., 2003. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int. J. Radiat. Oncol.* 55, 1000–1005. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)04356-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04356-0)
- Popadic, B., Scheichel, F., Pinggera, D., Weber, M., Ungersboeck, K., Kitzwoegerer, M., Roetzer, T., Oberndorfer, S., Sherif, C., Freyschlag, C.F., Marhold, F., 2021. The meningioma surface factor: a novel approach to quantify shape irregularity on preoperative imaging and its correlation with WHO grade. *J. Neurosurg.* 1–7. <https://doi.org/10.3171/2021.5.JNS204223>
- Prasad, P., Donoghue, M., 2013. A comparative study of various decalcification techniques. *Indian J. Dent. Res. Off. Publ. Indian Soc. Dent. Res.* 24, 302–308. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.117991>
- Prayson, R.A., Rowe, J.J., 2014. Dural-based Rosai–Dorfman disease: Differential diagnostic considerations. *J. Clin. Neurosci.* 21, 1872–1873. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.07.011>
- Preston, D.L., 2002. Tumors of the Nervous System and Pituitary Gland Associated With Atomic Bomb Radiation Exposure. *CancerSpectrum Knowl. Environ.* 94, 1555–1563. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.20.1555>
- Preusser, M., Silvani, A., Le Rhun, E., Soffietti, R., Lombardi, G., Sepulveda, J.M., Brandal, P., Brazil, L., Bonneville-Levard, A., Lorgis, V., Vauleon, E., Bromberg, J., Erridge, S., Cameron, A., Lefranc, F., Clement, P.M., Dumont, S., Sanson, M., Bronnimann, C., Balanà, C., Thon, N., Lewis, J., Mair, M.J., Sievers, P., Furtner, J., Pichler, J., Bruna, J., Ducray, F., Reijneveld, J.C., Mawrin, C., Bendszus, M., Marosi, C., Golfopoulos, V., Coens, C., Gorlia, T., Weller, M., Sahm, F., Wick, W., 2021. Trabectedin for recurrent WHO grade 2 or 3 meningioma: a randomized phase 2 study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC-1320-BTG). *Neuro-Oncol.* noab243. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab243>
- Preusser, M., Spiegl-Kreinecker, S., Lötsch, D., Wöhrer, A., Schmook, M., Dieckmann, K., Saringer, W., Marosi, C., Berger, W., 2012. Trabectedin has promising antineoplastic

- activity in high-grade meningioma: Trabectedin in Meningioma. *Cancer* 118, 5038–5049. <https://doi.org/10.1002/cncr.27460>
- Puzzilli, F., Ruggeri, A., Mastronardi, L., Agrillo, A., Ferrante, L., 1999. Anterior clinoidal meningiomas: Report of a series of 33 patients operated on through the pterional approach. *Neuro-Oncol.* 1, 188–195. <https://doi.org/10.1093/neuonc/1.3.188>
- Qiao, X.J., Kim, H.G., Wang, D.J.J., Salamon, N., Linetsky, M., Sepahdari, A., Ellingson, B.M., Pope, W.B., 2017. Application of arterial spin labeling perfusion MRI to differentiate benign from malignant intracranial meningiomas. *Eur. J. Radiol.* 97, 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.005>
- Quesnay, F., 1743. Remarques sur les playes du cerveau, ou l'on prouve par beaucoup d'observations que le cerveau est susceptible de plusieurs operations. Qui peuvent dans beaucoup de cas sauver la vie aux malades, & ou l'on examine quels sont les remedes qui conviennent le mieux pour la cure des playes de ce viscere. *Mem Acad Roy Chir* 1743, 310–316.
- Ragel, B.T., Jensen, R.L., 2005. Molecular genetics of meningiomas. *Neurosurg. Focus* 19, 1–8. <https://doi.org/10.3171/foc.2005.19.5.10>
- Raizer, J.J., Grimm, S.A., Rademaker, A., Chandler, J.P., Muro, K., Helenowski, I., Rice, L., McCarthy, K., Johnston, S.K., Mrugala, M.M., Chamberlain, M., 2014. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. *J. Neurooncol.* 117, 93–101. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1358-9>
- Rajaraman, P., Brenner, A.V., Neta, G., Pfeiffer, R., Wang, S.S., Yeager, M., Thomas, G., Fine, H.A., Linet, M.S., Rothman, N., Chanock, S.J., Inskip, P.D., 2010. Risk of Meningioma and Common Variation in Genes Related to Innate Immunity. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19, 1356–1361. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1151>
- Rajaraman, P., Wang, S.S., Rothman, N., Brown, M.M., Black, P.M., Fine, H.A., Loeffler, J.S., Selker, R.G., Shapiro, W.R., Chanock, S.J., Inskip, P.D., 2007. Polymorphisms in Apoptosis and Cell Cycle Control Genes and Risk of Brain Tumors in Adults. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16, 1655–1661. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0314>
- Ramina, R., Neto, M.C., Fernandes, Y.B., Aguiar, P.H.P., de Meneses, M.S., Torres, L.F.B., 2006. Meningiomas of the jugular foramen. *Neurosurg. Rev.* 29, 55–60. <https://doi.org/10.1007/s10143-005-0415-4>
- Reuss, D.E., Piro, R.M., Jones, D.T.W., Simon, M., Ketter, R., Kool, M., Becker, A., Sahm, F., Pusch, S., Meyer, J., Hagenlocher, C., Schweizer, L., Capper, D., Kickingeder, P., Mucha, J., Koelsche, C., Jäger, N., Santarius, T., Tarpey, P.S., Stephens, P.J., Andrew Futreal, P., Wellenreuther, R., Kraus, J., Lenartz, D., Herold-Mende, C., Hartmann, C., Mawrin, C., Giese, N., Eils, R., Collins, V.P., König, R., Wiestler, O.D., Pfister, S.M., von Deimling, A., 2013. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 125, 351–358. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1093-x>
- Rhoton, A.L., 2000. The Posterior Fossa Cisterns. *Neurosurgery* 47, S287–S297. <https://doi.org/10.1097/00006123-200009001-00029>
- Ricciardi, L., Chaichana, K.L., Cardia, A., Stifano, V., Rossini, Z., Olivi, A., Sturiale, C.L., 2019. The Exoscope in Neurosurgery: An Innovative “Point of View”. A Systematic Review of the Technical, Surgical, and Educational Aspects. *World Neurosurg.* 124, 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.202>
- Riemenschneider, M.J., Perry, A., Reifenberger, G., 2006. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol.* 5, 1045–1054. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70625-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70625-1)

- Roberti, F., Sekhar, L.N., Kalavakonda, C., Wright, D.C., 2001. Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 161 cases. *Surg. Neurol.* 56, 8–20. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(01\)00479-7](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(01)00479-7)
- Rogers, C.L., Won, M., Vogelbaum, M.A., Perry, A., Ashby, L.S., Modi, J.M., Alleman, A.M., Galvin, J., Fogh, S.E., Youssef, E., Deb, N., Kwok, Y., Robinson, C.G., Shu, H.-K., Fisher, B.J., Panet-Raymond, V., McMillan, W.G., de Groot, J.F., Zhang, P., Mehta, M.P., 2020. High-risk Meningioma: Initial Outcomes From NRG Oncology/RTOG 0539. *Int. J. Radiat. Oncol.* 106, 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.028>
- Rogers, L., Barani, I., Chamberlain, M., Kaley, T.J., McDermott, M., Raizer, J., Schiff, D., Weber, D.C., Wen, P.Y., Vogelbaum, M.A., 2015. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J. Neurosurg.* 122, 4–23. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS131644>
- Rogers, L., Zhang, P., Vogelbaum, M.A., Perry, A., Ashby, L.S., Modi, J.M., Alleman, A.M., Galvin, J., Brachman, D., Jenrette, J.M., De Groot, J., Bovi, J.A., Werner-Wasik, M., Knisely, J.P.S., Mehta, M.P., 2018. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J. Neurosurg.* 129, 35–47. <https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS161170>
- Romani, R., Lehecka, M., Gaal, E., Toninelli, S., Çelik, Ö., Niemelä, M., Porras, M., Jääskeläinen, J., Hernesniemi, J., 2009. LATERAL SUPRAORBITAL APPROACH APPLIED TO OLFACTORY GROOVE MENINGIOMAS. *Neurosurgery* 65, 39–53. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000346266.69493.88>
- Ron, E., Modan, B., Boice, J.D., Alfandary, E., Stovall, M., Chetrit, A., Katz, L., 1988. Tumors of the Brain and Nervous System after Radiotherapy in Childhood. *N. Engl. J. Med.* 319, 1033–1039. <https://doi.org/10.1056/NEJM198810203191601>
- Roser, F., 2004. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J. Clin. Pathol.* 57, 1033–1037. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.018333>
- Roser, F., Nakamura, M., Dormiani, M., Matthies, C., Vorkapic, P., Samii, M., 2005a. Meningiomas of the cerebellopontine angle with extension into the internal auditory canal. *J. Neurosurg.* 102, 17–23. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.1.0017>
- Roser, F., Nakamura, M., Jacobs, C., Vorkapic, P., Samii, M., 2005b. Sphenoid wing meningiomas with osseous involvement. *Surg. Neurol.* 64, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2004.08.092>
- Rushing, E.J., Bouffard, J.-P., McCall, S., Olsen, C., Mena, H., Sandberg, G.D., Thompson, L.D.R., 2009. Primary extracranial meningiomas: an analysis of 146 cases. *Head Neck Pathol.* 3, 116–130. <https://doi.org/10.1007/s12105-009-0118-1>
- Russell, E.J., George, A.E., Kricheff, I.I., Budzilovich, G., 1980. Atypical computed tomography features of intracranial meningioma: radiological-pathological correlation in a series of 131 consecutive cases. *Radiology* 135, 673–682. <https://doi.org/10.1148/radiology.135.3.7384454>
- Russell, S.M., Benjamin, V., 2008. Medial Sphenoid Ridge Meningiomas: Classification, Microsurgical Anatomy, Operative Nuances, and Long-Term Surgical Outcome in 35 Consecutive Patients. *Oper. Neurosurg.* 62, ONS38–ONS50. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317372.92393.e8>
- Ruzicka, E., 2021. *Neurologie*.
- Rydzewski, N.R., Lesniak, M.S., Chandler, J.P., Kalapurakal, J.A., Pollom, E., Tate, M.C., Bloch, O., Kruser, T., Dalal, P., Sachdev, S., 2018. Gross total resection and adjuvant radiotherapy most significant predictors of improved survival in patients with atypical meningioma: Resection and RT for Atypical Meningioma. *Cancer* 124, 734–742. <https://doi.org/10.1002/cncr.31088>

- Saberi, H., Meybodi, A.T., Rezai, A.S., 2006. Levine-Sekhar grading system for prediction of the extent of resection of cranial base meningiomas revisited: study of 124 cases. *Neurosurg. Rev.* 29, 138–144. <https://doi.org/10.1007/s10143-005-0006-4>
- Sacko, O., Sesay, M., Roux, F.-E., Riem, T., Grenier, B., Liguoro, D., Loiseau, H., 2007. INTRACRANIAL MENINGIOMA SURGERY IN THE NINTH DECADE OF LIFE. *Neurosurgery* 61, 950–955. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000303190.80049.7d>
- Sadashiva, N., Poyuran, R., Mahadevan, A., Bhat, D.I., Somanna, S., Devi, B.I., 2018. Chordoid meningioma: a clinico-pathological study of an uncommon variant of meningioma. *J. Neurooncol.* 137, 575–582. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2748-1>
- Sadetzki, S., Flint-Richter, P., Ben-Tal, T., Nass, D., 2002. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J. Neurosurg.* 97, 1078–1082. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.5.1078>
- Sadik, Z.H.A., Voormolen, E.H.J., Depauw, P.R.A.M., Burhani, B., Nieuwlaat, W.A., Verheul, J., Leenstra, S., Fleischeuer, R., Hanssens, P.E.J., 2017. Treatment of Nonfunctional Pituitary Adenoma Postoperative Remnants: Adjuvant or Delayed Gamma Knife Radiosurgery? *World Neurosurg.* 100, 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.028>
- Sahm, F., Schrimpf, D., Olar, A., Koelsche, C., Reuss, D., Bissel, J., Kratz, A., Capper, D., Schefzyk, S., Hielscher, T., Wang, Q., Sulman, E.P., Adeberg, S., Koch, A., Okuducu, A.F., Brehmer, S., Schittenhelm, J., Becker, A., Brokinkel, B., Schmidt, M., Ull, T., Gousias, K., Friederike, A., Lamszus, K., Katrin, Debus, J., Mawrin, C., Kim, Y.-J., Simon, M., Ketter, R., Paulus, W., Aldape, K.D., Herold-Mende, C., von Deimling, A., 2016. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J. Natl. Cancer Inst.* 108, djv377. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv377>
- Sahm, F., Schrimpf, D., Stichel, D., Jones, D.T.W., Hielscher, T., Schefzyk, S., Okonechnikov, K., Koelsche, C., Reuss, D.E., Capper, D., Sturm, D., Wirsching, H.-G., Berghoff, A.S., Baumgarten, P., Kratz, A., Huang, K., Wefers, A.K., Hovestadt, V., Sill, M., Ellis, H.P., Kurian, K.M., Okuducu, A.F., Jungk, C., Drueschler, K., Schick, M., Bewerunge-Hudler, M., Mawrin, C., Seiz-Rosenhagen, M., Ketter, R., Simon, M., Westphal, M., Lamszus, K., Becker, A., Koch, A., Schittenhelm, J., Rushing, E.J., Collins, V.P., Brehmer, S., Chavez, L., Platten, M., Hänggi, D., Unterberg, A., Paulus, W., Wick, W., Pfister, S.M., Mittelbronn, M., Preusser, M., Herold-Mende, C., Weller, M., von Deimling, A., 2017. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 18, 682–694. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30155-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30155-9)
- Saleh, E.A., Taibah, A.K., Achilli, V., Aristegui, M., Mazzoni, A., Sanna, M., 1994. Posterior Fossa Meningioma: Surgical Strategy. *Skull Base* 4, 202–212. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1058956>
- Sameš, M., Vachata, P., Zolal, A., Radovnický, T., Ceé, J., Cihlář, F., 2013. Chirurgie baze lební. *Cesk Slov Neurol N* 76/109(4): 402-424.
- Samii, M., Carvalho, G.A., Tatagiba, M., Matthies, C., Vorkapic, P., 1996. Meningiomas of the tentorial notch: surgical anatomy and management. *J. Neurosurg.* 84, 375–381. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.3.0375>
- Sanan, A., van Loveren, H.R., 1999. The arachnoid and the myth of Arachne. *Neurosurgery* 45, 152–155; discussion 155-157. <https://doi.org/10.1097/00006123-199907000-00034>
- Santacrose, A., Walier, M., Régis, J., Liščák, R., Motti, E., Lindquist, C., Kemeny, A., Kitz, K., Lippitz, B., Álvarez, R.M., Pedersen, P.-H., Yomo, S., Lupidi, F., Dominikus, K., Blackburn, P., Mindermann, T., Bundschuh, O., van Eck, A.T.C.J., Fimmers, R., Horstmann, G.A., 2012. Long-term Tumor Control of Benign Intracranial Meningiomas

- After Radiosurgery in a Series of 4565 Patients. *Neurosurgery* 70, 32–39. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822d408a>
- Santelli, L., Ramondo, G., Della Puppa, A., Ermani, M., Scienza, R., d'Avella, D., Manara, R., 2010. Diffusion-weighted imaging does not predict histological grading in meningiomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 152, 1315–1319. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0657-y>
- Sawlani, V., Browning, S., Sawhney, I.M., Redfern, R., 2009. Posterior Circulation Stroke following Embolization of Glomus Tympanicum — Relevance of Anatomy and Anastomoses of Ascending Pharyngeal Artery: A Case Report. *Interv. Neuroradiol.* 15, 229–236. <https://doi.org/10.1177/159101990901500216>
- Schaller, C., Rohde, V., Hassler, W., 1994. Microsurgical Removal of Olfactory Groove Meningiomas via the Pterional Approach. *Skull Base* 4, 189–192. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1058954>
- Scheitzach, J., Schebesch, K.-M., Brawanski, A., Proescholdt, M.A., 2014. Skull base meningiomas: neurological outcome after microsurgical resection. *J. Neurooncol.* 116, 381–386. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1309-x>
- Schick, U., 2005. Surgical management of tuberculum sellae meningiomas: involvement of the optic canal and visual outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 977–983. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.039974>
- Schmidek, H.H., Roberts, D.W., 2006. Schmidek & Sweet operative neurosurgical techniques: indications, methods, and results: in 2 vol, 5.th ed. ed. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Schoemaker, M., Swerdlow, A., Hepworth, S., van Tongeren, M., Muir, K., McKinney, P., 2006. History of Allergic Disease and Risk of Meningioma. *Am. J. Epidemiol.* 165, 477–485. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk048>
- Schroeder, H.W.S., 2014. Indications and Limitations of the Endoscopic Endonasal Approach for Anterior Cranial Base Meningiomas. *World Neurosurg.* 82, S81–S85. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.07.030>
- Schulder, M., Jacobs, A., Carmel, P.W., 2001. Intraoperative MRI and Adjuvant Radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 76, 151–158. <https://doi.org/10.1159/000066713>
- Seifert, V., Raabe, A., Zimmermann, M., 2003. Conservative (labyrinth-preserving) transpetrosal approach to the clivus and petroclival region? indications, complications, results and lessons learned. *Acta Neurochir. (Wien)* 145, 631–642. <https://doi.org/10.1007/s00701-003-0086-2>
- Sekhar, L.N., Swamy, N.K., Jaiswal, V., Rubinstein, E., Hirsch, W.E., Wright, D.C., 1994. Surgical excision of meningiomas involving the clivus: preoperative and intraoperative features as predictors of postoperative functional deterioration. *J. Neurosurg.* 81, 860–868. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.81.6.0860>
- Shah, N.R., Tancioni, I., Ward, K.K., Lawson, C., Chen, X.L., Jean, C., Sulzmaier, F.J., Uryu, S., Miller, N.L.G., Connolly, D.C., Schlaepfer, D.D., 2014. Analyses of merlin/NF2 connection to FAK inhibitor responsiveness in serous ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 134, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.044>
- Shankar, G.M., Abedalthagafi, M., Vaubel, R.A., Merrill, P.H., Nayyar, N., Gill, C.M., Brewster, R., Bi, W.L., Agarwalla, P.K., Thorner, A.R., Reardon, D.A., Al-Mefty, O., Wen, P.Y., Alexander, B.M., van Hummelen, P., Batchelor, T.T., Ligon, K.L., Ligon, A.H., Meyerson, M., Dunn, I.F., Beroukhim, R., Louis, D.N., Perry, A., Carter, S.L., Giannini, C., Curry, W.T., Cahill, D.P., Barker, F.G., Brastianos, P.K., Santagata, S., 2016. Germline and somatic BAP1 mutations in high-grade rhabdoid meningiomas. *Neuro-Oncol.* now235. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now235>

- Sharabi, A.B., Lim, M., DeWeese, T.L., Drake, C.G., 2015. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol.* 16, e498–e509. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00007-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00007-8)
- Sheehan, J., Pikis, S., Islim, A.I., Chen, C.-J., Bunevicius, A., Peker, S., Samanci, Y., Nabeel, A.M., Reda, W.A., Tawadros, S.R., El-Shehaby, A.M.N., Abdelkarim, K., Emad, R.M., Delabar, V., Mathieu, D., Lee, C.-C., Yang, H.-C., Liscak, R., Hanuska, J., Alvarez, R.M., Patel, D., Kondziolka, D., Moreno, N.M., Tripathi, M., Speckter, H., Albert, C., Bowden, G.N., Benveniste, R.J., Lunsford, L.D., Jenkinson, M.D., 2022. An international multicenter matched cohort analysis of incidental meningioma progression during active surveillance or after stereotactic radiosurgery: the IMPASSE study. *Neuro-Oncol.* 24, 116–124. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab132>
- Sheehan, J., Starke, R., Nguyen, J., Reames, D., Rainey, J., 2010. Gamma knife radiosurgery of meningiomas involving the foramen magnum. *J. Craniovertebral Junction Spine* 1, 23. <https://doi.org/10.4103/0974-8237.65478>
- Sheehan, J.P., Starke, R.M., Kano, H., Barnett, G.H., Mathieu, D., Chiang, V., Yu, J.B., Hess, J., McBride, H.L., Honea, N., Nakaji, P., Lee, J.Y.K., Rahmathulla, G., Evanoff, W.A., Alonso-Basanta, M., Lunsford, L.D., 2015. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J. Neurosurg.* 122, 1479–1489. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14139>
- Shen, T., Friedman, R.A., Brackmann, D.E., Slattery, W.H., Hitselberger, W.E., Schwartz, M.S., Fisher, L., 2004. The Evolution of Surgical Approaches for Posterior Fossa Meningiomas: *Otol. Neurotol.* 25, 394–397. <https://doi.org/10.1097/00129492-200405000-00031>
- Shen, Y., Nunes, F., Stemmer-Rachamimov, A., James, M., Mohapatra, G., Plotkin, S., Betensky, R.A., Engler, D.A., Roy, J., Ramesh, V., Gusella, J.F., 2009. Genomic profiling distinguishes familial multiple and sporadic multiple meningiomas. *BMC Med. Genomics* 2, 42. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-2-42>
- Sheporaitis, L.A., Osborn, A.G., Smirniotopoulos, J.G., Clunie, D.A., Howieson, J., D'Agostino, A.N., 1992. Intracranial meningioma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 13, 29–37.
- Shi, R., Jiang, T., Si, L., Li, M., 2016. Correlations of magnetic resonance, perfusion-weighted imaging parameters and microvessel density in meningioma. *J. BUON Off. J. Balk. Union Oncol.* 21, 709–713.
- Shih, K.C., Chowdhary, S., Rosenblatt, P., Weir, A.B., Shepard, G.C., Williams, J.T., Shastry, M., Burris, H.A., Hainsworth, J.D., 2016. A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. *J. Neurooncol.* 129, 281–288. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2172-3>
- Sibtain, A., Plowman, P.N., 1999. Stereotactic radiosurgery VII. Radiosurgery versus conventionally-fractionated radiotherapy in the treatment of cavernous sinus meningiomas. *Br. J. Neurosurg.* 13, 158–166. <https://doi.org/10.1080/02688699943925>
- Simon, M., Boström, J.P., Hartmann, C., 2007. Molecular Genetics of Meningiomas: From Basic Research to Potential Clinical Applications. *Neurosurgery* 60, 787–798. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000255421.78431.AE>
- Simpson, D., 1957. THE RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS AFTER SURGICAL TREATMENT. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 20, 22–39. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.22>
- Smith, M.J., O'Sullivan, J., Bhaskar, S.S., Hadfield, K.D., Poke, G., Caird, J., Sharif, S., Eccles, D., Fitzpatrick, D., Rawluk, D., du Plessis, D., Newman, W.G., Evans, D.G., 2013. Loss-of-function mutations in SMARCE1 cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. *Nat. Genet.* 45, 295–298. <https://doi.org/10.1038/ng.2552>

- Snell, J.W., Sheehan, J., Stroila, M., Steiner, L., 2006. Assessment of imaging studies used with radiosurgery: a volumetric algorithm and an estimation of its error: Technical note. *J. Neurosurg.* 104, 157–162. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.1.157>
- Soldà, F., Wharram, B., De Ieso, P.B., Bonner, J., Ashley, S., Brada, M., 2013. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiother. Oncol.* 109, 330–334. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.006>
- Soleman, J., Fathi, A.-R., Marbacher, S., Fandino, J., 2013. The role of intraoperative magnetic resonance imaging in complex meningioma surgery. *Magn. Reson. Imaging* 31, 923–929. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.12.005>
- Solomon, D.A., Pekmezci, M., 2020. Pathology of meningiomas, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 87–99. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804280-9.00005-6>
- Soni, P., Davison, M.A., Shao, J., Momin, A., Lopez, D., Angelov, L., Barnett, G.H., Lee, J.H., Mohammadi, A.M., Kshetry, V.R., Recinos, P.F., 2021. Extent of resection and survival outcomes in World Health Organization grade II meningiomas. *J. Neurooncol.* 151, 173–179. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03632-3>
- Soon, W.C., Fountain, D.M., Koczyk, K., Abdulla, M., Giri, S., Allinson, K., Matys, T., Guilfoyle, M.R., Kirillos, R.W., Santarius, T., 2017. Correlation of volumetric growth and histological grade in 50 meningiomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 159, 2169–2177. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3277-y>
- Sosman, M.C., Putnam, T.J., 1925. Roentgenological aspects of brain tumors: meningiomas. *Am J Roentgenol* 1925, 1–12.
- Soyuer, S., Chang, E.L., Selek, U., Shi, W., Maor, M.H., DeMonte, F., 2004. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother. Oncol.* 71, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.01.006>
- Spektor, S., Valarezo, J., Fliss, D.M., Gil, Z., Cohen, J., Goldman, J., Umansky, F., 2005. Olfactory groove meningiomas from neurosurgical and ear, nose, and throat perspectives: approaches, techniques, and outcomes. *Neurosurgery* 57, 268–280; discussion 268–280. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000176409.70668.eb>
- Spille, D.C., Adeli, A., Sporns, P.B., Heß, K., Streckert, E.M.S., Brokinkel, C., Mawrin, C., Paulus, W., Stummer, W., Brokinkel, B., 2021. Predicting the risk of postoperative recurrence and high-grade histology in patients with intracranial meningiomas using routine preoperative MRI. *Neurosurg. Rev.* 44, 1109–1117. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01301-7>
- Starke, R.M., Nguyen, J.H., Rainey, J., Williams, B.J., Sherman, J.H., Savage, J., Yen, C.P., Sheehan, J.P., 2011. Gamma Knife surgery of meningiomas located in the posterior fossa: factors predictive of outcome and remission: Clinical article. *J. Neurosurg.* 114, 1399–1409. <https://doi.org/10.3171/2010.11.JNS101193>
- Stessin, A.M., Schwartz, A., Judanin, G., Pannullo, S.C., Boockvar, J.A., Schwartz, T.H., Stieg, P.E., Wernicke, A.G., 2012. Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based analysis: Clinical article. *J. Neurosurg.* 117, 669–675. <https://doi.org/10.3171/2012.7.JNS111439>
- Strickland, M.R., Gill, C.M., Nayyar, N., D’Andrea, M.R., Thiede, C., Juratli, T.A., Schackert, G., Borger, D.R., Santagata, S., Frosch, M.P., Cahill, D.P., Brastianos, P.K., Barker, F.G., 2017. Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas. *J. Neurosurg.* 127, 438–444. <https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS161076>
- Sughrue, M.E., Kane, A.J., Shangari, G., Rutkowski, M.J., McDermott, M.W., Berger, M.S., Parsa, A.T., 2010a. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas: Clinical article. *J. Neurosurg.* 113, 1029–1035. <https://doi.org/10.3171/2010.3.JNS091971>

- Sughrue, M.E., Rutkowski, M.J., Aranda, D., Barani, I.J., McDermott, M.W., Parsa, A.T., 2010b. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas: A review and meta-analysis. *J. Neurosurg.* 113, 1036–1042. <https://doi.org/10.3171/2010.3.JNS091966>
- Surov, A., Gottschling, S., Mawrin, C., Prell, J., Spielmann, R.P., Wienke, A., Fiedler, E., 2015. Diffusion-Weighted Imaging in Meningioma: Prediction of Tumor Grade and Association with Histopathological Parameters. *Transl. Oncol.* 8, 517–523. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2015.11.012>
- Tamiya, T., Ono, Y., Matsumoto, K., Ohmoto, T., 2001. Peritumoral Brain Edema in Intracranial Meningiomas: Effects of Radiological and Histological Factors. *Neurosurgery* 49, 1046–1052. <https://doi.org/10.1097/00006123-200111000-00003>
- Tang, Y., Dundamadappa, S.K., Thangasamy, S., Flood, T., Moser, R., Smith, T., Cauley, K., Takhtani, D., 2014. Correlation of Apparent Diffusion Coefficient With Ki-67 Proliferation Index in Grading Meningioma. *Am. J. Roentgenol.* 202, 1303–1308. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11637>
- Tauziede-Espariat, A., Parfait, B., Besnard, A., Lacombe, J., Pallud, J., Tazi, S., Puget, S., Lot, G., Terris, B., Cohen, J., Vidaud, M., Figarella-Branger, D., Monnier, F., Polivka, M., Adle-Biassette, H., Varlet, P., 2018. Loss of SMARCE1 expression is a specific diagnostic marker of clear cell meningioma: a comprehensive immunophenotypical and molecular analysis: SMARCE1 a marker of clear cell meningioma. *Brain Pathol.* 28, 466–474. <https://doi.org/10.1111/bpa.12524>
- Taylor, B.W., Marcus, R.B., Friedman, W.A., Ballinger, W.E., Million, R.R., 1988. The Meningioma Controversy: Postoperative radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 15, 299–304. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)90008-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)90008-6)
- Teasdale, G., Jennett, B., 1974. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. *The Lancet* 304, 81–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
- The INTERPHONE Study Group, 2010. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case–control study. *Int. J. Epidemiol.* 39, 675–694. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq079>
- Tobias, S., Kim, C.-H., Kosmorsky, G., Lee, J.H., 2003. Management of surgical clinoidal meningiomas. *Neurosurg. Focus* 14, 1–7. <https://doi.org/10.3171/foc.2003.14.6.5>
- Toh, C.-H., Castillo, M., Wong, A.M.-C., Wei, K.-C., Wong, H.-F., Ng, S.-H., Wan, Y.-L., 2008. Differentiation Between Classic and Atypical Meningiomas with Use of Diffusion Tensor Imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 29, 1630–1635. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1170>
- Toller, S.V., 1999. Assessing the Impact of Anosmia: Review of a Questionnaire’s Findings. *Chem. Senses* 24, 705–712. <https://doi.org/10.1093/chemse/24.6.705>
- Tuleasca, C., Paddick, I., Hopewell, J.W., Jones, B., Millar, W.T., Hamdi, H., Porcheron, D., Levivier, M., Régis, J., 2020. Establishment of a Therapeutic Ratio for Gamma Knife Radiosurgery of Trigeminal Neuralgia: The Critical Importance of Biologically Effective Dose Versus Physical Dose. *World Neurosurg.* 134, e204–e213. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.021>
- Tuleasca, C., Peciu-Florianu, I., Leroy, H.-A., Vermandel, M., Faouzi, M., Reyns, N., 2021. Biologically effective dose and prediction of obliteration of unruptured arteriovenous malformations treated by upfront Gamma Knife radiosurgery: a series of 149 consecutive cases. *J. Neurosurg.* 134, 1901–1911. <https://doi.org/10.3171/2020.4.JNS201250>
- Ung, T.H., Yang, A., Aref, M., Folzenlogen, Z., Ramakrishnan, V., Youssef, A.S., 2019. Preservation of olfaction in anterior midline skull base meningiomas: a comprehensive approach. *Acta Neurochir. (Wien)* 161, 729–735. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03821-8>

- Valdes, P.A., Millesi, M., Widhalm, G., Roberts, D.W., 2019. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX (ALA-PpIX) fluorescence guidance in meningioma surgery. *J. Neurooncol.* 141, 555–565. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03079-7>
- Van Alkemade, H., de Leau, M., Dieleman, E.M.T., Kardaun, J.W.P.F., van Os, R., Vandertop, W.P., van Furth, W.R., Stalpers, L.J.A., 2012. Impaired survival and long-term neurological problems in benign meningioma. *Neuro-Oncol.* 14, 658–666. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos013>
- Vasudevan, H.N., Braunstein, S.E., Phillips, J.J., Pekmezci, M., Tomlin, B.A., Wu, A., Reis, G.F., Magill, S.T., Zhang, J., Feng, F.Y., Nicholaides, T., Chang, S.M., Sneed, P.K., McDermott, M.W., Berger, M.S., Perry, A., Raleigh, D.R., 2018. Comprehensive Molecular Profiling Identifies FOXM1 as a Key Transcription Factor for Meningioma Proliferation. *Cell Rep.* 22, 3672–3683. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.013>
- Vaverka, M., 1991. [Cystic meningiomas]. *Cesk. Neurol. Neurochir.* 54, 157–159.
- Vera, E., Iorgulescu, J., Raper, D., Madhavan, K., Lally, B., Morcos, J., Elhammady, S., Sherman, J., Komotar, R., 2014. A Review of Stereotactic Radiosurgery Practice in the Management of Skull Base Meningiomas. *J. Neurol. Surg. Part B Skull Base* 75, 152–158. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354747>
- Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Tanghe, H.L., Vincent, A.J.P.E., Hofman, A., Krestin, G.P., Niessen, W.J., Breteler, M.M.B., van der Lugt, A., 2007. Incidental Findings on Brain MRI in the General Population. *N. Engl. J. Med.* 357, 1821–1828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070972>
- Vignes, J.R., Sesay, M., Rezajooi, K., Gimbert, E., Liguoro, D., 2008. Peritumoral edema and prognosis in intracranial meningioma surgery. *J. Clin. Neurosci.* 15, 764–768. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.06.001>
- Vinas, F.C., Dujovny, M., Fandino, R., Chavez, V., 1996. Microsurgical anatomy of the infratentorial trabecular membranes and subarachnoid cisterns. *Neurol. Res.* 18, 117–124. <https://doi.org/10.1080/01616412.1996.11740389>
- Vogelbaum, M.A., Leland Rogers, C., Linskey, M.A., Mehta, M.P., 2010. Opportunities for clinical research in meningioma. *J. Neurooncol.* 99, 417–422. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0375-6>
- Von Spreckelsen, N., Waldt, N., Poetschke, R., Kessler, C., Dohmen, H., Jiao, H.-K., Nemeth, A., Schob, S., Scherlach, C., Sandalcioglu, I.E., Deckert, M., Angenstein, F., Krischek, B., Stavrinou, P., Timmer, M., Remke, M., Kirches, E., Goldbrunner, R., Chiocca, E.A., Huettelmaier, S., Acker, T., Mawrin, C., 2020. KLF4K409Q–mutated meningiomas show enhanced hypoxia signaling and respond to mTORC1 inhibitor treatment. *Acta Neuropathol. Commun.* 8, 41. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00912-x>
- Voss, N.F., Vrionis, F.D., Heilman, C.B., Robertson, J.H., 2000. Meningiomas of the cerebellopontine angle. *Surg. Neurol.* 53, 439–447. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(00\)00195-6](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(00)00195-6)
- Walsh, M.T., Couldwell, W.T., 2009. Management options for cavernous sinus meningiomas. *J. Neurooncol.* 92, 307–316. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9824-5>
- Wang, D.-J., Zheng, M.-Z., Gong, Y., Xie, Q., Wang, Y., Cheng, H.-X., Mao, Y., Zhong, P., Che, X.-M., Jiang, C.-C., Huang, F.-P., Zheng, K., Li, S.-Q., Gu, Y.-X., Bao, W.-M., Yang, B.-J., Wu, J.-S., Xie, L.-Q., Tang, H.-L., Zhu, H.-D., Chen, X.-C., Zhou, L.-F., 2013. Papillary meningioma: clinical and histopathological observations. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 6, 878–888.
- Wara, W.M., Sheline, G.E., Newman, H., Townsend, J.J., Boldrey, E.B., 1975. RADIATION THERAPY OF MENINGIOMAS. *Am. J. Roentgenol.* 123, 453–458. <https://doi.org/10.2214/ajr.123.3.453>

- Watanabe, Y., Yamasaki, F., Kajiwara, Y., Takayasu, T., Nosaka, R., Akiyama, Y., Sugiyama, K., Kurisu, K., 2013. Preoperative histological grading of meningiomas using apparent diffusion coefficient at 3T MRI. *Eur. J. Radiol.* 82, 658–663. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.11.037>
- Weber, D.C., Ares, C., Villa, S., Peerdeman, S.M., Renard, L., Baumert, B.G., Lucas, A., Veninga, T., Pica, A., Jefferies, S., Ricardi, U., Miralbell, R., Stelmes, J.-J., Liu, Y., Collette, L., Collette, S., 2018. Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiother. Oncol.* 128, 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.06.018>
- Welge-Luessen, A., 2001. Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 218–221. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.2.218>
- Wen, M., Jung, S., Moon, K.-S., Pei, J., Lee, K.-H., Jin, S.-G., Li, S.-Y., Ryu, H.-H., 2014. Immunohistochemical profile of the dural tail in intracranial meningiomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 156, 2263–2273. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2216-4>
- Wenkel, E., Thornton, A.F., Finkelstein, D., Adams, J., Lyons, S., De La Monte, S., Ojeman, R.G., Munzenrider, J.E., 2000. Benign meningioma: Partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 48, 1363–1370. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01411-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01411-5)
- Wiemels, J., Wensch, M., Claus, E.B., 2010. Epidemiology and etiology of meningioma. *J. Neurooncol.* 99, 307–314. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0386-3>
- Wu, Z.B., Yu, C.J., Guan, S.S., 2005. Posterior petrous meningiomas: 82 cases. *J. Neurosurg.* 102, 284–289. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.2.0284>
- Yang, S., Law, M., Zagzag, D., Wu, H.H., Cha, S., Golfinos, J.G., Knopp, E.A., Johnson, G., 2003. Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements of endothelial permeability: differentiation between atypical and typical meningiomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 24, 1554–1559.
- Yano, S., Kuratsu, J., __, 2006. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J. Neurosurg.* 105, 538–543. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.105.4.538>
- Yaşargil, G. M., Kasdaglis, K., Jain, K.K., Weber, H.-P., 1976. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *J. Neurosurg.* 44, 298–302. <https://doi.org/10.3171/jns.1976.44.3.0298>
- Yaşargil, M., 1998. *Microneurosurgery*. Thieme, Place of publication not identified.
- Yaşargil, M.G., 1996. *Microneurosurgery*. 4B: Microsurgery of CNS tumors: instrumentation and equipment, laboratory, training, surgical approaches, strategies, tactics and techniques, surgery and results of extrinsic and intrinsic tumors, interventional neuroradiology, neuroanesthesia, complications. Thieme, Stuttgart.
- Yaşargil, M.G., 1984. *Microsurgical anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain, diagnostic studies, general operative techniques and pathological considerations of the intracranial aneurysms*, *Microneurosurgery / M. G. Yaşargil*. Thieme, Stuttgart.
- Yin, B., Liu, L., Zhang, B.Y., Li, Y.X., Li, Y., Geng, D.Y., 2012. Correlating apparent diffusion coefficients with histopathologic findings on meningiomas. *Eur. J. Radiol.* 81, 4050–4056. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.06.002>
- Yoshioka, H., Hama, S., Taniguchi, E., Sugiyama, K., Arita, K., Kurisu, K., 1999. Peritumoral brain edema associated with meningioma: Influence of vascular endothelial growth factor expression and vascular blood supply. *Cancer* 85, 936–944. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990215\)85:4<936::AID-CNCR23>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990215)85:4<936::AID-CNCR23>3.0.CO;2-J)
- Youngblood, M.W., Duran, D., Montejo, J.D., Li, C., Omay, S.B., Özduman, K., Sheth, A.H., Zhao, A.Y., Tyrtova, E., Miyagishima, D.F., Fomchenko, E.I., Hong, C.S., Clark, V.E.,

- Riche, M., Peyre, M., Boetto, J., Sohrabi, S., Koljaka, S., Baranoski, J.F., Knight, J., Zhu, H., Pamir, M.N., Avşar, T., Kilic, T., Schramm, J., Timmer, M., Goldbrunner, R., Gong, Y., Bayri, Y., Amankulor, N., Hamilton, R.L., Bilguvar, K., Tikhonova, I., Tomak, P.R., Huttner, A., Simon, M., Krischek, B., Kalamarides, M., Erson-Omay, E.Z., Moliterno, J., Günel, M., 2020. Correlations between genomic subgroup and clinical features in a cohort of more than 3000 meningiomas. *J. Neurosurg.* 133, 1345–1354. <https://doi.org/10.3171/2019.8.JNS191266>
- Youssef, A.S., Sampath, R., Freeman, J.L., Mattingly, J.K., Ramakrishnan, V.R., 2016. Unilateral endonasal transcribriform approach with septal transposition for olfactory groove meningioma: can olfaction be preserved? *Acta Neurochir. (Wien)* 158, 1965–1972. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2922-1>
- Zachenhofer, I., Wolfsberger, S., Aichholzer, M., Bertalanffy, A., Roessler, K., Kitz, K., Knosp, E., 2006. Gamma-knife radiosurgery for cranial base meningiomas: experience of tumor control, clinical course, and morbidity in a follow-up of more than 8 years. *Neurosurgery* 58, 28–36; discussion 28–36. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000190654.82265.a3>
- Zamanipoor Najafabadi, A.H., Genders, S.W., van Furth, W.R., 2021. Visual outcomes endorse surgery of patients with spheno-orbital meningioma with minimal visual impairment or hyperostosis. *Acta Neurochir. (Wien)* 163, 73–82. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04554-9>
- Zeidman, L.A., Ankenbrandt, W.J., Du, H., Paleologos, N., Vick, N.A., 2008. Growth rate of non-operated meningiomas. *J. Neurol.* 255, 891–895. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0801-2>
- Zenonos, G., Kondziolka, D., Flickinger, J.C., Gardner, P., Lunsford, L.D., 2012. Gamma Knife surgery in the treatment paradigm for foramen magnum meningiomas: Clinical article. *J. Neurosurg.* 117, 864–873. <https://doi.org/10.3171/2012.8.JNS111554>
- Zevgaridis, D., Medele, R.J., Müller, A., Hischa, A.C., Steiger, H.-J., 2001. Meningiomas of the Sellar Region Presenting with Visual Impairment: Impact of Various Prognostic Factors on Surgical Outcome in 62 Patients. *Acta Neurochir. (Wien)* 143, 471–476. <https://doi.org/10.1007/s007010170076>
- Zhang, H., Rödiger, L.A., Shen, T., Miao, J., Oudkerk, M., 2008. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology* 50, 525–530. <https://doi.org/10.1007/s00234-008-0373-y>
- Zhang, L.H., Yuan, H.S., 2018. Imaging Appearances and Pathologic Characteristics of Spinal Epidural Meningioma. *Am. J. Neuroradiol.* 39, 199–204. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5414>
- Zhang, T., Yu, J., Wang, Y., Yin, D., Fang, L., 2018. WHO grade I meningioma subtypes: MRI features and pathological analysis. *Life Sci.* 213, 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.061>
- Zhou, Y., Xie, Q., Gong, Y., Mao, Y., Zhong, P., Che, X., Jiang, C., Huang, F., Zheng, K., Li, S., Gu, Y., Bao, W., Yang, B., Wu, J., Wang, Y., Chen, H., Xie, L., Zheng, M., Tang, H., Wang, D., Zhu, H., Chen, X., 2013. Clinicopathological Analysis of Rhabdoid Meningiomas: Report of 12 Cases and a Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg.* 79, 724–732. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.08.002>
- Zhu, H.-D., Xie, Q., Gong, Y., Mao, Y., Zhong, P., Hang, F.-P., Chen, H., Zheng, M.-Z., Tang, H.-L., Wang, D.-J., Chen, X.-C., Zhou, L.-F., 2013. Lymphoplasmacyte-rich meningioma: our experience with 19 cases and a systematic literature review. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 6, 504–515.

Celkový počet citací: **480**

Seznam publikací doktoranda

Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

[1] *Dedeciusova M, Svoboda N, Benes V, Astl J, Netuka D. Olfaction in Olfactory Groove Meningiomas. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2020 Jul; 81(4):310-317. doi: 10.1055/s-0040-1709165. IF 1.27*

[2] *Dedeciusova M, Majovsky M, Fundova P, Pecen L, Benes V, Netuka D. Olfaktoriální meningiomy – chirurgická léčba, její rizika a možnosti zachování čichu. Cesk Slov Neurol N 2018; 81(1): 11-16. doi: 10.14735/amcsnn201811. IF 0.285*

[3] *Dedeciusova M, Majovsky M, Pecen L, Benes V, Netuka D. Long-term outcome of Simpson IV meningioma resection: Would it improve with adjuvant SRS? Clin Neurol Neurosurg. 2021 Aug;207:106766. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106766. IF 1.876*

[4] *Dedeciusová M, Terrier LM, Netuka D, Benes V, Velut S. Hydrogen Peroxide Skull Base Specimen Preparation: Singular View of Hidden Topographic Anatomy. Turk Neurosurg. 2021;31(6):962-966. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.32790-20.2. IF 1.003*

[5] *Dedeciusova M, Komarc M, Faouzi M, Levivier M, Tuleasca C. Tumor control and radiobiological fingerprint after Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a series of 46 consecutive cases. J Clin Neurosci. 2022 Apr 27; 100:196-203. doi: 10.1016/j.jocn.2022.04.031. IF 1.961*

[6] *Peciu-Florianu I, Régis J, Levivier M, Dedeciusova M, Reyns N, Tuleasca C. Trigeminal Neuralgia Secondary to Meningiomas and Vestibular Schwannoma Is Improved after Stereotactic Radiosurgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stereotact Funct Neurosurg. 2021;99(1):6-16. doi: 10.1159/000509842. IF 2.04*

[7] *Dedeciusova M, Netuka D, Benes V. Intraventriculární meningiomy – retrospektivní studie 19 případů. Cesk Slov Neurol N 2017; 80/113(5): 591-596. doi: 10.14735/amcsnn2017591. IF 0.678*

Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace:

[8] *Peciu-Florianu I, Régis J, Levivier M, Dedeciusova M, Reyns N, Tuleasca C. Tumor control and trigeminal dysfunction improvement after stereotactic radiosurgery for trigeminal schwannomas: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 2021 Oct;44(5):2391-2403. doi: 10.1007/s10143-020-01433-w. IF 3.042*

[9] *Dedeciusova M, Tuleasca C, Hajdu SD, Schiappacasse L, Patin D, Levivier M. Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Extracranial Arteriovenous Malformations.* Stereotact Funct Neurosurg. 2020;98(6):424-431. doi: 10.1159/000509753.

IF 2.04

[10] Grassner L, Petr O, Warner FM, *Dedeciusova M*, Mathis AM, Pinggera D, Gsellmann S, Meiners LC, Freigang S, Mokry M, Resch A, Kretschmer T, Rossmann T, Navarro FR, Gruber A, Spindel M, Winkler PA, Marhold F, Sherif C, Wais JP, Rössler K, Pfisterer W, Mühlbauer M, Trivik-Barrientos FA, Rath S, Voldrich R, Krska L, Lipina R, Kerekanic M, Fiedler J, Kasik P, Priban V, Tichy M, Krupa P, Cesak T, Kroupa R, Callo A, Haninec P, Pohlodek D, Krahulik D, Sejkorova A, Sames M, Dvorak J, Suchomel P, Tomas R, Klener J, Juran V, Smrcka M, Linzer P, Kaiser M, Hrabovsky D, Jancalek R, Kälin V, Bozinov O, Niggli C, Serra C, Guatta R, Kuhlen DE, Wanderer S, Marbacher S, Lavé A, Schaller K, Esculier C, Raabe A, Kramer JLK, Thomé C, Netuka D. **Trends and outcomes for non-elective neurosurgical procedures in Central Europe during the COVID-19 pandemic.** Sci Rep. 2021 Mar 17;11(1):6171. doi: 10.1038/s41598-021-85526-6. **IF 4.379**

[11] Tuleasca C, *Dedeciusova M*, Negretti L, Daniel RT, Levivier M. Letter to the Editor. **Stereotactic Gamma Knife radiosurgery for rare pituitary oncocytoma.** J Neurosurg. 2019 Oct 25;1-2. doi: 10.3171/2019.7.JNS191784. **IF 3.968**

[12] Tuleasca C, *Dedeciusova M*, Tarabay A, Levivier M. **Acute and subacute sensorineural hearing loss after radiosurgery for vestibular schwannomas: Avoiding what is avoidable!** J Neurol Sci. 2019 Jun 15;401:72-74. doi: 10.1016/j.jns.2019.04.025. **IF 3.086**

[13] *Dedeciusová M*, Tyll T, Beneš V, Netuka D. **Subdural empyema case report of a rare disease with a high mortality.** Rozhl Chir. 2018 Spring;97(6):279-285. **IF 0.22**

[14] Constantin Tuleasca MD, PhD, *Michaela Dedeciusova, MD*, Jean Régis, MD, Marc Levivier, MD, PhD. **Chapter 33. Movement Disorders.** Antonio Meola, MD, PhD (Editor), Steven D. Chang, MD (Editor). **Stereotactic Radiosurgery (SRS): Procedure, Results and Risks (2 Volume Set).** Series: Neuroscience Research Progress. BISAC: MED080000

Souhrnný IF: **25,839**

Souhrnný IF článků, ve kterých jsem 1. autorkou: **9,333**