

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GORGAN RADU-MIRCEA

Student-doctorand:

DR. POPESCU GEORGE

ANUL 2022

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

***MENINGIOAMELE AGRESIVE : O CATEGORIE
DEOSEBITĂ A TUMORILOR MENINGEALE CU
CARACTERE HISTOLOGICE ȘI IMAGISTICE CE
IMPUN SOLUȚII TERAPEUTICE PARTICULARE.***

-rezumatul tezei de doctorat-

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GORGAN RADU-MIRCEA

Student-doctorand:

DR. POPESCU GEORGE

Cuprins

INTRODUCERE	1
Parte Generala	3
Capitolul 1. Caracteristici generale ale meningioamelor cerebrale.....	3
1.1. Generalitati	3
1.2 Topografia meningioamelor	4
1.3. Clasificarea patologică și riscul de recurență	6
1.4. Diagnostic diferențial / considerații diagnostice ale meningiomului	7
1.5. Simptomatologia meningioamelor	8
Capitolul 2. Tratamentul meningioamelor cerebrale.....	9
2.1. Tratamentul chirurgical	9
2.2. Radioterapia (XRT).....	13
2.3. Chimioterapia	14
2.4. Terapia genetică	16
3. IPOTEZĂ DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE	17
4. METODOLOGIE GENERALĂ.....	19
Capitolul 5. Rezultate	21
5.1. Rezultate generale	21
5.2. Rezultate privind populatia cu tumori cerebrale meningeale.....	21
5.3. Rezultate legate de criteriul histopatologic cu privire la apariția recidivelor si a progresiei tumorale.....	23
5.4. Rezultate privind criteriile de includere in studiu si scorul Karnofsky.....	23
Capitolul 6. Discutii.	24
9.3. Concluzii	31
Bibliografie	33

INTRODUCERE

Meningiomul reprezintă cea mai frecventă tumoră cerebrală benignă de la nivelul sistemului nervos central. În istoria meningioamelor cerebrale, cele mai timpurii evidențe ale unui probabil meningiom aparțin unui craniu cu o vechime de aproximativ 365 000 de ani, care a fost descoperit în Germania. O primă mențiune documentată apare în anul 1614 când Prof. Felix Plater de la Universitatea din Berna publică prima prezentare de caz în care se menționează acest termen. Ulterior, în 1774 Antoine Louis (celebru chirurg militar francez) publică primul tratat despre meningioame intitulat „Sur le tumeurs fongueuses de la duremere”. În perioada următoare apar diverse modificări ale nomenclurii acestui gen de tumori cerebrale, cele mai importante fiind cele realizate de Jean Cruveilhier și Hermann Lebert, care introduc termenul de „tumeurs cancéreuses de la duremere”.

Cu toate acestea, abia după John Cleland, în 1864, a fost stabilită asocierea dintre granulațiile pacchioniene și tumorile meningeale. Lucrând la Glasgow, Cleland a descris două tumori leptomeningeale la autopsie și le-a considerat „tumori viloase ale arahnoidii”, reușind să separe excrescențele de la dura mater.

Ultima etapă din elaborarea nomenclurii de „meningiom” este atribuită școlii de neurochirurgie americane. Inițial William W. Keen, considerat de marea majoritate a lumii medicale drept primul „chirurg de creier” american, în urma colaborării post-universitare cu somitățile europene (Guillame Duchenne, ulterior Rudolf Virchow) a ales termenul de „endoteliom” pentru descrierea acestor leziuni. În contextul în care Prof. Harvey Cushing a fost unul dintre ucenicii Dr. Keen, acesta sistematizează toate cunoștințele din domeniu în Tratatul intitulat „Meningiomas”^[1], lucrare care a creat contextul științific potrivit pentru studiul modern al meningioamelor și a pus bazele tratamentului chirurgical al acestora, pe baza unor criterii folosite și la momentul redactării acestei lucrări de doctorat.

Termenul modern de meningiom a fost folosit pentru prima dată în 1922, chiar de către Prof. Harvey Cushing pentru a descrie o varietate de tumori ce apar la nivelul neuroaxisului. Ulterior Charles Oberling le-a separat în subtipuri bazate pe structura celulară.

Prima clasificare OMS a meningioamelor a apărut în anul 1979, cuprinzând 7 subtipuri, iar ultima dintre acestea, apărută în anul 2016 cuprinde 16 subtipuri.

Prima rezecție chirurgicală documentată a unui meningiom de bază de craniu a fost realizată în 1835 de către Zanobi Pecchioli, profesor de chirurgie la Universitatea din Siena.

În 1887, William W. Keen realizează rezecția unui meningiom convexitar în Philadelphia, această intervenție chirurgicală reprezentând prima tumoră cerebrală îndepărtată cu succes în Statele Unite ale Americii. Acest gen de tumori reprezintă aproximativ 1/3 din totalitatea tumorilor sistemului nervos central, ajungând până la un număr de 35 000 de cazuri nou diagnosticate/an în Statele Unite ale Americii. În Europa de Est se constată o incidență crescută de diagnosticare a meningioamelor, în special după dezastrul nuclear din 1986 de la Cernobîl^[5].

În cadrul meningioamelor, conform clasificării OMS (Organizația Mondială a Sănătății), 90% dintre acestea sunt considerate benigne (grad 1), aproximativ 7% sunt considerate atipice (grad 2) restul de aproximativ 3% fiind meningioame anaplazice (grad 3). Din punct de vedere histopatologic, această categorie de tumori cerebrale prezintă un grad lent de creștere și sunt considerate tumori non-invazive.

Parte Generala

Capitolul 1. Caracteristici generale ale meningioamelor cerebrale

1.1. Generalitati

Meningioamele sunt tumori extra-axiale, cu creștere lentă și cu punct de pornire de la nivelul durei mater ^[2]. Din punct de vedere imagistic, meningioamele sunt descrise ca având bază largă de implantare la nivelul durei, ce pot determina hiperostoză adiacentă. 32% din meningioame descoperite incidental nu cresc în dimensiuni în următorii 3 ani de urmărire. Se consideră că meningioamele au indicație chirurgicală:

- creștere progresivă, documentată imagistic;
- simptome asociate leziunilor care nu pot fi controlate prin tratament conservator;
- modificări ale țesutului cerebral adiacent pe secvența T2

Majoritatea meningioamelor sunt considerate vindecate chirurgical dacă leziunea poate fi îndepărtată complet. Sunt cel mai adesea localizate la nivelul coasei creierului, convexital sau la nivelul osului sfenoid și pot prezenta calcificări la nivelul leziunii. Histologic se identifică adesea prezența corpiilor psammomatoși.

Meningioamele sunt cele mai frecvent întâlnite tumori intracraniene, reprezentând aproximativ 36% din tumorile sistemului nervos central. Sunt leziuni benigne ce prezintă, de obicei, o creștere lentă, noninfiltrativă. Aproximativ 10% prezintă caracteristici histologice maligne sau au o creștere rapidă precum hemangiopericitomul care poate fi confundat cu un meningiom. Meningioamele au drept punct de plecare celulele meningoteliale din arahnoidă. În 8% din cazuri în asocieră cu neurofibromatoza, meningioamele pot fi multiple ^[3]. Uneori, pot fi descrise meningioame cu un strat tumoral difuz (meningioame „en plaque”). Meningioamele ectopice pot avea drept punct de plecare oasele neurocraniului (meningioame primare intraosoase) iar altele pot evolua din țesuturile subcutane, fără inserție craniană ^[4]. Majoritatea sunt asimptomatice.

Factorii de risc ai meningioamelor nu sunt foarte bine cunoscuți. Singurul factor de risc demonstrat este reprezentat de radiațiile ionizante (de obicei, cu doze terapeutice de radiații), cu un risc mai mare în cazul expunerii în copilărie. Se pare că există o susceptibilitate genetică de a dezvolta meningioame XRT induse. De asemenea, este recunoscută asocieră meningioamelor în sindroamele genetice precum neurofibromatoza tip I sau II.

3% din autopsiile pacienților peste 60 de ani relevă prezența unui meningiom ^[5]. Meningioamele reprezintă 14,3-19% dintre neoplasmile intracraniale primare ^[6]. Vârful incidenței este la 45 de ani. Vârsta medie la care sunt diagnosticate meningioamele este de 65 de ani, riscul crescând direct proporțional cu vârsta. Femei:bărbați 1,8:1. Doar 1,5% din meningioame apar la copii cu vârstă cuprinsă între 10 și 20 de ani ^[7] iar 19-24% din meningioamele la copii apar în contextul neurofibromatozei tip I.

1.2 Topografia meningioamelor

Cele mai frecvente localizări sunt prezentate în tabelul III.1. Alte localizări includ: unghiul cerebelopontin, clivus, planum sphenoidale și foramen magnum. Aproximativ 70% din meningioame sunt localizate de-a lungul falx cerebri, la nivelul osului sfenoid sau la nivelul convexităților. Meningioamele în cazul pacienților pediatrici sunt rare iar 28% sunt prezente intraventricular sau la nivelul fosei posterioare.

Meningioame de aripă de sfenoid

1. Localizate lateral la nivelul aripii sfenoidale (pterional): comportamentul și tratamentul sunt similare cu cele ale meningioamelor convexitale
2. Localizate în treimea mijlocie (alare)
3. Medial (clinoidal): tind să comprime artera carotida internă precum și nervii cranieni din regiunea fisurii orbitale superioare sau nervul optic. Trunchiul cerebral poate fi comprimat. De cele mai multe ori, rezecția totală nu este posibilă.

Meningioame parasagitale sau de coasă (*falx*)

Mai mult de jumătate dintre aceste leziuni invadează sinusul sagital superior. Sunt grupate pe baza localizării la nivelul sinusului astfel:

1. anterior (lama etmoidală-sutura coronală): 44%. Asociate cu tulburări ale statusului mental.
2. mijlociu (sutura coronală-sutura lambdoidă): 33%. Asociate cu crize Jaksoniene și monoplegie progresivă.
3. posterior (sutura lambdoidă - herophili torcular): 23%. Asociate cu simptome vizuale sau crize epileptice sau tulburări ale statusului mental .

Meningioamele parasagitale pot avea originea la nivelul ariei motorii iar manifestarea inițială este „foot drop” ^[8].

Meningioame de șanț olfactiv

Simptomatologia determinată de meningioamele de șanț olfactiv poate fi reprezentată de:

1. Sindromul Foster Kennedy: anosmie, atrofie nervului optic ipsilaterală și edem papilar contralateral
2. tulburări ale statusului mental: apatie, abulie
3. incontinență urinară
4. tulburări de vedere
5. tulburări de memorie cauzate de compresiunea fornixului
6. crize epileptice

Morbiditatea, mortalitatea și dificultatea ablației totale cresc considerabil în cazul formațiunilor mai mari de 3 cm.

Angiografia preoperatorie poate fi utilă pentru localizarea raportului între arterele cerebrale și tumoră. 70-80% a meningioamelor de șanț olfactiv sunt vasularizate din artera etmoidală anterioară, care de obicei nu este embolizată din cauza riscului de cecitate.

Meningioame localizate la nivelul planum sphenoidale

Au drept punct de plecare osul sfenoid, anterior de șanțul chiasmatic.

Meningioame de tuberculum sellae

Originea acestor tumori este la aproximativ 2 cm posterior de meningioamele de șanț olfactiv. Tuberculum sellae este o excavație osoasă între șanțul chiasmatic și șaua turcească. Prin definiție, marginea anterioară a șanțului chiasmatic (*limbus sphenoidale*) este limita între fosa anterioară și cea mijlocie ^[9].

Tumorile de tuberculum sellae sunt caracterizate prin tulburări de vedere. Pot fi confundate cu microadenoame pituitare, atunci când au o creștere către posterior.

Meningioame de foramen magnum

Simptomatologia acestor tumori poate fi foarte vastă și de multe ori nu sugerează prezența unei tumori la acest nivel. 31% au drept punct de plecare marginea anterioară a foramen magnum, 56% meningioame au drept punct de plecare marginea anterioară a foramen magnum iar 13% din marginea posterioară. Majoritatea sunt intradurale, dar pot fi și extradurale sau mixte ^[10].

1.3. Clasificarea patologică și riscul de recurență

Având în vedere faptul că există multiple sisteme de clasificare patologice s-au decelat patru variante histopatologice critice care afectează rata de recurență:

1. grad
2. subtip histologic
3. indicele de proliferare
4. invazia creierului

1. meningioame cu risc scăzut atât de recurență, cât și / sau de creștere agresivă

a) meningotelial sau meningoteliomatos, AKA sincițial: cel mai frecvent. Stratul de celule poligonale. Unii folosesc termenul angiomatos pentru tipul meningoteliomatos cu vase de sânge strânse;

b) fibros sau fibroblastic: celule separate de stroma conjunctivă. Consistența este mai rugoasă decât a celor meningoteliomatoase sau tranziționale;

c) tranzitoriu: intermediar între meningoteliomatos și fibros. Celulele tind să fie în formă de fus, dar apar zone ale celulelor meningoteliomatoase tipice. Vârtejuri, dintre care unele sunt calcificate (corpi psammomatoși);

d) psammomatos: vârtejuri meningoteliale calcificate;

e) angiomatoasă;

f) microchistic: AKA meningiom „umed” sau vacuolat. Spațiile extracelulare dilatare caracteristice sunt de obicei goale, dar conțin ocazional substanțe care prezintă un efect pozitiv pentru PAS (glicoproteine) sau grăsimi ^[11]. Chisturile se pot uni și formează chisturi vizibile grosier sau radiologic, care pot semăna cu astrocitoame;

g) secretor;

h) bogat în limfoplasmocite;

i) meningiom metaplazic;

2. meningioame cu risc mai mare de recurență și / sau creștere agresivă (în principal OMS gradul II și III). Include:

a) meningiom atipic: activitate mitotică crescută (figură mitotică 1-2 / câmp puternic), celularitate crescută, zone focale de necroză, celule gigantice. Pleomorfismul celular nu este neobișnuit, dar nu este semnificativ în sine. Creșterea atipiei pare să se coreleze cu agresivitatea crescândă.

b) meningioamele rabdoide: au de obicei trăsături maligne și se comportă agresiv. Comportamentul în absența trăsăturilor maligne este nedeterminat .

c) meningioame maligne: AKA anaplastice, papilare sau sarcomatoase. Caracterizate prin diviziuni mitotice frecvente, invazie corticală, recurență rapidă chiar și după îndepărtarea totală aparentă și, rareori, metastaze . Diviziunile mitotice frecvente (≥ 4 mitoze pe câmp de mare putere) sau prezența caracteristicilor papilare sunt predictori puternici de malignitate. Poate fi mai frecvent la pacienții mai tineri.

d) meningioame cu index proliferare mare.

Datorită variației dintre instituții și observatori, se recomandă ca indicii de proliferare (de exemplu, Ki-67 sau MIB-1) ^[13] sa nu fie folosiți ca unic discriminant pentru clasificare. Cu toate acestea, acești indici se corelează cu prognosticul. Adăugarea expresiei „cu activitate proliferativă crescută” este sugestivă pentru tumorile cu index crescut.

Invazia cerebrală

Prezența invaziei cerebrale crește probabilitatea recurenței la niveluri similare cu meningioamele atipice (nu anaplastice) ^[14], dar nu este un indicator al gradului malign. Invazia creierului în meningioamele atipice nu dictează un comportament malign. Adăugarea frazei “cu invazie cerebrală” denotă un grad mai mare de recurență

Metastaze

Foarte rar un meningiom poate metastaza în afara SNC. Cele mai multe dintre acestea sunt angioblastice sau maligne. Plămânul, ficatul, ganglionii limfatici și inima sunt cele mai frecvente locuri.

1.4. Diagnostic diferențial / considerații diagnostice ale meningiomului

1. meningioame multiple: sugerează neurofibromatoza 2 (NF2)
2. xanthoastrocitomul pleomorf (PXA): poate imita meningioamele, deoarece acestea tind să fie localizate periferic și pot avea un pedicul dural
3. gliosarcoame, în special cele care sunt predominant carcomatos
4. Boala Rosai-Dorfman: mai ales dacă sunt identificate și leziuni extracraniene.

O tulburare de țesut conjunctiv cu histiocitoză sinusală și limfadenopatie masivă nedureroasă (majoritatea au limfadenopatie cervicală). De obicei la adulții tineri. Afectarea intracraniană izolată este rară. RMN: încărcare durală cu caracteristici de semnal similare cu meningiomul, poate avea pedicul dural. Cele mai frecvente localizări intracraniene: convexități cerebrale, parasagitale, supraselare, sinus cavernos. Patologie: țesut conjunctiv fibrocolagenos dens cu celule fusiforme și infiltrate limfocitare. Proliferarea histiocitică fără malignitate. Histiocitele spumoase sunt caracteristice. Chirurgia și terapia imunosupresoare nu sunt eficiente. XRT în doze mici poate fi cea mai bună opțiune.

1.5. Simptomatologia meningioamelor

Simptomele depind de localizarea tumorii și unele locații specifice sunt asociate cu complexe de simptome bine descrise. Meningioamele supratentoriale pot determina convulsii ca urmare a iritării cortexului cerebral.

Meningioamele sunt cele mai frecvente tumori primare intracraniene și cele mai multe rămân asimptomatice ^[14]. Utilizarea de rutină a CT-ului și RMN-ului pendru numeroase indicații ca rezultat decelarea incidentală a meningioamelor (asimptomatice). Într-un studiu bazat pe populație (populația studiată a constat în caucazieni din clasa mijlocie și rezultatul, poate să nu fie generalizabil pentru alte grupuri) , 23 de meningioame accidentale au fost observate la 0,9% din RMN. Într-o altă serie, 32% din tumorile primare ale creierului observate erau meningioame, iar 39% au fost asimptomatice ^[15]. Dintre 63 cazuri urmărite timp de mai mult de 1 an cu management nechirurgical, 68% nu au prezentat o creștere a dimensiuni, pe când 32% au prezentat o creștere lent progresivă. Meningioamele asimptomatice cu calcificări observate pe CT și/ sau hipointensitate la RMN T2WI au părut să aibă o rată de creștere mai scăzută.

Nu există suficiente date pentru întocmirea unui ghid standardizat de management. O sugestie este de a obține o continuare a studiului imagistic la 3-4 luni după investigația inițială pentru a exclude progresia rapidă și apoi se repetă anual timp de 2-3 ani. Apariția simptomelor determină efectuarea unui studiu în acel moment.

Capitolul 2. Tratamentul meningioamelor cerebrale

2.1. Tratamentul chirurgical

Tratamentul este indicat pentru leziunile care produc simptome, dar care nu pot fi controlate în mod satisfăcător din punct de vedere medical sau pentru cele care demonstrează o creștere semnificativă continuă în studiile de imagistică seriată. Când s-a efectuat intervenția chirurgicală, rata morbidității perioperatorii a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții cu vârsta > 70 de ani (23%) decât la cei cu vârsta <70 (3,5%).

Tratamentul de elecție pentru meningioamele simptomatice este chirurgical. Meningioamele incidentale, fără edem sau cele care determină crize epileptice pot fi tratate conservator cu tratament medicamentos. Radioterapia este luată în considerare în cazul pacienților care nu pot fi supuși unei intervenții chirurgicale, pentru meningioamele localizate profund, pentru recurențe multiple precum și pentru meningioamele maligne sau atipice, indiferent de gradul de rezecție sau după prima recurență.

Aceste tumori sunt foarte sângeroase ^[34]. Embolizarea preoperatorie și transfuziile sangvine pot fi foarte utile pentru aceste leziuni. Principiile generale ale chirurgiei meningioamelor:

1. întreruperea precoce a sursei vasculare;
2. decompresiunea internă (utilizând aspirator ultrasonic și anse de cauterizare);
3. disecția capsulei tumorale prin tăiere și coagularea vasculară a inserțiilor arahnoidiene cu minimă re tracție a creierului;
4. excizia inserției osoase și durale atunci când este posibil.

Poziționare

Capul trebuie ridicat la aproximativ 30 de grade deasupra atriului drept ^[35].

Pentru meningioamele de sinus sagital superior (SSS):

- Treimea anterioară a SSS: poziție supinată semi-șezândă
- Treimea mijlocie a SSS: decubit lateral partea ce conține tumora în jos, gâtul flectat la 45 de grade anterior și umerii ridicați
- Treimea posterioară a SSS: decubit ventral.

Meningioamele de aripa sfenoidă, parasagittale sau coasa creierului

Odată ce tumora este expusă, se efectuează o defragmentare parțială internă. Apoi, punctul de atașare (la falx sau la osul sfenoid) este îndepărtat folosind pensa bipolară pentru a diviza vasele de alimentare. Apoi, porțiunea principală a tumorii poate fi separată de creier, tumora fiind avasculară odată ce pediculul vascular a fost îndepărtat.

Meningioame parasagittale și de falx

Porțiunea inferioară a tumorii poate adera la ramurile arterei cerebrale anterioare. Tumorile de fosă mijlocie sau posterioară sunt expuse folosind o incizie de tip potcoavă bazată pe direcția vaselor majore de alimentare ale scalpului. Pacientul poate fi plasat într-o poziție laterală sau în șezut. Poate fi utilizată cu monitorizarea Doppler pentru embolie aeriană. Tumorile de fosă anterioară sunt abordate folosind o incizie cutanată bicoronală cu pacientul în decubit dorsal. Pentru tumorile care traversează linia mediană, sunt plasate găuri de trepan pentru a nu leza SSS.

Deoarece aceste tumori sunt deseori fragmentate din interior, îndepărtarea tinde să fie mai sângeroasă decât în cazul meningiomelor care pot fi îndepărtate într-o singură bucată. Capacitatea de a emboliza aceste tumori pre-operatorii este oarecum limitată, dar poate fi un adjuvant. Tehnica: Se incizează tumora lăsând un strat subțire pe dură. Apoi se îndepărtează partea relativ avasculară care comprimă creierul. Apoi se incizează prin dură în apropierea tumorii. Tinde să fie sângeros, dar odată ce este controlată sângerarea, ambelor părți ale durei, puteți începe să excizați dura în jurul tumorii (poate fi necesar să lăsați o manșetă pe SSS dacă acesta este implicat).

Meningioamele de aripă de sfenoid

Se utilizează o craniotomie pterională. Gâtul este extins pentru a permite gravitației să retracte creierul de pe endobaza craniului.

Meningioamele de aripă de sfenoid situate lateral: Abordarea acestor tumori este adesea similară cu meningioamele de convexitate. Dimensiunea inciziei și a voletului osos ar trebui să fie suficient de mare pentru a cuprinde tumora.

Meningioamele de aripă de sfenoid situate medial: se utilizează un dren lombar. Capul este poziționat la 30° vertical. O abordare FTOZ poate oferi o expunere suplimentară.

Marginile fisurii silviene sunt retractate larg. Artera carotidă internă și artera carotidă medie sunt adesea acoperite de tumoră. Pentru a localiza ICA, identificați ramurile MCA și urmați-le proximal spre tumoră. Nervul optic este cel mai ușor de identificat la intrarea în canalul optic. Evitați rețracția excesivă a structurilor optice. Porțiunea profundă a tumorii are adesea numeroase vase mici din ICA (ceea ce face ca această parte să fie foarte sângeroasă) și poate invada, de asemenea, peretele lateral al sinusului cavernos (ceea ce creează un risc de deficite ale nervului cranian cu încercarea de îndepărtare). Prin urmare, recomandarea este să excizia subtotală a leziunii tumorale și utilizarea radiochirurgiei pentru tratamentul porțiunii tumorale restante.

Meningioamele de șanț olfactiv

Este abordat printr-o craniotomie bifrontală (păstrarea periostului pentru a acoperi sinusul frontal și podeaua fosei anterioare la sfârșitul operației) ^[36]. Tumorile mici pot fi abordate prin craniotomie unilaterală pe partea cu cea mai mare porțiune tumorală. Pentru tumorile mari, evacuarea LCR prin puncție lombară va ajuta la relaxarea creierului iar rotația capului la 20 ° într-o parte pentru a facilita disecția arterelor cerebrale anterioare și a nervului optic păstrând în același timp vizualizarea tumorii. Gâtul este ușor în extinse. Dura este deschisă inferior, iar sinusul sagital superior este ligaturat. Amputarea polului frontal trebuie făcută, dacă este necesar, pentru a evita retragerea excesivă.

Arterele vasculare de alimentare vin prin podeaua fosei anterioare pe linia mediană. Inițial, capsula tumorală anterioară este deschisă și tumora fragmentată din interior, îndreptându-se spre podeaua fosei anterioare pentru a întrerupe alimentarea cu sânge ^[37]. Capsula posterioară a tumorii este disecată cu atenție, deoarece această porțiune a tumorii poate cuprinde ramuri ale arterei cerebrale anterioare și/sau nervul optic și chiasmă. O tumoră mare cu extensie supraselară deplasează de obicei inferior nervul optic și chiasma. Dacă este necesar, ramura fronto-polară și alte ramuri mici pot fi sacrificate fără repercursiuni. Periostul este așezat pe podeaua fosei anterioare. Pentru a-l ține în poziție, se poate încerca suturarea durei adiacente cu câteva suturi, alternativ o placă mică din titan (de ex. „Dogbone”) poate fi plasată peste volet și șuruburile sunt plasate în osul podelei fosei anterioare (ambele metode sunt dificile). Riscurile postoperatorii includ scurgeri de LCR prin sinusurile etmoidiene.

Meningioamele tuberculum sellae

Aceste tumori pot deplasa în mod obișnuit nervii optici, posterior și lateral. Ocazional, nervii sunt complet cuprinși de tumoră.

Meningioamele unghiului cerebelopontin

De obicei apar din meningele care acoperă osul petros. Poate fi împărțit în cele care apar anterior și în cele care apar posterior de IAC.

Meningioamele de Foramen Magnum

Tumorile care apar din marginea posterioară sau posterolaterală a foramenului magnum (FM) sunt îndepărtate relativ ușor. Tumorile FM anterioare și laterale pot fi operate prin abordarea posterolaterală, iar pentru tumorile anterioare se poate folosi alternativ o abordare transcondilară.

Cu meningioamele sub artera vertebrală (AV), nervii cranieni inferiori sunt deplasați superior cu AV. Cu toate acestea, atunci când tumora este superior de AV, poziția nervilor cranieni inferiori nu poate fi anticipată. Tumorile mari pot adera sau acoperi structurile neurovasculare, iar acestea ar trebui să fie fragmentate din interior și apoi disecate.

Abordarea suboccipitală posterioară: utilizată pentru meningioamele care apar din marginea posterioară a FM sau ușor posterolateral. Chirurgul trebuie să rămână vigilent pentru observarea PICA și arterelor vertebrale, care pot fi inclavate.

Strategia „Wait and See”

Pentru tumorile mici (diametru <3 cm), asimptomatice se poate adopta strategia de urmărire imagistică periodică. Aceeași atitudine se poate aplica și în cazul pacienților vârstnici sau cu comorbidități majore (la care riscul chirurgical este maximal). Asociația Europeană de Neuro-Oncologie (EANO) sugerează pentru meningioamele atipice sau de dimensiuni mici, IRM cu substanță de contrast la 6 luni de la diagnosticare, iar dacă dimensiunile tumorale și simptomatologia rămân identice cu momentul diagnosticării, se va recurge la evaluare anuală. Totuși, dacă se constată creștere tumorală în perioada de “follow-up” sau simptomatologie specifică localizării, se recomandă management activ.

[16],[17],[18],[19],[20]

2.2. Radioterapia (XRT)

În general, considerată inefficientă ca modalitate primară de tratament. Mulți preferă să nu folosească XRT pentru leziunile „benigne”. Eficacitatea XRT în prevenirea recurenței este controversată. Unii chirurghi rezervă XRT pentru meningioame maligne (invazive), vasculare, recurențe rapid („agresive”) sau nerezecabile. Pentru meningiomul atipic sau anaplastic recurent cu boală reziduală postoperatorie, se recomandă XRT cu 55-60 Gy.

Radioterapia ca și management al meningioamelor este potrivită pt următoarele categorii de pacienți: pacienți diagnosticați cu meningioame grad II sau III OMS, pacienți cu grad de rezecție tumorală subtotal, pacienți care au ratat momentul intervenției chirurgicale din varii motive, recidivă tumorală sau pacienți fără posibilitatea de a se interveni chirurgical. Scopul radioterapiei este de a reduce capacitatea de proliferare tumorală și pentru a se putea controla procesul de progresie dimensională ^[21].

Radioterapia fracționată crește doza de tolerat pentru structurile intracraniene importante (precum sunt tracturile optice) și să reducă cât mai mult posibil efectele adverse ale radioterapiei. Radioterapia convențională pentru meningioamele cu rezecție chirurgicală subtotală sau recurențe îmbunătățește în mod dovedit controlul asupra progresiei dimensionale. Radioterapia fracționată neconvențională nu are încă un efect dovedit asupra managementului meningioamelor, și include radioterapie Hipo și Hiper Fracționată ^[22].

Simultan cu dezvoltarea tehnologică, radioterapia este mai precisă și, mai important, individualizată pentru fiecare caz în parte. Tehnologia radioterapiei de precizie include radioterapia 3D-CRT, radioterapie cu intensitate controlată (IMRT), radioterapia sub ghidaj imagistic și radioterapie dinamică în timp real. Radioterapia stereotactică (SRT) este o îmbunătățire a radioterapiei convențională. Această tehnologie poate iradia o țintă specifică cu o doză mare de radiații într-o singură ședință de terapie, cu minimă iradiere în afara “țintei” și fără a dăuna țesuturilor cerebrale adiacente. Radioterapia stereotactică fracționată (FSRT) poate reduce doza de expunere a țesutului cerebral periferic leziunii tumorale, având rezultate asemănătoare cu terapia stereotactică convențională. Radiochirurgia stereotactică (SRS) a fost dezvoltată combinând radioterapia cu stereotaxia, fiind potrivită pentru meningioame cu diametrul maxim <3 cm și cu localizare la >3 mm de structuri cerebrale radiosensibile (de exemplu nervul optic). Îmbunătățirea acestei tehnici permite la momentul actual atât terapie fracționată repetată cât și radiochirurgie fracționată pentru leziuni tumorale mari.

Rata scăzută de recurență pentru meningioamele grad I OMS după rezecție totală este relativ mică, în consecință, marea majoritate a neurochirurgilor nu recomandă radioterapie postoperatorie adjuvantă. Trebuie să avem, însă, în vedere faptul că rata de recurență după rezecțiile chirurgicale subtotale este destul de crescută, fapt care duce la recomandarea de radioterapie adjuvantă în aceste cazuri. Meningioamele de grad II și III pot fi considerate invazive. Unele studii menționează rata de recurență cuprinsă între 30 și 80 % la 5 ani postoperator, astfel radioterapia este luată în calcul în aceste situații imediat după intervenția chirurgicală indiferent de gradul de rezecție tumorală. Radioterapia pentru meningioamele grad II OMS rămâne controversată, mai multe studii clinice fiind în desfășurare la acest moment pentru a confirma rolul radioterapiei pentru meningioamele de grad II și III OMS .

2.3. Chimioterapia

Terapia medicamentoasă chimioterapică poate fi realizată abia după ce opțiunile chirurgicale sau radioterapice au fost epuizate, mai exact în cazul meningioamelor cu recurență sau progresie tumorală. Există o largă varietate de chimioterapice, precum și tratamente moleculare pentru managementul meningioamelor maligne precum agenți alchilanți, inhibitori de tirozin-kinază, medicamente endocrine și interferon. Deși multe tratamente au arătat eficacitate în studiile preclinice și anumite aplicații clinice, nu există un medicament de elecție care să fie identificat ca și chimioterapic pentru tratamentul meningioamelor.

Hidroxiureea (HU) este un acid ribonucleic inhibitor al reductazei care induce apoptoza celulelor meningeale prin prevenirea activării fazei S al ciclului celular. HU a fost folosit ca și terapie adjuvantă pentru meningioamele cu rezecție subtotală sau recurențe. Weston și colaboratorii au concluzionat că deși HU poate preveni recurența în anumite cazuri, însă nu reduce volumul tumoral și are multiple efecte adverse ^[23].

Chamberlain a publicat un studiu de caz retrospectiv pe 35 de pacienți cu meningioame de grad înalt care au recidivat după chirurgie și radioterapie (22 de cazuri grad II OMS și 13 cazuri grad III OMS) la care s-a administrat HU, cu un prognostic de supraviețuire crescut doar în 3% din cazuri și un follow up de doar 2 luni ^[24].

Temozolomida (TMZ), un agent alchilant, nu a avut rezultate, fiind administrat în cazul meningioamelor recurente. Chamberlain și colaboratorii au tratat 16 pacienți cu

meningioame refractare. Timpul de progresie tumorală a fost de 2,5-5 luni, iar perioada de supraviețuire medie a variat între 4 și 9 luni ^[25].

Irinotecanul, un inhibitor de topoizomeraza I, în studiile clinice arată că ar putea fi un inhibitor al creșterii celulelor meningeale tumorale, aspect înfirmat de trialurile de fază II.

De asemenea, s-a raportat că interferonul recombinat α -2b este eficient pentru pacienți cu meningioame maligne.

Studiile genetice au confirmat importanța mutațiilor genetice precum NF2, TRAF7, KLF4, AKT1, SMI, PI3KCA și POLR2A pentru apariția și dezvoltarea meningioamelor. Între 50 și 60% dintre meningioame pacienții au mutații caracteristice neurofibromatozei de tip 2. Mutațiile genetice determină posibile căi de dezvoltare mitogenică, incluzând proteinkinaza activată mitogenic (MAPK), fosfoinozitida 3-linaza (AKT) și kinaza de control al semnalului extracelular (ERK) ^[26].

Factorul de creștere epidermal (EGFR) este întâlnit în 60% dintre meningioame. Activarea receptorului pentru factorul de creștere epidermic (EGF) sau factorul de creștere transformator (TGF- α) poate promova proliferarea *in vitro* a celulelor meningeale. Într-un studiu pe 25 de pacienți cu meningioame recurente tratate cu inhibitorii EGFR, Gefitinib și Erlotinib, deși tratamentul este bine tolerat, nici gefitinib și nici erlotinibul nu are activitate evidentă asupra meningioamelor recurente.

VEGF a fost găsit pozitiv în 84% dintre meningioame și receptorul VEGF (VEGFR) a fost prezent în 67% dintre meningioame. Nivelul de expresie al VEGF și VEGFR în meningioame crește odată cu creșterea gradului tumorii. Inhibarea VEGF și VEGFR poate avea un efect anti-tumoral semnificativ. Studiile au demonstrat că bevacizumab, un inhibitor de VEGF, are beneficii clinice în meningioame fără răspuns la intervențiile chirurgicale sau radioterapie și poate îmbunătăți rata de supraviețuire a pacienților ^[27]. Cu toate acestea, datorită lipsei unor dovezi clinice puternice pentru îmbunătățirea supraviețuirii având în vedere rata de toxicitate aferentă, tratamentul meningioamelor cu bevacizumab trebuie evaluat cu atenție. Vatalanib poate inhiba eficient VEGFR și PDGFR și are activitate antitumorală în meningioamele de gradul II și III.

mTORC1 poate atenua semnalele RTK prin PI3K și Akt formând astfel o buclă de feedback negativ. Inhibitori ai cailor mTOR, cum ar fi Temsirolimus și Everolimus, s-a dovedit eficient în prevenirea progresiei meningioamelor ^[28]. În plus, studiile *in vitro* au demonstrat

că compușii asemănători retinolului, cum ar fi Fenretinida, se pot lega de receptorul acidului retinoic (RAR) pentru a induce apoptoza în celulele meningioame ^[86]. Studii clinice cu Vismodegib și Afureserib, specific medicamente pentru meningioame cu mutații în SMO și AKT1, sunt în curs de desfășurare .

Studiile au arătat că există o relație puternică între hormonii sexuali și meningioame. Receptor de estrogen (RE) este exprimat la un nivel scăzut în aproximativ 10% dintre pacienții diagnosticați cu meningioame, în timp ce progesteronul (PR) și receptorul androgenic sunt exprimați la 70% dintre pacienții cu meningioame . Din cauza nivelului scăzut de expresie al RE, tratamentul antagonistului RE, mai exact tamoxifenul, nu a prezentat niciun rezultat eficient. Rezultatele studiului pentru antiprogesteron/mifepriston sunt de asemenea incerte . Somatostatina (SST) joacă un rol important în reglarea proliferării celulelor normale și a celulelor tumorale. Analogii SST cu durată lungă de înjumătățire sunt acum recomandați pentru tratamentul sistemic al recidivelor nerezecabile sau radiorefractare . Un studiu recent a analizat eficacitatea chimioterapicelor Everolim și Octreotid în tratamentul recidivelor cu rate de supraviețuire la 6 și 12 luni 90 și 75%, respectiv. Studiul sugerează că folosirea combinației de everolimus și octreotidă merită luată în considerare ca un tratament chimioterapic eficient în cazul meningioamelor ^[29].

2.4. Terapia genetică

Terapia genică este introducerea de material genetic (ADN sau ARN) în celulele umane pentru a corecta sau compensa defectele genelor și anomaliilor în vederea atingerii scopurilor terapeutice. Cercetătorii au descoperit că virusul adenovirus și virusul herpes pot să fie transmise eficient în celulele meningioame. Virusul *Herpes simplex* este primul virus oncolitic eficient în tratarea meningioamelor ^[30]. Datorită duratei scurte a efectului terapeutic și mutației de inserție incontrollabilă, doar câteva studii preclinice au fost raportate, ceea ce oferă, de asemenea, o nouă direcție pentru genă terapia meningioamelor.

3. IPOTEZĂ DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE

Studiul meningioamelor cerebrale este o continuă provocare. Descoperirile recente în domeniul geneticii acestei categorii tumorale cerebrale, complexitatea actului chirurgical, precum și asocierea radio și chimioterapiei, reprezintă un semnal de luat în seama în managementul meningioamelor. În aceste condiții, am decis aprofundarea studiului meningioamelor în cadrul Serviciului Neurochirurgie IV.

Astfel, această teză dorește să introducă în nomenclatura de specialitate o nouă sintagmă asociată meningioamelor (indiferent de subtipul histopatologic) care, pe baza colaborării dintre medicii neurochirurghi, histopatologi și radio-imașiști, să determine gradul de agresivitate al acestei patologii tumorale cerebrale, prognosticul în funcție de opțiunile terapeutice alese și să crească succesul intervențiilor chirurgicale.

Studiind bazele de date internaționale (Pubmed, Journal of Neurosurgery) elocvente pentru specialitatea neurochirurgie, găsim foarte puține articole de specialitate (în general prezentări de cazuri) care să asocieze cele 2 cuvinte din nomenclatura propusă (meningiom agresiv).

În 1986, Schmidt și colaboratorii folosesc pentru prima dată termenul de meningiom agresiv pentru a descrie agresivitatea unui meningiom prin extensia acestuia la nivel de venă jugulară, o situație rar întâlnită care a dus la o abordare chirurgicală prudentă, efectuându-se o biopsie premergător rezecției totale, iar statusul neurologic al pacientului a fost mult înrăutățit comparativ cu cel de la internare ^[31].

În 1999, Nasaku și colaboratorii realizează un studiu despre probabilitatea de recurență locală la pacienți tratați chirurgical pentru tumori meningeale, pe un lot de 101 de pacienți tratați în Ohtsu, Japonia. În urma studiului efectuat s-a descoperit o rată de recurență de ~15%, singurul factor predictiv descoperit fiind aspectul macroscopic tumoral, fără alte criterii semnificative statistice (aspect macroscopic polilobulat sau sub formă de „ciupercă”) ^[32].

În 2007, Bikmaz și colaboratorii publică un studiu pe un lot de 17 pacienți cu meningioame cerebrale de aripă de sfenoid cu invazie osoasă secundară, la care autorii au reușit „gross total resection” în 82% dintre cazuri și au avut o rată de recurență de doar 7% ^[33].

În 2015, un articol publicat de Buttrick și colaboratorii, observă o creștere a malignității și recurenței meningioamelor pe fondul unei creșteri semnificative ale celor incluse în gradele II și III în clasificarea WHO, cu scăderea semnificativă a speranței de viață la 5 ani la un interval de 30-60% și concluzionează creșterea ratei de recurență în ultima decadă ^[34].

În 2016, Hou și colaboratorii folosesc termenul de Meningiom Invaziv pentru a descrie caracteristicile histopatologice, imagistice și intra-operatorii ale acestor leziuni care invadează structurile învecinate. Spre deosebire de această teză de doctorat, autorii acestui studiu au luat în calcul invazia unui singur element anatomic adiacent pentru a stabili gradul de invazie, pe un lot de 59 de pacienți tratați într-un interval de 3 ani ^[35].

În 2018, Hess și colaboratorii realizează un studiu pe 108 pacienți cu patologie tumorală meningeală cu invazie la nivelul parenchimului cerebral, analizând riscul de comițialitate secundar acesteia. În urma analizelor efectuate pe lotul de studiu, s-a ajuns la concluzia că riscul de comițialitate preoperator este direct proporțional cu gradul de invazie parenchimotoasă, acesta scăzând dramatic postoperator ^[36].

După cum se poate observa în cele de mai sus, articolele de specialitate pe tema propusă în această teză de doctorat sunt într-un număr relativ mic, doar într-un singur caz găsim referiri asemănătoare cu ipoteza de lucru a acestei lucrări. De asemenea, analizând numărul de cazuri incluse în studiile mai sus menționate, se poate observa un lot de studiu mult mai larg luat în calcul, fapt care oferă rezultate statistice clare, după cum se va observa în capitolele următoare. Din punct de vedere al criteriilor luate în calcul pentru realizarea lotului de studiu putem evidenția criteriile de agresivitate/invazie concludente atât din punct de vedere imagistic, histologic cât și chirurgical.

De asemenea, prin această teză de doctorat, încercăm să schimbăm paradigma analizei de caz în cazul patologiei tumorale cerebrale durale, în vederea cooptării colegilor histopatologi și radiologi în crearea unei echipe multidisciplinare, pentru a avea un diagnostic definitiv, pentru a putea alege cel mai bun plan de tratament medical și adjuvant când este cazul.

4. METODOLOGIE GENERALĂ

Interesul personal legat de tumorile cerebrale, în special de categoria meningioamelor intracraniene, a reprezentat un factor decisiv în alegerea temei lucrării de doctorat, reușind să identificăm un aspect particular din patologia meningioamelor prea puțin dezvoltat și menționat în literatura de specialitate.

Astfel, folosind criteriile clinice, imagistice și histopatologice am reușit elaborarea unei scale de analiza particulară a meningioamelor și, posibil, de prognostic a agresivității evolutive ale acestora.

Criteriile de includere în studiu, reprezentate de (1) invazie parenchimatooasă, (2) invazia vaselor sanguine mari, (3) osteoliza fără interesarea tăbliei externe a craniului și (4) osteoliza completă cu defect estetic secundar, au fost atent selecționate, cu ajutorul colegilor din colectivele Laboratorului de Radio-Imagistică și Serviciului de Histopatologie, subliniind importanța colaborării interdisciplinare în beneficiul pacienților. În aceeași măsură, cu ajutorul acestora criteriile mai sus menționate au suferit ajustări față de forma lor inițială. Trebuie subliniat faptul că doar cazurile care au îndeplinit cel puțin 2 dintre cele 4 criterii mai sus menționate au fost incluse în studiu.

Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de: (1) asocierea meningioamelor agresive cu alte sindroame genetice (neurofibromatoza, meningiomatoza), (2) date statistice incomplete, (3) pacienți minori și (4) lipsa acordului pacientului.

În cadrul studiului sunt cuantificați următorii parametri: (1) repartiția pe sexe, (2) repartiția pe grupe de vârstă, (3) proveniența pacienților, (4) gradul de școlarizare, (5) durata de spitalizare, (6) comorbidități, (7) simptomatologia la internare, (8) investigații paraclinice radiologice, (9) localizarea tumorală, (10) dimensiunile tumorale, (11) particularități radio-imagistice, (12) metode de tratament, (13) grad de rezecție, (14) atitudine chirurgicală, (15) complicații post-operatorii, (16) particularități histo-patologice, (17) invazia structurilor anatomice adiacente, (18) scor Karnofsky, (19) urmărire postoperatorie.

În intervalul 01.01.2015 – 31.12.2019, în cadrul Serviciului Neurochirurgie IV a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” au fost tratate 3149 de tumori cerebrale dintre care 1921 de tumori cerebrale benigne (61%), în relativă concordanță cu datele din literatura de specialitate .

Dintre tumorile benigne (1921 de cazuri) au fost identificate 1521 de meningioame, care reprezintă 79.1% din totalul tumorilor cerebrale benigne și 48,3% din totalul tumorilor

cerebrale tratate în Serviciul nostru, un procent ridicat față de 36,4% din totalul tumorilor intracraniene descrise în literatura de specialitate (Greenberg).

Din cele 1521 de tumori cerebrale meningeale, s-au încadrat în studiu un număr de 290 de cazuri, care reprezintă 19.06% din totalul meningioamelor tratate, cazuri cu cel puțin 2 criterii de includere.

Criteriile de includere în studiu au fost obținute din studiul individual al foilor de observație din arhiva Serviciului Neurochirurgie IV din cadrul Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni”, precum și folosirea programelor Hipocrate și Fobs (acceptate de Ministerul Sănătății din România) pentru realizarea formatului electronic al foilor de observație.

De asemenea, rezultatele obținute în acest studiu sunt surprinzătoare, având în vedere literatura de specialitate. Procentul foarte mare de meningioame cerebrale incluse în studiu (aproximativ 1/5 din totalitatea meningioamelor tratate fie conservator, fie chirurgical) este în notă generală, observată în lucrările de specialitate din ultimii ani, de revoluționare/modificare a „datelor generale” despre patologia tumorală meningeală cerebrală.

Pentru rezultatele obținute s-au folosit programele Microsoft Excel (pentru partea de grafice, tabele și analiza statistică simplă) și SpSS (pentru partea de analiză statistică avansată).

Capitolul 5. Rezultate

5.1. Rezultate generale

În studiul nostru, din cei 290 de pacienți selectați, 182 au fost de sex feminin, respectiv 108 de sex masculin, în procente de 62.75% femei și 37.25 % bărbați, cu un raport de aproximativ 1,7 / 1.

Din punct de vedere al repartiției pe grupe de vârstă, 2 pacienți s-au încadrat în decada 20-30 ani, 19 pacienți în decada 30-40 ani, 47 pacienți în decada 40-50 ani, 145 pacienți în decada 50-60 ani, 66 de pacienți în decada 60-70 ani, 8 pacienți în decada 70-80 ani și 3 pacienți în decada 80-90 ani. Vârsta medie a fost de 56,9 ani, cu minima de 24 ani și maxima de 87 ani.

Analizând proveniența pacienților, 167 (57.5%) de pacienți provin din mediul urban și 123 (42.5%) pacienți din mediul rural, în raport de 1,35/1. Școlarizarea lotului de studiu relevă 71 de pacienți cu studii superioare, 112 pacienți cu studii liceale, 58 de pacienți cu studii gimnaziale și 49 de pacienți fără studii.

5.2. Rezultate privind populația cu tumori cerebrale meningeale

Din punct de vedere al duratei de spitalizare (număr de zile) avem următoarele rezultate: 101 pacienți cu spitalizare de până în 10 zile, 96 de pacienți cu spitalizare între 10 și 20 de zile, 62 de pacienți cu o spitalizare între 20 și 30 de zile și 31 de pacienți cu o spitalizare mai mare de 30 zile.

Comorbiditățile au fost prezente în marea majoritate a cazurilor, astfel încât menționăm următoarele: pacienți cu patologie cardiacă asociată în număr de 145, pacienți cu boli metabolice asociate în număr de 99, obezitate prezentă în 63 de cazuri, pacienți cu afecțiuni neurologice în număr de 84 de cazuri și pacienți cu alte comorbidități asociate decât cele mai sus menționate în număr de 141 de cazuri.

Din punct de vedere al simptomelor la internare, 246 dintre pacienți au manifestat diverse variante de Sindrom de Hipertensiune Intracraniană, 201 pacienți cu diverse Sindroame de Lob, 19 pacienți cu Epilepsie, 27 de pacienți cu Sindroame de Nervi Cranieni și 77 de pacienți cu alte manifestări neurologice decât cele mai sus menționate.

246 dintre pacienți au avut pre sau pe parcursul internării un Computer Tomograf Cerebral efectuat, tot lotul de 290 de pacienți a prezentat Imagistică prin Rezonanță Magnetică, iar un număr de 115 pacienți au fost supuși pe parcursul internării unei Angiografii Cerebrale Clasice.

Pe baza investigațiilor radio-imagistice efectuate s-au stabilit următoarele localizări: 186 de pacienți cu meningioame supratentoriale, 36 cu localizare infratentorială, 51 cu localizare la nivelul bazei de craniu și 17 la nivelul tentoriului.

Localizările supratentoriale s-au subîmpărțit în 53 de cazuri cu localizare frontală, 28 cu localizare temporală, 41 cu localizare parietală, 19 cu localizare occipitală și 45 de cazuri cu localizare mixtă.

Dimensiunile tumorale s-au stabilit pe baza măsurătorilor imagistice, având astfel 3 cazuri cu dimensiuni între 10 – 20mm, 9 cazuri cu dimensiuni între 20 – 30mm, 140 cazuri cu dimensiuni între 30 – 40 mm, 89 de cazuri cu dimensiuni 40 – 50 mm, 44 de cazuri cu dimensiuni între 50 – 60mm, 16 cazuri cu dimensiuni între 60 – 70 mm și 7 cazuri cu dimensiuni între 70 – 80 mm și 2 cazuri cu dimensiuni între 80 – 90 mm (se menționează diametrul tumoral în toate cazurile de mai sus menționate).

Din punct de vedere imagistic au fost 184 de cazuri de compresie ventriculară, 135 de cazuri cu deplasare de linie mediană și 57 de pacienți cu hidrocefalie. Astfel, dintre cele 290 de cazuri, 281 au fost supuse intervenției chirurgicale și 9 cazuri au fost tratate conservator/ au refuzat intervenția chirurgicală.

Folosind clasificarea Simpson de rezecție în cadrul meningioamelor avem următoarele rezultate: 221 pacienți grad Simpson 1, , 50 pacienți grad Simpson 2, 11 pacienți grad Simpson 3, 8 pacienți grad Simpson 4 și 1 pacient grad Simpson 5.

În 45 de cazuri din cele 290, a fost nevoie de realizarea de volet decrompresiv de necesitate, iar din cazurile anterior menționate doar 31 de pacienți au revenit pentru realizarea cranioplastiei, 11 pacienți fiind pierduți din evidență prin nerespectarea protocolului de controale.

Ca și complicații post-operatorii menționăm următoarele: 22 chisturi arahnoidiene postoperatorii, 41 de fistule LCR, 19 cazuri de hematoame intraparenchimatoase la nivelul patului tumoral, 7 infecții ale plăgii/voletului, 23 de cazuri de epilepsie post-rezețională, 17 de cazuri de hidrocefalie și 36 de cazuri de agravare neurologică. Din cele 290 de cazuri menționăm 11 decese.

5.3. Rezultate legate de criteriul histopatologic cu privire la apariția recidivelor și a progresiei tumorale

Din punct de vedere histopatologic avem următoarele date statistice: 69 de cazuri de meningioame meningiomatoase, 52 de cazuri de meningioame fibroase, 13 cazuri de meningioame tranzitionale, 11 cazuri de meningioame psamomatoase, 41 de cazuri de meningioame angiomatoase, 16 cazuri de meningioame microchistice, 17 cazuri de meningioame secretoare, 5 cazuri de meningioame metaplastice, 38 de cazuri de meningioame atipice, 6 cazuri de meningioame cordoide, 11 cazuri de meningioame anaplastice, 7 cazuri de meningioame rabdoide și 4 cazuri de meningioame papilare.

Dintre cele 290 de cazuri, 29 de cazuri au prezentat recidivă tumorală (6 tranziționale și 23 atipice), în alte 19 de cazuri existând și progresie tumorală către meningioame anaplastice (4 tranziționale și 15 atipice).

5.4. Rezultate privind criteriile de includere în studiu și scorul Karnofsky

Astfel, luând în considerare criteriile de includere în studiu avem 225 de cazuri cu invazie în parenchim, 204 cazuri cu invazie vasculară, 139 de cazuri cu invazie osoasă și 61 de cazuri cu defecte estetice majore. Toate cele 290 de cazuri au îndeplinit minim 2 criterii de includere în studiu, 216 au prezentat 3 criterii de includere în studiu și 61 de cazuri au prezentat toate cele 4 criterii de includere.

Realizarea scorului Karnofski în lotul de studiu a indicat următoarele rezultate: 89 de pacienți cu scor 100, 97 de pacienți cu scor 90, 12 pacienți cu scor 80, 15 pacienți cu scor 70, 11 pacienți cu scor 60, 13 pacienți cu scor 50, 6 pacienți cu scor 40, 20 de pacienți cu scor 30, 7 pacienți cu scor 20, 9 pacienți cu scor 10 și 11 pacienți cu scor 0.

Capitolul 6. Discutii.

Interesul personal legat de tumorile cerebrale, în special de categoria meningioamelor intracraniene, a reprezentat un factor decisiv în alegerea temei lucrării de doctorat, reușind să identificăm un aspect particular din patologia meningioamelor prea puțin dezvoltat și menționat în literatura de specialitate.

Astfel, folosind criteriile clinice, imagistice și histopatologice am reușit elaborarea unei scale de analiză particulară a meningioamelor și, posibil, de prognostic a agresivității evolutive ale acestora.

Criteriile de includere în studiu, reprezentate de (1) invazia parenchimotoasă, (2) invazia vaselor sanguine mari, (3) osteoliza fără interesarea tăbliei externe a craniului și (4) osteoliza completă cu defect estetic secundar, au fost atent selectionate, cu ajutorul colegilor din colectivele Laboratorului de Radio-Imagistică și Serviciului de Histopatologie, subliniind importanța colaborării interdisciplinare în beneficiul pacienților. În aceeași măsură, cu ajutorul acestora criteriile mai sus menționate au suferit ajustări față de forma lor inițială. Trebuie subliniat faptul că doar cazurile care au îndeplinit cel puțin 2 dintre cele 4 criterii mai sus menționate au fost incluse în studiu.

În intervalul 01.01.2015 – 31.12.2019, în cadrul Serviciului Neurochirurgie IV a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” au fost tratate 3149 de tumori cerebrale dintre care 1921 de tumori cerebrale benigne (61%), în relativă concordanță cu datele din literatura de specialitate (66,3% Ostrom Q.T et all).

Dintre tumorile benigne (1921 de cazuri) au fost identificate 1521 de meningioame, care reprezintă 79.1% din totalul tumorilor cerebrale benigne, și 48,3% din totalul tumorilor cerebrale tratate în serviciul nostru, un procent ridicat față de 36,4% din totalul tumorilor intracraniene descrise în literatura de specialitate (Greenberg).

Folosind cele 4 criterii de includere în studiu mai sus menționate, s-a realizat un lot de studiu de 290 de cazuri, care reprezintă 19.06% din totalul meningioamelor tratate. Defalcând criteriile de includere în studiu am obținut următoarele rezultate:

- 225 de cazuri, echivalentul a 77,58% , cu invazie parenchimotoasă;
- 204 de cazuri cu invazie vasculară, echivalentul a 70,34% cu invazie vasculară;
- 139 de cazuri cu invazie osoasă, echivalentul a 47.935% cu invazie osoasă;
- 61 de cazuri cu defecte estetice majore, echivalentul a 21.03%.

Din punct de vedere al numărului de criterii de includere în studiu atinse, avem următoarele rezultate statistice:

- 2 criterii în toate cele 290 de cazuri;
- 3 criterii îndeplinite de 216 cazuri;
- 4 criterii au fost atinse în 61 de cazuri.

Faptul că majoritatea covârșitoare a lotului de studiu (74,4%) a îndeplinit cel puțin 3 din 4 criterii oferă acuratețe scalei dedicate acestei teze de doctorat.

Din punct de vedere al distribuției pe sexe avem incluse în studiu 182 de pacienți de sex feminin (62,75%) și 108 pacienți de sex masculin (37,25%) într-un raport de 1,7/1 , detaliu statistic foarte apropiat de literatura de specialitate (64% femei – referință Ostrom).

Distribuția pe grupe de vârstă remarcă un vârf al incidenței în decada a 6-a de viață (50-60 de ani cu un număr de 145 de pacienți, în procent de 50%). Surprinzător în decadele 3 și 4 de viață avem un număr de 21 cazuri (7,2%) din totalul cazurilor incluse în studiu. Celelalte categorii de vârstă sunt reprezentate după cum urmează:

- decada 5 de viață cu 47 de cazuri, procent de 16,20%;
- decada 7 de viață cu 66 de cazuri, procent de 22,75%;
- decada 8 de viață cu 8 cazuri, procent de 2,75%;
- decada 9 de viață cu 3 cazuri, procent de 1,03%.

Vârsta medie a pacienților a fost de 56,9 ani, cu minima de 24 de ani și maxima de 87 de ani. Vârsta medie a pacienților obținută în studiul nostru este asemănătoare cu cea din alte studii epidemiologice ale tumorilor intracraniene, de 59 de ani.

Din punct de vedere al provenienței pacienților, au fost 123 de pacienți din mediul rural (42,41%) și 167 din mediul urban (57,59%). Distribuția geografică pe regiuni istorice a avut următoarea distribuție :

- 137 din regiunea Moldova, reprezentând 47,24% din totalul pacienților;
- 85 din regiunea Transilvania, reprezentând 29,31% din totalul pacienților;
- 68 din regiunea Muntenia, reprezentând 23,44% din totalul pacienților.

Având în vedere faptul că din punct de vedere al factorilor favorizanți ai apariției meningioamelor intracraniene, pe primul loc se află radiațiile ionizante, rezultatele acestor 2 criterii statistice tind să confirme cele anterior menționate. Dezastrul nuclear de la Cernobîl,

prin apropierea geografică a regiunilor din jumătatea de nord a României, și bariera naturală reprezentată de Lanțul Muntos Carpatin, pot explica incidența mai mare în regiunile Moldova și Transilvania, comparativ cu jumătatea de sud a țării. De asemenea, faptul că există un procent de pacienți mai mare provenit din mediul urban comparativ cu cel rural, susține această ipoteză conform căreia radiațiile ionizante și poluarea atmosferică sunt direct favorizante în apariția și dezvoltarea acestei categorii de tumori cerebrale.

Luând în calcul faptul că o mare parte din pacienți (139 de pacienți, reprezentând 47,76% dintre cazuri, inclusiv 61 de pacienți reprezentând 21% dintre cazuri) au avut invazie osoasă și deformări estetice ale calotei craniene, am încercat să evaluăm incidența nivelului de școlarizare în lotul de studiu, mergând pe premisa că pacienții cu școlarizare precară, ar putea ignora pentru mai multă vreme semnele clinice și locale. Totuși, 183 de pacienți (reprezentând 63,1%) din cazuri sunt absolvenți de studii liceale sau superioare, fapt care infirmă premisa mai sus menționată.

Din punct de vedere al simptomatologiei la admisia în Serviciul Neurochirurgie IV, avem următoarele rezultate statistice:

→ 246 pacienți cu Sindrom de Hipertensiune Intracraniană, reprezentând 84,82% din cazuri, și acoperind toată paleta de semne și simptome cunoscute în cadrul acestui sindrom;

→ 201 pacienți cu Sindroame de Lob Cerebral, reprezentând 69,31% din cazuri;

→ 19 pacienți cu Epilepsie, reprezentând 6,5% din cazuri, marea lor majoritate (15) fiind tratați pentru Epilepsie Rezistentă la Medicamente fără efectuarea de investigații imagistice avansate;

→ 27 pacienți, reprezentând 9,31% din cazuri cu Sindroame de Nervi Cranieni, din totalitatea cazurilor de Meningioame Agresive Infratentoriale incluse în studiu;

→ 77 pacienți, reprezentând 26,51% de cazuri, cu alte simptome la admisie printre care enumerăm Deficite Motorii, Sindroame Vertiginoase sau Tulburări de Vedere;

Analizând comorbiditățile pacienților la internare, am obținut următoarele rezultate:

→ 145 pacienți, reprezentând 50% dintre cazuri, cu comorbidități cardiace, rezultat deloc surprinzător având în vedere vârsta medie în lotul de studiu de 56,9 ani;

→ 84 pacienți, reprezentând 29,96% dintre cazuri, cu comorbidități neurologice, rezultat din nou în limitele normalului având în vedere faptul că 222 de pacienți incluși în studiu au vârste cuprinse între decada a 6-a și decada a 9-a de viață;

→ 99 pacienți, reprezentând 34,13% dintre cazuri cu comorbidități metabolice, prin această categorie referindu-ne strict la pacienți diabetici, indiferent dacă vorbim despre Diabet Zaharat de Tip 1 sau de Tip 2.

→ 63 pacienți, reprezentând 21,74% cu obezitate, luând în calcul toate categoriile de la Obezitate de Grad I până la Obezitate Morbidă.

→ 141 pacienți, cu reprezentând 48,62% cu alte comorbidități, incluzând toate formele de Hepatită, Tulburări Renale și Patologie Neoplasmatică asociată.

Menționăm că din cei 145 de pacienți cu patologie cardiacă asociată, 68 erau pe tratament cronic cu anticoagulante, și în toate cazurile a existat conversia medicamentoasă necesară pentru reducerea riscului hemoragic intra și post-operator.

Din punct de vedere al perioadei de spitalizare, marea majoritate a pacienților au fost încadrați în perioada 0-20 de zile, într-un număr de 197 care reprezintă (67,93 % dintre cazuri), având de asemenea 62 de pacienți cu o spitalizare cuprinsă între 20 și 30 de zile (21,3% dintre cazuri) și 31 de pacienți cu o spitalizare mai mare de 30 de zile (10,3%) dintre cazuri. De menționat faptul că perioada de spitalizare este direct proporțională cu complicațiile postoperatorii identificate în studiu, aspect care urmează a fi detaliat în cele ce urmează.

În toate cele 290 de cazuri incluse în studiu, pacienții au efectuat o investigație imagistică de tip Rezonanță Magnetică, 246 de pacienți au efectuat un Computer Tomograf Cerebral (reprezentând 84,82% dintre cazuri), iar în 115 cazuri s-a efectuat și Angiografie Cerebrală (reprezentând 39,65%). Toți pacienții internați și admiși în acest studiu au beneficiat de Analize de Laborator complete, Electrocardiogramă, Radiografie Pulmonară, Consulturi Oftalmologice și ORL, precum și de consulturi de specialitate individualizate pentru fiecare pacient în funcție de comorbiditățile asociate.

Pe baza investigațiilor imagistice efectuate s-a putut efectua încadrarea leziunilor tumorale după cum urmează:

- 17 leziuni tentoriale, reprezentând 5,86% dintre cazuri;
- 36 leziuni infratenoriale, reprezentând 12,41% dintre cazuri;
- 51 leziuni de baza de craniu, reprezentând 17,58% dintre cazuri;
- 186 leziuni supratentoriale, reprezentând 64,13% dintre cazuri.

În cadrul localizării supratentoriale, meningioamele au fost repartizate astfel:

- 19 leziuni occipitale, reprezentând 9,74% dintre cazurile cu localizare supratentorială;
- 28 leziuni temporale, reprezentând 15,59% dintre cazurile cu localizare supratentorială;

→ 41 leziuni parietale, reprezentând 22,04% dintre cazurile cu localizare supratentorială;

→ 45 leziuni cu localizare mixtă, reprezentând 24,19% dintre cazurile cu localizare supratentorială;

→ 53 leziuni cu localizare frontală, reprezentând 28,49% dintre cazuri cu localizare supratentorială.

Folosind tot investigațiile imagistice avansate, s-au determinat și alte aspecte importante pentru planningul preoperator, identificându-se astfel următoarele:

→ 57 cazuri cu hidrocefalie conform criteriilor imagistice;

→ 135 de cazuri cu deplasarea liniei mediane conform criteriilor imagistice;

→ 184 cazuri cu compresie ventriculară conform criteriilor imagistice.

De asemenea, datorită faptului că toți pacienții au beneficiat de Investigație Rezonanță Magnetică Cerebrală, am putut calcula dimensiunile tumorale (diametru) în fiecare caz în parte, cu următoarele rezultate :

→ 3 leziuni cu diametru între 10-20mm, reprezentând 1,03% dintre cazuri;

→ 9 leziuni cu diametru între 20-30mm, reprezentând 3,1% dintre cazuri;

→ 140 leziuni cu diametru între 30-40mm, reprezentând 48,27% dintre cazuri;

→ 89 cazuri cu diametru între 40-50mm, reprezentând 30,68% dintre cazuri;

→ 44 cazuri cu diametru între 50-60mm, reprezentând 15,17% dintre cazuri;

→ 16 cazuri cu diametru între 60-70mm, reprezentând 5,51% dintre cazuri;

→ 7 cazuri cu diametru între 70-80mm, reprezentând 2,41% dintre cazuri;

→ 2 cazuri cu diametru între 80-90mm, reprezentând 0,68% dintre cazuri.

Astfel, diametru mediu al leziunilor a fost de aproximativ 42mm în diametru. Trebuie menționat că din punct de vedere imagistic, literatura de specialitate consideră agresive doar meningioamele maligne, indiferent de caracteristicile radiologice de invazie la nivelul structurilor adiacente leziunilor tumorale meningeale.

Din cei 290 de pacienți incluși în studiu, internați în Serviciul Neurochirurgie IV, 281 de cazuri au fost tratate chirurgical (reprezentând 96,89% dintre cazuri), restul de 9 cazuri fiind tratate conservator. Menționăm că dintre cele 9 cazuri care nu au fost supuse intervenției chirurgicale, 7 au avut contra-indicații majore, iar 2 au optat pentru tratament conservator.

Folosind scala de rezecție tumorală Simpson privind gradul de rezecție tumorală, am obținut următoarele rezultate :

- Simpson 0 – 114 cazuri, reprezentând 39,31% din cazurile operate;
- Simpson 1 – 107 cazuri, reprezentând 36,89% din cazurile operate;
- Simpson 2 – 50 cazuri, reprezentând 17,24% din cazurile operate;
- Simpson 3 – 11 pacienți, reprezentând 3,79% din cazurile operate;
- Simpson 4 – 8 pacienți reprezentând 2,75% din cazurile operate;
- Simpson 5 - 1 pacient reprezentând 0,34% din cazurile operate.

În 45 din cele 290 de cazuri incluse în studiu, a fost nevoie de realizarea unui volet decompresiv de necesitate, reprezentând 15.51% din cazurile operate. Dintre acești 45 de pacienți, doar 31 au revenit pentru cranioplastie ulterioară (68,88%), restul de 11 reprezentându-se la reevaluările neurochirurgicale conform protocoalelor secției.

Din punct de vedere al complicațiilor post-operatorii raportăm următoarele:

- 22 chisturi arahnoidiene postoperatorii, reprezentând 7,82% dintre pacienți;
- 41 fistule LCR, reprezentând 14,59% dintre pacienți;
- 19 hematoame intraparenchimotoase la nivelul patului tumoral, reprezentând 6,76% dintre pacienți;
- 23 epilepsii post-chirurgicale, reprezentând 8,18% dintre pacienți;
- 17 hidrocefalii post-operatorii, reprezentând 6.04% dintre pacienți;
- 36 de agravări neurologice, reprezentând 12,81% dintre pacienți;
- 11 decese, reprezentând 3,91% dintre pacienți;

S-a remarcat o strânsă legătură între pacienții care au dezvoltat complicații post-operatorii de tip hematoame intraparenchimotoase și numărul de hidrocefalii post-operatorii, respectiv de chisturi arahnoidiene post-operatorii, 14 pacienți „bifând” toate cele 3 tipuri de complicații postoperatorii.

Cei 11 pacienți decedați, s-au încadrat în cei 20 de pacienți care au beneficiat doar de rezecție tumorală Simpson 3 până la Simpson 5, toate aceste 20 de cazuri prezentând complicații intra-operatorii de tip hemoragie abundentă sau tulburări cardiace majore.

Analizând aspectele histopatologice, încadrarea meningioamelor agresive operate au fost împărțite după cum urmează:

- meningioame meningiomatoase în 69 de cazuri, reprezentând 24,55%;
- meningioame fibroase în 52 de cazuri, reprezentând 18,50%;
- meningioame tranziționale în 13 cazuri, reprezentând 4,62%;
- meningioame psmaomatoase în 11 cazuri, reprezentând 3,91%;
- meningioame angiomatoase în 41 de cazuri, reprezentând 14,59%;
- meningioame microchistice în 16 cazuri, reprezentând 5,69%;
- meningioame secretoare în 17 cazuri, reprezentând 6,04%;
- meningioame metaplastice în 5 cazuri, reprezentând 1,77%;
- meningioame atipice în 38 de cazuri, reprezentând 13,52%;
- meningioame cordoide în 6 cazuri, reprezentând 2,13%;
- meningioame anaplastice în 11 cazuri, reprezentând 3,91%;
- meningioame rabdoide în 7 cazuri, reprezentând 2,49%;
- meningioame papilare în 4 cazuri, reprezentând 1,42%;

Folosind scala OMS de încadrare a subtipurilor de meningioame, observăm că subtipurile histopatologice considerate maligne, agresive prin gradul de recidivă/recurență/transformare tumorală reprezintă un număr de 68 de cazuri din totalul celor 281 de cazuri care au beneficiat de examen imuno-histochimic, adică un procent de 24,19% dintre acestea.

De asemenea, dintre cele 281 de cazuri cu examen histopatologic de certitudine, 29 de cazuri au prezentat recidivă tumorală (pacienți în totalitate incluși în aria de rezecție tumorală Simpson 2 – Simpson 5) la 6 cazuri de meningioame tranziționale și 23 atipice. De asemenea, în alte 19 de cazuri a existat progresie tumorală către meningioame anaplastice la 4 cazuri de meningioame tranziționale, 15 atipice, toți cei 19 de pacienți fiind incluși în grupul mai sus menționat de pacienți care au prezentat recidivă tumorală.

Astfel, procentul de recidivă tumorală este de 10,32%, iar procentul de pacienți care au prezentat progresie tumorală este de 6,76% la momentul elaborării acestei teze de doctorat.

Din punct de vedere al controalelor periodice (follow-up) avem următoarele date statistice :

- 271 de pacienți s-au prezentat la controlul de 1 an, reprezentând 93,44% din cazuri;
- 226 de pacienți s-au prezentat la controlul de 3 ani, reprezentând 77,93% din

cazuri;

→ 148 de pacienți s-au prezentat la controlul de 5 ani, reprezentând 51,03% din

cazuri;

→ 137 de pacienți s-au prezentat la controale după perioada de 5 ani recomandată de protocoalele Serviciului Neurochirurgie IV.

Luând însă în calcul că acest studiu s-a desfășurat retrospectiv pe perioada 01.01.2015 – 31.12.2019, datele statistice referitoare la follow-upul pacienților nu sunt complete, putând suferi modificări ulterioare.

Evoluția post-operatorie a pacienților a fost evaluată folosind Scorul Karnofsky, cu următoarele rezultate:

→ scor 100 în cazul a 89 de pacienți, reprezentând 30,68%;

→ scor 90 în cazul a 97 de pacienți, reprezentând 33,44%;

→ scor 80 în cazul a 12 pacienți, reprezentând 4,13%;

→ scor 50-70 în cazul a 39 pacienți, reprezentând 13,44%;

→ scor 0-40 în cazul a 51 pacienți, reprezentând 17,58%.

Date cu relevanta statistica :

- Cel mai scazut scor Karnofsky la prezentare: cordoid (Factor de risc pentru prezentare in stare grava, $p < 0.1$).
- Cel mai mare risc de progresie: atipic (30.76%) (Factor de risc pentru progresie dupa rezectie incompleta, $p < 0.01$).
- Riscul de progresie dupa rezectie subtotala este mai mare la barbati ($p < 0.05$).
- Cel mai mare risc de recidiva: atipic (78.94%) ($p < 0.05$).
- Imbunatatirea scorului Karnofsky post-operator cu valoare statistica semnificativa ($p < 0.1$).

9.3. Concluzii

1. Activitatea științifică în domeniul tumorilor cerebrale în general, și a meningioamelor cerebrale în special, este în continuă progresie, lucrarea de față încadrându-se în direcția generală de la nivel mondial. Având în vedere inclinația științifică a colectivului de medici a Serviciului Neurochirurgie IV, sub îndrumarea domnului Profesor Doctor Gorgan

spre patologia cerebrală, această teză de doctorat încearcă să aducă o nouă abordare asupra modului în care privim meningioamele cerebrale și felul în care manageriem aceste cazuri pe termen mediu și lung.

2. Contribuția personală, reprezentată de scara de includere în studiu cu cele 4 categorii menționate, este un bun indicator asupra agresivității acestor leziuni tumorale, având în vedere gradul de invazie în structurile anatomice adiacente, cu dificultățile provocate astfel, mai ales din punct de vedere chirurgical.

3. Trebuie subliniat faptul că luând în calcul cele 4 criterii de agresivitate, precum și abordarea existentă la acest moment din punct de vedere histologic și radio-imagistic, am putea lua în calcul revizuirea criteriilor de agresivitate existente, mai ales având în vedere faptul că rezultatele obținute în acest studiu sunt datorate colaborării interdisciplinare între neurochirurg, radiolog și histopatolog.

4. De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că folosirea nomenclurii de meningiom agresiv nu poate fi realizată decât după rezecția tumorală și analiza histopatologică, urmărind criteriile de invazie neuronală, vasculară și/sau osoasă. De asemenea, efectuarea paletelor complete de investigații imagistice (Rx Cranian, CT Cerebral, IRM cerebral și Angiografie Cerebrală) este utilă în mod deosebit pentru neurochirurg.

5. Un aspect limitant din punct de vedere statistic este lipsa analizelor genetice ale meningioamelor incluse în studiu, în special al Factorului Ki67, mai ales datorită faptului că pacienții trebuie să realizeze aceste analize din fonduri proprii, neexistând la nivel național această posibilitate.

6. Procentul mare de meningioame care s-au încadrat în studiu, gradul mare de recidivă și transformare tumorală ne obligă să continuăm să îmbunătățim această scală în anii următori și să descoperim posibile patternuri care să ajute la îmbunătățirea rezultatelor post-operatorii având în vedere o calitate a vieții cât mai apropiate de normal pentru toți pacienții noștri.

7. Interventia chirurgicală, indiferent de riscurile asociate acesteia, trebuie să fie metoda terapeutică de primă intenție, având în vedere faptul că scorul de evaluare al calității vieții (Karnofski) prezintă o îmbunătățire evidentă post-operator (îmbunătățirea scorului Karnofsky post-operator cu valoare statistică semnificativă ($p < 0.1$)).

8. Având în vedere faptul că din punct de vedere statistic meningioamele din cadrul subtipului histologic Atipic prezintă risc mare atât de progresie cât și de recidivă tumorală, recomandăm inițierea tratamentelor adjuvante, în special Radioterapia, imediat postoperator.

Bibliografie selectiva

1. Cushing H. Meningiomas-Their Classification, Regional Behaviour. Life History and Surgical End Results. 1969.
2. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and Malignant Meningiomas: A Clinicopathological Review. *Neurosurgery*. 1993; 33:955–963
3. Sheehy JP, Crookard HA. Multiple Meningiomas: A Long-Term Review. *J Neurosurg*. 1983; 59:1–5
4. Kulali A, Ilcayto R, Rahmanli O. Primary calvarial ectopic meningiomas. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1991; 34:174–177
5. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, et al. Incidental Meningiomas in Autopsy Studies. *Surg Neurol*. 1987; 27:319–322
6. Wara WM, Sheline GE, Newman H, et al. Radiation Therapy of Meningiomas. *AJR*. 1975; 123:453–458
7. Youmans JR. *Neurological Surgery*. Philadelphia 1990
8. Eskandary H, Hamzel A, Yasamy MT. Foot Drop Following Brain Lesion. *Surg Neurol*. 1995; 43:89–90
9. Sindou MP, Alvernia JE. Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses. *J Neurosurg*. 2006; 105:514–525
10. George B, Lot G, Boissonnet H. Meningioma of the Foramen Magnum: A Series of 40 Cases. *Surg Neurol*. 1997; 47:371–379
11. Michaud J, Gagné F. Microcystic meningioma. Clinicopathologic Report of Eight Cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1983; 107:75–80
12. Kolles H, Niedermayer I, Schmitt C, Henn W, Feld R, Steudel WI, Zang KD, Feiden W. Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: histology, morphometry of Ki-67/Feulgen stainings, and cytogenetics. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995; 137:174–181.
13. Thomas HG, Dolman CL, Berry K. Malignant Meningioma: Clinical and Pathological Features. *J Neurosurg* 1981; 55:929–934
14. Perry A, Scheithauer BW, Staord SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients with grading implications. *Cancer*. 1999; 85:2046–2056
15. Vernooji MW, Ikram A, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007; 357:1821–1828
16. Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *Journal of neurosurgery*. 2011 May 1;114(5):1250-6.
17. 41. Lee EJ, Park JH, Park ES, Kim JH. "Wait-and-see" strategies for newly diagnosed intracranial meningiomas based on the risk of future observation failure. *World Neurosurgery*. 2017 Nov 1;107:604-11.
18. 42. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert review of neurotherapeutics*. 2018 Mar 4;18(3):241-9.
19. 43. Islim AI, Mohan M, Moon RD, Srikantharajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, Jenkinson MD. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *Journal of neuro-oncology*. 2019 Apr;142(2):211-21.

20. 44. Selden NR. Minimal tethered cord syndrome: what's necessary to justify a new surgical indication?. *Neurosurgical focus*. 2007 Aug 1;23(2):1-5.
21. Lee JY, Niranjan A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *Journal of neurosurgery*. 2002 Jul 1;97(1):65-72.
22. Desai R, Rich KM. Therapeutic role of gamma knife stereotactic radiosurgery in neuro-oncology. *Missouri medicine*. 2020 Jan;117(1):33.
23. Weston GJ, Martin AJ, Mufti GJ, Strong AJ, Gleeson MJ. Hydroxyurea treatment of meningiomas: a pilot study. *Skull Base*. 2006 Aug;16(03):157-60.
24. Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *Journal of neuro-oncology*. 2012 Apr;107(2):315-21.
25. Gupta V, Su YS, Samuelson CG, Liebes LF, Chamberlain MC, Hofman FM, Schönthal AH, Chen TC. Irinotecan: a potential new chemotherapeutic agent for atypical or malignant meningiomas. *Journal of neurosurgery*. 2007 Mar 1;106(3):455-62.
26. Petrilli AM, Fernández-Valle C. Role of Merlin/NF2 inactivation in tumor biology. *Oncogene*. 2016 Feb;35(5):537-48.
27. Dasanu CA, Alvarez-Argote J, Limonadi FM, Codreanu I. Bevacizumab in refractory higher-grade and atypical meningioma: the current state of affairs. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2019 Feb 1;19(2):99-104.
28. Pachow D, Andrae N, Kliese N, Angenstein F, Stork O, Wilisch-Neumann A, Kirches E, Mawrin C. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clinical Cancer Research*. 2013 Mar 1;19(5):1180-9.
29. Foiani G, Guelfi G, Chiaradia E, Mancini F, Trivelli C, Vitellozzi G, Lepri E, Mandara MT. Somatostatin receptor 2 expression in canine meningioma. *Journal of comparative pathology*. 2019 Jan 1;166:59-68.
30. Yazaki T, Manz HJ, Rabkin SD, Martuza RL. Treatment of human malignant meningiomas by G207, a replication-competent multimutated herpes simplex virus 1. *Cancer Research*. 1995 Nov 1;55(21):4752-6.
31. Hoye, Stephen J., Carl S. Hoar, and Joseph E. Murray. "Extracranial meningioma presenting as a tumor of the neck." *The American Journal of Surgery* 100.3 (1960): 486-489.
32. Nakasu, S., Nakasu, Y., Nakajima, M., Matsuda, M., & Handa, J. (1999). Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *Journal of Neurosurgery*, 90(3), 455–462. doi:10.3171/jns.1999.90.3.0455
33. Bikmaz, K., Mrak, R., & Al-Mefty, O. (2007). Management of bone-invasive, hyperostotic sphenoid wing meningiomas. *Journal of Neurosurgery*, 107(5), 905–912. doi:10.3171/jns-07/11/0905
34. Buttrick, S., Shah, A. H., Komotar, R. J., & Ivan, M. E. (2016). Management of Atypical and Anaplastic Meningiomas. *Neurosurgery Clinics of North America*, 27(2), 239–247. doi:10.1016/j.nec.2015.11.003
35. Hou, W., Ma, Y., Xing, H., & Yin, Y. (2017). Imaging characteristics and surgical treatment of invasive meningioma. *Oncology Letters*, 13(5), 2965–2970. doi:10.3892/ol.2017.5833
36. Hess, K., Spille, D. C., Adeli, A., Sporns, P. B., Brokinkel, C., Grauer, O., ... Brokinkel, B. (2018). Brain invasion and the risk of seizures in patients with meningioma. *Journal of Neurosurgery*, 1–8. doi:10.3171/2017.11.jns172265