Papiller, Atipik, ve Anaplastik (Malign) Meningiom Kavramlarının Gözden Geçirilmesi

Dr. Figen Söylemezoğlu*

PAPİLLER MENİNGİOM

Tanım

Histolojik olarak papilla formasyonu ile karaterize, agresif klinik davranış gösteren meningiomlara papiller meningiom denilir.

Tarihçe ve terminoloji

Meningiomlarda papiller patern ilk kez, 17 kere opere edilen ve otopside pulmoner metatazı olan bir olguda, Cushing ve Eisenhardt tarafından tanımlanmıştır[1]. Tümör, karakteristik özelliği olan psödopapiller oluşumlar nedeni ile bu şekilde isimlendirilmiştir.

İnsidans

Son derece nadirdir. Tüm meningiomların içinde yaklaşık %2.5'dan az bir grubu oluşturur[2,3].

Lokalizasyon

Literatürde bildirilen olguların çoğunluğu supratentorial yerleşim gösterirken azalan sıklıkta, posterior fossa, spinal kanal, petroz kemik ve kauda ekuina yerleşimli tümörler bildirilmiştir[3,4].

Yaş ve cinsiyet dağılımı

Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde izlenir. Klasik meningiomların görülme yaşı ortalama 5. dekad iken papiller meningiomda bu ortalama, 36.5 yaşa inmektedir. Kadın erkek oranı 1.3:1 olarak bildirilmiştir[3,4].

Makroskopi

Gross olarak nekroz ve kistik değişiklikler izlenebilir.

Histopatoloji

Tümör için tipik olan papilla formasyonu, doku takibi sırasında artifisyel olarak oluşmaktadır. Neoplastik hücreler geniş ve uzun sitoplazmik uzantıları ile perivasküler dizilim gösterme eğilimindedirler. Bir diğer değişle, tümör hücreleri ependimal psödorosetleri andıran formlar oluşturmaktadır. Perivasküler alanlarda belirgin peripapiller retikulin ağı oldukça tipiktir. Tümör papiller patern yanısıra meningotelyal, tranzisyonel ve angioblastik özellikler de gösterebilmektedir. Ancak psammoma cisimcikleri ve tipik yumak formasyonu genellikle izlenmez.

Neoplastik elemanlar, meningotelyal hücrelerin nükleer özelliklerini andıran, uniform, monoton hücrelerdir. Fokal nekroz ve değişken olmakla birlikte mitotik aktivite sıklıkla izlenir[3,4,5].

Elektron mikroskopi

Ultrastrukturel olarak papiller meningiomları oluşturan hücrelerin intermediate filamanlar ve desmozomlar içerdiği gösterilmiştir[6].

İmmunhistokimya

Meningiomlar ile aynı immunhistokimyasal profile sahip olmakla birlikte antijenik özelliklerini yitirebilirler[5].

Diagnostik kriterlerin özeti

i. Çocuk ve genç erişkinler
ii. Papilla formasyonu
iii. Sitolojik monomorfizm
iv. Mitoz

Ayırıcı tanı

Papiller ependimoma, astroblastoma ve koroid pleksus tümörleri gibi Santral Sinir Sisteminin (SSS) papilla formasyonu ile karakterize primer tümörleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ancak gilal fibriler asidik protein (GFAP) immunreaksiyonu ile glial kökenli tümörler ekarte edilebilir. Koroid pleksus tümörleri de intraventrikuler yerleşimleri ve transthyretin immunreaksiyonu ile papiller meningiomdan ayrılabilir.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken en önemli tümör grubunu, amelanotik melanoma ve papiller adenokarsinom gibi metatatik neoplazmlar oluşturmaktadır. Yanısıra papiller pattern gösteren mezotelyoma, sinovyal sarkom, ve alveoler rabdomyosarkom gibi mezankimal tümörler de göz önünde tutulmalıdır[7,8].

Prognoz

Literatürde bildirilen olguların % 75'inin lokal invazyon gösterdikleri bilinmektedir. Bu nedenle de, klasik meningiomlarda saptanan % 10-20'ler dolayındaki rekurrens oranı, bu tümörlerde % 55'ler gibi çok yüksek bir değere ulaşmaktadır. Gene oldukça yüksek (%20) metastaz eğilimi

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

gösterirler. Yayınlanmış olguların % 50'si operasyondan sonra 15 yıl içinde tümörden dolayı kaybedilmiştir[3,4].

Grading

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) SSS tümörleri Klasifikasyonunda, biyolojik davranışı Grade II, III olarak kabul edilmiştir[7].

ATİPİK VE ANAPLASTİK (MALİGN) MENİNGİOM

Tarihçe ve Terminoloji

Meningiomların klasik, atipik ve anaplastik (malign) olarak en azından üç gruba ayrılması konusu tüm otörler tarafından kabul görmektedir. Bununla birlikte atipik ve anaplastik meningiom tanımlamasından henüz bir konsensus oluşmadığı için, çeşitli gruplar kendi deneyimlerinin belirlediği morfolojik kriterlere bağlı kalmaktadır. Kabaca değerlendirilecek olursa, iki temel eğilim ortaya çıkmaktadır.

Birinci görüş, atipik meningiom terminolojisinin, anaplazi kriterlerini taşımayan ancak artmış mitoz gösteren neoplaziler için kullanırken, malign meningiom kavramını nekroz, sık mitoz veya beyin invazyonu gösteren anaplastik tümörler için yeğlemektedir. Bu görüşe yakın olanlar Viyana ve San Fransisco gruplarıdır. Ancak bu gruplar içinde de artmış mitotik aktivitenin sayısal değeri konusunda farklı görüşler olmakla birlikte kritik değer 5 mitoz/10BBA olarak kabul edilmektedir[2,9].

Bir diğer görüş ise, hiperselülarite, paternsiz büyüme, fokal nekroz varlığı, mitoz yanısıra yüksek nukleus/sitoplazma oranı, kaba kromatin ve belirgin nukleol varlığı gibi sitolojik atipi gösteren meningiomların atipik olarak isimlendirilmesini önerirken, malign kavramını belirgin anaplazi ve beyin invazyonu gösteren neoplazmlar ile sınırlamak eğilimindedir. Bu görüş WHO, Mayo ve Helsinki gruplarınca benimsenmekte olan diagnostik kriterlerin temelini oluşturmaktadır[5,7,10].

İnsidans

Budka'nın geniş serisinin, %87.6'sını klasik meningiomlar oluştururken, %7.2'sini atipik, %2.4'ünü anaplastik meningiomlar oluşturmaktadır.[2]. Jaaskelainen'in serisinde ise bu oranlar klasik örnekler için %94.3, atipik meningiom için %4.7, anaplastik tümörler için %1 dolaylarındadır[11]. Seriler arasında ki bu farklılık, çeşitli grupların kullandığı histolojik kriterlerin farklılığından kaynaklanmaktadır.

Dağılım paterni

Atipik veya malign meningiomların daha sıklıkla falks ve lateral konveksitede yerleştikleri dikkati çekmektedir[2].

Yaş ve cinsiyet

Jaaskelainen'in serisinde klasik, atipik ve malign meningiomlu hastaların ortalama yaşları (mean 50-55) arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken, bir başka seride yüksek grade'li meningiomların pik insidansının 6. ve 7. dekadlar olduğu bildirilmektedir[11,12].

Klasik tip meningiomların görülme sıklığı kadın hakimiyeti gösterirken, histolojik anaplazi gösteren meningiomlarda bu oran izlenmemekte ve hafif bir erkek hakimiyeti karşımıza çıkmaktadır[11,12].

Görüntüleme

Angiografide izlenen arteriovenöz şant, maligniteyi düşündüren önemli bir bulgudur[13].

CT'de hiperdansite ve belirgin perilezyonel ödem, yüksek grade'li lezyonları düşündürtmektedir. Kalsifikasyon nadir olarak izlenir[5,12,13].

MRI'da noduler, irregüler serebral yüzey, belirgin perifokal ödem, kemik destruksiyonu maligniteyi çağrıştırır. "Mushrooming" denilen tümörün ana kitlesinden perifere doğru büyüme eğilimi göstermesi de malign meningiomlar için tipiktir[5,12,13].

Nörolojik semptomlar

Bir çalışmada en sık rastlanan baş vuru bulgusunun parezi olduğu bildirilmektedir[12].

Tedavi

Histolojik grade'i ne olursa olsun meningiom tedavisinde en önemli tedavi şekli cerrahi eksizyondur. Cerrahinin boyutu genellikle rekurrens hızını belirleyen en önemli parametredir. 1957'de Simpson'un önerdiği cerrahi grading sistemi bugün hala geçerliliğini korumaktadır (Tablo 1). Grade I operasyonda rekurrens hızı %9 iken, Grade II operasyonda bu oran iki misline

Grade 1	Tümör, dura, kemik veya sinüsün total çıkarılması
Grade II	Tümörün total çıkarılması, duranın koagülasyonu
Grade III	Subtotal tümör çıkarılması, dura çıkartılmış veya bırakılmış olabilir
Grade IV	Subtotal tümör, dura, kemik ve sinüsde tümör mevcut
Grade V	Biyopsi

Tablo 1 : Cerrahide Simpson Grading

çıkmaktadır[14]. Simpson duranın önemini vurgulamış ve rekurrens olarak değerlendirdiğimiz bazı tümörlerin primer tümöre yakın duradan köken alan yeni tümoral oluşumlar olabileceğine dikkat çekmiştir[14]. Duranın koterizasyonu yerine, uygun olan lokalizasyonlarda geniş dural eksizyon önerilmektedir. Benzer bir gözlem Jaaskelainen tarafından da yapılmış, ve total cerrahiye karşın rekurrens gösteren olgularda dural insersiyonun koagulasyonu, kemik invazyonu ve tümörün yumuşak kıvamlı olmasının istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olduğu bildirilmiştir[15].

Atipik veya malign meningiom tanısı alan olguların olası erken rekurrens yönünden klasik tiplere göre daha sık aralarla takibi önerilmektedir.

Gerek atipik ve malign meningiomlarda gerekse subtotal cerrahi uygulanan olgularda radyoterapi bugün için tartışılmaz tedavi şeklidir[14,16]. Radyoterapi rekurrens-free intervali belirgin olarak uzatmakta ve hastanın yaşam kalitesini de olumsuz olarak etkilememektedir. Radyoterapi dozu 50-57Gy arasında değişmektedir[14,16].

Kemoterapötik ajan olarak siklofosfamid, doxorubisin hidroklorid ve vinkristin kullanılmaktadır. Ancak kemoterapi malign meningiomlarda yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir[14].

Makroskopi

Klasik ve papiller meningiomlar cerrahi sırasında atipik ve malign örneklere göre daha küçüktürler[2]. Nekroz ve hiperselülarite nedeniyle yumuşak kıvamlı olabilir.

Histopatoloji

Her ne kadar grading meningiomlarda kesinlik kazanmamışsa da grade ve klinik seyir arasındaki anlamlı ilişki göz ardı edilemeyeceğinden meningiomları kategorize etmek zorunluğu doğmaktadır. Meningiomlar genel olarak mitotik aktiviteleri, diferansiasyon ve anaplazi durumları temel alınarak derecelendirilmektedir.

Helsinki grubu, arkitektur kaybı, hiperselülarite, nükleer pleomorfizm, mitotik aktivite, fokal nekroz ve beyin invazyonu esas alınarak yapılan morfolojik değerlendirme ve skorlama esasına dayanan bir grading sistemi kullanmaktadır(Tablo 2)

Kardinal özellikler	Skor
Arkitektur kaybı	0-3
Hiperselülarite	0-3
Nükleer pleomorfizm	0-3
Mitotik figürler	0-3
Fokal nekroz	0-3
Beyin invazyonu	0=yok, 3=var
Grade	**Toplam Puan**
Grade I (benign)	0-2
Grade II (atipik)	3-6
Grade III (anaplastik)	7-11
Grade IV (sarkomatoz)	12-18+

*Jaaskelainen J., et al: Surg Neurol 24:165-172, 1985.
*Jaaskelainen J., et al: Surg Neurol 25:233-242, 1986.

Tablo 2 : Helsinki grubunun önerdiği derecelendirme sistemi * [10,11].

Mitotik aktivite konusunda daha öncede belirtildiği gibi kesin sayısal değerler mevcut değildir, ancak artmış mitoz sayısı gözlemciyi uyarmalıdır.

Meningiomlar genellikle yumaklar ("whorl") yapma eğilimindedirler. Ancak diferansiasyonununu yitiren bazı meningiomlar paternsiz büyürler ve buna "sheeting" ya da tabakalanma, tabakalar halinde büyüme denilmektedir [5,17].

Bunların yanısıra, hiperselülarite, fokal nekroz, yüksek nükleus/sitoplazma oranı, kaba kromatin ve belirgin nukleol varlığı gibi sitolojik atipide izlenebilir. Bütün bu morfolojik kriteler bir grup patolog için atipik meningiom kriterleridir.[5,7,8,10].

Beyin invazyonu, malign meningiomun bir özelliğidir. Pial engelin yıkılması ve nöropilin direkt invazyonu ile süperfisiyel perivasküler yayılım arasında önemli bir farklılık yoktur. Ek olarak belirgin anaplazi ve mitoz gösteren meningiomlar da malign grupta değerlendirilmektedir[5,7,8,10].

Diagnostik kriterlerin özeti

I. Mitoz
II. Hiperselülarite
III. Nekroz
IV. "Sheeting"
V. Sitolojik atipi (yüksek nukleus/sitoplazma oranı, kaba kromatin ve belirgin nükleol varlığı)
VI. Beyin invazyonu

Ayırıcı tanı

Meningiomların grading'i astrositomlar gibi oturmuş olmadığından en önemli ayırıcı tanı klasik, atipik ve malign meningiom arasında yapılacak olan ayırıcı tanıdır. Bu konuda her gözlemci birlikte çalıştığı cerrahi ve radyoterapi ekibine ve kendi deneyimlerinin belirlediği morfolojik kriterlere bağlı kalmalıdır. Bir kurum içinde standart tek bir grading sisteminin kullanılması hastaların izlemi açısından en doğru olan yöntemdir.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer mezankimal lezyonda primer meningeal sarkomdur. Ancak tümör içinde meningotelyal odakların varlığı ve epitelyal membran antijen (EMA) immunreaktivitesi, grade'i ne olursa olsun meningiom tanısı lehinedir[5].

Metastatik karsinom tanısında, spindle hücre komponentinin yokluğu ve meningiomlarda sekretuar alt tip dışında son derece nadir olan sitokeratin immunreaksiyonu sayesinde ekarte edilebilir[5,8].

Gliosarkomlarda bifazik morfolojileri ile bazen yanılgıya yol açabilirler ancak GFAP ayırıcı tanıda yol göstericidir.

Prognoz

Tüm meningiomlarda rekurrens oranı ortalama olarak %10-20 dolaylarında belirtilmektedir. Rekurrens hızının öncelikle lokalizasyon ve uygulanan cerrahi ile belirlendiği bilinmektedir[14]. Ancak bir seride, total cerrahiyi izleyen 5 yıl içindeki rekurrens oranları klasik meningiomlarda %3, atipik meningiomlarda %38 ve malign meningiomlarda %78 oranında bulunmuştur Ve gene aynı çalışmada median rekurrens zamanları sırasıyla 7.5, 2.4, ve 3.5 yıl olarak bildirilmiştir[11]. Buda uygulanan cerrahiden bağımsız neoplazma ait bazı faktörlerin progresyon ve rekurrensde etkili olduğu gerçeğini gündeme getirmektedir.

Meningeal tümörlerde izlenilen bu yüksek rekurrens oranları pek çok araştırmacıyı bazı prediktif morfolojik parametreler belirlemeye yöneltmiştir. de la Monte, subtotal cerrahiyi izleyen meningiom rekurrensi için belirleyici olan histolojik parametreleri saptamak amacıyla yaptığı bir çalışmada, hiperselülarite, hemosiderin depolanması, sheeting, belirgin nükleol varığı tek hücre nekrozu veya odaksal nekroz ve nükleer pleomorfizmin meningiom rekurrensi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur[17]. Jaaskelainen de histolojik olarak benign meningiomlarda total cerrahiyi izleyen rekurrens için dural insersiyonun koagülasyonu, kemik invazyonu ve tümörün yumuşak kıvamlı olmasının yüksek risk faktörleri olduğunu belirtmiştir[15].

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Klasik meningiom	•			
Papiller meningiom		•	•	
Atipik meningiom		•		
Malign (anaplastik) meningiom			•	•

Tablo 1 : Meningiomlarda malignite skalası

Bazı araştırmacılar meningiomlarda, BUdR işaretlenme indeksi baz alınarak yapılan hesaplamaların, tümörün dublike olma zamanı ve rekurrens riskini tayin etmekte kullanılabiceğini öne sürmektedirler[9].

Grading

WHO SSS Tümörleri Klasifikasyonunda, atipik meningiomların biyolojik davranışı Grade II, anaplastik (malign) meningiomların ise gösterdikleri anaplaziye bağlı olarak Grade III, IV olarak kabul edilmiştir(Tablo 3)[7].

Proliferatif aktivite

Mitozun değerlendirilmesinde daha objektif olan mitotik indeks hesaplamaları gerekmektedir. Bu amaçla pek çok araştırmacı çeşitli proliferasyon markerlarını kullanmışlardır. Gerek AgNOR değerlerinin, gerekse BUdR, Ki-67 ve MIB - 1 işaretlenme indekslerinin meningiomların histolojik tipleri ve rekurrens ile korrelasyon gösterdiği, bu nedenle prediktif amaçlı kullanılabileceğini öne süren çok sayıda çalışma mevcuttur[2,9,18,19]. Total tümör kitlesi, hücre kaybı ile canlı hücrelerin proliferatif potansiyeline bağlıdır ve meningiomlar gibi hücre döngüsünün ("turn over") yavaş olduğu tümör gruplarında işaretlenme indeksi güçlü bir prediktif değer olmaktadır.

DNA flow sitometri çalışmaları prognozun tayininde yardımcı olabilmektedir [20]. Anöploidi ve rekurrens arasında anlamlı korrelasyon mevcuttur. Yüksek proliferatif indeks agresif klinik seyir ile ilişkilidir[21].

Histogenez

Meningiomların histogenezi konusunda çok farklı görüşler mevcuttur. Köken aldığı hücre için öne sürülen adaylar, dural, endotelyal, fibroblastik ve epitelyal hücreler olmuştur. Sorun, ortaya çıkan tümörün yukardaki hücre tiplerinden hiçbirini tam anlamıyla yansıtmamasından kaynaklanmaktadır. Morfolojik olarak bazı tümörler mezankimal bazıları epitelyal, ya da her ikisini birden temsil etmektedir. Bu morfolojik özellikler immunofenotipik çalışmalar ile de kanıtlanmışdır. Meningiomlar EMA ve vimentin eksprese ederler. Bugün için menigiomların araknoidal villusları örten, mezankimal ve epitelyal özellikler gösteren "aracnoidal cap cells" denilen hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Nöroektodermal orijinli olduğu düşünülen leptomeninkslerin, mikst ektodermal-mezodermal orijinli olabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır[5,8,22].

Genetik

Meningiomlarda ilk tanımlanan ve en sık rastlanan sitogenetik değişiklik %40-80 oranında saptanan kromozom 22 monozomisidir. Bu monozomiye genellikle parsiyel veya total 14., 17. ve Y koromozom kayıpları eşlik eder. 22. koromozom monozomisi veya bu kromozomun uzun kolunun terminal delesyonu meningioma gelişiminde rol oynayan 22. kromozomda lokalize bir veya birden fazla tümör süpresör genin varlığına işaret etmektedir [22,23]. Bu olası tümör süpresor gen veya genlerin 22q12.3-qter bölgesi ile myolobulin lokusu arasında yerleştiği gösterilmiştir[24,27]. 22. kromozom üzerindeki tümör suppressor genin kaybı meningiom tümörogenezinde inisiasyon aşamasında rol oynarken kromozom 10'da heterozigosite kaybının meningiom progresyonunda etken olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur[28].

KAYNAKLAR

1. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas: their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. Springfield: Thomas, 1938.
2. Maier H, Ofner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H. Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. J Neurosurg, 1992; 77(4): 616-23.
3. Pasquier B, Gasnier F, Pasquier D, Keddari E, Morens A, Couderc P. Papillary meningioma. Clinicopathologic study of seven cases and review of the literature. Cancer, 1986;58:299-305.
4. Ludwin SK, Rubinstein LJ, Russell DS. Papillary meningioma: A malignant variant of meningioma. Cancer, 1975; 36: 1363-1373.
5. Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the central nervous system. In atlas of tumor pathology, 3 rd ed. Washington DC: AFIP, 1994.
6. Piatt JH, Campbell GA, Oakes WJ. Papillary meningioma involving the oculomotor nerve in an infant. Case report. J Neurosurg, 1986; 64(5) : 808-12.
7. Kleiheues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histologic classification of the tumours of the central nervous system. New York: Springer-Verlag, 1993.
8. Burger PC, Scheithauer Bw, Vogel FS. Surgical pathology of the nervous system and its coverings. 3 rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1991.
9. Shibuya M, Hoshino T, ıto S, Wacker MR, Prados MD, Davis RL, Wilson CB. Meningiomas: clinical implications of a high proliferative potential determined by bromodeoxyuridine labeling. Neurosurgery, 1992; 30(4) :494-8.
10. Jaaskelainen J, Haltia M, Laasonen E, Wahlstrom T, Valtonen S. The growth rate of intracranial meningiomas and its realtion to histology. An analysis of 43 patients.

Surg Neurol, 1985; 24(2): 165-72.
11. Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. Surg Neurol, 1986; 25(3) : 233 - 42.
12. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. Neurosurgery, 1993; 33(6): 955-63.
13. Wilson CB. Meningiomas: genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. The Richard C. Schneider Lecture. J Neurosurg, 1994;81(5): 666-75.
14. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1957; 20:22-39.
15. Jaaskelainen-J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. Surg Neurol, 1986; 26(5): 461-9.
16. Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE- Boldrey EB- Wara WM. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. Neurosurgery, 1987; 20(4): 525-8.
17. de la Monte SM, Flickinger, J, Linggood Rm. Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection. Am J Surg Pathol, 1986; 10 (12): 836-43.
18 Ohta M, Iwaki T, Kitamoto T, Takeshita I, Tateishi J, Fukui M. MIB 1 staining index and scoring of histologic features in meningioma. Cancer 1994; 74: 3176-89.
19. Sav A, Söylemezoğlu F, Ekicioğlu G, Özek M. Nucleolar Organizer Regions in Meningeal Tumors Turkish neurosurgery, 1993; 3:63-67.
20. Ironside JW, Battersby RD, Lawry J, Loomes RS, Day CA, Timperley WR. DNA in meningioma tissues and explant cell cultures. A flow cytometric study with clinicopathological correlates. J Neurosurg, 1987; 66(4):588-94.
21. Cruz Sanchez FF, Miquel R, Rosse ML, Figols J, Palacin A, Cardesa A. Clinico-pathological correlations in meningiomas: a DNA and immunhositochemical study. Histol Histopathol, 1993; 8(1): 1-8.
22. Schrell UM, Fahlbusch R, adamas EF. Meningiomas and neurofibromatosis for the oncologist. Curr Opin Oncol, 1994; 6(3): 247-53.
23. Collins VP, Nordenskjold M, Dumanski JP. The molecular genetics of meningiomas. Brain Pathol, 1990 Sep; 1(1) : 19-24.
24. Dumanski JP, Rouleau GA, Nordenskjold M, Collins VP. Molecular genetic analysis of chromosome 22 in 81 cases of meningioma. Cancer Res, 1990; 50 (18): 5863-7.
25. Dumanski JP, Carlbom E, Collins VP, Nordenskjold M. Deletion mapping of a locus on human chromosome 22 involved in the oncogenesis of meningiomas. Proc Natl Acad Sci USA, 1987;84:9275-79.
26. Seizinger BR, de la Monte SM, Atkins L, Gusell JM, Martuza ML. Molecular genetic approach tohuman meningioma: Loss of genes on chromosome 22. Proc Natl Acad Sci USA, 1987; 84:5419-23.
27. Lekanne Deprez RH, Groen NA, van Biezen NA, Hagemeijer A, van Drunen E, Koper JW, Avezaat CJ, Bootsma D, Zwarthoff EC. A t(4;22) in a meningioma ponits to the localization of a putative tumor-suppressor gene. A J Hum Genet, 1991; 48(4): 783-90.
28. Rempel SA, Schwechheimer-K, Davis RL; Cevenee WK, Rosenblum ML. Loss of heterozygosity for loci on chromosome 10 is associated with morphologically malignant meningioma progression. Cancer Res. 1993; 53(10Suppl):2386-92.