

Frontal Meningiom Cerrahisinden 10 Yıl Sonra Nazal Polip Olarak Rekürrens Gösteren Sinonazal Meningiom

Recurrent Frontal Lobe Meningioma Presenting as Nasal Polyp After 10 Years from Complete Surgical Removal: Case Report

Mahi BALCI,^a
Fatma BENLİ TANRIKULU,^a
Mustafa Emre ERCİN^a

^aTıbbi Patoloji AD,
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kırıkkale

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mahi BALCI
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji AD, Kırıkkale,
TÜRKİYE/TURKEY
mahibalci@gmail.com

ÖZET Meningiom, tüm intrakraniyal beyin tümörleri içerisinde cerrahi tedaviye en iyi yanıt veren, kür şansı yüksek, çoğunlukla iyi huylu, en sık görülen nongliyal neoplazmdir. Ancak tümör rezeksiyonu sonrasında majör komplikasyonlardan biri erken ve geç dönem rekürrenslerin görülebilmesidir. Görünürde komplet yapıldığı düşünülen eksizyonlarında dahi 10 yıl içerisinde %10 ile 32 arasında değişen oranlarda nüks bildirilmiştir. Bir meningiom cerrahi olarak çıkarılmasından sonra ilk lezyonun köken aldığı yerde, bu alana komşu veya daha uzak bir lokalizasyonda yeniden ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada, frontal meningiom cerrahisinden 10 yıl sonra kendisini nazal obstrüksiyon ve nazal polip olarak gösteren, intrakraniyal komponentin demonstre edilemediği sinonazal meningiom [Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Derece I] olgusu sunulacaktır. Bu yayın için, hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meningiom; nazal polipler; lokal, tümör rekürrensi

ABSTRACT The meningioma is the most common benign nongliyal neoplasm that best response to surgery with high cure chance among those intracranial tumours. However, one of the major complication after tumour resection is the early and late recurrences do take place. Even after seemingly complete removal meningiomas have been estimated to recur in 10 to 32% of the cases with in 10 years. After surgical resection of a meningioma, the tumour can re-occur at the first place of origin of the lesion, the area adjacent to or farther away from the origin. We present here a case of a sinonasal meningioma [World Health Organization (WHO), grade I] with no demonstrable intracranial component that manifest with nasal obstruction and nasal polyp after 10 years of frontal meningioma resection. The informed consent form was signed by the patient for publication of this case report.

Key Words: Meningioma; nasal polyps; local, neoplasm recurrence

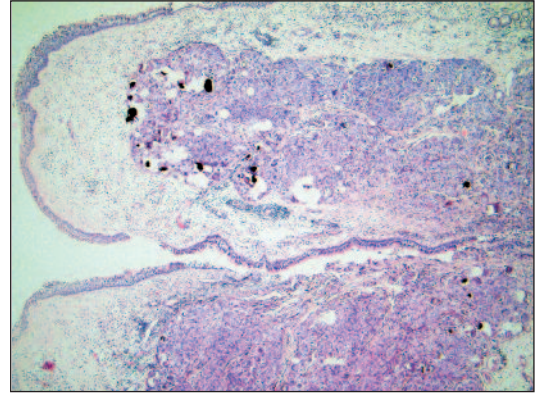
Türkiye Klinikleri J Case Rep 2014;22(1):24-9

Meningiomlar, hayatın orta dekadında sıklıkla kadınlarda görülen ve primer intrakraniyal neoplazmların yaklaşık %24-30'unu oluşturan, meningotelyal araknoid hücrelerden orijin alan benign karakterli tümörlerdir.¹⁻³ Yavaş büyüme seyrine sahip meningiomların komplet eksize edilir ise kürabl olduğu ve bu açıdan cerrahi tedaviye en iyi yanıt veren intrakraniyal neoplazm olduğu söylenebilir. Ancak postoperatif dönemde karşılaşılan majör komplikasyonlardan biri tümörün erken ve geç dönem rekürrens yeteneğine sahip olmasıdır. Görünürde tamamen eksize edilmiş meningiomlar için bile 10 yıl içerisinde %10 ile 32 arasında değişen oranlarda

nüks bildirilmiştir.^{4,6} Rekürrensi etkileyen en önemli faktörler arasında; radikal cerrahiye tehlikeli kılan tümör lokalizasyonuna bağlı anatomik nedenler ve buna bağlı kalmış olabilecek rezidü mikro odaklar, yanı sıra tümör histopatolojik grade'i sayılabilir. Bir meningiom, cerrahi olarak çıkarılmasından sonra ilk lezyonun köken aldığı yerde, bu alana komşu veya daha uzak bir lokalizasyonda yeniden ortaya çıkabilmektedir.^{7,8} Bu çalışmada, frontal meningiom cerrahisinden 10 yıl sonra kendisini nazal obstrüksiyon ve nazal polip olarak gösteren, intrakraniyal komponentin demonstre edilemediği sinonazal meningiom [Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Derece I] olgusu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

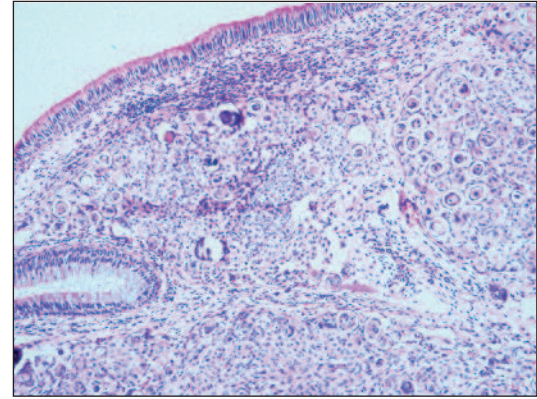
Elli altı yaşında kadın hasta, burun tıkanıklığı şikâyeti ile hastanemiz K.B.B. kliniğine başvurmuştur. Rinoskopik incelemede sağ nazal kavitede polipoid lezyon görülmüştür. Bilgisayarlı tomografik incelemede bilateral sfenoid ve etmoid sinüsleri dolduran, sağ nazal kaviteye uzanım gösteren yumuşak doku dansitesi izlenmiş, kitlenin kemik destrüksiyonu yaparak sağ frontal sinüse ve retrobulber alana ekspansiyonu gözlenmiştir. Olgunun klinik hikâyesinde 10 yıl önce frontal meningiom operasyonu olduğu belirtilmiş, ancak eksize edilen kitleye ait detaylı histopatolojik, radyolojik ve klinik verilere ulaşılamamıştır. Nazal polipoid lezyondan insizyonel biyopsi materyali gönderilen hastada, histopatolojik incelemede intakt respiratuar epitel altında girdapsı büyüme paterni gösteren ve psammom cisimcikleri içeren meningotelyal natürde solid tümör dokusu izlenmiştir (Resim 1A-C). Tümör dokusunda sitolojik atipi ve mitotik figür görülmemiştir. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda EMA ile kuvvetli sitoplazmik membran ve sitoplazmik boyanma izlenmiştir. Vimentin ile tümör hücrelerinde orta dereceden kuvvetli boyanmaya değişen sitoplazmik immün reaksiyon elde edilmiştir. Sitokeratin ile pozitifite görülmemiştir (Resim 2A-D). Histomorfolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde olgu meningotelyal meningioma olarak değerlendirilmiştir. Yanı sıra tümör hücrelerinde proliferasyon



RESİM 1A: Polipoid mukozal doku fragmanlarında, stroma içerisinde iyi sınırlı, nodüler, solid tümör adaları (Hematoxilen-Eozin 4 X).

(Renkli hali için Bkz.

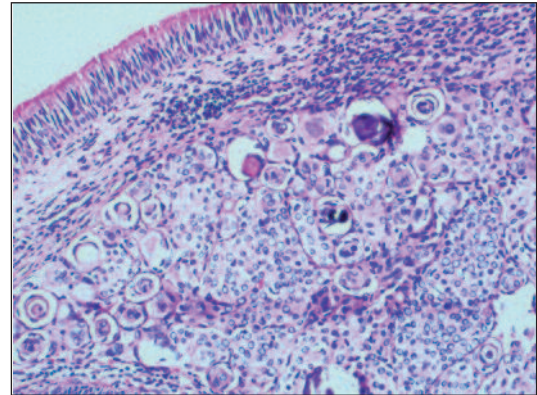
<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/journal-of-medical-research-case-reports/1300-0284/>)



RESİM 1B: İntakt respiratuar epitel altında girdapsı büyüme paterni gösteren meningotelyal hücre toplulukları ve psammom cisimcikleri (Hematoxilen-Eozin 20 X).

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/journal-of-medical-research-case-reports/1300-0284/>)



RESİM 1C: Veziküler nükleuslu, soluk eozinofilik sitoplazmalı epiteloïd meningotelyal hücre yuvalanmaları ve kalsifiye psammom cisimcikleri (Hematoxilen-Eozin 20 X).

(Renkli hali için Bkz.

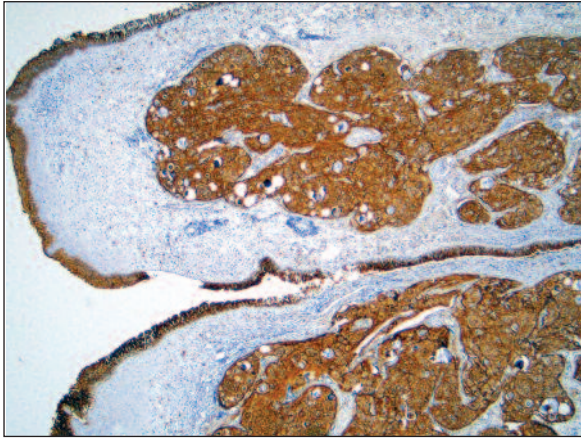
<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/journal-of-medical-research-case-reports/1300-0284/>)

indeksine yönelik Ki67/MIB-1 ile bcl 2a ve c-erbB2 onkoproteinlerin ekspresyonu saptanmamıştır (Resim 2A-D).

TARTIŞMA

Santral sinir sistemi tümörleri içerisinde son yıllarda insidansı %34,7 ile glial tümörlerin önüne geçtiği belirtilen (%30) meningiomalar, histopatolojik tanınmalarında sorun teşkil etmeyen, %95'i benign natürde neoplazmlardır.⁹ Olguların büyük bir kısmı intrakraniyal ve supratentorial yerleşimli

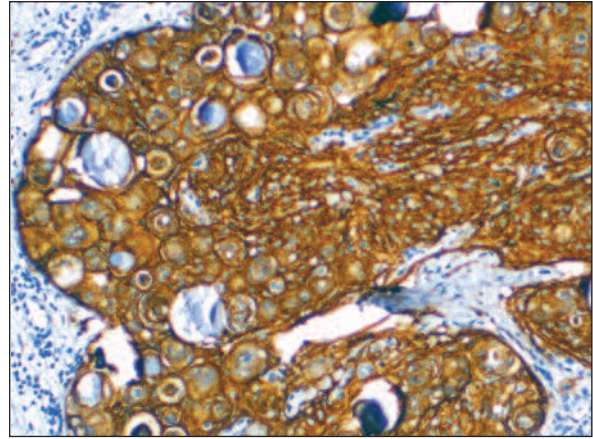
olup, konveksite ve parasagittal lokalizasyonda görülür. Konveksite meningiomalarda cerrahi olarak kolay ulaşılabilir olması yanı sıra tümörün rahatlıkla çevre dokudan diseke edilebilir enkapsüle yapısı sayesinde komplet eksizyon ile kür sağlanabilmektedir. Ancak benign histolojik görünümüne sahip olan meningiomaların total rezeksiyonları halinde bile nüks ettikleri görülmektedir.^{7,10,11} Makroskopik olarak kitlenin tamamıyla eksize edildiği düşünülen vakalarda ilk 10 yıl içerisinde %10 ile %32 arasında değişen rekürrens oranları bildiril-



RESİM 2A: EMA ile respiratuar epitelde ve tümör dokusunda kuvvetli immünpozitivite, meningotelyal hücrelerde yoğun sitoplazmik immün boyanma (40 X).

(Renkli hali için Bkz.

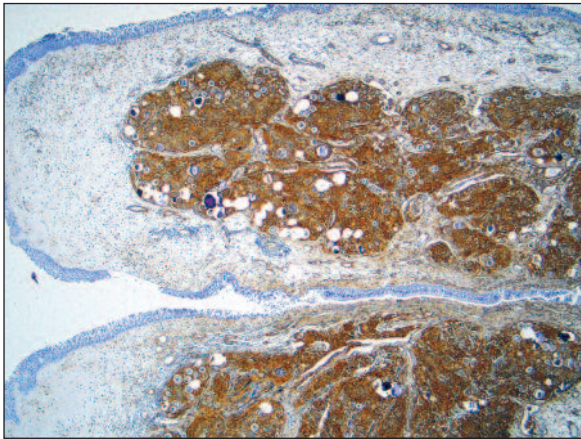
<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/journal-of-medical-research-case-reports/1300-0284/>)



RESİM 2B: Vimentin ile tümör dokusunda ve arada stromal hücreler ile vasküler duvarda boyanma, meningotelyal natürdeki hücrelerde kuvvetli sitoplazmik pozitivite (40 X)

(Renkli hali için Bkz.

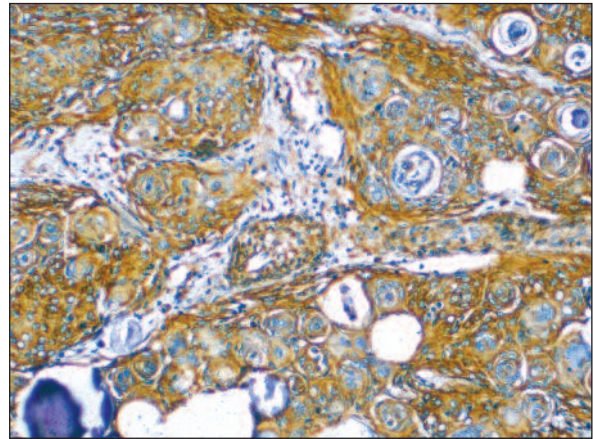
<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/journal-of-medical-research-case-reports/1300-0284/>)



RESİM 2C: Pansitokeratin ile respiratuar epitelde kuvvetli immünboyanma, tümör dokusunda ekspresyon izlenmedi (4 X)

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/journal-of-medical-research-case-reports/1300-0284/>)



RESİM 2D: MIB-1 ile meningotelyal hücrelerde nükleer ekspresyon izlenmedi (20 X).

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/journal-of-medical-research-case-reports/1300-0284/>)

miştir.^{5,6,12} Literatürde komplet frontal meningiom eksizyonu ardından 27 yıl sonra nazal polip ve sinonazal kitle olarak prezente olmuş bir olgu sunulmuştur.¹³ Hatta yeterince uzun süre izlenmeleri halinde tüm meningiomların nüks edebileceği söylenmektedir. Rekürrenste en önemli etkenin tümörün rezeksiyon derecesi olduğu belirtilmektedir. Bununla ilişkili olarak tümörün anatomik lokalizasyonu önemli olmaktadır. Bir meningiom cerrahi olarak çıkarılmasından sonra ilk lezyonun köken aldığı yerde, orijin alanına komşu bir yerde veya daha uzak bir alanda yeniden ortaya çıkabilmektedir.^{7,14} Rekürrens nedenleri bir gizem olmayıp, mikroskobik rezidü tümör odaklarının proliferasyonu, ilk operasyonda iatrojenik oluşturulmuş veya kribriform plate, kafatası suturları, foramina gibi natürel açıklıklardan primer tümörün direkt permeasyonu veya primer tümörün basınç etkisi ile kemik nekrozuna ve absorpsiyonuna neden olarak ekstrakraniyal ekstansiyonu mümkün olabilmektedir.¹⁵

Sunduğumuz olguda, kendini nazal polip olarak gösteren, ancak masiv halde bilateral sfenoid ve ethmoid sinüsleri dolduran, yanı sıra frontal sinüs ve retrobulber alana ekspansiyonu görülen meningioma söz konusudur. Olgunun klinik hikâyesinde 10 yıl önce intrakraniyal meningioma operasyonu olduğu bildirilmişse de primer lokalizasyonuna dair bilgiye ulaşılamamıştır. Nöroradyolojik incelemede frontal yaklaşımla primer tümörün eksize edildiği bilinen bu olguda pür konveksite meningiomundan ziyade sinonazal yayılıma müsait olan, sfenoid kanat veya olfaktör oluk gibi bazal anatomik komponente sahip veya bazal anatomik yapılara uzanım gösterdiği düşünülen meningioma olabileceğini de düşündük. Komplet eksizyonu zorlaştıran bu bazal rezidü tümör odakları kribriform plate durası boyunca ilerleyip paranazal sinüs ve nazal kaviteye yavaş seyirli olarak permeasyon gösterebilir. Özellikle olfaktör oluk meningiomlarında nazal kavite ve paranazal sinüs tutulumu %15 ile %25 arasında bildirilmiştir.¹⁶ Rekürrensin 'anatomik nedenleri' arasında sınıflandırabileceğimiz 'yakın cerrahi lokalizasyon' nöroaksis dışında görülen ancak intrakraniyal tümörü demonstre edilememiş ekstra-

kalvarial meningiomların etyopatogenezinde kritik öneme sahiptir. Bu nedenle biyopsi materyalini değerlendiren patolog, olgunun geçirilmiş kraniyal meningioma cerrahisini mutlaka sorgulaması gerekmektedir. Diğer taraftan intrakraniyal meningiom komponenti içermeyen ancak nüks olduğu bilinen ikincil meningiomların, primer veya ektopik/heterotopik olarak adlandırılan meningiomlar ile ortak gelişim aşamalarına sahip olabileceği de düşünülebilir. Özellikle sinonazal meningiomların etyopatogenezinde meningo-endonöral bileşke içeren nazal mukozanın özellikli yapısından bahsedilmiştir.¹⁷ Kraniyal ve spinal sinirlerin glioschwannian bileşkeleri komşuluğunda leptomeningeal hücrelerin endonöriumuna dönüştüğü bu stabil olmayan bölge malformasyon ve tümör gelişimi için hassas olup, bu lokalizasyonda nazal schwannoma da görülebilmektedir. Bu alandaki araknoid hücre topluluklarının intrakraniyal tümörü stimüle eden büyüme faktörlerine aynı şekilde proliferasyon ile yanıt vermesi olasıdır. Yavaş büyüme gösteren meningiomlar için bu durumda multisentrisite ile intrakraniyal rezidü tümörün büyümesi arasında kesin bir ayırım yapmak rutin pratikte mümkün olmamaktadır.^{17,18}

İntrakraniyal meningiomların rekürrenslerini predikte etmede anatomik nedenler kadar önemli olduğu bilinen bir diğer faktör histolojik grade'dir. Olgumuzda DSÖ, Derece I olarak rapor ettiğimiz meningotelyomatöz büyüme patternine sahip tümör dokusunda mitotik aktivite, sitolojik atipi, sinsityal hücre tabakaları ve nekroz izlemedik. Anaplastik karakter ile korele olduğu düşünülen proliferasyon indeksine yönelik immünohistokimyasal yöntem ile çalıştığımız Ki67/ MIB-1, yanı sıra bcl 2a ile c-erbB2 onkoprotein ekspresyonu da saptamadık. Histopatolojik kriterler ile değerlendirmeye katkı sağlayan, yaygın olarak kullanılan Ki67/MIB-1 proliferasyon indeksi tümörün grade'i ile doğrudan ilişkili olup Roser ve ark.nın retrospektif olarak yaptığı 600 meningioma olgusunu içeren geniş serili çalışmalarında DSÖ derece I tanısı almış meningiomların %96'sında ortalama MIB-1 indeksi %3,88 iken, DSÖ derece II olarak derecelendirilen tümörlerin %7'sinde ortalama MIB-1 indeksi %9,95 ve DSÖ derece III olarak değer-

lendirilmiş olguların %2 sindeki ortalama MIB-1 indeksi ise %12,18 olarak bildirilmiştir.^{19,20} MIB-1 proliferatif indeks histopatolojik grade ile iyi korelasyon göstermektedir, ancak tümörün nüks gösterip göstermeyeceği hakkında tümör prognozuna ilişkin çalışılmış yayınlarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yamasaki ve ark. rekürrens gösteren ilk rezeksiyon spesmenlerinde MIB-1 değerlerini $4,3 \pm 27$ saptarken, nonrekürren tümörlerde bu değeri $2,0 \pm 1,8$ olarak bulmuşlardır.¹⁹ Diğer taraftan Tyagi ve ark. rekürrensi etkileyecek iki majör faktörün cerrahi eksizyon genişliği ve histolojik grade olduğunu vurgulamış, MIB-1 indeksinin rekürrens riskini belirlemede yardımcı olmayacağını belirtmişlerdir.²¹ Burada sunduğumuz olguda ilk rezeksiyon spesmenine ait parafin bloklara ulaşılamamış ancak incelenen dokularda immünohistokimyasal olarak MIB-1 ekspresyonu görülmemiştir. Ancak değerlendirmede sınırlayıcı bir faktör olarak gördüğümüz laboratuvarlar arası boyama tekniği farklılıkları göz önünde bulundurulsa bile MIB-1 indeksinin DSÖ derece I tümörlerin biyolojik davranışlarını tahmin etmede rolünün zayıf olduğunu düşünüyoruz

Literatürde meningioma agresifliğini saptamada bcl-2 ve c-erb-B2 gibi onkoproteinlerin de çalışıldığı yayınlar mevcuttur. HER2/c-erbB2 meme karsinomu gibi çeşitli tümörlerde iyi bilinen bir prognostik faktördür. Loussouarn ve ark. 35 meningioma olgusunda frozen section kesitlerinde immünohistokimyasal teknik ile yaptıkları çalışmada rekürrens gösteren tümörlerde nonrekürren olanlarına göre HER2 'over' ekspresyonu saptamışlar, ancak in situ hibridizasyon sonuçlarına göre gen amplifikasyonu ve rekürrens arasında ilişki olmayacağını belirtmişlerdir.²² Meningioma onkogeninde rolü olduğu düşünülen ancak az sayıda çalışmanın bildirilmiş olması nedeniyle c-erbB2 rutinde sık kullanılan bir prognostik marker olmamaktadır.

Apoptosis ilişkili proto-onkogen olan bcl-2 ekspresyonun santral sinir sistemi tümörlerinde ve özellikle meningioma patogenezinde rolü açık olmamakla birlikte Karamitopoulou ve ark. 60 meningioma olgusunda, malign meningiomların %46 sında bcl-2 ekspresyonu saptarken, benign olan-

ların %22'sinde, atipik meningiomlu olguların %20'sinde pozitivite elde etmişlerdir. Bcl-2 ekspresyonu gösteren benign meningiomlu olguların rekürrens oranlarını bcl-2 negatif olan olgulara göre fazla saptamışlardır.²³ Ancak Abramovich ve Prayson ise tümör grade' i ile korele olarak bir miktar artış saptadıkları bcl-2 ekspresyonunu istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlar, bunun aksine Konstantinidou ve ark. benign tümörlerde yüksek grade'li tümörlere nazaran hafif artmış bcl-2 ekspresyonu gözlemlemişlerdir.^{24,25}

Meningioma rekürrensi ile ilişkili olabilecek faktörler arasında literatürde sözü edilen vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF), mikroskobik rezidü tümör odaklarından postoperatif dönemde neovaskularizasyonu indükleyerek tümör hücre proliferasyonunu desteklediği belirtilmektedir. Yüksek VEGF ekspresyonu, yüksek MIB-1 indeksi ile birlikte olduğunda muhtemelen o tümörün rekürrens göstereceği vurgulanmıştır.²⁶

Meningioma gelişiminde altta yatan moleküller mekanizmalar henüz tam anlaşılammış olmakla birlikte gerek tumorigenezis gerekse tümör rekürrensi üzerine bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Meningiomların büyük bir kısmında tümör supresör genlerden biri olan NF2 gen mutasyonları yanı sıra diğer tümör supresör genlerden olan DAL-1 inaktivasyonu, çeşitli matris metalooproteinazlar, c-sis ve STAT3 gibi onkogenler ve Wnt yolağında sinyal disregülasyonu meningioma gelişiminde, progresyonunda ve rekürrensinde önemli olduğu belirtilmiştir.²⁷

Frontal meningiom cerrahisinden 10 yıl sonra nazal polip ile prezente olan sunduğumuz bu olguda primer lokalizasyonu tam olarak bilmemekle beraber, yakın cerrahi lokalizasyon sonucu gelişmiş bir nüksü düşünmekteyiz. Baş boyun yerleşimli bu ekstrakraniyal meningiomların cerrahi öncesi, histopatolojik inceleme olmaksızın klinikte tanı konulması nadirdir.

Meningiomların benign görünümüne karşın, biyolojik açıdan agresif davranış göstereceği ve nüks edebileceği bilinmeli, primer veya ektopik olarak nitelendirmeden önce intrakraniyal meningiom rekürrensi ekarte edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97-109.
2. Rushing EJ, Bouffard JP, McCall S, Olsen C, Mena H, Sandberg GD, et al. Primary extracranial meningiomas: an analysis of 146 cases. *Head Neck Pathol* 2009;3(2):116-30.
3. Sav A. [Classification of tumors of the central nervous system and neuropathologic diagnosis]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(34):1-20.
4. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1):22-39.
5. Adegbite AB, Khan MI, Paine KW, Tan LK. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg* 1983;58(1):51-6.
6. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985;62(1):18-24.
7. Kadioğlu HH. [Recurrences of intracranial meningiomas: causative relations and surgical management decision]. *Türk Noroşirurji Dergisi* 2011;21(2):182-8.
8. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg* 1999;90(3):455-62.
9. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012;14(Suppl 5):v1-49.
10. Morokoff AP, Zauberman J, Black PM. Surgery for convexity meningiomas. *Neurosurgery* 2008;63(3):427-33; discussion 433-4.
11. Jääskeläinen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 1986;26(5):461-9.
12. Ildan F, Erman T, Göçer AI, Tuna M, Bağdatoğlu H, Cetinalp E, et al. Predicting the probability of meningioma recurrence in the preoperative and early postoperative period: a multivariate analysis in the midterm follow-up. *Skull Base* 2007;17(3):157-71.
13. Ismail H, Burnley H, Harries PG. Recurrent extracranial sinonasal meningioma presenting 27 years after complete surgical eradication of right frontal meningioma. *Acta Otolaryngol* 2004;124(6):751-3.
14. Violaris K, Katsarides V, Sakellariou P. The recurrence rate in meningiomas: analysis of tumor location, histological grading, and extent of resection. *Open Journal of Modern Neurosurgery* 2012;2(1): 6-10.
15. Thompson LD, Gyure KA. Extracranial sinonasal tract meningiomas: a clinicopathologic study of 30 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2000;24(5):640-50.
16. Liu JK, Christiano LD, Patel SK, Tubbs RS, Eloy JA. Surgical nuances for removal of olfactory groove meningiomas using the endoscopic endonasal transcribriform approach. *Neurosurg Focus* 2011;30(5):E3.
17. Kjeldsberg CR, Minckler J. Meningiomas presenting as nasal polyps. *Cancer* 1972;29(1):153-6.
18. Borovich B, Doron Y. Recurrence of intracranial meningiomas: the role played by regional multicentricity. *J Neurosurg* 1986;64(1): 58-63.
19. Karabağlı P, Sav A. Proliferative indices (MIB-1) in meningiomas: Correlation with the histological subtypes and grades. *J Neurol Sci(Turk)* 2006;23(4):279-86.
20. Roser F, Samii M, Ostertag H, Bellinzona M. The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146(1):37-44; discussion 44.
21. Tyagi A, Chakrabarty A, Franks A. MIB1 proliferation index in meningiomas: does it predict recurrence? A clinicopathological study. *Br J Neurosurg* 2004;18(4):357-61.
22. Loussouarn D, Brunon J, Avet-Loiseau H, Campone M, Mosnier JF. Prognostic value of HER2 expression in meningiomas: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Hum Pathol* 2006;37(4):415-21.
23. Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M, Probst A. Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. *Hum Pathol* 1998;29(2):140-5.
24. Abramovich CM, Prayson RA. Histopathologic features and MIB-1 labeling indices in recurrent and nonrecurrent meningiomas. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(9):793-800.
25. Konstantinidou AE, Pavlopoulos PM, Patsouris E, Kaklamanis L, Davaris P. Expression of apoptotic and proliferation markers in meningiomas. *J Pathol* 1998;186(3):325-30.
26. Yamasaki F, Yoshioka H, Hama S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Recurrence of meningiomas. *Cancer* 2000;89(5):1102-10.
27. Pham MH, Zada G, Mosich GM, Chen TC, Giannotta SL, Wang K, et al. Molecular genetics of meningiomas: a systematic review of the current literature and potential basis for future treatment paradigms. *Neurosurg Focus* 2011;30(5):E7.