

Sommario

1.Introduzione	6
2.Meningioma	8
2.1 Epidemiologia	8
2.2 Fattori di rischio	9
2.3 Istopatologia del meningioma	10
2.3.1 Classificazione OMS	10
2.3.2 Genomica	10
2.4 Anatomia Patologica	16
2.4.1 Anatomia Macroscopica.....	16
2.4.2 Anatomia Microscopica	17
2.5 Sede	19
2.5.1 Meningiomi della convessità.....	19
2.5.2 Meningiomi parasagittali	20
2.5.3 Meningiomi falcini	20
2.5.4 Meningiomi del solco olfattivo/planum sfenoidale	21
2.5.5 Meningiomi del tubercolo della sella	21
2.5.6 Meningiomi dell'ala sfenoidale	22
2.5.7 Meningiomi clinoidi	22
2.5.8 Meningiomi dei seni cavernosi	23
2.5.9 Meningiomi dell'angolo ponto-cerebellare	24
2.5.10 Meningiomi del forame giugulare	25
2.5.11 Meningiomi petroclivali	25
2.5.12 Meningiomi tentoriali/falcotentoriali	26
2.5.13 Meningiomi del forame magno.....	26
2.5.14 Meningiomi intraventricolari	27
2.6 Presentazione clinica	28
2.7 Diagnostica strumentale	29

2.7.1 Risonanza Magnetica (MRI)	29
2.7.2 Tomografia Computerizzata	32
2.7.3 Tomografia a Emissione di Positroni	33
3.Epilessia.....	36
3.1 Classificazione ..	36
3.2 Eziologia	38
3.3 Patogenesi dell'epilessia nel meningioma	39
3.4 Terapia	40
4.Management del meningioma	41
4.1 Osservazione	42
4.2 Chirurgia	43
4.3 Radiocirurgia stereotassica	48
4.4 Trattamento medico	49
4.4.1 Chemioterapia citotossica	49
4.4.2 Terapia ormonale	49
4.4.3 Targeted therapy	50
4.4.4 Terapia a bersaglio molecolare	51
4.4.5 Immunoterapia	52
4.4.6 Prospettive future	53
5.Obiettivo dello studio	55
6.Materiali e metodi	56
6.1 Disegno dello studio	56
6.1.1 Criteri di Inclusione	58
6.1.2 Criteri di Esclusione	58
6.2 Materiale clinico	58
6.2.1 KPS	58
6.2.2 STAMPE2 modificato	59
6.3 Materiale neuroradiologico	60

6.4 Analisi statistica	61
7.Risultati	62
7.1 Genere ed età	64
7.2 Diametro del tumore e dell'edema	67
7.3 Sede	69
7.4 Deficit sensomotori	75
7.5 STAMPE2	77
7.6 Analisi multivariata	78
8.Discussione	79
9.Conclusioni	81
Bibliografia	82

1.Introduzione

I meningiomi sono i tumori cerebrali primitivi più comuni e rappresentano circa il 30% di tutti i tumori cerebrali. Originano dalle cellule che compongono le meningi e la maggioranza di essi è a crescita lenta con istopatologia benigna e pertanto curabili con la sola chirurgia.

Le lesioni sintomatiche dipendono dalla localizzazione con segni di effetto massa o deficit neurologici. Esiste una buona percentuale di meningiomi incidentali clinicamente silenti (benigni sia per istologia sia per clinica) ma che possono accompagnarsi a gravi morbidità durante il decorso della malattia stessa.

Il trattamento chirurgico risulta essere il più validato metodo di approccio per questo tipo di tumori ed è antico quasi quanto la neurochirurgia contemporanea.

Le convulsioni sono il sintomo di esordio in circa il 30 % dei casi, esse influenzano negativamente la qualità della vita, limitano l'indipendenza del paziente, compromettono il funzionamento cognitivo e aumentano il rischio di comorbidità.

Sebbene la resezione chirurgica possa offrire libertà dalle convulsioni nel 60-90% dei meningiomi, esse persistono nel post-operatorio in circa il 12-19% dei pazienti. Solitamente per il controllo delle crisi viene offerto l'utilizzo di vari farmaci antiepilettici (ASM), nonostante effetti collaterali sulla neurocognizione su alcuni pazienti e l'inefficacia in altri. Ancora ad oggi permangono domande senza risposta per quanto riguarda il controllo e la gestione delle crisi nei pazienti con meningiomi, ad esempio la capacità delle resezioni chirurgiche di curare le crisi, quando iniziare gli ASM, la durata del

trattamento e linee guide validate per la selezione dei pazienti da sottoporre a trattamento con i suddetti farmaci.

Comprendere e prevedere l'insorgenza di una crisi epilettica nel meningioma può aiutare a guidare il controllo delle crisi e consentire una migliore determinazione dei pazienti a rischio prima e dopo l'intervento chirurgico.

L'obiettivo di questo lavoro è studiare e valutare la relazione tra meningioma e crisi epilettiche: analizzare i fattori di rischio e valutare l'outcome clinico nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica per il trattamento del tumore stesso.

2. Meningioma

2.1 Epidemiologia

I meningiomi sono i tumori cerebrali primitivi più comuni e rappresentano circa il 30% di tutti i tumori cerebrali e circa il 54% di quelli primitivi benigni [1], [2].

Circa l'80% di essi è a crescita lenta e di istopatologia benigna (cioè tumori di grado I dell'Organizzazione mondiale della sanità) per cui curabili con la sola chirurgia e a basso rischio di recidiva[1], [3].

I gradi II e III costituiscono rispettivamente il 17,7% e l'1,7% dei meningiomi e sono caratterizzati da un'istologia atipica e maligna che giustifica il loro decorso clinico più aggressivo [4].

Sono una categoria di tumori che si manifesta più comunemente nelle donne, con rapporti di incidenza di 2,33 per i benigni e 1,12 per i maligni. [4]

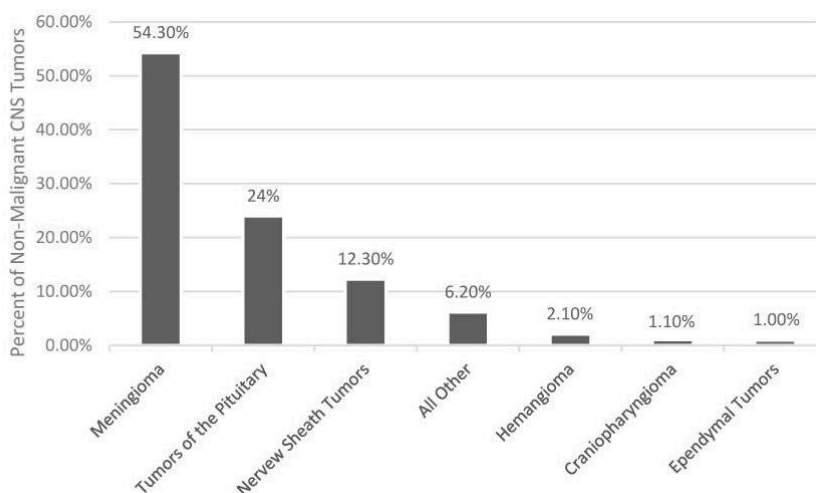


Tabella 1: epidemiologia

L'incidenza dei meningiomi aumenta con l'età, con una media alla diagnosi di 66 anni. Nei pazienti con età superiore ai 40 anni, di età compresa tra i 15 e i

39 anni e per quelli con un'età compresa tra gli 0 e i 14 anni, i meningiomi costituiscono rispettivamente il 43,6%, il 15,6% e l'1,7% di tutti i tumori del sistema nervoso centrale. [4]

2.2 Fattori di rischio

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti (IR) ad oggi risulta essere un fattore di rischio correlato con l'aumentato rischio di sviluppo del meningioma (con incremento di incidenza da 6 a 10 volte). Una dose di 1-2 Gy alla testa somministrata durante l'età pediatrica porta ad un aumento di 9,5 volte l'incidenza di questo tipo di tumore, mentre dosi maggiori di 2,6 Gy sono associate ad un aumento del rischio di 18,82 per quelli di basso grado. [4]

Anche l'obesità mostra una correlazione con il meningioma, difatti la suddetta condizione patologica aumenta il rischio di insorgenza per meccanismi alla base dell'obesità stessa: infiammazione cronica, aumento della segnalazione delle adipochine, dell'insulina e dei fattori di crescita insulino-sensibile (IGF). [4]

Ancora per larghi tratti sconosciuto è invece il rapporto tra il corredo ormonale della donna e l'insorgenza del meningioma. Infatti sebbene i dati a disposizione che valutano la relazione tra rischio di insorgenza e contraccettivi orali e fattori riproduttivi siano incoerenti e inconcludenti, altri studi mostrano un aumento del rischio associato con una terapia ormonale sostitutiva (TOS). [4]–[7]

2.3 Istopatologia del meningioma

2.3.1 Classificazione OMS

I meningiomi sono una classe eterogenea di tumori. In base alle caratteristiche istologiche, al rischio di recidiva ed al tasso di crescita, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sviluppato una classificazione che stabilisce tre gradi generali:

- Grado I: Meningiomi benigni; con basso rischio di recidiva e a crescita lenta.
- Grado II: Meningiomi atipici; maggiore rischio di recidiva e/o crescita rapida
- Grado III: Meningioma anaplastico/maligno; con elevato rischio di recidiva e crescita aggressiva.

A questa va aggiunta anche la sottodivisione del tumore in 15 diversi sottotipi (approfonditi nel paragrafo dedicato all'Anatomia Patologica). [8]

Meningioma meningoteliale	Meningioma microcistico	Meningioma a cellule chiare
Meningioma fibroso	Meningioma secretorio	Meningioma atipico
Meningioma transizionale	Meningioma linfoplasmacitico	Meningioma papillare
Meningioma psammomatoso	Meningioma metaplastico	Meningioma rabdoide
Meningioma angiomaso	Meningioma cordoide	Meningioma anaplastico

Tabella 2: suddivisione del meningioma in sottotipi [9]

2.3.2 Genomica

Studi genomici hanno rilevato che circa l'80% dei meningiomi sporadici presenta mutazioni in NF2 , TRAF7 , KLF4 , AKT1, SMO e PIK3CA. Queste sono associate al sottotipo istologico, alla sede e al decorso clinico del tumore. Gli sforzi in corso per caratterizzare molecolarmente le cellule

tumoriali sono ancora necessari per stabilire una migliore comprensione dell'epidemiologia, della prognosi e delle potenziali terapie della malattia.[10]

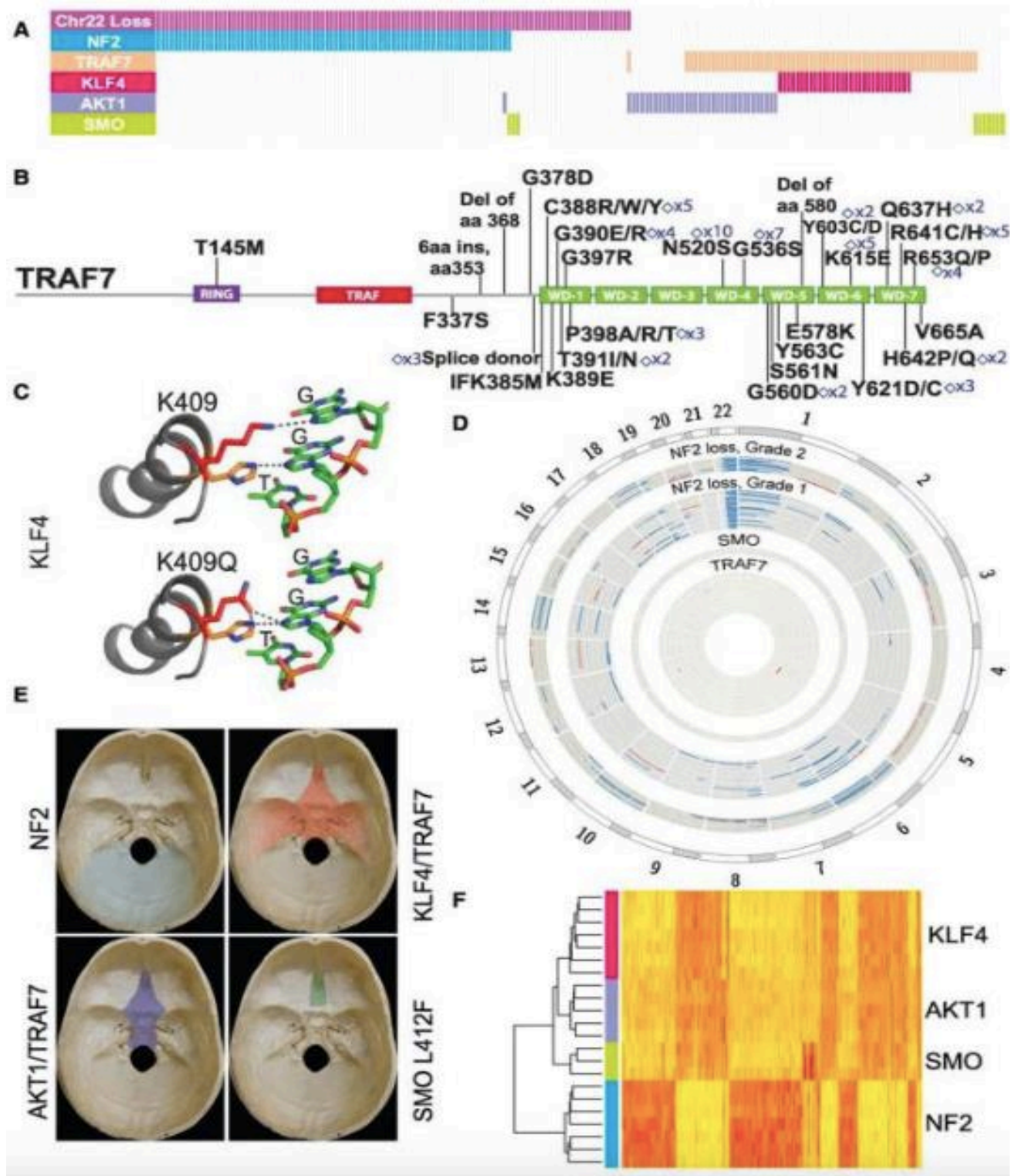


Figura 1: Architettura genomica dei meningiomi. (A) Le mutazioni codificanti NF2 , TRAF7 e SMO insieme alle varianti

ricorrenti AKT1 E17K e KLF4 K409Q rivelano sottotipi di meningioma con profili che si escludono a vicenda. Viene mostrata anche l'analisi per il numero di copie del cromosoma 22. Ogni barra rappresenta un campione di meningioma di grado I; Sono raffigurati 191 campioni. (B) Le mutazioni di TRAF7, identificate in 72 dei 300 meningiomi analizzati, sono raggruppate all'interno dei suoi domini WD40. È indicato il conteggio delle mutazioni ricorrenti, che sono denotate da diamanti. (C) Il ricorrente KLF4-K409Q, la mutazione si trova all'interno del primo dominio, che stabilisce un contatto diretto con il DNA. (D) Circos plot di anomalie genomiche su larga scala identificate (blu: delezione, rosso: amplificazione). Considerando che tutti i meningiomi NF2 / chr22loss (cerchi esterni, n = 41, incluso n = 30 con mutazioni codificanti NF2) mostrano la perdita del cromosoma 22, che è tipicamente associata ad ulteriori anomalie cromosomiche nei tumori di grado II (n = 11, incluso n = 8 con codifica mutazioni NF2), la stabilità genomica è un segno distintivo dei tumori non NF2 di grado I (cerchi interni, n = 36). (E) Lungo la base del cranio, perdita di NF2/chr22i meningiomi originano dalle regioni laterali e posteriori, mentre la stragrande maggioranza dei meningiomi anteriori e mediali sono mutanti non NF2. (F) Il clustering gerarchico non supervisionato dei profili di espressione genica definisce due principali sottogruppi di meningioma benigno, quelli con NF2/chr22loss e tumori mutanti non NF2. [11]

2.3.2.1 Neurofibromina

La prima scoperta di alterazioni genetiche nei meningiomi è stata effettuata nel gene oncosoppressore NF2, localizzato sul cromosoma 22. La perdita di quest'ultimo è infatti identificata nella maggior parte dei meningiomi sporadici (40-80%), dove quasi il 60% di questi tumori ospita il deficit del gene NF2 causato da mutazioni somatiche, perdita allelica del cromosoma 22, metilazione aberrante del promotore NF2 o inattivazione epigenetica di NF2 [10]. Nonostante le mutazioni del gene della neurofibromina 2 nella maggior parte dei meningiomi siano singole e sporadiche, esse possono dare origine alla Neurofibromatosi di tipo 2 (il cui segno distintivo è proprio la crescita di tumori benigni del sistema nervoso, come schwannomi e meningiomi appunto).

Il gene NF2 produce la proteina merlin, chiamata anche Schwannomin, un membro della famiglia di proteine 4.1, che funge da ponte tra le proteine di membrana e il citoscheletro, collegandole in modo incrociato. La perdita della proteina merlin è caratteristica di tutti i meningiomi associati a NF2 e di quasi la metà dei casi sporadici.

I meningiomi associati a questa mutazione spesso producono una proteina merlin troncata e non funzionante, che disturba la normale crescita cellulare e il traffico intracellulare interrompendo le giunzioni aderenti. [10]

Si stima che il 50-75% dei pazienti con NF2 sviluppi meningiomi; contrariamente a quelli sporadici, questi sono spesso di grado II o III, hanno una prognosi peggiore e un più alto tasso di recidiva. [12]

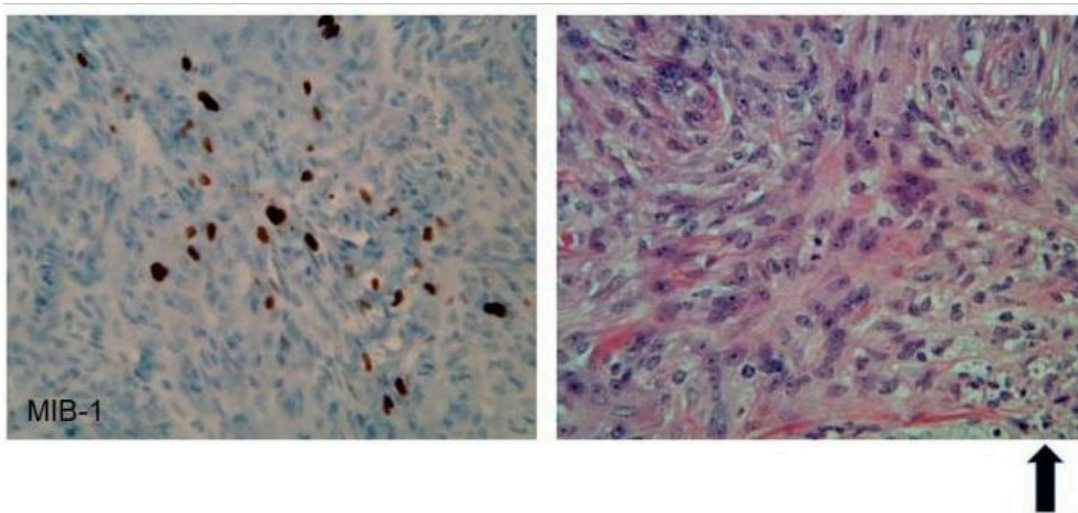


Figura 2: Immunoistochimica di un meningioma atipico (WHO Grado II) di un paziente NF2. Pannello di sinistra: ingrandimento 40 x, l'immunocolorazione nucleare MIB-1 (Ki67) mostra un indice elevato (25%). Pannello di destra: 40 x H&E mostra una maggiore cellularità, nucleoli prominenti, mitosi e necrosi (come rappresentato nella sezione in basso a destra ed evidenziato dalla freccia in grassetto). [12]

2.3.2.2 *TNF receptor associated factor 7 (TRAF7)*

Il 25% dei meningiomi studiati ha rilevato mutazioni di *TRAF7*, esse si osservano in particolare in tutti i meningiomi del sottotipo *secretorio*. [10]

Circa il 40% dei meningiomi con mutazione di *TRAF7* comprende un'ulteriore mutazione *KLK4-K409Q* ricorrente e che si verifica quasi esclusivamente nei

suddetti tumori. KLF4 appartiene a una famiglia di regolatori trascrizionali coinvolti nella proliferazione, differenziazione, migrazione, infiammazione e pluripotenza. La ridotta espressione di *KLF4* nelle cellule staminali promuove la loro tumorigenicità, suggerendone quindi un ruolo soppressivo nei meningiomi soprattutto *anaplastici*. [13]

La maggior parte dei meningiomi mutati da *TRAF7* si trova alla base del cranio ed è noto per invadere il vicino parenchima cerebrale a causa della sua crescita intrusiva e intimamente associata ai tessuti circostanti.

2.3.2.3 *AKT1*

Una piccola percentuale (8%) di meningiomi non mutati in *NF2* presenta alterazioni a carico di *AKT1*. Essa è una serina/treonina protein chinasi che svolge un ruolo nell'attivazione della via PI3K. La mutazione *AKT1* p.Glu Lys induce l'attivazione costitutiva della suddetta proteina, in tal modo viene supportata in maniera eccessiva, nel meningioma, l'iperattivazione della via di segnalazione PI3K (uno dei mediatori fondamentali che favoriscono la crescita) . [10]

2.3.2.4 *Levigato (SMO)*

I meningiomi privi delle mutazioni *AKT1* e *NF2* (1%-5%) , presentano mutazioni a carico di altri geni come l'*SMO* che codifica per la proteina omologa levigata. Questa appartiene alla via di segnalazione Hedgehog che porta alla traslocazione nucleare della proteina GLI e all'attivazione di geni bersaglio associati alla crescita cellulare, alla proliferazione e all'angiogenesi. [10]

2.3.2.5 *Krüppel-like factor 4 (KLF4)*

Alcuni meningiomi benigni (grado I) possono potenzialmente ospitare mutazioni ricorrenti in *KLF4*. Esso è un'importante fattore di trascrizione e fondamentale nel processo oncogenetico in quanto interviene nella progressione del ciclo cellulare in seguito a danni a carico del DNA.

Le mutazioni in *KLF4* sono state rilevate in ben il 50% dei meningiomi che non presentavano mutazioni in NF2.[10]

2.3.2.6 *Altre mutazioni più rare*

Circa l'8% dei meningiomi non NF2 presenta mutazioni in modificatori epigenetici come *KDM5C*, *KDM6A* e *SMARCB1*.

KDM5C e *KDM6A* sono istone demetilasi, mentre *SMARCB1* è un membro del complesso di rimodellamento della cromatina *SWI/SNF* associato a forme familiari di meningioma. [10]

2.4 Anatomia Patologica

I meningiomi sono prevalentemente tumori benigni, spesso adesi alla dura madre, che originano come detto dalle cellule meningoteliali dell'aracnoide.

2.4.1 Anatomia Macroscopica

Sono tumori abitualmente rotondeggianti con una base durale ben definita, che comprimono l'encefalo sottostante, ma da cui vengono facilmente distaccati. La superficie è solitamente incapsulata da tessuto fibroso sottile che può presentare un aspetto bozzoluto o polipoide. Un altro modello di crescita è quello *a placca*, in cui il tumore diffonde in forma laminare lungo la superficie della dura madre. Questa forma si associa comunemente a modificazioni reattive iperostotiche nell'osso adiacente. Generalmente non si osservano macroscopicamente necrosi ed emorragie estese. [14]

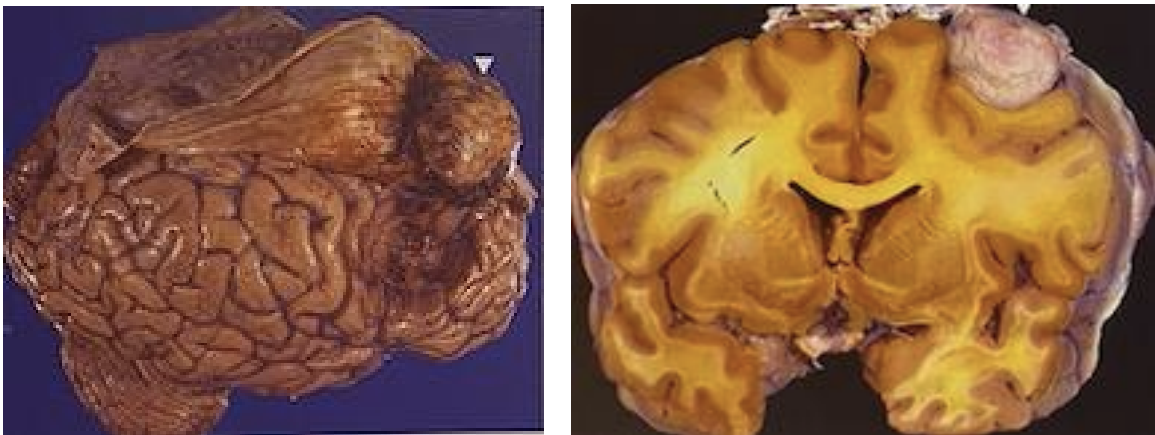


Figura 3: Immagini macroscopiche di due meningiomi sotto la dura madre che comprimono l'emisfero cerebrale sottostante.

2.4.2 Anatomia microscopica

La maggioranza dei meningiomi ha un rischio relativamente basso di recidiva o di crescita aggressiva. Come visto precedentemente si osservano diverse varianti istologiche, con nessun significato prognostico. Quelle che approfondiamo sono:

- *Sinciziale*: denominata così per gli aggregati vorticoidi di cellule che presentano un'organizzazione compatta senza membrane cellulari visibili.
- *Fibroso*: con cellule allungate e abbondante deposizione di collagene tra esse.
- *Transizionale*: condivide caratteristiche con i precedenti due.
- *Psammomatosa*: con numerosi corpi psammomatosi, che si formano apparentemente dalla calcificazione dei nidi sinciziali delle cellule meningoteliali.
- *Secretoria*: con goccioline intracitoplasmatiche PAS-positive e lumi intracellulari visualizzabili alla microscopia elettronica.
- *Microcistica*: con aspetto lasso e spugnoso.

I meningiomi *atipici* sono invece lesioni con alto tasso di recidiva e a crescita locale più aggressiva, che possono richiedere trattamento radioterapico in aggiunta alla chirurgia. Si distinguono dai meningiomi di basso grado in quanto hanno quattro o più mitosi per 10 campi ad alto ingrandimento, o almeno tre delle seguenti caratteristiche atipiche: cellularità aumentata, cellule piccole con un alto rapporto nucleo/citoplasma, nucleoli prominenti, crescita disordinata o necrosi.

Il meningioma *anaplastico* (maligno) è un tumore altamente aggressivo, con aspetto di un sarcoma di grado elevato, ma che conserva alcune evidenze

istologiche di derivazione meningoteliale. L'indice mitotico è estremamente elevato (>20 mitosi per 10 campi ad alto ingrandimento). Sia l'istotipo *papillare*, sia il *rabdoide* hanno una tale tendenza a recidivare che vengono considerati come tumori di grado III. [14], [15]

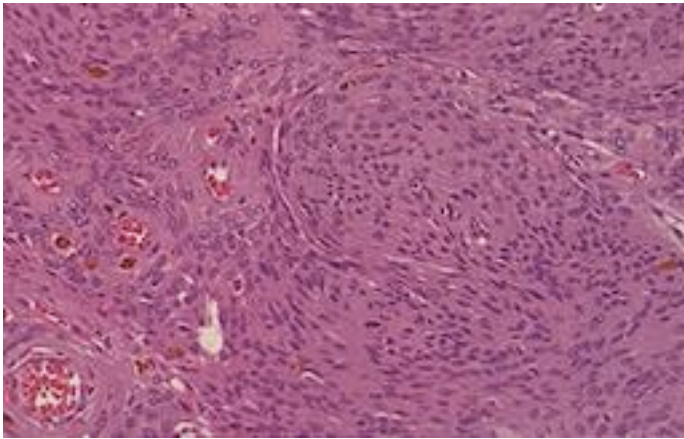


Figura 4: Immagine microscopica di un Meningioma. Le cellule sono disposte a formare strutture vorticoide, con nuclei ovali contenenti cromatina dispersa

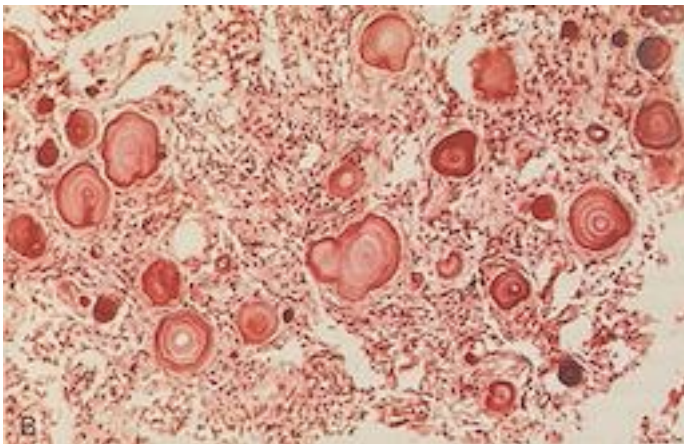


Figura 5: Anche in questa immagine è possibile apprezzare un Meningioma con pattern di crescita cellulare vorticoide e corpi psammomatosi

2.5 Sede

La sede del meningioma è importante per diversi motivi: in primo luogo i tumori presentano pattern molecolari differenti in relazione alla diversa sede; in secondo luogo i rischi relativi di lasciarlo crescere sono anch'essi differenti.

In relazione alla sede cambiano anche i rischi dell'intervento chirurgico, della radioterapia e/o della radiochirurgia. [16]

Infine, i tassi di malignità differiscono tra i siti, così come i rischi che la lesione non sia realmente un meningioma. [16]

Come esempio possiamo riportare quello dei meningiomi della base cranica che sono spesso intimamente associati a strutture neurovascolari critiche. Questa vicinanza anatomica può spiegare perché i pazienti con meningiomi della base cranica richiedano un intervento chirurgico in età precoce, nonostante abbiano in media un indice proliferativo inferiore e abbiano maggiori probabilità di essere di grado I.

2.5.1 Meningiomi della convessità

Rappresentano circa il 15% di tutti i meningiomi e spesso descritti come globosi o a placca. Il primo rappresenta la classica massa rotonda e/o lobulata, mentre il secondo è noto per infiltrarsi e allargare la dura madre pur rimanendo relativamente piatto.

Il processo decisionale nei meningiomi della convessità può essere complesso, poiché i risultati del trattamento sono generalmente buoni, specialmente per i tumori più piccoli; tuttavia essi presentano un rischio leggermente più elevato di patologia non benigna. [16]

2.5.2 Meningiomi parasagittali

I meningiomi parasagittali sono il tipo di meningioma più comune, rappresentandone il 21-31%. Essi sono definiti dalla loro localizzazione all'angolo parasagittale senza interposizione di tessuto cerebrale tra il tumore e il seno sagittale superiore (SSS).

I meningiomi in questa posizione sono correlati ad una maggiore incidenza di patologie atipiche e maligne rispettivamente nel 15% e il 4% dei casi. [16]

Poiché gli obiettivi della resezione chirurgica si sono spostati da una resezione totale grossolana aggressiva con ricostruzione SSS a una resezione subtotale su misura seguita da osservazione o radioterapia, i tassi di recidiva riportati variano dal 4% al 32,7%. [16]

2.5.3 Meningiomi falcini

I meningiomi falcini rappresentano l'8,5% di tutti i meningiomi intracranici e il sottotipo transitorio è il più comunemente riscontrato.

I meningiomi falcini sono definiti come meningiomi che originano dalla falce cerebrale e sono completamente ricoperti dalla corteccia cerebrale sovrastante. Simili ai parasagittali, questi tumori sono descritti in base alla loro origine lungo la falce, che è suddivisa in terzo anteriore, medio e posteriore.

La resezione subtotale e la bilateralità del tumore aumentano significativamente il rischio di recidiva. [16]

2.5.4 Meningiomi del solco olfattivo/planum sfenoidale

I meningiomi del solco olfattivo rappresentano il 9-18% di tutti i meningiomi e i sottotipi istologici più frequenti sono le varianti *meningoteliali* e *fibrosi*.

Nascono vicino alla sutura fronto-sfenoidale e spesso si caratterizzano per una presentazione clinica molto insidiosa, questo giustifica il fatto che alla diagnosi sono spesso di grandi dimensioni.

È noto che questi tumori deprimono il chiasma ottico, che aiuta nella loro distinzione da altri siti di origine come il tubercolo. L'iperostosi della base cranica anteriore è comune; infatti, l'invasione o l'erosione dell'osso sovrastante i seni nasali si verifica in circa il 15%. [16]

La sintomatologia tipica di questo tipo di meningioma è riconducibile a deficit olfattivi o anosmia; a questi si aggiunge la riduzione dell'acuità visiva e i deficit del campo visivo.

2.5.5 Meningiomi del tubercolo della sella

I meningiomi del tubercolo sella spesso originano dalla faccia laterale del solco chiasmatico. La loro stretta vicinanza all'apparato ottico ne determina la presentazione clinica (calo della vista ed emianopsia) e la gestione.

Alcuni pazienti possono anche presentare una sindrome del lobo frontale simile a quella più comunemente osservata con i meningiomi del solco olfattivo. [16]

2.5.6 Meningiomi dell'ala sfenoidale

I meningiomi dell'ala sfenoidale sono un gruppo eterogeneo di tumori, con comportamenti radicalmente diversi, che vanno dall'invasione del canale ottico alla grave iperostosi del complesso orbito-pterionale fino a una crescita globoide dall'aspetto innocente sull'ala laterale.

I tassi di crescita sono variabili e, sebbene scarsi, esistono alcuni dati a sostegno dell'idea che alcuni di questi tumori possano essere osservati in sicurezza. Ovviamente l'anatomia conta, specialmente la vicinanza al nervo ottico. Inoltre, dovrebbe essere valutato e discusso il rischio di crescita che causa una maggiore aderenza all'arteria carotide cerebrale media e/o sopraclinoidea.

I pazienti con meningiomi dell'ala sfenoidale presentano comunemente una sostanziosa varietà di disturbi visivi. Il paziente può sviluppare riduzione del campo visivo o atrofia del nervo ottico dovuta alla compressione dell'apparato ottico da parte del tumore o dall'iperostosi coinvolta dal tumore del canale ottico e/o dell'ala sfenoidale e dell'osso intorno al canale ottico. Inoltre l'iperostosi nell'ala maggiore dello sfenoide può causare anche esoftalmo. Il coinvolgimento del tumore nella fessura orbitaria superiore, nel seno cavernoso o nella cavità orbitaria provoca spesso diplopia.

I meningiomi laterali e del terzo medio dell'ala sfenoidale tendono a presentarsi successivamente con segni di localizzazione come l'emiparesi o l'afasia.[16]

2.5.7 Meningiomi clinoidi

I meningiomi clinoidi sono tra i più complicati, poiché invadono il canale ottico e coinvolgono l'arteria carotide all'inizio della loro storia naturale.

Mentre alcuni di questi sono asintomatici, la crescita progressiva può privare di una possibilità di cura i pazienti affetti, formando una densa adesione all'arteria carotide e al nervo ottico, l'osservazione pertanto dovrebbe essere selezionata solo con grande cautela e discussione.[16]

Esistono 3 tipi di meningiomi clinodei:

- Tipo I: insorgono lungo la dura madre, al di sotto del clinode appena prossimalmente al punto in cui l'arteria carotide entra nello spazio subaracnoideo, rendendoli extra-aracnoidei.
- Tipo II: derivano dalla dura madre e sono generalmente separati.
- Tipo III: originano vicino al forame ottico, di conseguenza questi tendono a presentarsi prima dei tumori di tipo I e II con deficit visivi.

A seconda del sito di origine e della direzione di crescita, questi tumori possono presentarsi con disturbi visivi, dolore orbitale e neuropatie craniche correlate al coinvolgimento del seno cavernoso e/o convulsioni.

Dopo l'intervento di rimozione si può incorrere in un deficit dei nervi cranici (8-9%) e in un peggioramento della vista (11-14%); il tasso di mortalità dopo resezione varia fino al 15%. [16]

2.5.8 Meningiomi dei seni cavernosi

Il meningioma del seno cavernoso è una tipologia di tumore che può invadere i nervi cranici, il nervo ottico, l'arteria carotide e il tronco encefalico, pertanto molto difficile da curare.

I pazienti che ospitano meningiomi del seno cavernoso spesso presentano disturbi visivi sotto forma di ridotta motilità oculare o deficit del campo visivo.

Altre presentazioni comuni includono mal di testa, proptosi o intorpidimento/dolore facciale.

Nei pazienti in cui tali tumori comprimono o determinano stenosi dell'arteria carotide possono presentarsi deficit correlati a insulti ischemici.

I meningiomi del seno cavernoso hanno spesso una componente del tumore situata oltre i confini del seno cavernoso vero e proprio. Questa componente del tumore viene chiamata porzione extracavernosa, mentre la parte rimanente viene definita porzione intracavernosa (per la quale da anni esistono delle controversie sulla resezione microchirurgica).

L'intervento di resezione chirurgica non è scevro da complicanze: nel 19% e nel 24% dei casi si verificano rispettivamente una disfunzione visiva e del trigemino; deficit di nervi cranici nel 33% dei pazienti sottoposti a resezione totale e un rischio di ictus ischemico, anche nei pazienti che hanno eseguito il by-pass dell'arteria carotide al momento dell'intervento, pari al 5%. [16]

2.5.9 Meningiomi dell'angolo ponto-cerebellare

I meningiomi dell'angolo ponto-cerebellare (CPA) rappresentano il 5-6% di tutti i meningiomi intracranici e tra tutte le lesioni del CPA i meningiomi rappresentano il 10-15%.

La presentazione clinica è quella comune ai tumori CPA, comprendente perdita dell'udito, paralisi dei nervi cranici, vertigini e segni cerebellari.

La conservazione funzionale del nervo facciale e la conservazione dell'udito si ottengono rispettivamente nel 66%–86% e nel 67%–91%. [16]

2.5.10 Meningiomi del forame giugulare

I meningiomi del forame giugulare sono tumori rari, che rappresentano meno dell'1% di tutti i meningiomi intracranici.

A causa delle strutture neurovascolari critiche nelle immediate vicinanze, si ottiene una resezione totale grossolana nel 36% -85%. Non inaspettatamente, il tasso di recidiva è alto, compreso tra il 12,5% e il 25%. [16]

2.5.11 Meningiomi petroclivali

I meningiomi petroclivali rappresentano il 2% di tutti i meningiomi intracranici e sono considerati, tra i tumori della base cranica, molto difficili da gestire.

Questi tumori mostrano un modello di crescita insidioso a causa della loro vicinanza al tronco encefalico, ai nervi cranici e ai seni venosi durali. Infatti, le paralisi dei nervi cranici sono tipicamente il primo segno di presentazione, in particolare la disfunzione del nervo trigemino, abducente e vestibolo-cocleare.

La resezione chirurgica completa dei meningiomi petroclivali è stata a lungo associata a morbilità e mortalità significative (varia dallo 0% al 29%). Nonostante ciò, i tassi riportati di resezione totale sono del 20%–79%. [16]

Molti neurochirurghi ad oggi considerano la radioterapia come trattamento fondamentale per evitare l'insorgenza di recidive dopo la resezione subtotale della massa (con un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 10 di circa il 77%). [16]

2.5.12 Meningiomi tentoriali/falcotentoriali

I meningiomi tentoriali e falcotentoriali rappresentano rispettivamente il 3%-6% e meno dell'1% di tutti i meningiomi intracranici[16]. I sintomi di presentazione più comuni sono mal di testa, vertigini, disturbi dell'andatura e disturbi visivi.

Come per il tasso di recidiva, la morbilità chirurgica in questi casi dipende dall'estensione della resezione, dalla localizzazione del tumore e dall'approccio chirurgico. La morbilità e la mortalità chirurgiche riportate variano dal 14% al 55% e dallo 0% al 3,7%. [16]

2.5.13 Meningiomi del forame magno

Rappresentano circa il 2-3% di tutti i meningiomi intracranici e la sintomatologia d'esordio è spesso caratterizzata da nevralgia occipitale.

In una fase successiva di malattia si sviluppa la cosiddetta sindrome del forame magno, consistente in disturbi motori e sensoriali prima del braccio omolaterale seguito dalla gamba omolaterale e infine dagli arti controlaterali.

Questa tipologia di tumore è particolarmente difficile da trattare chirurgicamente, ciò è dovuto alla vicinanza con il tronco encefalico, con i nervi cranici inferiori e con l'arteria vertebrale. In aggiunta, gli approcci tradizionali comportano spesso ampie dissezioni muscolari.

Gli intervalli di morbilità e mortalità chirurgica sono rispettivamente del 6%-27% e dello 0%-4%. [16]

2.5.14 Meningiomi intraventricolari

Quest'ultima tipologia di meningiomi presa in analisi comprende circa lo 0,5%-3% di tutti i meningiomi intracranici. Si verificano più comunemente nel trigono, ma si possono localizzare lungo tutto il sistema ventricolare.

A causa della tendenza del tumore a ostruire il sistema ventricolare, i pazienti più comunemente presentano una pressione intracranica elevata. Altre manifestazioni cliniche comuni includono debolezza motoria, deficit del campo visivo, declino cognitivo e convulsioni.

La morbilità postoperatoria è riportata nel 6%–25% dei casi e la mortalità chirurgica va dallo 0% all'8,3%. [16]

2.6 Presentazione clinica

La presentazione clinica dei meningiomi (come quella di altri tumori del sistema nervoso centrale) dipende dalla loro localizzazione. Molti di essi vengono diagnosticati in maniera incidentale tramite le più comuni tecniche di imaging cerebrale. [8], [17]–[19]

Sebbene non vi sia una presentazione patognomonica del meningioma, alcuni sintomi sono spesso riconducibili al tumore: la cefalea (dovuto all'aumento della pressione intracranica), deficit neurologici focali (compresi i nervi cranici) e le convulsioni generalizzate e parziali causate dall'effetto massa e dalla compressione del parenchima cerebrale circostante. [18], [19]

Altro corteo sintomatologico che può essere associato più raramente al meningioma comprende: cambiamenti di personalità, confusione e alterato stato di coscienza (soprattutto nei meningiomi frontali o parasagittali). [18]

Infine alcuni particolari tipi di tumori possono presentarsi con disturbi dell'olfatto e della vista. [16]

2.7 Diagnostica strumentale

Una diagnosi provvisoria di meningioma viene tipicamente effettuata mediante tecniche di neuroimaging, principalmente risonanza magnetica con contrasto (MRI). Non raramente può essere incidentale e di conseguenza una percentuale significativa di meningiomi, in particolare nei pazienti asintomatici o anziani o entrambi, può essere gestita con una strategia watch-and-scan. Per la diagnosi definitiva però è necessario un intervento chirurgico che permetta di analizzare dal punto di vista anatomico-patologico il tessuto. [8]

In aggiunta possono essere utilizzate altre metodiche come la Tomografia Computerizzata (TC) e/o la Tomografia a Emissione di Positroni (PET) per studiare in maniera più dettagliata la massa tumorale.

2.7.1 Risonanza Magnetica (MRI)

La Risonanza Magnetica è l'indagine di scelta per la diagnosi e la caratterizzazione dei meningiomi. Quando l'aspetto e la localizzazione sono tipici, essa può essere fatta con un grado di certezza molto elevato.

L'importanza del suddetto esame diagnostico risiede anche nella capacità di distinguere i vari sottotipi di meningioma appartenenti al grado I dell'OMS.[20]

Tipicamente, i meningiomi sono iso-ipointensi nelle sequenze pesate in T1 e iso-iperintensi nelle sequenze pesate in T2 e FLAIR. [21]

Nelle forme tipiche, inoltre, sono presenti tutti i segni della sede extrassiale e sono molto indicativi soprattutto la cosiddetta *coda durale* marginale e il film liquorale di separazione rispetto alla superficie encefalica. L'edema è molto variabile, assente nelle piccole lesioni della convessità, marcato nelle forme

vascolari della base (e nelle forme aggressive). Il 25% circa dei meningiomi contiene calcificazioni, di forma e dimensioni molto diverse, difficili da riconoscere in RM (più evidenti in TC).

Il 25-30% dei meningiomi (della convessità e della base) si associano a iperostosi sulla base di impianto, corrispondente a ipointensità in RM, mentre meno del 5% provoca osteolisi.

In una piccola percentuale di meningiomi di grado I si possono trovare reperti atipici, come cisti, emorragie e focolai di necrosi, sia in rapporto con peculiari varianti istologiche sia in seguito al verificarsi di fenomeni degenerativi intralesionali.

I meningiomi aggressivi, grado II o III, rappresentano meno dell'8% e possono essere sospettati grazie alle seguenti caratteristiche: presenza di margini policiclici, quando manca un piano di separazione rispetto alla corteccia, quando si osserva franca osteolisi, quando si trova edema sproporzionato e anche sulla base del riscontro di cellularità molto elevata.

2.7.1.1 Angio-RM

Tuttavia per definire correttamente il rapporto con vasi e nervi, lo studio RM dovrà includere immagini con soppressione del grasso, sequenze angio-RM e studi 3D cisternografici. In particolare l'angio-RM dovrà definire l'eventuale invasione e pervietà dei seni venosi durali e in taluni casi anche i rapporti con le arterie della base del cranio. Per i seni venosi durali, dovendo comunque usare il mdc per lo studio morfologico, si preferiranno le sequenze ottenute mediante utilizzo di mdc, perché forniscono un'immagine più convincente della pervietà residua di un seno infiltrato.

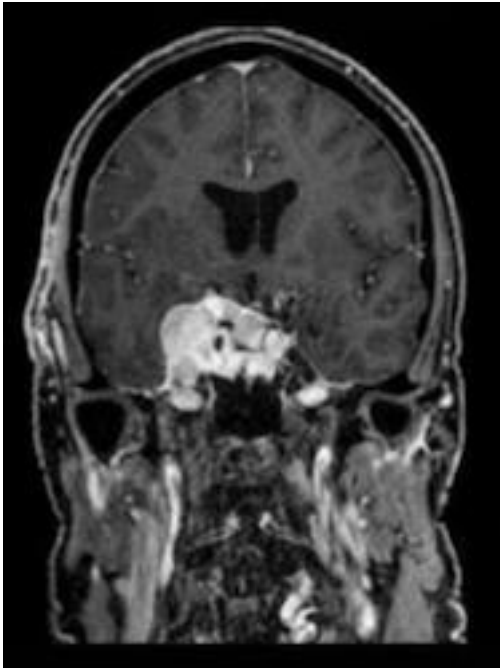


Figura 6: MRI in T1 piano coronale

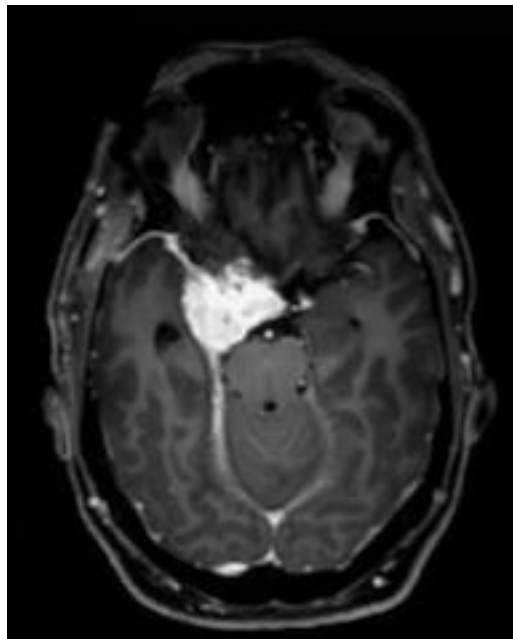


Figura 7: MRI in T1 piano assiale

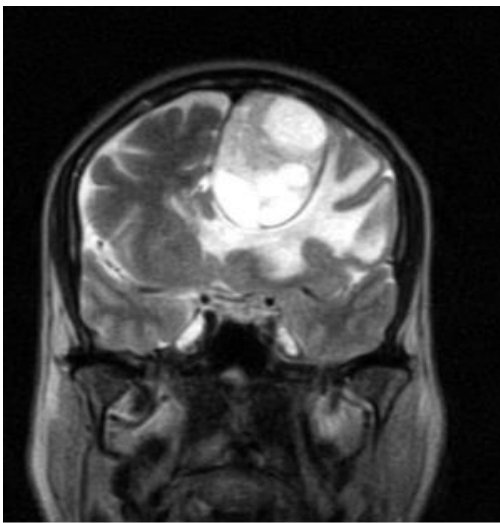


Figura 8: MRI in T2 piano coronale

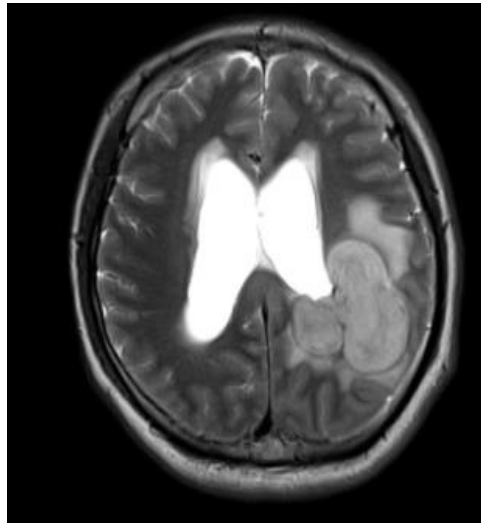


Figura 9: MRI in T2 piano assiale

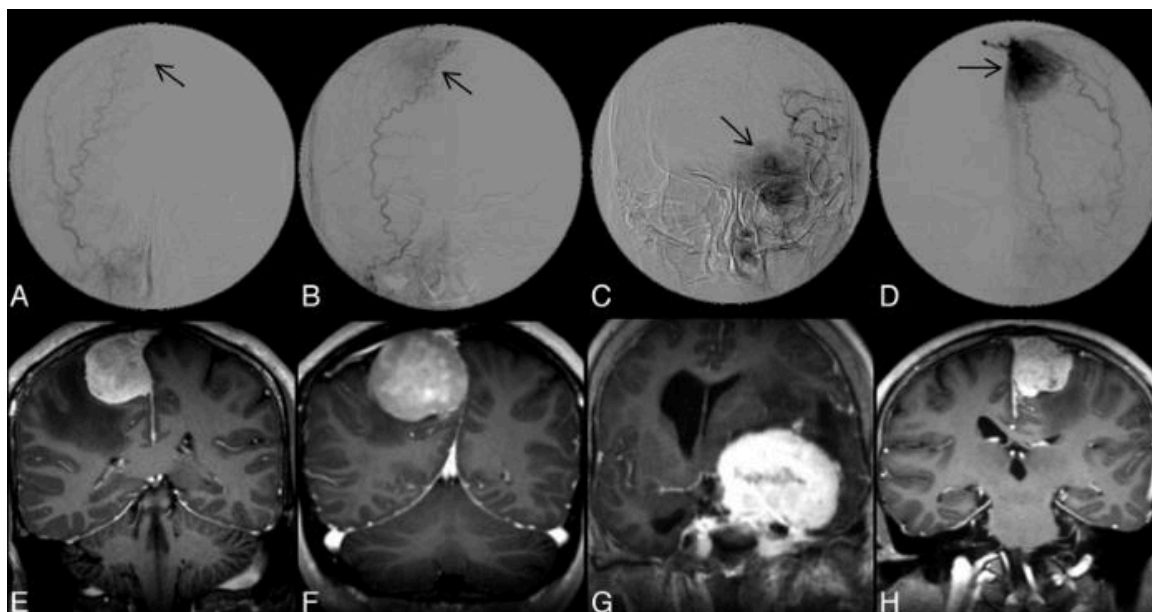


Figura 10: Il pannello superiore illustra immagini di 4 diversi meningiomi, che mostrano rispettivamente vascolarizzazione angiografica di grado 0 (A), 1 (B), 2 (C) e 3 (D). Nel pannello inferiore si osservano le corrispondenti immagini post-contrasto nella vista coronale

2.7.2 Tomografia Computerizzata (TC)

La TC è spesso la prima modalità impiegata per indagare segni o sintomi neurologici e spesso è la metodica con la quale si diagnostica una lesione incidentale.

Nel caso del meningioma esso, nelle indagini effettuate senza contrasto, appare leggermente iperdenso rispetto al parenchima cerebrale normale.

Nel 25-30% dei casi è possibile osservare la presenza di calcificazioni associate alla lesione; esse risultano di immediata evidenza in TC (a differenza di quanto detto per la MRI).

Molto evidenti sono anche le regioni di iperostosi, soprattutto sulla base di impianto del tumore.

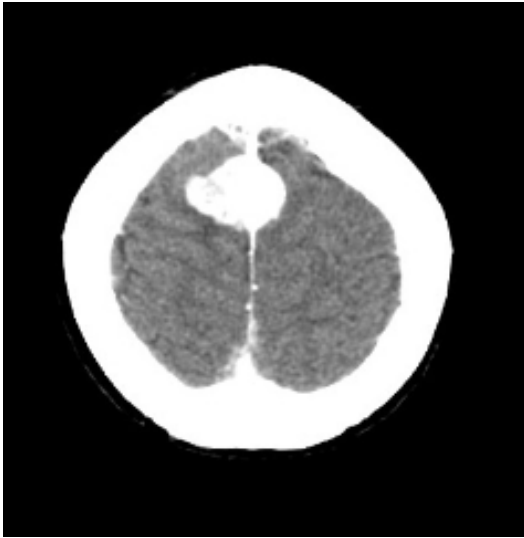


Figura 11: TC con contrasto piano assiale

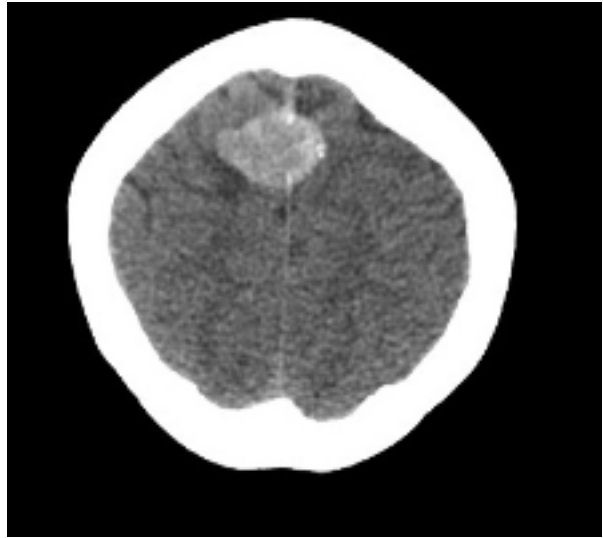


Figura 12: TC senza contrasto piano assiale

2.7.3 Tomografia a Emissione di Positroni (PET)

La PET è una metodica diagnostica di Medicina Nucleare che trova largo impiego in Oncologia, sfruttando l'iniezione in endovena di uno specifico radiofarmaco.

In particolare in neuro-oncologia la PET viene utilizzata per lo studio dei gliomi cerebrali e dei meningiomi mediante l'utilizzo di diversi traccianti, inclusi ligandi specifici del recettore della somatostatina (SSTR).

2.7.3.1 PET glucosio

F-FDG (fluorodesossiglucosio) rappresenta il tracciante maggiormente utilizzato nell'imaging PET oncologico. A causa di un aumento della glicolisi del tessuto neoplastico, l'assorbimento di F-FDG è generalmente più elevato rispetto al tessuto non neoplastico.

Tuttavia nel meningioma si hanno alcune limitazioni legate alla lenta crescita del tumore e alla elevata captazione fisiologica del glucosio da parte della corteccia cerebrale. [22]

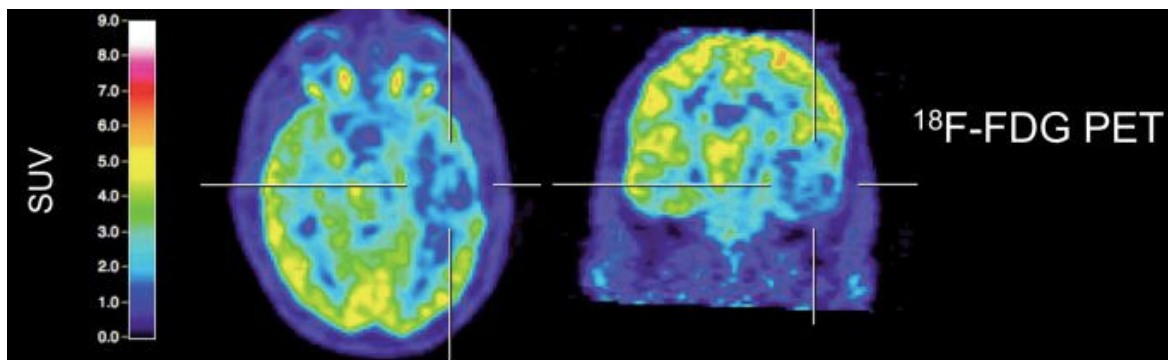


Figura 13: Meningioma studiato mediante PET con F-FDG

2.7.3.2 Ligandi PET per i recettori della somatostatina

Questa tipologia di ligandi può essere ampiamente utilizzata per la visualizzazione del tessuto del meningioma, in quanto il suddetto tumore risulta essere ricco di questi recettori.

I ligandi SSTR più comunemente applicati per l'imaging PET sono ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE e ^{68}Ga -DOTANOC; essi forniscono un'elevata sensibilità con un eccellente contrasto tra bersaglio e sfondo.

Nonostante le applicazioni di questa metodica, ancora ad oggi manca uno studio comparativo con i prima citati ligandi nei pazienti con meningioma. [22]

2.7.3.3 Altri traccianti PET

Un piccolo studio ha confrontato risultati ottenuti con la C-colina rispetto a quelli ottenuti con F-FDG indicando un contrasto target-background maggiore nel primo caso rispetto al secondo. [22]

Come per la colina anche l'esperienza che si ha con il C-acetato è limitata per quanto riguarda i meningiomi, suggerendo però una maggior possibilità di rivelazione e di delineazione dell'estensione tumorale. [22]

Il 18F-Fluoruro potrebbe facilitare il rilevamento dell'invasione ossea da parte dei meningiomi. Ci sono infatti 2 studi che riportano un rilevamento superiore del coinvolgimento osseo con 18F -fluoruro rispetto a TC e RM, che potrebbe aiutare nella pianificazione dell'intervento chirurgico.[22]

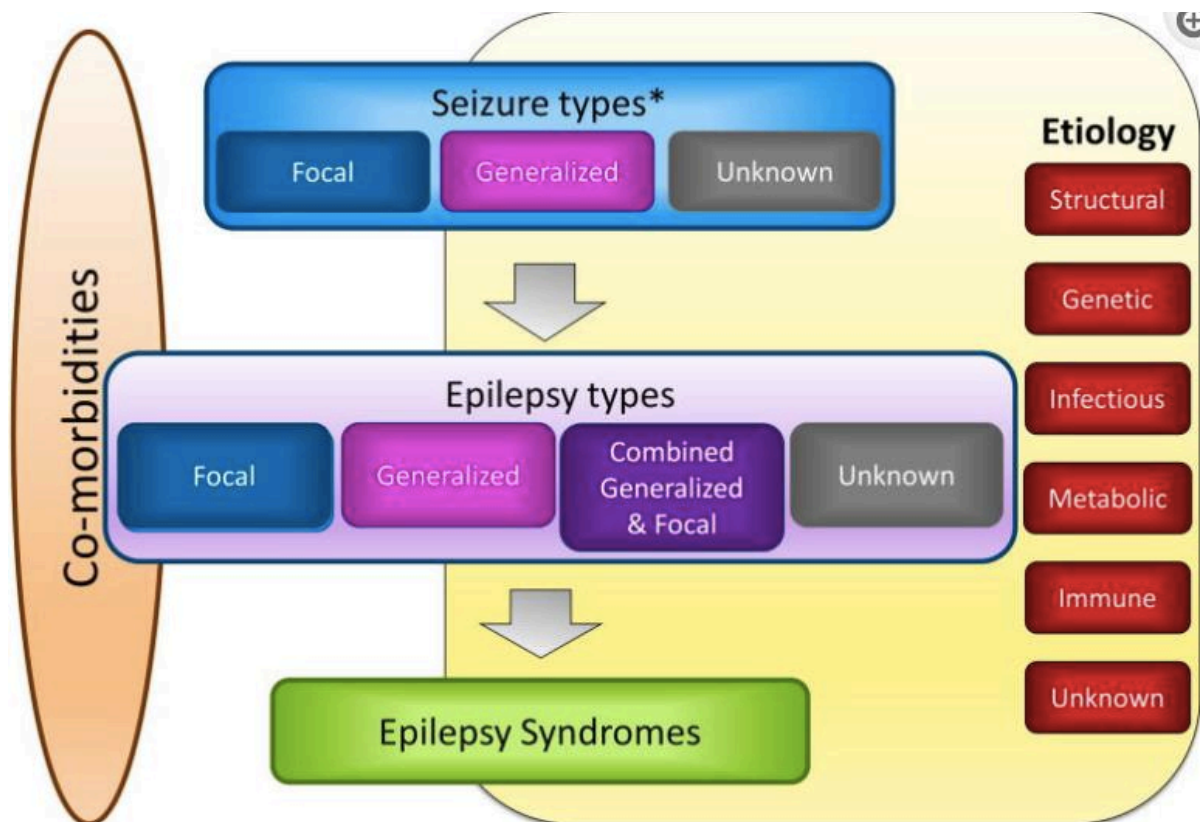
3. Epilessia

La definizione di epilessia è indicata dalla International League Against Epilepsy (ILAE) come:

1. Almeno due crisi non provocate presentatisi a più di 24 ore di distanza;
2. Una crisi non provocata e una aumentata probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva dopo due crisi non provocate nei dieci anni successivi.

3.1 Classificazione

La nuova classificazione è strutturata su più livelli e progettata per provvedere e rispondere ai diversi ambiti clinici in cui viene a delinarsi. [23]



Il *punto di partenza* è rappresentato dal definire il tipo di crisi: esordio focale, esordio generalizzato ed esordio sconosciuto. In alcuni contesti questo tipo di approccio è il migliore possibile per la diagnosi in quanto potrebbe non esserci accesso a EEG, video e studi di imaging. In altri casi potrebbero esserci semplicemente poche informazioni disponibili per poter pervenire ad una diagnosi di livello superiore.

Riferendoci sempre alla tabella sovrastante, come *secondo punto* troviamo il tipo di Epilessia; ciò presuppone che il paziente abbia una diagnosi definita di tale disturbo. Le novità vedono introdurre una nuova categoria di “Epilessia generalizzata e focale combinata” e una categoria “sconosciuta” oltre alle già convalidate Epilessia generalizzata ed Epilessia focale. La diagnosi di epilessia generalizzata viene posta su base clinica, supportata dal riscontro di tipiche scariche EEG. I pazienti affetti da questa tipologia di epilessia possono avere una diversa gamma di crisi tra cui: crisi di assenza, miocloniche, atoniche, toniche e tonico-cloniche. È necessario prestare attenzione per un paziente con convulsioni tonico-cloniche generalizzate e un EEG normale. In questo caso, dovrebbero essere presenti prove a supporto per fare una diagnosi di epilessia generalizzata, come spasmi mioclonici o una storia familiare rilevante.[23] Le epilessie focali invece includono disordini unifocali e multifocali così come convulsioni che coinvolgono un emisfero. È possibile osservare: crisi focali consapevoli, crisi focali con ridotta consapevolezza, crisi motorie focali, crisi focali non motorie e crisi tonico-cloniche da focali a bilaterali. L'EEG intercritico mostra tipicamente scariche epilettiformi focali, ma la diagnosi viene fatta su basi cliniche, supportate dai reperti EEG. Il nuovo gruppo di epilessie combinate generalizzate e focali esiste in quanto vi sono pazienti che hanno sia crisi generalizzate che focali. La diagnosi viene fatta su base clinica,

supportata dai reperti EEG. Il termine "Unknown" viene utilizzato per indicare dove si comprende che il paziente ha l'epilessia ma il medico non è in grado di determinare se è di tipo focale o generalizzato perché non sono disponibili informazioni sufficienti.

Come *terzo* (ed ultimo) *livello* troviamo la Sindrome Epilettica; con tale termine ci si riferisce a un gruppo che include tipo di crisi, EEG e caratteristiche di imaging.

3.2 Eziologia

Negli ultimi anni c'è stata una significativa espansione nella comprensione delle eziologie alla base delle epilessie, sostenuta dai progressi nel moderno neuroimaging e nei test genetici. [24]Pertanto, terminologie come "idiopatico", "criptogenico" e "sintomatico" non vengono più utilizzate. Le epilessie sono ora descritte più precisamente dalle loro specifiche eziologie sottostanti:

- Genetica: risultato diretto di uno o più difetti genetici noti o presunti in cui le convulsioni sono il sintomo principale del disturbo
- Strutturale: aventi una distinta anomalia cerebrale strutturale (come può essere il meningioma) che è stata dimostrata essere associata a un rischio sostanzialmente aumentato di epilessia.
- Metabolica: aventi una distinta anomalia metabolica.
- Immunitaria: aventi una distinta eziologia immuno-mediata con evidenza di infiammazione del sistema nervoso centrale.

- Infettiva: causa più comune di epilessia.
- Sconosciuta: indica che la natura della causa alla base dell'epilessia è ancora sconosciuta.

3.3 Patogenesi dell'epilessia nel meningioma

La fisiopatologia dell'epilessia correlata al meningioma è multifattoriale e può essere suddivisa in cause morfologiche, biochimiche e metaboliche. [1]

I cambiamenti morfologici nella neocorteccia peritumorale includono la connessione dei neuroni e la connettività e localizzazione delle vescicole sinaptiche, causando una maggiore concentrazione del canale voltaggio-dipendente Na^+ , Ca^{++} e recettori del glutammato con perdita di sinapsi inibitorie e un aumento delle sinapsi eccitatorie.

Dal punto di vista biochimico, vi è un aumento di recettori glutammatergici e una riduzione dei neuroni immunoreattivi della somatostatina GABAergica.

Per quanto riguarda l'aspetto metabolico: a livello ionico vi è una bassa quantità di Mg^{2+} , un alto K^+ extracellulare, un alto Fe^{3+} e un bassa quantità di K^+/Cl^- cotrasportatore-2 (KCC2) specifico per i neuroni. Si ritiene inoltre che il pH peritumorale extracellulare sia leggermente alcalino.

Il meningioma origina dalle cellule del cappuccio aracnoideo e di solito è un tumore a crescita lenta [25] e ciò può spiegare in parte i cambiamenti, di cui prima accennavamo, che portano all'epilettogenicità [26], [27].

Infine la parziale differenziazione della superficie cerebrale corticale può produrre una zona epilettogena, causando così ipersensibilità alla denervazione [28].

3.4 Terapia

I pazienti vengono sottoposti a trattamento quando manifestano due o più crisi non provocate o una singola crisi con un'alta probabilità di recidiva, come ad esempio nei casi di epilessia generalizzata o pazienti con lesioni cerebrali strutturali rilevanti (es. Meningioma) o alterazioni epilettiformi all'EEG. [29]

L'obiettivo del trattamento è l'abolizione completa delle crisi senza incorrere in effetti collaterali per il paziente stesso. Ciò lo si ottiene nel 50% dei pazienti grazie all'attuale gamma di farmaci antiepilettici (DAE) disponibili nella pratica medica.

La scelta del farmaco più adatto al paziente viene effettuata prendendo in considerazioni diverse variabili tra cui: caratteristiche dell'epilessia (focale o generalizzata) e caratteristiche del paziente (sesso, potenziale fertile, età di insorgenza, comorbidità e utilizzo di altri farmaci).

4.Management del meningioma

I meningiomi sono tumori cerebrali il cui management dipende strettamente dalle caratteristiche dello stesso (sintomatologia, sede, dimensioni, ecc..). Le attuali linee guida raccomandano regimi di trattamento gradualmente a seconda del grado del tumore e dell'estensione della resezione (Simpson grade).

I tumori di grado I che possono essere asportati totalmente poi devono essere seguiti da un follow-up preciso. Per questi quando la resezione non è possibile da perseguire allora come trattamento alternativo abbiamo la *radiochirurgia stereotassica* (livello di raccomandazione C).

Nei tumori di grado II la *radioterapia frazionata* è la terapia adiuvante di scelta.

I tumori di grado III richiedono *chirurgia radicale e radioterapia adiuvante* a causa del loro decorso clinico aggressivo. Quest'ultima è indicata indipendentemente dall'estensione chirurgica (≥ 54 Gy in frazioni da 1,8 a 2,0 Gy) (livello di raccomandazione B).

WHO grade	extent of resection	adjuvant treatment	follow-up
WHO grade I	Simpson grade I-III	Observation	3 months, annually for 5 yrs, then every 2 yrs
	Simpson grade IV-V	Radiosurgery	
WHO grade II	Simpson grade I-III	Observation or fractionated radiotherapy	3 months, biannually for 5 yrs then annually
	Simpson grade IV-V	Fractionated radiotherapy	
WHO grade III	all Simpson grades	Fractionated radiotherapy (plus experimental therapy)	every 3-6 months

Figura 14: opzioni terapeutiche per il meningioma [30]

4.1 Osservazione

Secondo le linee guida EANO [8] i tumori che non si manifestano con una sintomatologia particolarmente debilitante per il paziente o che vengono diagnosticati in maniera incidentale possono essere gestiti in maniera accurata tramite tecniche di imaging fino alla comparsa di sintomi o fino al raggiungimento di ingenti dimensioni.

Islim et al [31] hanno sviluppato un modello prognostico per personalizzare i regimi di monitoraggio per pazienti con meningiomi asintomatici. Combinando i dati sull'età del paziente, sul performance status, sulle comorbilità e sulle caratteristiche alla risonanza magnetica si può classificare la lesione in base al basso, medio o alto rischio di progressione.

Dal sito “www.impact-meningioma.com” è possibile anche personalizzare il monitoraggio della lesione grazie a questo calcolatore disponibile gratuitamente.

4.2 Chirurgia

Il trattamento primario per la maggior parte dei meningiomi sintomatici o in espansione è rappresentato dalla chirurgia. La prova di efficacia della chirurgia come monoterapia deriva da una serie di casi che hanno stabilito come l'estensione della resezione (EOR) sia un importante fattore prognostico.[8]

I principi fondamentali della chirurgia nel meningioma sono: la massima resezione con bassa morbilità e la conservazione della funzione neurologica. Sebbene l'obiettivo sia la resezione totale (con dura madre e osso coinvolti), l'EOR è influenzato dalla posizione, dalla consistenza, dalle dimensioni del tumore e dalla vicinanza o coinvolgimento di strutture neurovascolari critiche. Quando la resezione totale non è possibile da perseguire, deve essere intrapresa una resezione subtotale pianificata per preservare quanto possibile la funzione neurologica. E' fondamentale quindi un'attenta e accurata pianificazione pre-operatoria con particolare attenzione all'anatomia neurovascolare massimizzando il successo chirurgico e riducendo al minimo la morbilità.

La maggior parte dei meningiomi si localizzano in regione frontale e temporale; l'approccio chirurgico maggiormente utilizzato è pertanto rappresentato dalla craniotomia standard. Di seguito verrà riportato un esempio di craniotomia frontoparietale.



Figura 15: Posizionamento (paziente supino con testa dritta , elevata e flessa) [32]

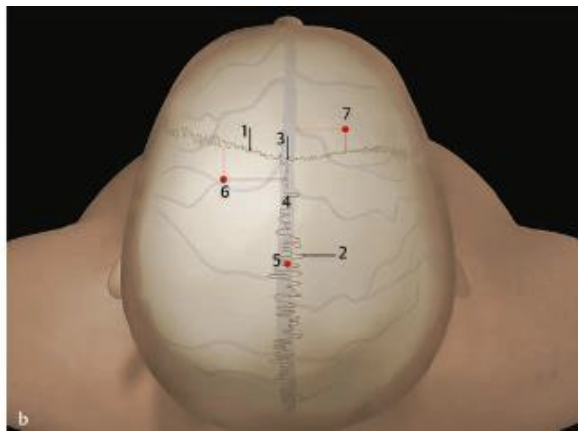


Figura 16: Anatomy overview [32]

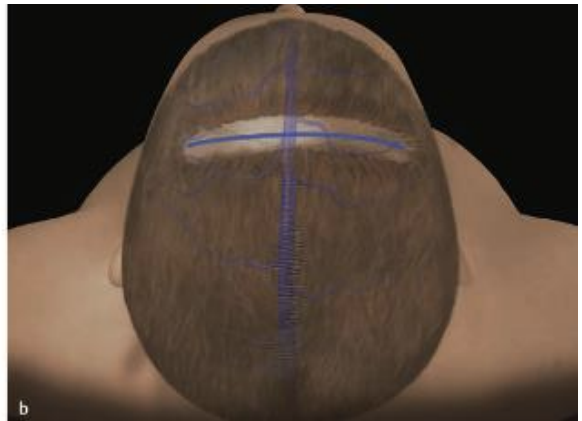


Figura 17: Posizionamento del telo sterile [32]

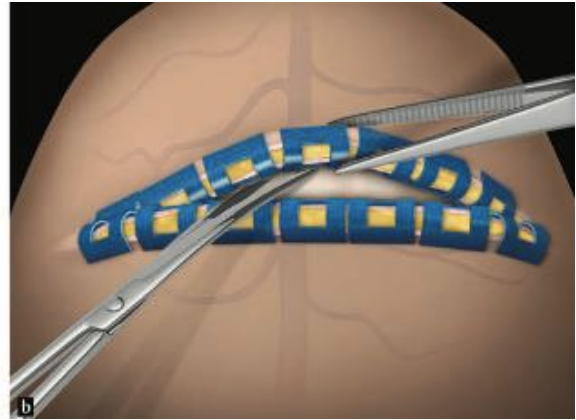


Figura 18: Incisione cutanea [32]

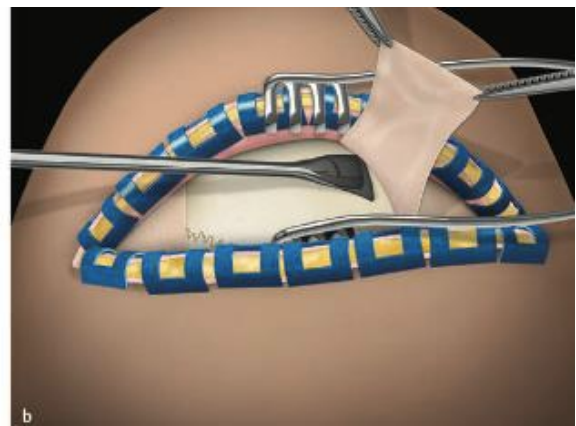


Figura 19: Scollamento dello strato di periostio [32]

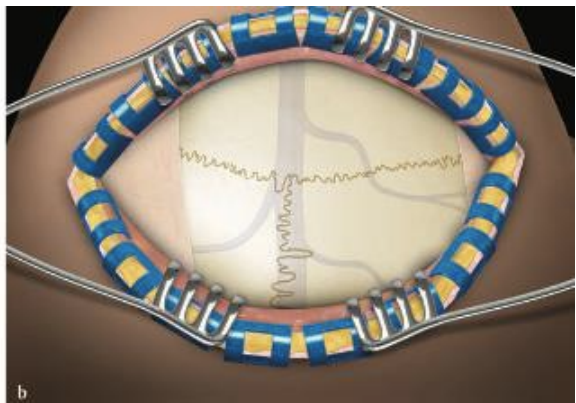
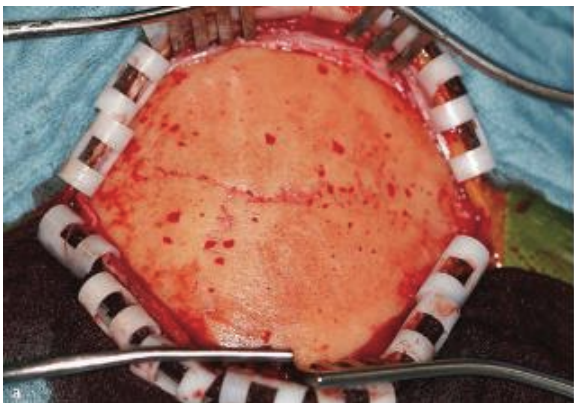


Figura 20: Preparazione della craniotomia [32]

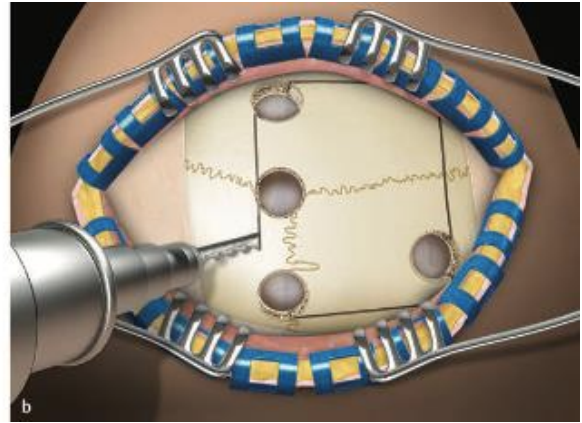


Figura 21: Completamento della craniotomia [32]

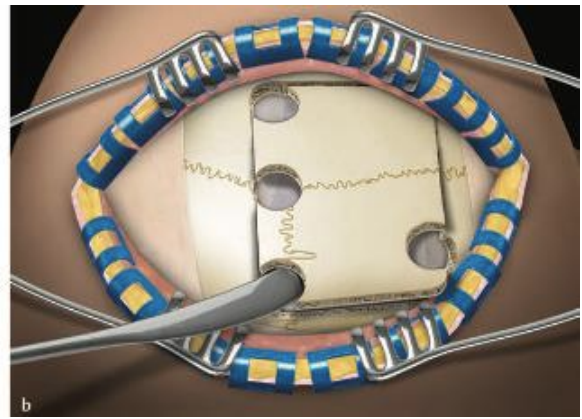
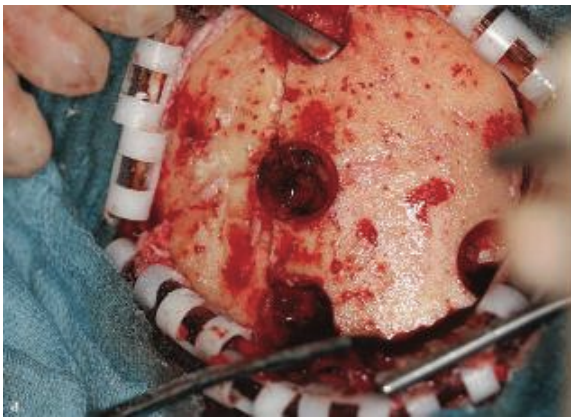


Figura 22: Sollevamento opercolo osseo [32]

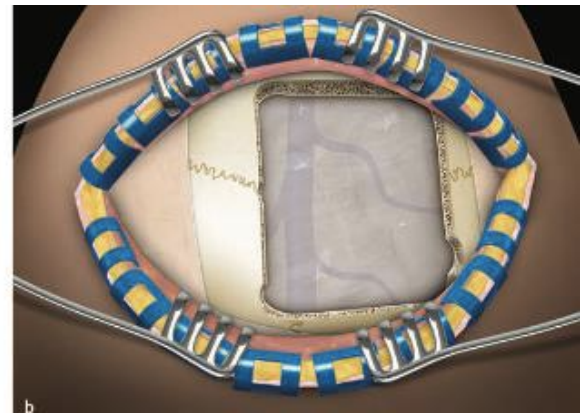
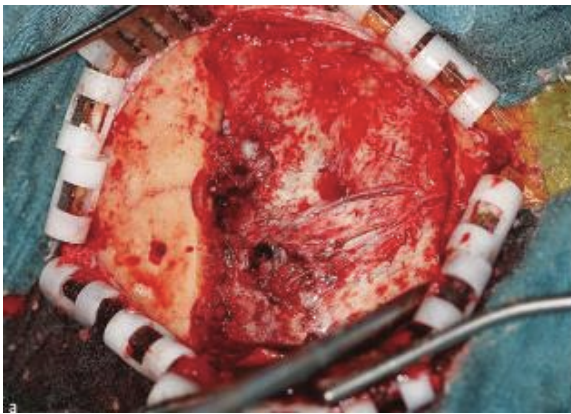


Figura 23: Esposizione della dura madre [32]

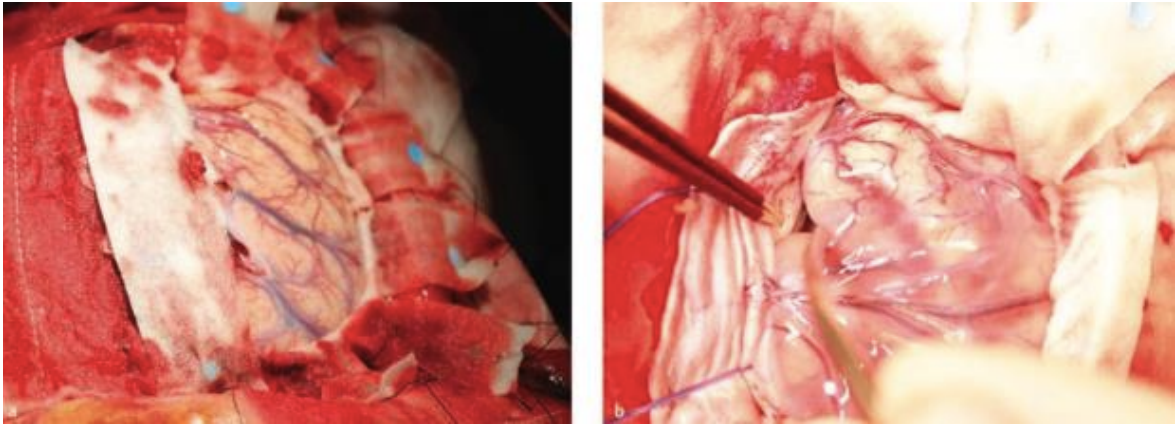


Figura 24: Scollamento della dura madre [32]

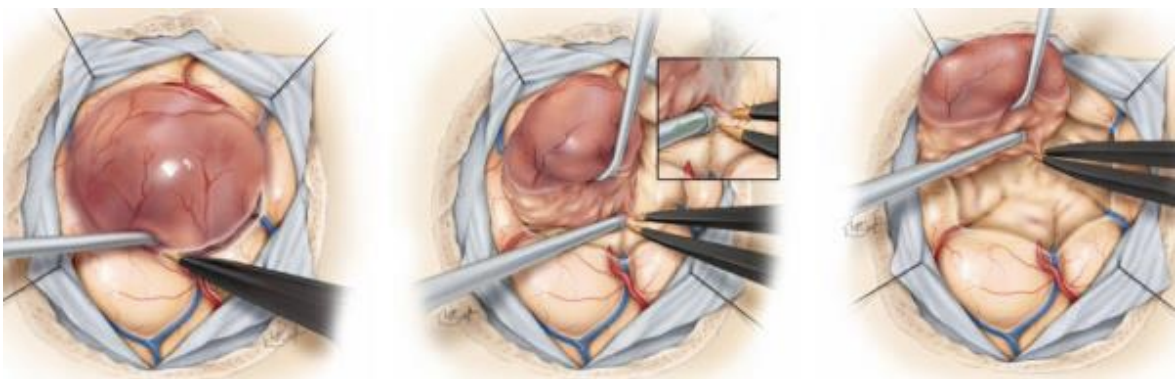


Figura 25: Rimozione del tumore [32]



Figura 26: Chiusura [32]

4.3 Radiochirurgia (radioterapia) stereotassica

La radiochirurgia stereotassica rappresenta una valida alternativa all'approccio tradizionale nei pazienti anziani o in condizioni critiche con tumori di piccole dimensioni; si utilizzano elevati dosi di radiazioni ionizzanti in esposizione unica per mezzo di sottili fasci X o gamma diretti sul volume-bersaglio con metodo stereotassico. Nonostante la RCH stereotassica sia differente dalla radioterapia convenzionale, essa rimane comunque un intervento radioterapico dal quale se ne discosta sul piano crono-radiobiologico e su quello spaziale. [33]



Figura 27: fissaggio del casco alla testa [34]



Figura 28: trattamento radiante [34]

4.4 Trattamento medico

La gestione medica del meningioma ha continuato ad evolversi negli ultimi due decenni, rispecchiando l'espansione delle strategie terapeutiche in oncologia. [35]

Nonostante ciò il ruolo della terapia farmacologica non appare ancora ben definito nell'ambito dei meningiomi, pertanto essa è spesso riservata a pazienti in cui sia la resezione chirurgica che la RT non manifestino i risultati attesi. [8]

4.4.1 Chemioterapia citotossica

La chemioterapia viene generalmente riservata ai meningiomi che recidivano sia dopo terapia chirurgica che radioterapica.

In particolare un regime di *ciclofosfamide*, *doxorubicina* e *vincristina* per il meningioma anaplastico ha mostrato modesti effetti (con effetti collaterali non trascurabili), mostrando un OS mediana di 5,3 anni. [35]

Alcuni studi retrospettivi e prospettici sull'utilizzo dell'*idrossiurea* hanno rivelato come i pazienti con meningioma recidivante mostrino più comunemente una risposta stabile con una Progression Free Survival (PFS) mediana che migliora da 2 a 77 mesi. [36]–[38]

4.4.2 Terapia ormonale

Caratteristiche come la preponderanza femminile tra i malati, la crescita del tumore durante la gravidanza e la riduzione del rischio osservato durante la menopausa [35]; suggeriscono un importante contributo dell'asse ormonale per lo sviluppo del meningioma.

Se il *tamoxifene* (anti-estrogeno) non ha mostrato efficacia in studi di fase II nella maggior parte dei pazienti [39], [40] ; il *mifepristone* (anti-

progesterone) ha invece mostrato delle modeste risposte positive in una coorte molto ristretta di pazienti [41], [42].

Nei meningiomi si ha un'elevata attività dell'asse ormone della crescita (GH) / fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1); quest'ultimo è inibito dalla somatostatina. In questa tipologia di tumori viene espresso il recettore per la somatostatina di tipo 2 (SST2) che può a sua volta legare l'ormone *octreotide* (analogo della somatostatina) il quale determina una diminuzione della proliferazione cellulare [43]. Un'analisi retrospettiva [44] sull'efficacia del suddetto analogo come terapia effettuata su una ristretta coorte di pazienti con meningioma non resecabile ha suggerito un potenziale ruolo nel mantenimento della stabilità di malattia. Inoltre un ulteriore studio retrospettivo [45] in 8 meningiomi progressivi di grado I ha mostrato un PFS del 100% a 48 mesi. Tuttavia in altri studi di fase II in cui si sono reclutati una percentuale più elevate di pazienti con meningiomi di grado II-III la PFS mediana era compresa tra i 4 e 5 mesi [46], [47].

Uno studio di fase II del *pasireotide*, un'altra formulazione analoga alla somatostatina, ha mostrato possibili benefici terapeutici nel meningioma di alto grado [48]. In particolare, i pazienti con meningioma grado elevato, tutti sottoposti a precedente intervento chirurgico e radioterapia e la maggior parte dei quali trattati anche con chemioterapia, avevano una OS mediana di 2,0 anni.

4.4.3 Targeted Therapy

La Targeted Therapy è una tipologia di trattamento caposaldo della medicina (ed oncologia) di precisione. Il razionale è quello di agire su una serie di recettori cellulari, molecole di trasduzione del segnale, regolatori del ciclo cellulare e altre molecole vitali per la cellula.

Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) è un potente attivatore dell'angiogenesi con livelli di espressione correlati con il grado del meningioma [49]. In due serie di studi retrospettivi il *bevacizumab* (anticorpo monoclonale anti-VEGF) ha mostrato risultati confortanti nel mantenere stabile la malattia nei casi di meningioma refrattario a più modalità di trattamento [50], [51].

Oltre al VEGF alcuni modelli di studio sul meningioma sottolineano l'importante ruolo svolto dal PDGF nello sviluppo e nella trasformazione del tumore. A questo riguardo il *sunitinib* (inibitore multi-target del recettore tirosin-chinaso attivo sia contro PDGF che VEGF) riduce la sintesi, la vitalità e la migrazione del DNA delle cellule del meningioma in vitro [52]. Mentre uno studio di fase II [53] sul suddetto farmaco in meningiomi ad altro grado e refrattari alla chirurgia e alla radioterapia ha prodotto una PFS mediana di 5,2 mesi e una OS mediana di 25 mesi.

Anche il fattore di crescita epidermico (EGF) e il suo recettore (EGFR) rappresentano altri bersagli terapeutici. Uno studio di fase II [54] su *erlotinib* e *gefitinib* (inibitori di EGFR) utilizzati per meningiomi recidivanti ha dimostrato una PFS mediana di 10 settimane e una PFS6 del 28%.

4.4.4. Terapia a bersaglio molecolare

Come trattato nel capitolo 2, le moderne tecnologie di sequenziamento genomico hanno permesso di evidenziare nuovi potenziali driver oncogeni del meningioma e sviluppare nuovi possibili farmaci.

La via della fosfoinositolo-3 chinasi (PI3K) trasduce i segnali del fattore di crescita ed è sovraespressa in molti tumori. Le mutazioni *AKT1* e *PI3KCA* sono state identificate rispettivamente nel 9% e nel 7% dei meningiomi in gran parte di grado I. La scoperta di queste mutazioni ha

permesso quindi di varare l'ipotesi di utilizzo di alcuni inibitori; si porta quindi all'attenzione un caso di meningioma metastatico altamente refrattario che ha dimostrato sensibilità all'inibitore di *AKT1* con stabilità di malattia fino ad 1 anno dopo il suo utilizzo [55]. L'utilizzo di questo inibitore è ancora in fase di sperimentazione clinica.

E' in corso anche uno studio di fase II per esplorare l'efficacia dell'inibizione di SMO nel meningioma refrattario e progressivo.

La proteina BRCA1 associata alla BAP-1 è un soppressore tumorale che agisce tramite l'attività della deubiquitinasi sui nucleosomi e sono state identificate mutazioni inattivanti *BAP1* nei meningiomi con morfologia *rabdoide*. La mutazione a BAP-1 sembra anche collegarsi a tumori altamente aggressivi e maggiormente recidivanti rispetto a quelli che questa mutazione non la presentano. Il potenziatore degli inibitori dell'omologo zeste 2 (*EZH2*) e dei loro omologhi ha dimostrato l'inibizione in vitro dei mesoteliomi mutanti BAP1, che hanno livelli elevati di mRNA *EZH2*; sono quindi in fase di sperimentazione clinica. [56]

4.4.5 Immunoterapia

I primi studi effettuati sull'utilizzo dell'immunoterapia per il meningioma risalgono all'utilizzo dell'*Interferone (IFN)-α* dimostrando una riduzione della crescita del suddetto tumore del 70-100% in vitro [57]. Uno studio pilota di fase II ("*The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B*") che ha testato l'IFN su una coorte ristretta di pazienti ha mostrato una risposta positiva al trattamento. Un altro studio di fase II [58] effettuato su 35 meningiomi di grado I refrattari alla chirurgia, alla radioterapia e alla chemioterapia ha mostrato una PFS mediana di 7 mesi e una PFS6 del 54%.

Nonostante i primi risultati non particolarmente brillanti sull'utilizzo dell'immunoterapia nel trattamento dei meningiomi, alcune pubblicazioni ne supportano il ruolo efficace [59].

Le motivazioni di un potenziale beneficio sono varie :

- reclutamento di popolazioni immunitarie, monociti e cellule T citotossiche, con elevate concentrazioni di macrofagi nei tumori di grado elevato [60];
- la metà delle mutazioni riscontrate nel meningioma sono neo-antigeniche, soprattutto nei tumori ad elevato grado [61];
- i meningiomi possono svilupparsi al di fuori della barriera emato-encefalica e possono essere quindi modulati dalla risposta immunitaria sistemica;
- i tumori che esprimono in maniera elevata PD-1 e il suo ligando (PD-L1) sono associati ad una maggiore aggressività [62];

4.4.6 Prospettive future

Attualmente, sono attivi 8 studi clinici che valutano nuove strategie mediche per il meningioma, concentrandosi su chemioterapia citotossica, terapia mirata, terapia combinatoria e immunoterapia (questi includono studi di fase 0 di *AR-42* e l'inibitore mTOR *everolimus*).

Gli studi di fase II attualmente in fase di arruolamento includono l'inibitore della ciclina/CDK *ribociclib* , l'inibitore *vismodegib* e l'inibitore della chinasi di adesione focale *GSK2256098*; l'inibitore MEK1 *selumetinib* ; gli inibitori PD-1 *nivolumab* e *pembrolizumab* ; e un regime combinatorio costituito da *everolimus* e *octreotide*.

L'espansione della conoscenza della biologia del meningioma sta alimentando lo sviluppo di nuove terapie per sfidare questa malattia. In particolare riconoscere l'eterogeneità cellulare del meningioma conferita dalle cellule staminali del cancro fornisce una strada parallela per scoperte terapeutiche nel meningioma multiresistente [35].

5.Obiettivo dello studio

Il presente studio si propone di investigare in modo approfondito la relazione tra il meningioma e le crisi epilettiche, focalizzandosi sui fattori di rischio e sugli esiti clinici dei pazienti sottoposti a chirurgia di resezione per questo tumore.

L'obiettivo finale consiste nell'identificare i fattori di rischio significativamente associati all'insorgenza di crisi epilettiche sia nel periodo pre-operatorio che post-operatorio, utilizzando un approccio statistico. Ciò permetterà di valutare in modo più preciso i pazienti che necessitano di terapia antiepilettica prima e/o dopo l'intervento chirurgico, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita e ridurre l'insorgenza di crisi epilettiche nei pazienti affetti da meningioma.

6.Materiali e metodi

6.1 Disegno dello studio

Questo studio osservazionale retrospettivo ha preso in considerazione 87 pazienti con diagnosi di meningioma, trattati con intervento neurochirurgico di asportazione della lesione presso la Clinica di Neurochirurgia dell’Azienda Ospedaliera Universitaria – Ospedali Riuniti di Ancona tra gennaio 2013 e dicembre 2022.

Sono stati valutati alcuni fattori prognostici del suddetto tumore, analizzati dalla recente letteratura scientifica, al fine di valutare la significatività degli stessi.

Per ogni paziente sono stati raccolti età al momento dell’intervento e genere.

Sulla base dell’imaging (RMN e TC) per ogni paziente sono stati valutati:

- Sede del tumore;
- Diametro massimo del meningioma in immagini assiali;
- Complicanze post-operatorie (emorragia, idrocefalo);
- Diametro massimo dell’edema perilesionale in immagini assiali;
- La presenza di eventuali recidive;

Si è provveduto allo studio della cartella clinica che ha reso possibile valutare:

- i sintomi d'esordio di malattia;
- la presenza o assenza di crisi epilettiche come sintomo d'esordio;
- la localizzazione del tumore;
- l'eventuale presenza di secondarismi extracranici;
- lo stadio funzionale pre-operatorio sulla base principalmente dell'Esame Obiettivo Neurologico (EON), in riferimento alla scala del Performance Status di Karnofsky (KPS);
- il tempo intercorso fra insorgenza dei sintomi e trattamento chirurgico;
- lo stadio funzionale post-operatorio sulla base principalmente dell'EON, in riferimento alla scala del KPS;
- l'eventuale insorgenza di complicanze post-operatorie;
- il trattamento post-operatorio (chemioterapia, radioterapia, etc.);
- il trattamento profilattico e post-operatorio delle crisi epilettiche;

Tramite il sistema Dedalus, in uso presso la nostra azienda, per ogni paziente è stata valutata la completezza della resezione.

Infine, i pazienti sono stati contattati telefonicamente per raccogliere dati sull'overall survival e sull'eventuale insorgenza di crisi nel post-operatorio.

6.1.1 Criteri di inclusione

Tutti i pazienti coinvolti hanno subito un intervento chirurgico di rimozione di meningioma intracranico.

Tutti i pazienti hanno eseguito almeno una Risonanza Magnetica prima dell'intervento chirurgico.

6.1.2 Criteri di esclusione

I pazienti di cui non si disponeva di una cartella clinica completa e di un follow-up completo sono stati esclusi da questo studio.

Anche la mancanza di immagini TC/RMN, o la presenza di artefatti di movimento nelle stesse e che non permettesse di calcolare con adeguatezza il diametro della lesione, è stato considerato come criterio di esclusione per alcuni pazienti.

6.2 Materiale clinico

6.2.1 Scala del performance status del Karnofsky

La scala del Performance Status di Karnofsky è uno strumento standardizzato per misurare l'abilità di pazienti con cancro di completare delle attività ordinarie. Il KPS ha un punteggio che va da 0 a 100: un punteggio più alto identifica uno stato funzionale migliore.

Il punteggio può essere utilizzato per determinare la prognosi di un paziente, per misurare cambiamenti nel suo funzionamento o per decidere la sua inclusione in un work up diagnostico-terapeutico.

Nel nostro studio si è suddiviso i pazienti in due gruppi in base ad un KPS superiore o inferiore al valore di 70.

Karnofsky Performance Scale		
General category	%	Specific criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Able to carry on normal activity • No special care needed 	100	Normal general status - No complaint - No evidence of disease
	90	Able to carry on normal activity - Minor sign of symptoms of disease.
	80	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease.
<ul style="list-style-type: none"> • Unable to work • Able to live at home and care for most personal needs • Various amount of assistance needed 	70	Able to care for self, unable to carry on normal activity or do work
	60	Requires occasional assistance from others, frequent medical care
	50	Requires considerable assistance from others; frequent medical care.
<ul style="list-style-type: none"> • Unable to care for self • Requires institutional or hospital care or equivalent • Disease may be rapidly progressing 	40	Disabled, requires special care and assistance
	30	Severely disabled, hospitalization indicated, death not imminent
	20	Very sick, hospitalization necessary, active supportive treatment necessary
<ul style="list-style-type: none"> • Terminal states 	10	Moribund
	0	Dead

Tabella 3: Karnofsky Performance Scale

6.2.2 Score STAMPE2 modificato

Lo STAMPE2 è uno score utilizzato per guidare la terapia anticonvulsione post-operatoria.[2] Esso prende in considerazione i seguenti parametri e agli stessi assegna un determinato punteggio:

- Deficit sensomotorio (1 punto);
- Progressione tumorale (1 punto);
- Età < 55 anni (1 punto);
- Complicanze chirurgiche maggiori (2 punti);
- Epilessia preoperatoria (2 punti);
- Potenziali epilettiformi all'EEG postoperatorio (2 punti);
- Edema (1 punto);

In accordo con uno studio di *Baumgarten et al.* [63] nella realizzazione di questo lavoro lo STAMPE2 è stato modificato non potendo sottoporre a tutti i pazienti un EEG postoperatorio. Quindi sono stati esclusi dal conteggio dello score la presenza di potenziali epilettiformi post-operatori.

6.3 Materiale Neuroradiologico

La misurazione del diametro massimo del meningioma è stata effettuata tramite sistema RADIANT in immagini assiali di Risonanza Magnetica in pesatura T1 previa somministrazione di acido gadopentetico (Gd-DTPA).

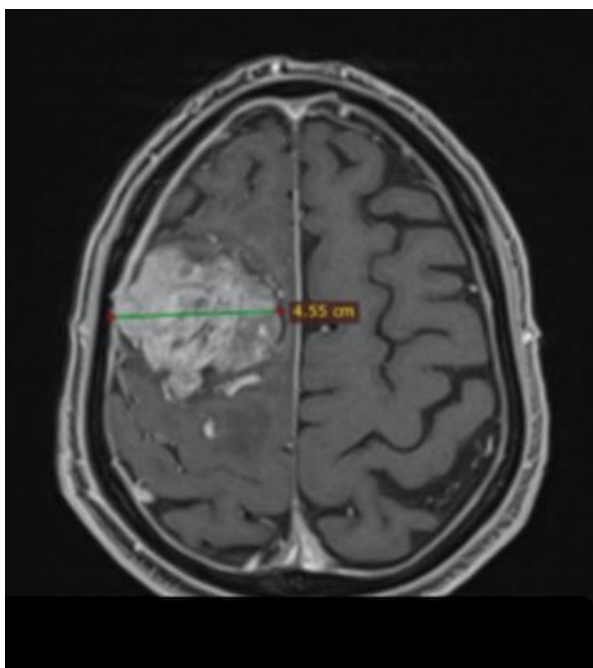


Figura 29: calcolo del diametro del tumore

Per l'edema si è provveduto in questo modo: prima abbiamo calcolato il diametro totale (meningioma + edema), a questo poi si ha sottratto la lunghezza del diametro del solo tumore prima ottenuto. Il tutto effettuato in immagini di Risonanza Magnetica nella pesatura FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery).

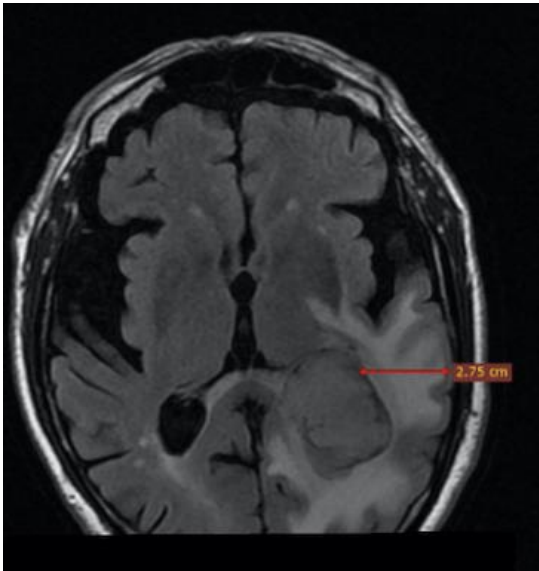


Figura 30: calcolo del diametro dell'edema

6.4 Analisi statistica

Il software utilizzato per l'analisi statistica è Statistical Package for Social Science (SPSS). Per il calcolo di variabili continue è stato utilizzato il test *T di Student* mentre per il confronto tra variabili nominali il Test del *chi quadrato* e le *Tavole di contingenza*. La *regressione multinomiale* è stata eseguita per il test multivariato dei fattori associati all'epilessia pre-operatoria. Inclusi in questo modello vi è la presenza o meno di deficit sensomotori, la sede e il genere. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

7. Risultati

Mediante l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione, è stato selezionato un campione finale di 87 pazienti, le cui caratteristiche di base sono riassunte nella Tabella.

VARIABILE	N° pazienti	Percentuale (%)
Età		
<= 55	20	23
> 55	67	77
KPS (pre-op)		
< 70	7	8
> 70	80	92
Crisi epilettiche (pre-op)		
assenti	63	72
presenti	34	28
Sede		
frontale	39	45
temporale	13	15
altre sedi	35	40
Grado di resezione		
Simpson <= 3	77	88
Simpson > 3	10	12
Complicanze post-op		
assenti	74	85
presenti	13	15
Recidiva		
assente	81	93
presente	6	7
Compressione parenchima		
assente	10	11
presente	77	89
KPS (post-op)		
< 70	5	6
> 70	82	94

crisi epilettiche (post-op)		
assenti	79	91
presenti	8	9

Tabella 4: caratteristiche base

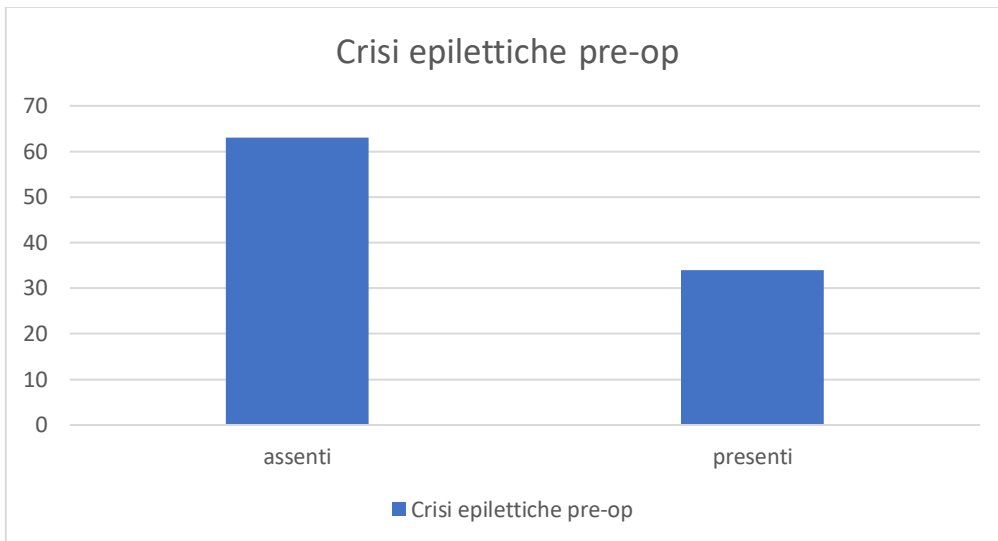


Tabella 5: crisi epilettiche nel periodo pre-operatorio

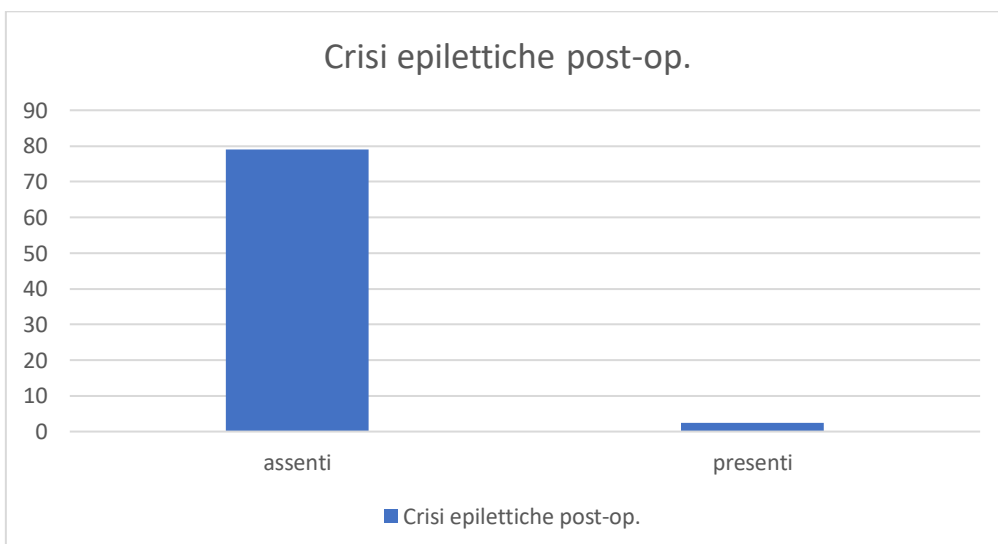


Tabella 6: crisi epilettiche nel periodo post-operatorio

7.1 Genere ed Età

Le proporzioni tra uomo e donna sono risultate così suddivise: 33,3% il sesso maschile e il 66,7% il sesso femminile.

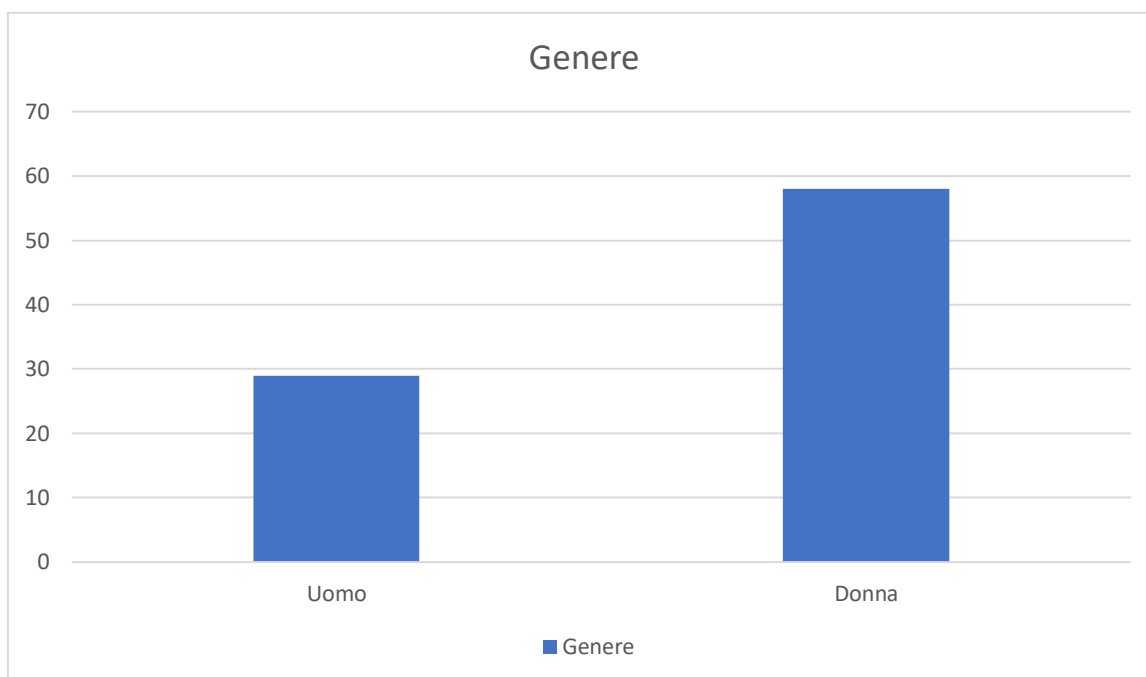


Tabella 7: genere

L'età media dei pazienti è stata di 66.67 anni, all'interno della quale è stata effettuata un'ulteriore categorizzazione: il 23% dei pazienti di età inferiore o uguale ai 55 anni e il 77% di età superiore ai 55 anni.

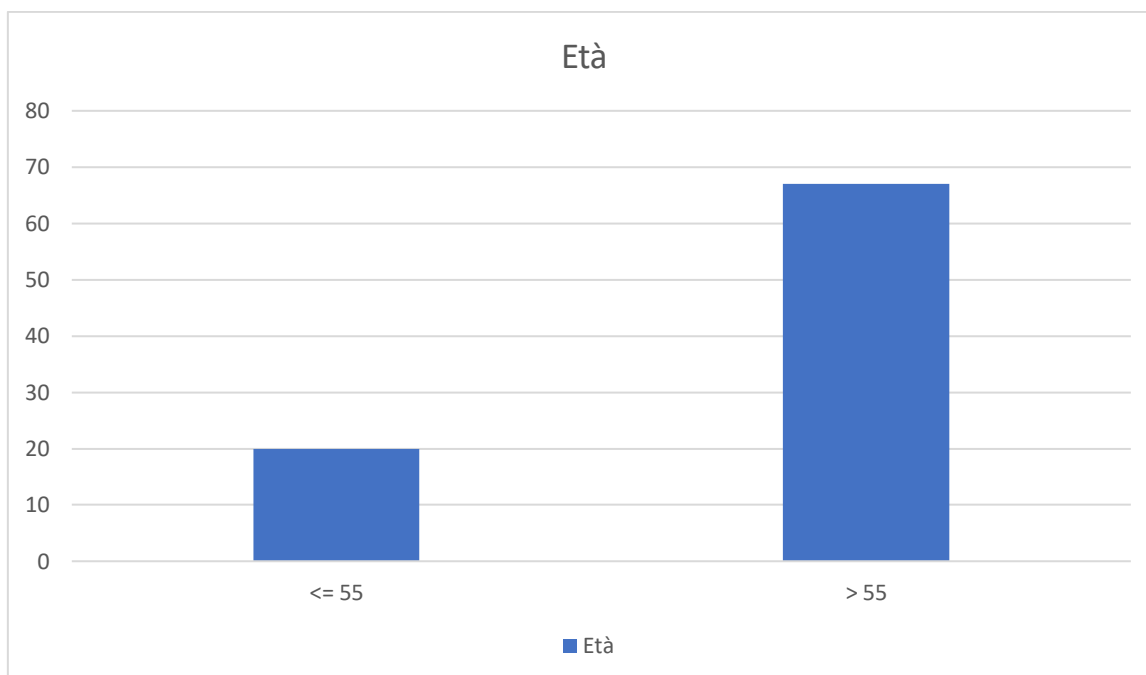


Tabella 8: Età

Dall'analisi univariata delle due variabili sopra elencate, genere ed età, **non** è risultata statisticamente significativa ($p \text{ value} > 0,05$) la correlazione con l'insorgenza di crisi epilettiche nel pre-operatorio.

Tavola di contingenza Crisi pre-op (si:0; no:1) * Genere

		Genere		Totale	
		F	M		
Crisi pre-op (si:0; no:1)	0	Conteggio	19	15	34
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	55,9%	44,1%	100,0%
	1	Conteggio	39	14	53
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	73,6%	26,4%	100,0%
Totale		Conteggio	58	29	87
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	66,7%	33,3%	100,0%

Tabella 9: correlazione tra genere e insorgenza di crisi nel pre-operatorio (Tavola di contingenza)

Test del chi-quadrato

	Valore	gl	Significatività asintotica (bilaterale)	Sign. esatta (bilaterale)	Sign. esatta (unilaterale)
Chi-quadrato di Pearson	2,921 ^a	1	,087		
Correzione di continuità ^b	2,179	1	,140		
Rapporto di verosimiglianza	2,892	1	,089		
Test esatto di Fisher				,106	,071
N di casi validi	87				

a. 0 celle (0,0%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 11,33.

b. Calcolato solo per una tabella 2x2

Tabella 10: statisticamente non significativo (test del chi-quadrato)

Tavola di contingenza Crisi pre-op (si:0; no:1) * ETA' DICOTOMICA

		ETA' DICOTOMICA		Totale	
		0	1		
Crisi pre-op (si:0; no:1)	0	Conteggio	5	29	34
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	14,7%	85,3%	100,0%
	1	Conteggio	11	42	53
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	20,8%	79,2%	100,0%
Totale		Conteggio	16	71	87
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	18,4%	81,6%	100,0%

Tabella 11: correlazione tra l'età e l'insorgenza di crisi nel pre-operatorio (tavola di contingenza)

Test del chi-quadrato

	Valore	gl	Significatività asintotica (bilaterale)	Sign. esatta (bilaterale)	Sign. esatta (unilaterale)
Chi-quadrato di Pearson	,505 ^a	1	.477		
Correzione di continuità ^b	,182	1	,669		
Rapporto di verosimiglianza	,517	1	,472		
Test esatto di Fisher				,577	,339
Associazione lineare per lineare	,499	1	,480		
N di casi validi	87				

a. 0 celle (0,0%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 6,25.

b. Calcolato solo per una tabella 2x2

Tabella 12: statisticamente non significativo (test del chi-quadrato)

7.2 Diametro del tumore e dell'edema

La media dei diametri massimi calcolati in immagini assiali risulta essere di 4,23 cm, in accordo con altri studi [64] , i pazienti sono stati suddivisi con questa modalità: diametro superiore a 4 cm e inferiore/uguale a 4 cm.

Nel primo gruppo sono rientrati 47 pazienti e nel secondo 40.

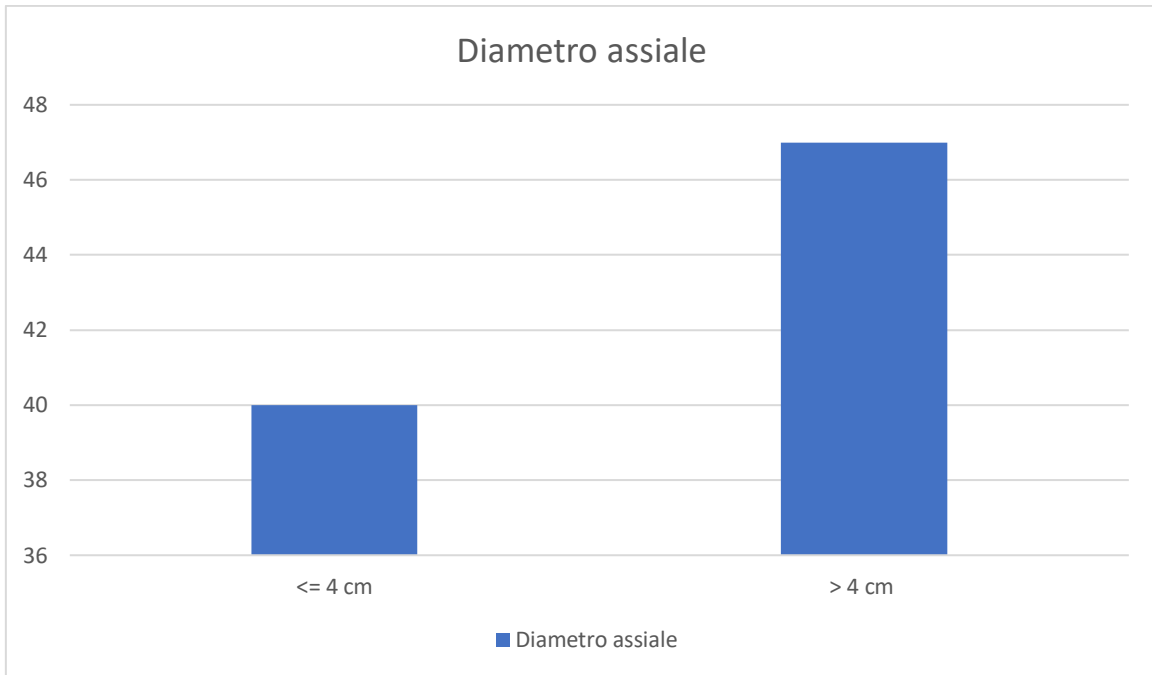


Tabella 13: Suddivisione dei pazienti in base al diametro del tumore

Utilizzando come test il *T di Student* si è indagata la potenziale correlazione tra diametro massimo del tumore (in immagini assiali) e l'incidenza di crisi epilettiche nel pre-operatorio; come si può osservare dalle due tabelle sottostanti il rapporto tra le due variabili **non** è statisticamente significativo nel nostro studio.

Statistiche gruppo					
	Crisi pre-op (si 0; no 1)	N	Media	Deviazione std.	Media errore standard
Dimensioni tumore in cm (dimensione max in assiale)	0	34	4,3918	1,59227	,27307
	1	53	4,1264	1,33697	,18365

Test campioni indipendenti										
Test di Levene per l'uguaglianza delle varianze					Test t per l'uguaglianza delle medie					
		F	Sign.	t	gl.	Sign. (a due code)	Differenza della media	Differenza errore standard	Intervallo di confidenza della differenza di 95%	
									Inferiore	Superiore
Dimensioni tumore in cm (dimensione max in assiale)	Varianze uguali presunte	,930	,338	,838	85	,405	,26535	,31673	-,36439	,89509
	Varianze uguali non presunte			,806	61,604	,423	,26535	,32908	-,39256	,92326

Tabella 14: correlazione tra diametro tumore e crisi pre-op, statisticamente non significativa

Molto interessante risulta invece essere la correlazione tra edema (diametro massimo in cm calcolato in immagini assiali) e l'insorgenza di crisi epilettiche prima dell'operazione chirurgica di rimozione del meningioma. Difatti dall'analisi multivariata risulta essere **statisticamente significativo** (p value < 0,05) il legame tra le due variabili.

Statistiche gruppo					
	Crisi pre-op (si 0; no 1)	N	Media	Deviazione std.	Media errore standard
in cm	0	34	2,3176	2,49124	,42724
	1	53	1,0966	1,74953	,24032

Test campioni indipendenti										
		Test di Levene per l'eguaglianza delle varianze				Test t per l'eguaglianza delle medie				
		F	Si	t	gl	Sign. (a due code)	Differenza della media	Differenza errore standard	Intervallo di confidenza della differenza di 95%	
									Inferiore	Superiore
in cm	Varianze uguali presunte	10,537	,002	2,685	85	,009	1,22104	,45468	,31702	2,12507
	Varianze uguali non presunte			2,491	53,769	,016	1,22104	,49019	,23817	2,20392

Tabella 15: correlazione tra edema e crisi pre-op, statisticamente significativa

7.3 Sede

Per quanto riguarda la localizzazione, nel nostro studio i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alla sede di insorgenza del tumore: frontale, temporale ed altre sedi.

Al primo gruppo appartengono 39 meningiomi ricoprendo il 45% del totale, al secondo 13 meningiomi (15%) e al terzo 35 meningiomi (40%).

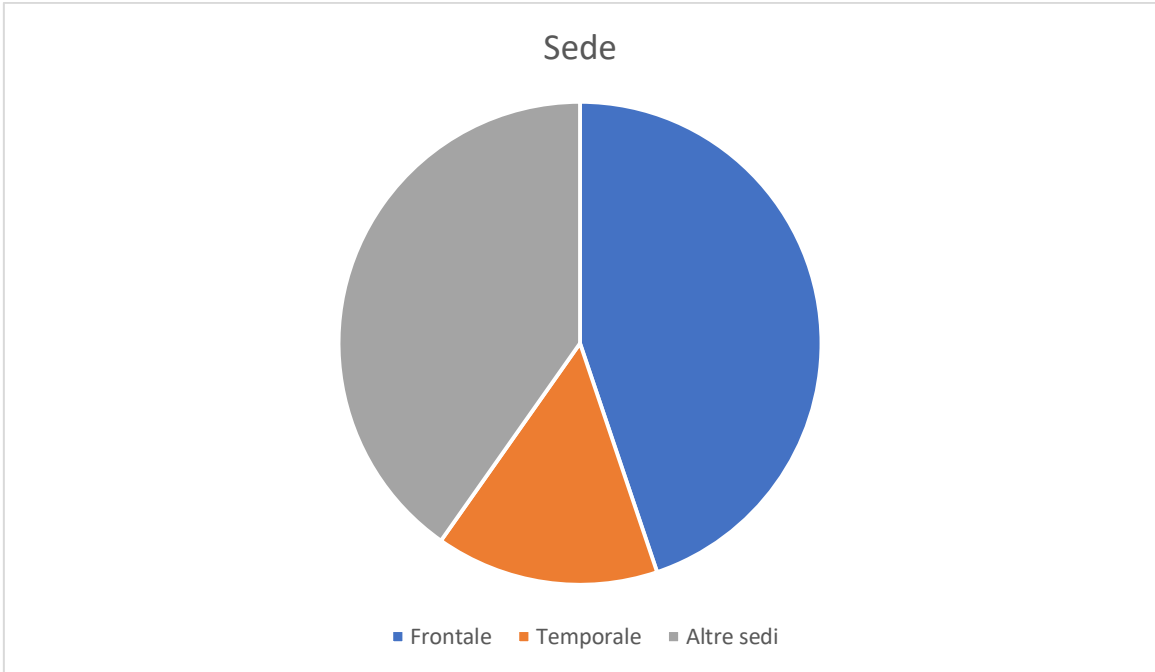


Tabella 16: localizzazione del tumore

Per la sede temporale e quella frontale è stata indagata una possibile correlazione con l'insorgenza di crisi epilettiche nel periodo pre-operatorio utilizzando il test del *chi-quadrato* e dalle tabelle sottostanti si possono osservare i risultati.

Tavola di contingenza Crisi pre-op (si:0; no:1) * FRONTALE (SI:0, NO:1)

		FRONTALE (SI:0, NO:1)		Totale	
		0	1		
Crisi pre-op (si:0; no:1)	0	Conteggio	20	14	34
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	58,8%	41,2%	100,0%
	1	Conteggio	19	34	53
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	35,8%	64,2%	100,0%
Totale		Conteggio	39	48	87
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	44,8%	55,2%	100,0%

Tabella 17: correlazione tra insorgenza di crisi pre-operatorie e sede frontale

Misure simmetriche

		Valore	Significatività approssimata
Nominale per nominale	Phi	,225	,036
	V di Cramer	,225	,036
N di casi validi		87	

Tabella 18: statisticamente significativo (sede frontale)

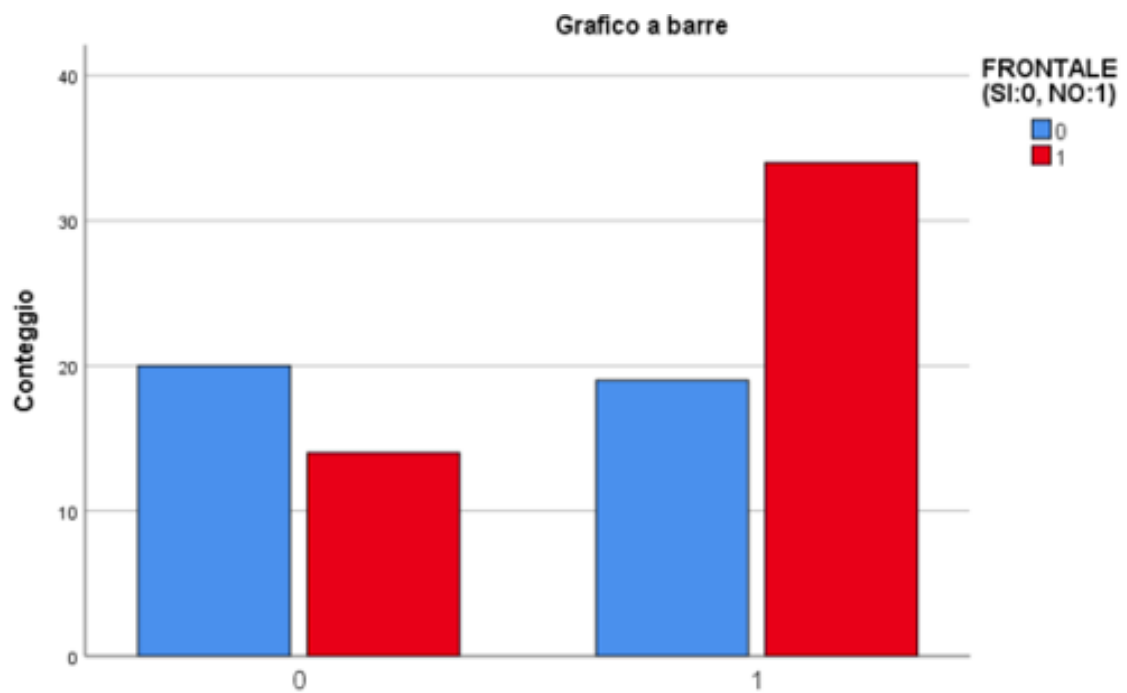


Tabella 19: grafico a barre (sede frontale)

			TEMPORALE (SI:0, NO:1)		Totale
			0	1	
Crisi pre-op (si:0; no:1)	0	Conteggio	6	28	34
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	17,6%	82,4%	100,0%
	1	Conteggio	7	46	53
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	13,2%	86,8%	100,0%
Totale		Conteggio	13	74	87
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	14,9%	85,1%	100,0%

Tabella 20: correlazione tra insorgenza di crisi pre-op e sede temporale

Misure simmetriche

		Valore	Significatività approssimata
Nominale per nominale	Phi	,061	,571
	V di Cramer	,061	,571
N di casi validi		87	

Tabella 21: statisticamente non significativo (sede temporale)

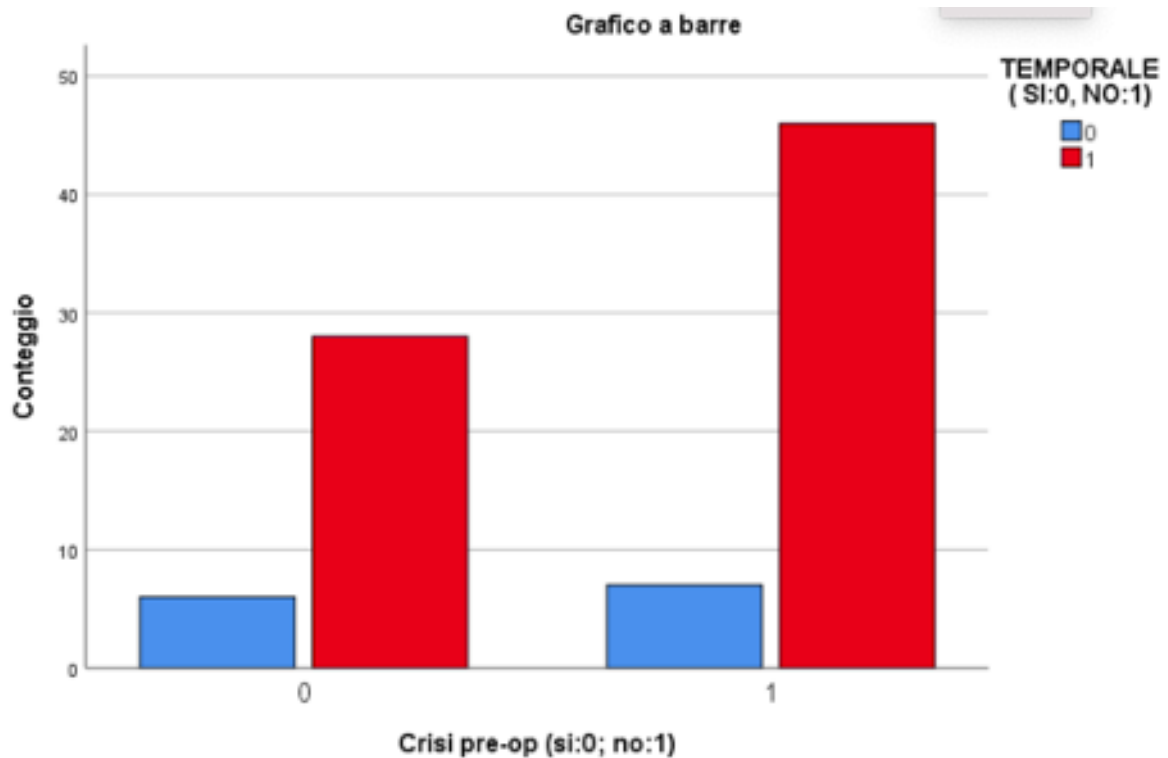


Tabella 22: grafico a barre (sede temporale)

Dai risultati si può concludere che nel nostro studio risulta essere **significativa** la correlazione tra la sede frontale del meningioma e l'insorgenza di crisi epilettiche nel pre-operatorio.

Analizzando i dati ottenuti per la regione temporale invece ci si accorge che tra le due variabili **non** vi è un rapporto statisticamente significativo; essendo in contrasto con quanto analizzato in letteratura si è cercato di indagare se la localizzazione temporale del meningioma influisse sull'insorgenza di crisi nel periodo post-operatorio e di seguito si trova il risultato ottenuto.

Tavola di contingenza Crisi post-op (si:0; no;1) * TEMPORALE (SI:0, NO:1)

			TEMPORALE (SI:0, NO:1)		Totale
			0	1	
Crisi post-op (si:0; no;1)	0	Conteggio	3	5	8
		% in Crisi post-op (si:0; no;1)	37,5%	62,5%	100,0%
	1	Conteggio	10	69	79
		% in Crisi post-op (si:0; no;1)	12,7%	87,3%	100,0%
Totale	Conteggio	13	74	87	
	% in Crisi post-op (si:0; no;1)	14,9%	85,1%	100,0%	

Tabella 23: correlazione tra sede temporale e crisi post-operatorie

Misure simmetriche

		Valore	Significatività approssimata
Nominale per nominale	Phi	,201	060
	V di Cramer	,201	,060
N di casi validi		87	

Tabella 24: statisticamente non significativa (sede temporale)

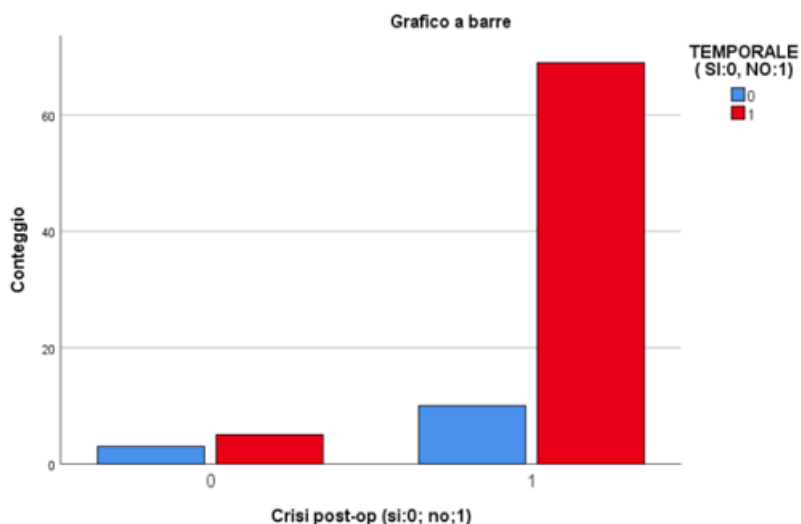


Tabella 25: grafico a barre

Nonostante anche in questo caso non si colga una relazione statisticamente significativa, comunque il risultato ottenuto è molto vicino allo 0,05; questo può far comprendere come il tutto sia molto influenzato dal ristretto campione (13 sedi temporali) di pazienti con il quale ci si è confrontati durante lo studio.

7.4 Deficit sensomotori

Risultato ottimo ottenuto durante la stesura del lavoro è quello che si rifà alla correlazione tra insorgenza di deficit sensomotori e di crisi epilettiche nel pre-operatorio, suggerendo quindi un possibile ruolo influente offerto dalla prima variabile.

Dai risultati di seguito riportati (ottenuti sempre con il test del *chi quadrato*) ci accorgiamo come tra le due variabili la correlazione sia effettivamente **statisticamente** significativa.

		deficit sensomotori (si:0, no:1)		Totale	
		0	1		
Crisi pre-op (si:0; no:1)	0	Conteggio	11	23	34
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	32,4%	67,6%	100,0%
	1	Conteggio	30	23	53
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	56,6%	43,4%	100,0%
Totale		Conteggio	41	46	87
		% in Crisi pre-op (si:0; no:1)	47,1%	52,9%	100,0%

Tabella 26: correlazione tra deficit sensomotori e insorgenza di crisi pre-operatorie

Test del chi-quadrato

	Valore	gl	Significatività asintotica (bilaterale)	Sign. esatta (bilaterale)	Sign. esatta (unilaterale)
Chi-quadrato di Pearson	4,889 ^a	1	,027		
Correzione di continuità ^b	3,964	1	,046		
Rapporto di verosimiglianza	4,968	1	,026		
Test esatto di Fisher				,030	,023
Associazione lineare per lineare	4,832	1	,028		
N di casi validi	87				

a. 0 celle (0,0%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 16,02.

b. Calcolato solo per una tabella 2x2

Misure simmetriche

		Valore	Significatività approssimata
Nominale per nominale	Phi	-,237	,027
	V di Cramer	,237	,027
N di casi validi		87	

Tabella 27-28: statisticamente significativo (test chi-quadrato)

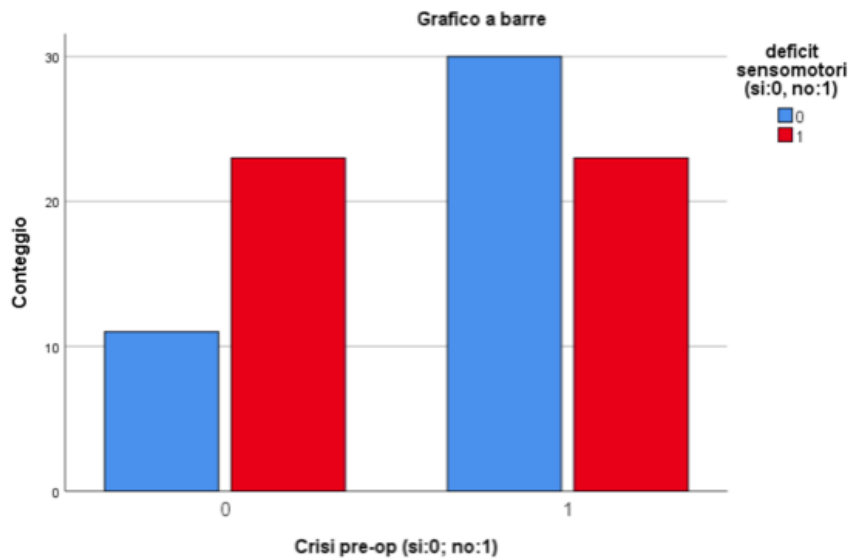


Tabella 29: grafico a barre

7.5 STAMPE2

Per ognuno dei 87 pazienti, si è calcolato lo score STAMPE2 (modificato) ottenendo i seguenti risultati:

- Score massimo ottenuto: 6 (2 pazienti);
- Score minimo ottenuto: 1 (16 pazienti);
- Score medio: 2,74;

Si è tentato di indagare una possibile (innovativa) correlazione tra lo score STAMPE2 (modificato) e l'insorgenza di crisi nel post-operatorio; la correlazione risulta però **non** statisticamente significativa.

Statistiche gruppo					
	Crisi post-op (si 0; no 1)	N	Media	Deviazione std.	Media errore standard
STAMPE2	0	8	3,50	1,414	,500
	1	79	2,66	1,310	,147

Test campioni indipendenti										
		Test di Levene per l'eguaglianza delle varianze			Test t per l'eguaglianza delle medie				Intervallo di confidenza della differenza di 95%	
		F	Sign.	t	gl	Sign. (a due code)	Differenza della media	Differenza errore standard	Inferiore	Superiore
STAMPE2	Varianze uguali presunte	,006	,938	1,721	85	,089	,842	,489	-,131	1,814
	Varianze uguali non presunte			1,615	8,263	,144	,842	,521	-,354	2,037

Tabella 30-31: correlazione tra STAMPE2 e crisi post-operatorie

7.6 Analisi multivariata

A completamento si è effettuata l'analisi di più variabili utilizzando come metodologia quella della *regressione multinomiale*.

Effetto	Criteri di adattamento modello			Test del rapporto di verosimiglianza		
	AIC di modello ridotto	BIC di modello ridotto	Logaritmo della verosimiglianza -2 di modello ridotto	Chi-quadrato	gl	Sign.
Intercetta	38,600	50,930	28,600 ^a	,000	0	
deficit sensomotori (si:0, no:1)	43,251	53,114	35,251	6,650	1	.010
Sede	41,628	49,026	35,628	7,028	2	.030
Genere	41,523	51,386	33,523	4,922	1	.027

Tabella 32: correlazione tra crisi post-op e sede, deficit sensomotori, genere (analisi multivariata)

Dalla valutazione dei risultati ottenuti si osserva un rapporto significativo tra le suddette variabili (genere, sede, deficit sensomotori) e l'insorgenza di crisi epilettiche nel pre-operatorio.

8. Discussione

Questo studio nasce con l'intento di indagare l'insorgenza di una crisi epilettica nel paziente malato di meningioma. Risulta difatti fondamentale avere a mente quali sono i più importanti e impattanti fattori di rischio per guidare il controllo delle crisi e consentire una migliore stratificazione dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico di resezione del tumore.

Inoltre sono stati presi in considerazione tutti i fattori legati al paziente che possano influenzare l'outcome clinico dello stesso.

I pazienti sono stati stratificati in due gruppi: quelli con crisi nel periodo pre-operatorio e quelli con crisi nel periodo post-operatorio.

Per il primo gruppo si sono considerate le seguenti variabili: genere ($p=0,087$), età ($p=0,477$), diametro del tumore ($p=0,338$), edema ($p=0,002$), sede frontale ($p=0,036$), sede temporale ($p=0,571$), deficit sensomotori ($p=0,027$).

Per il secondo gruppo si sono considerate: la sede temporale ($p=0,060$) e lo score STAMPE2 modificato ($p=0,938$).

Nonostante alcune variabili (età, genere, diametro del tumore e sede temporale) non siano risultate statisticamente significative per l'insorgenza di crisi epilettiche nel periodo antecedente all'operazione chirurgica di rimozione del meningioma, altre variabili invece (edema $p=0,002$, sede frontale $p=0,036$ e deficit sensomotori $p=0,027$) hanno mostrato una forte correlazione.

L'edema è un fattore che impatta molto sul rischio di epilessia nel pre-operatorio, questo è concorde con quanto riportato da numerosi studi [1], [26], [65]–[71]. Un'ulteriore studio prospettico [72] mostra anche come sia più difficile raggiungere una completa libertà da crisi epilettiche nel post-operatorio nel caso in cui il paziente presenti un significativo edema.

Analogamente anche la localizzazione del tumore incide fortemente sul rischio di insorgenza di crisi epilettiche; in particolare in letteratura si focalizza l'attenzione sui lobi frontali e temporali [65], [67], [69], [73]. Per quanto riguarda la prima sede (frontale) anche nel nostro studio si ottiene una relazione statisticamente significativa. Per quanto concerne invece i risultati ottenuti con la sede temporale, manca una significativa associazione sia nel periodo pre- che nel periodo post-operatorio; ciò sembra essere dovuto al ristretto numero di pazienti con meningiomi insorti nella sede temporale (13) con i quali il nostro studio è stato costruito. Ad avvalorare la nostra ipotesi è il fatto che il p value ottenuto confrontando la sede temporale con l'epilessia post-operatoria si avvicini molto alla significatività (0,060).

Sempre tenendo in considerazione l'insorgenza di crisi epilettiche nel pre-operatorio, le dimensioni del tumore non sono risultate statisticamente significative; questo risulta essere in accordo con uno studio di *Hamasaki T. et al.* [74] e in disaccordo con altri [65] [75], [76].

Molto interessante è la relazione statisticamente significativa riscontrata tra i deficit sensomotori come sintomatologia d'esordio e l'insorgenza di crisi epilettiche pre-operatorie; ciò è concorde con quanto affermato nello studio di *Li X. Et al.* [77] in cui si pone l'accento sul coinvolgimento della corteccia motoria come fattore di rischio epilettogeno.

Per quanto riguarda il genere, nonostante non vi sia osservata alcuna significatività con l'insorgenza di crisi nel pre-op, nell'analisi multivariata (insieme a sede **p=0,030** e deficit sensomotori **p=0,010**) è risultato statisticamente significativo (**p=0,027**) il rapporto con l'epilessia nel periodo antecedente l'intervento di resezione.

9. Conclusioni

Il meningioma è il tumore cerebrale primitivo più comune, le convulsioni rappresentano il sintomo iniziale in circa il 30 % dei casi, influenzando negativamente la qualità della vita dei pazienti. Comprendere i potenziali fattori di rischio per lo sviluppo delle crisi epilettiche è quindi fondamentale per una gestione ottimale di questa condizione.

In questo studio l'edema, la sede del tumore e la presenza di deficit sensomotori sono stati identificati come fattori che influenzano in maniera statisticamente significativa l'insorgenza di crisi epilettiche nel periodo pre-operatorio. Questi risultati forniscono un'indicazione chiara sui fattori di rischio che dovrebbero essere maggiormente indagati nei pazienti affetti da meningioma. L'identificazione accurata di tali fattori può guidare le decisioni terapeutiche e contribuire a migliorare la gestione complessiva delle crisi epilettiche, ottimizzando così la qualità di vita dei pazienti.

Infine si è posto l'accento su quello che potrebbe essere uno score utilizzabile nella pratica clinica per guidare al meglio la scelta della terapia anti-epilettica nel post-operatorio, ovvero lo STAMPE2.

Una possibile prospettiva futura potrebbe essere quella di ampliare la casistica dei pazienti al fine di ottenere un campione rappresentativo che rispecchi le caratteristiche della popolazione affetta da meningioma.

Bibliografia

- [1] R. Elbadry Ahmed, H. Tang, A. Asemota, L. Huang, W. Boling, and F. Bannout, “Meningioma Related Epilepsy- Pathophysiology, Pre/postoperative Seizures Predicators and Treatment,” *Frontiers in Oncology*, vol. 12. Frontiers Media S.A., Jul. 04, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.905976.
- [2] H. G. Wirsching *et al.*, “Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection,” *Neuro Oncol*, vol. 18, no. 7, pp. 1002–1010, Jul. 2016, doi: 10.1093/neuonc/nov303.
- [3] A. Dincer *et al.*, “Surgical strategies for intracranial meningioma in the molecular era,” *Journal of Neuro-Oncology*. Springer, 2023. doi: 10.1007/s11060-023-04272-z.
- [4] C. Ogasawara, B. D. Philbrick, and D. C. Adamson, “Meningioma: A review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions,” *Biomedicines*, vol. 9, no. 3. MDPI AG, Mar. 01, 2021. doi: 10.3390/biomedicines9030319.
- [5] I. S. Muskens *et al.*, “Body mass index, comorbidities, and hormonal factors in relation to meningioma in an ethnically diverse population: The Multiethnic Cohort,” *Neuro Oncol*, vol. 21, no. 4, pp. 498–507, Mar. 2019, doi: 10.1093/neuonc/noz005.
- [6] V. S. Benson, K. Pirie, J. Green, D. Casabonne, and V. Beral, “Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort,” *Br J Cancer*, vol. 99, no. 1, pp. 185–190, Jul. 2008, doi: 10.1038/sj.bjc.6604445.
- [7] D. S. Michaud *et al.*, “Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study,”

- Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 19, no. 10, pp. 2562–2569, Oct. 2010, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0447.
- [8] R. Goldbrunner *et al.*, “EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas,” *Neuro Oncol*, vol. 23, no. 11, pp. 1821–1834, Nov. 2021, doi: 10.1093/neuonc/noab150.
- [9] “Linee guida NEOPLASIE CEREBRALI Edizione 2021 In collaborazione con.”
- [10] C. Moussalem *et al.*, “Meningioma genomics: A therapeutic challenge for clinicians,” *Journal of Integrative Neuroscience*, vol. 20, no. 2. IMR Press Limited, pp. 463–469, Jun. 30, 2021. doi: 10.31083/j.jin2002049.
- [11] V. E. Clark *et al.*, “Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO,” *Science (1979)*, vol. 339, no. 6123, pp. 1077–1080, Mar. 2013, doi: 10.1126/science.1233009.
- [12] S. Bachir *et al.*, “Neurofibromatosis type 2 (NF2) and the implications for vestibular schwannoma and meningioma pathogenesis,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 2. MDPI AG, pp. 1–12, Jan. 02, 2021. doi: 10.3390/ijms22020690.
- [13] P. Najm *et al.*, “Loss-of-function mutations in TRAF7 and KLF4 cooperatively activate RAS-like GTPase signaling and promote meningioma development,” *Cancer Res*, vol. 81, no. 16, pp. 4218–4229, Aug. 2021, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3669.
- [14] Edra, Ed., *Robbins e Cotran, Le basi patologiche delle malattie*, 9a edizione.
- [15] V. Kumar, A. K. Abbas, and Aster J.C., *Robbins e Cotran, Le basi patologiche delle malattie*, 9a edizione.
- [16] C. A. Glenn, H. J. Tullos, and M. E. Sughrue, “Natural history of intracranial meningiomas,” in *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier B.V., 2020, pp. 205–227. doi: 10.1016/B978-0-12-804280-9.00014-7.

- [17] C. Mawrin, C. Chung, and M. Preusser, “Biology and Clinical Management Challenges in Meningioma,” 2015.
- [18] R. A. Buerki, C. M. Horbinski, T. Kruser, P. M. Horowitz, C. D. James, and R. V. Lukas, “An overview of meningiomas,” *Future Oncology*, vol. 14, no. 21. Future Medicine Ltd., pp. 2161–2177, Sep. 01, 2018. doi: 10.2217/fon-2018-0006.
- [19] I. Maggio *et al.*, “Meningioma: Not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas,” *CNS Oncol*, vol. 10, no. 2, Jun. 2021, doi: 10.2217/cns-2021-0003.
- [20] T. Zhang, J. min Yu, Y. qi Wang, D. dan Yin, and L. jiang Fang, “WHO grade I meningioma subtypes: MRI features and pathological analysis,” *Life Sci*, vol. 213, pp. 50–56, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.061.
- [21] R. Y. Huang *et al.*, “Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas,” *Neuro Oncol*, vol. 21, pp. I44–I61, Jan. 2019, doi: 10.1093/neuonc/noy143.
- [22] N. Galldiks *et al.*, “PET imaging in patients with meningioma - Report of the RANO/PET Group,” *Neuro Oncol*, vol. 19, no. 12, pp. 1576–1587, Dec. 2017, doi: 10.1093/neuonc/nox112.
- [23] I. E. Scheffer *et al.*, “ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 512–521, Apr. 2017, doi: 10.1111/epi.13709.
- [24] “EpilepsyDiagnosis.org.”
- [25] J. Wiemels, M. Wrensch, and E. B. Claus, “Epidemiology and etiology of meningioma,” *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 99, no. 3. pp. 307–314, Sep. 2010. doi: 10.1007/s11060-010-0386-3.

- [26] M. F. Shamji, E. C. Fric-Shamji, and B. G. Benoit, “Brain tumors and epilepsy: Pathophysiology of peritumoral changes,” *Neurosurgical Review*, vol. 32, no. 3, pp. 274–284, Jul. 2009. doi: 10.1007/s10143-009-0191-7.
- [27] B. Schaller, “Comment Letters Brain Tumor and Seizures: Pathophysiology and Its Implications for,” 2006.
- [28] S. Fang, Y. Zhan, Y. F. Xie, Q. Shi, and W. Dan, “Predictive value of electrocorticography for postoperative epilepsy in patients with supratentorial meningioma,” *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 20, no. 1, pp. 112–116, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.jocn.2012.02.021.
- [29] A. Ali, “Global Health: Epilepsy,” *Semin Neurol*, vol. 38, no. 2, pp. 191–199, Apr. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1646947.
- [30] P. Euskirchen and M. Peyre, “Management of meningioma,” *Presse Medicale*, vol. 47, no. 11-12P2. Elsevier Masson SAS, pp. e245–e252, Nov. 01, 2018. doi: 10.1016/j.lpm.2018.05.016.
- [31] A. I. Islim *et al.*, “A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas,” *Neuro Oncol*, vol. 22, no. 2, pp. 278–289, Feb. 2020, doi: 10.1093/neuonc/noz160.
- [32] Raabe *et al.*, *The Craniotomy Atlas*. 2019.
- [33] F. Bistolfi, “Radiochirurgia stereotassica,” 1994.
- [34] Pietro Mortini, “Pietromortini.com.”
- [35] S. Gupta, W. L. Bi, and I. F. Dunn, “Medical management of meningioma in the era of precision medicine,” *Neurosurg Focus*, vol. 44, no. 4, Apr. 2018, doi: 10.3171/2018.1.FOCUS17754.
- [36] M. S. Kim, D. W. Yu, Y. J. Jung, S. W. Kim, C. H. Chang, and O. L. Kim, “Long-term follow-up result of hydroxyurea chemotherapy for recurrent

- meningiomas,” *J Korean Neurosurg Soc*, vol. 52, no. 6, pp. 517–522, 2012, doi: 10.3340/jkns.2012.52.6.517.
- [37] G. J. Weston, A. J. Martin, G. J. Mufti, A. J. Strong, and M. J. Gleeson, “Hydroxyurea treatment of meningiomas: A pilot study,” *Skull Base*, vol. 16, no. 3, pp. 157–160, Aug. 2006, doi: 10.1055/s-2006-949518.
- [38] M. C. Chamberlain, “Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma,” *J Neurooncol*, vol. 107, no. 2, pp. 315–321, Apr. 2012, doi: 10.1007/s11060-011-0741-z.
- [39] T.-M. Markwalder, R. W. Seiler, and D. T. Zava, “Antiestrogenic Therapy of Meningiomas A Pilot Study,” 1985.
- [40] J. W. Goodwin, J. Crowley, H. J. Eyre, B. Stafford, K. A. Jaeckle, and J. J. Townsend, “A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a southwest oncology group study,” Kluwer Academic Publishers, 1993.
- [41] S. M. Grunberg *et al.*, “Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone,” 1991.
- [42] S. M. Grunberg *et al.*, “Long-term administration of mifepristone (RU486): Clinical tolerance during extended treatment of meningioma,” *Cancer Invest*, vol. 24, no. 8, pp. 727–733, Oct. 2006, doi: 10.1080/07357900601062339.
- [43] T. Graillon *et al.*, “Octreotide therapy in meningiomas: In vitro study, clinical correlation, and literature review,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 127, no. 3. American Association of Neurological Surgeons, pp. 660–669, Sep. 01, 2017. doi: 10.3171/2016.8.JNS16995.
- [44] P. P. Garcia-Luna *et al.*, “Clinical use of Octreotide in unresectable meningiomas. A report of three cases,” Dec. 1993.

- [45] C. Schulz, R. Mathieu, U. Kunz, and U. M. Mauer, "Treatment of unresectable skull base meningiomas with somatostatin analogs," *Neurosurg Focus*, vol. 30, no. 5, May 2011, doi: 10.3171/2011.1.FOCUS111.
- [46] M. Simó *et al.*, "Recurrent high-grade meningioma: A phase II trial with somatostatin analogue therapy," *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 73, no. 5, pp. 919–923, 2014, doi: 10.1007/s00280-014-2422-z.
- [47] D. R. Johnson *et al.*, "Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma," *Neuro Oncol*, vol. 13, no. 5, pp. 530–535, May 2011, doi: 10.1093/neuonc/nor044.
- [48] A. D. Norden *et al.*, "Supplemental data at Neurology.org Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma," 2014.
- [49] S. H. Lee, Y. S. Lee, Y. G. Hong, and C. S. Kang, "Significance of COX-2 and VEGF expression in histopathologic grading and invasiveness of meningiomas," *APMIS*, vol. 122, no. 1, pp. 16–24, Jan. 2014, doi: 10.1111/apm.12079.
- [50] L. Nayak *et al.*, "Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab," *J Neurooncol*, vol. 109, no. 1, pp. 187–193, Aug. 2012, doi: 10.1007/s11060-012-0886-4.
- [51] E. Lou *et al.*, "Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: A retrospective series," *J Neurooncol*, vol. 109, no. 1, pp. 63–70, Aug. 2012, doi: 10.1007/s11060-012-0861-0.
- [52] N. Andrae *et al.*, "Sunitinib targets PDGF-receptor and Flt3 and reduces survival and migration of human meningioma cells," *Eur J Cancer*, vol. 48, no. 12, pp. 1831–1841, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.032.

- [53] T. J. Kaley *et al.*, “Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma,” *Neuro Oncol*, vol. 17, no. 1, pp. 116–121, Jan. 2015, doi: 10.1093/neuonc/nou148.
- [54] M. Sanford, L. J. S. Adis, and Y.-M. Chen, “Gefitinib A Review of its Use in the Treatment of Locally Advanced/ Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.”
- [55] M. Weller *et al.*, “Durable control of metastatic AKT1-Mutant WHO grade 1 meningothelial meningioma by the AKT inhibitor, AZD5363,” *J Natl Cancer Inst*, vol. 109, no. 3, Mar. 2017, doi: 10.1093/jnci/djw320.
- [56] “ClinicalTrials.gov.”
- [57] “Inhibition of Meningioma Cells by IFN- α .”
- [58] M. C. Chamberlain and M. J. Glantz, “Interferon- α for recurrent world health organization grade 1 intracranial meningiomas,” *Cancer*, vol. 113, no. 8, pp. 2146–2151, Oct. 2008, doi: 10.1002/cncr.23803.
- [59] W. L. Bi, W. W. Wu, S. Santagata, D. A. Reardon, and I. F. Dunn, “Checkpoint inhibition in meningiomas,” *Immunotherapy*, vol. 8, no. 6. Future Medicine Ltd., pp. 721–731, Jun. 01, 2016. doi: 10.2217/imt-2016-0017.
- [60] S. Grund *et al.*, “The microglial/macrophagic response at the tumour-brain border of invasive meningiomas,” *Neuropathol Appl Neurobiol*, vol. 35, no. 1, pp. 82–88, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00960.x.
- [61] W. L. Bi *et al.*, “Genomic landscape of high-grade meningiomas,” *NPJ Genom Med*, vol. 2, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1038/s41525-017-0014-7.
- [62] S. J. Han *et al.*, “Expression and prognostic impact of immune modulatory molecule PD-L1 in meningioma,” *J Neurooncol*, vol. 130, no. 3, pp. 543–552, Dec. 2016, doi: 10.1007/s11060-016-2256-0.

- [63] P. Baumgarten *et al.*, “Early and late postoperative seizures in meningioma patients and prediction by a recent scoring system,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 3, pp. 1–13, 2021, doi: 10.3390/cancers13030450.
- [64] D. J. Englot, S. T. Magill, S. J. Han, E. F. Chang, M. S. Berger, and M. W. McDermott, “Seizures in supratentorial meningioma: A systematic review and meta-analysis,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 124, no. 6. American Association of Neurological Surgeons, pp. 1552–1561, Jun. 01, 2016. doi: 10.3171/2015.4.JNS142742.
- [65] W. C. Chen *et al.*, “Factors Associated with Pre- and Postoperative Seizures in 1033 Patients Undergoing Supratentorial Meningioma Resection,” *Neurosurgery*, vol. 81, no. 2, pp. 297–306, Aug. 2017, doi: 10.1093/neuros/nyx001.
- [66] J. F. Seyedi, C. B. Pedersen, and F. R. Poulsen, “Risk of seizures before and after neurosurgical treatment of intracranial meningiomas,” *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 165, pp. 60–66, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.clineuro.2018.01.002.
- [67] A.-S. Lieu and S.-L. Howng, “Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors,” 2000. [Online]. Available: www.elsevier.com/locate/epilepsyres
- [68] K. L. Chaichana *et al.*, “Seizure control for patients undergoing meningioma surgery,” *World Neurosurgery*, vol. 79, no. 3–4. pp. 515–524, Mar. 2013. doi: 10.1016/j.wneu.2012.02.051.
- [69] D. J. Englot, S. T. Magill, S. J. Han, E. F. Chang, M. S. Berger, and M. W. McDermott, “Seizures in supratentorial meningioma: A systematic review and meta-analysis,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 124, no. 6. American Association of Neurological Surgeons, pp. 1552–1561, Jun. 01, 2016. doi: 10.3171/2015.4.JNS142742.

- [70] A. I. Islim *et al.*, “Postoperative seizures in meningioma patients: improving patient selection for antiepileptic drug therapy,” *J Neurooncol*, vol. 140, no. 1, pp. 123–134, Oct. 2018, doi: 10.1007/s11060-018-2941-2.
- [71] Y. C. Wang *et al.*, “Seizures in surgically resected atypical and malignant meningiomas: Long-term outcome analysis,” *Epilepsy Res*, vol. 140, pp. 82–89, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.12.013.
- [72] M. Tsuji, S. Shinomiya, R. Inoue, and K. Sato, “Prospective Study of Postoperative Seizure in Intracranial Meningioma,” 1993.
- [73] B. S. Chozick, S. E. Reinert, and S. H. Greenblatt, “Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis,” 1996.
- [74] T. Hamasaki *et al.*, “Higher incidence of epilepsy in meningiomas located on the premotor cortex: A voxel-wise statistical analysis,” *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 154, no. 12, pp. 2241–2249, Dec. 2012, doi: 10.1007/s00701-012-1511-1.
- [75] T. Kawaguchi, S. Kameyama, and R. Tanaka, “Peritumoral Edema and Seizure in Patients with Cerebral Convexity and Parasagittal Meningiomas.”
- [76] T. O. Odebode, E. E. Akang, M. T. Shokunbi, A. O. Malamo, and A. O. Ogunseyinde, “Factors influencing visual and clinical outcome in Nigerian patients with cranial meningioma,” *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 13, no. 6, pp. 649–654, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.jocn.2005.07.023.
- [77] X. Li *et al.*, “Risk factors and control of seizures in 778 Chinese patients undergoing initial resection of supratentorial meningiomas,” *Neurosurg Rev*, vol. 43, no. 2, pp. 597–608, Apr. 2020, doi: 10.1007/s10143-019-01085-5.

