

*UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI*  
*“FEDERICO II”*

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Dottorato di Ricerca in  
**SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE**  
**DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE**  
(XX ciclo)

**Coordinatore: Prof. Andrea Renda**



**Tesi di DOTTORATO DI RICERCA**

**RUOLO DEI FATTORI ANGIOGENETICI,  
ORMONALI E DEI FATTORI DI RICRESCITA  
NEI MENINGIOMI SFENO-ORBITARI**

Relatore  
Ch.mo Prof.  
Giancarlo Bracale

Candidato  
Dr.ssa Chiara Mignogna

**ANNO ACCADEMICO 2006/2007**

## INDICE

Introduzione.....	pag. 3
Anatomia patologica.....	pag. 6
Dati clinico-strumentali .....	pag. 9
Chirurgia .....	pag. 10
Scopo della ricerca .....	pag. 12
Materiali e metodi .....	pag. 13
Risultati .....	pag. 22
Discussione .....	pag. 25
Conclusioni .....	pag. 29
Bibliografia .....	pag. 31

## **INTRODUZIONE**

I meningiomi rappresentano le neoplasie intracraniche benigne più frequenti.

Hanno un lento accrescimento, scarsa tendenza ad infiltrare il parenchima cerebrale circostante, pertanto la resezione chirurgica completa è generalmente possibile.

I meningiomi sono di solito neoplasie benigne e la prognosi è generalmente buona quando totalmente asportati; una resezione con ampi margini chirurgici è indispensabile per ovviare al rischio di recidive.

Rappresentano la seconda neoplasia cerebrale dopo i glomi, con un'incidenza annua che varia dal 2.1 <sup>(1)</sup> ai 6 <sup>(2)</sup> casi per 100.000 abitanti nell'ambito della popolazione generale.

L'età media è intorno ai 50 anni, con un picco di incidenza tra la settima e l'ottava decade <sup>(3)</sup>, con una predilezione del sesso femminile su quello maschile (F:M=3:2); probabilmente questo dato è in relazione con il frequente riscontro della presenza di recettori per l'estrogeno ed il progesterone sui campioni operatori <sup>(4)</sup>; infatti vi è tendenza delle lesioni ad accrescersi durante la

gravidanza ed è descritta una frequente associazione con il tumore della mammella <sup>(5-6)</sup>.

Nel sesso maschile sono più frequenti le forme atipiche e/o maligne.

Esistono fattori genetici e condizioni che predispongono allo sviluppo di tali neoplasie.

Studi citogenetici hanno riscontrato anomalie a carico del cromosoma 22 e meno frequentemente a carico dei cromosomi 1p, 7p, 14p, 18q, 6q, 10q <sup>(7)</sup>.

Un' aumentata incidenza di meningiomi è stata riscontrata in pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 2 che tendono a sviluppare lesioni multiple soprattutto in età giovanile; il gene di tale patologia è localizzato al locus q12 del cromosoma 22 <sup>(7)</sup>.

Altri fattori di rischio sono rappresentati dai traumi cranici e dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

Un fattore di rischio "dei tempi moderni" sembra essere l'utilizzo dei telefoni cellulari, anche se allo stato attuale non esistono dati statisticamente significativi.

La localizzazione del tumore è un aspetto di fondamentale importanza perché da essa dipendono segni e sintomi clinici, influenzando anche la possibilità di effettuare o meno un intervento chirurgico radicale.

Sebbene i meningiomi possano insorgere lungo tutto l'asse cranio-spinale, alcuni siti sembrano favoriti. I meningiomi della convessità ed i para-sagittali costituiscono circa il 50% di tutti i meningiomi intracranici; i meningiomi della cresta dello sfenoide circa il 20%; i meningiomi della fossa cranica anteriore il 10% ed i meningiomi delle regioni parasellari 10%.

## ANTOMIA PATOLOGICA

L'esatta origine dei meningiomi non è ancora chiara, secondo alcuni autori potrebbero derivare dai fibroblasti durali, ma la maggior parte degli studi ritengono che vi siano prove a favore di una provenienza dalle cellule aracnoidee meningo-endoteliali.

I meningiomi ricevono il loro apporto vascolare dalle branche della carotide esterna, sebbene lesioni di dimensioni maggiori possano riceverlo anche dalla carotide interna. La loro crescita è lenta e di solito si sviluppano in grappoli coesi con o senza segni di incapsulamento. Quando invadono i tessuti molli si associano frequenti reazioni desmoplastiche reattive.

L'infiltrazione dell'osso può causare iperostosi ed è spesso difficile da distinguere dai tumori primitivi dell'osso.

I meningiomi sono lesioni solide che tendono ad assumere la forma dello spazio in cui si sviluppano sotto forma di masse globulari o in placche, come nella variante *en plaque* riscontrata di solito sull'ala dello sfenoide. Il colore è variabile dal marrone al rosso riflettendo la vascolarizzazione del tumore.

Generalmente sono lesioni di grandezza variabile, ben circoscritte e facilmente separabili dal tessuto cerebrale circostante, ma in alcuni casi si osserva una tenacia adesione alla pia madre ed estensione agli spazi corticali perivascolari.

Dal punto di vista microscopico i meningiomi sono neoplasie caratterizzate da estrema eterogeneità istologica sia inter- che intra-tumorale; la classificazione attualmente in uso è quella dell'organizzazione mondiale della sanità (WHO) del 2000.

Il grading si basa su caratteristiche istologiche ed immunoistochimiche:

**CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE E IMMUNOISTOCHEMICHE DI  
SIGNIFICATO PROGNOSTICO NEI MENINGIOMI**

- Localizzazione del tumore
- Resezione incompleta
- Perdita del pattern di crescita globulare (“*sheeting*”)
- Ipercellularità
- Atipia citologica con macronucleoli
- Elevata attività mitotica ( $\geq 4/10$  campi ad alto ingrandimento)
- Necrosi (in assenza di embolizzazione preoperatoria)
- Elevato indice MIB-1
- Piccoli cambiamenti cellulari
- Invasione del tessuto cerebrale
- Anaplasia cellulare
- Sottotipo istologico (*rabdoide, papillare, cordoide, a cellule chiare*)
- Assenza di immunoreattività per i recettori del progesterone

Allo stato attuale di uso comune è il “*Simpson grade of Surgical Resection*”

Grado	Resezione del tumore	Tasso di recidiva
I	Rimozione macroscopicamente completa della dura e dell'osso	9%
II	Rimozione macroscopicamente completa, coagulazione della dura	19%
III	Resezione tumorale completa, dura non coagulata	29%
IV	Rimozione parziale	44%
V	Semplice decompressione	



## **DATI CLINICO-STRUMENTALI**

In particolare i meningiomi sfenoidali si presentano spesso come meningiomi en plaque e generalmente sono desmoplastici, infiltranti ed iperostotizzanti con progressione dalla grande alla piccola ala dello sfenoide e da questa verso il corpo. La crescita in questa sede produce un'alta incidenza di sintomi oculari che ne riflettono la localizzazione: i più mediali causano paralisi dei nervi cranici, deficit visivi e segni da ostruzione venosa (edema e chemosi); quelli della grande ala dello sfenoide possono manifestare un allargamento della fossa temporale con sintomi intracranici tardivi.

Il calo del visus unilaterale ed un esoftalmo progressivo di solito non dolente sono le più comuni presentazioni descritte in letteratura <sup>(8)</sup>.

Dal punto di vista di diagnostica strumentale la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica sono le metodiche di elezione nello studio dei meningiomi sfeno-orbitari, permettendo diagnosi di estensione, diagnostica differenziale, valutazione circa la progressione. Sono inoltre utilissime nella precisa localizzazione della lesione alla luce di un intervento chirurgico il più mirato e meno invasivo possibile e nel follow-up post-operatorio al fine di valutare la radicalità dell'intervento ed individuare un eventuale recidiva.

## **CHIRURGIA**

Prima dello sviluppo di tali metodiche strumentali la rimozione completa di questi tumori era difficile ed i rischi operatori erano molto alti. L'avvento di approcci multidisciplinari e microchirurgici ha migliorato la gestione del paziente e la prognosi<sup>(9)</sup>. Resta ancora da stabilire nel lungo termine quali pazienti beneficino di un trattamento chirurgico aggressivo con un aumentato rischio di morbidità, quali di una rimozione parziale della massa tumorale seguita da una terapia radiante e quali altri ancora della sola terapia radiante. In ogni caso ancora oggi la chirurgia resta la terapia di scelta e dunque la più efficace nel trattamento dei meningiomi in generale e di quelli sfeno-orbitari in particolare l'obiettivo della chirurgia è la rimozione completa del tumore, del suo impianto durale e dell'osso patologico eventualmente infiltrato. La radicalità è infatti il più importante fattore prognostico ed un fattore predittivo indipendente di recidiva. Si ritiene infatti che la maggior parte delle recidive sia dovuta alla presenza di residui tumorali nel letto operatorio<sup>(10-11)</sup>, ecco perché il tasso di recidiva dei meningiomi della cresta sferoidale è molto più alto rispetto a quello di altri tipi di meningiomi variando dal 25 al 50% dei casi. Maroon e

coll. hanno infatti esaminato 78 meningiomi sfeno-orbitari recidivanti ed hanno evidenziato come essi tendano ad essere vasti tumori infiltranti <sup>(10-11-12)</sup>.

## **SCOPO DELLA RICERCA**

Alla luce di quanto detto la recidiva dopo un'apparente rimozione completa rappresenta uno dei più rilevanti problemi della chirurgia dei meningiomi sfeno-orbitari. La resezione tumorale microscopicamente completa e la rimozione della dura e dell'osso coinvolti non sempre prevengono la recidiva, anche di meningiomi WHO grado I. Sebbene vari aspetti istopatologici, radiologici e chirurgici siano stati associati ad un comportamento aggressivo ed alla comparsa di recidiva <sup>(13-14)</sup> c'è scarso accordo su quali siano i fattori di rischio di recidiva più rilevanti. Lo scopo di questo studio è valutare il ruolo degli aspetti clinico-patologici, degli indici proliferativi, dell'espressione dei fattori di crescita e dei fattori legati all'angiogenesi, dei recettori ormonali nel predire la recidiva dei meningiomi sfeno-orbitari.

## **MATERIALI E METODI**

Di oltre 50 casi di meningiomi sfeno-orbitari operati presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II" tra il luglio 1981 ed il marzo 2004, i cui campioni operatori sono stati sottoposti ad esame istopatologico presso il Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", abbiamo selezionato 25 pazienti con meningiomi benigni che hanno subito una rimozione apparentemente completa del tumore (grado Simpson I e II). Dei 25 casi 19 erano donne (76%) e 6 (24%) uomini. Il range di età variava dai 36 ai 76 anni (età media 52.04 anni). Il follow-up era compreso tra 27 e 270 mesi (media 139 mesi). Tutti i pazienti sono stati studiati con TC e/o RMN pre- e postoperatorie al fine di valutare la radicalità dell'intervento, con successivi controlli ogni 6 mesi per i primi 5 anni e poi annuali per individuare eventuali recidive.

In 14 (56%) casi la neoplasia era localizzata a sinistra, in 11 (44%) a destra. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad un'accurata visita oculistica, i più frequenti segni e sintomi di presentazione della malattia sono stati un esoftlamo unilaterale non dolente progressivamente aumentato nel tempo (22 casi) con associato lento e progressivo calo del visus omolaterale della lesione (17 casi).

Nella seguente tabella presentiamo un riassunto delle più significative caratteristiche cliniche.

*Riassunto dei dati clinici ottenuti in 25 pazienti affetti da meningiomi sfeno-orbitari*

Caso	Età, Sesso	Deficit Visivo Preop	Outcome Visivo Postop	Tipo di Intervento	Estens. Rimoz.	Complicaz. Postop	Tipo di Tumore	Recidiva
1	49,F	+	migliorato	Orbitot.coronale	T	Calo visus	Sinciziale	1°(34mesi) 2°(50mesi)
2	49,M	-	invariato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Transiz.	1°(53mesi) 2°(91mesi)
3	52,F	-	invariato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Transiz.	NO
4	68,F	-	invariato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Angiom.	1°(24mesi) 2°(12mesi)
5	36,M	-	invariato	Orbitot.laterale	T	Parsi VI nc	Transiz.	NO
6	41,F	+	peggiorato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Microcis.	1°(43mesi)
7	52,F	+	migliorato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Sinciziale	1°(48mesi)
8	70,F	+	migliorato	Orbitot.laterale	T	Nessuna	Sinciziale	NO
9	45,F	-	invariato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Transiz.	NO
10	44,F	+	migliorato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Sinciziale	NO
11	54,F	+	migliorato	Orbitot.laterale	T	Paralisi VI nc	Transiz.	NO
12	50,F	+	migliorato	Orbitot.coronale	T	Calo visus	Transiz.	1°(25mesi)
13	46,M	+	invariato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Transiz.	1°(12mesi) 2°(62mesi) 3°(48mesi)
14	47,F	+	invariato	Orbitot.coronale	T	Ptosi,Exo Ipo funzFront	Transiz.	1°(24mesi)
15	73,M	+	migliorato	Orbitot.laterale	T	Nessuna	Transiz.	1°(15mesi)
16	45,F	+	invariato	Orbitot.coronale	T	DeficitElevat	Metapl.	NO
17	44,F	+	invariato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Transiz.	1°(32mesi)
18	36,F	-	invariato	Orbitot.coronale	T	Ptosi DeficitElevat Ipo funzFront	Sinciziale	1°(40mesi) 2°(10mesi) 3°(36mesi)
19	44,F	+	invariato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Sinciziale	NO
20	39,F	+	invariato	Orbitot.coronale	T	Ipo funOrbic	Transiz.	1°(32mesi)
21	47,F	+	invariato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Sinciziale	1°(38mesi)
22	70,F	+	invariato	Orbitot.laterale	T	Nessuna	Transiz.	NO
23	60,F	+	migliorato	Orbitot.coronale	T	Nessuna	Transiz.	1°(24mesi)
24	68,M	-	invariato	Orbitot.laterale	T	Nessuna	Sinciziale	NO
25	72,M	+	invariato	VoletTempZig	T	Nessuna	Sinciziale	NO

Dei 25 pazienti, 14 (56%) sono andati incontro ad una recidiva tumorale che ha richiesto un secondo intervento chirurgico in un arco di tempo variabile dai 12 ai

53

Mesi (media 31.69 mesi). 2 pazienti (8%) sono deceduti a causa delle conseguenze di ulteriori recidive. 4 recidive si sono verificate in donne con un'anamnesi patologica remota positiva per patologie tumorali ormono-dipendenti (2 localizzate alla mammella, 1 all'ovaio ed un'altra all'utero). Una recidiva si è infine verificata in una donna in concomitanza dell'utilizzo di estroprogestinici.

Tutti i casi presi in considerazione erano tumori WHO grado I con un indice mitotico (M.I.) inferiore a 4x10 HPF (High Power Field). L'assenza di qualsiasi residuo tumorale visibile e la resezione o l'estesa coagulazione dell'impianto durale sono stati considerati elementi essenziali per l'inclusione nello studio. I meningiomi atipici WHO II e WHO III ed i casi con una rimozione incompleta (Simpson da III a V) sono stati esclusi.

I 25 pazienti sono stati divisi in due gruppi. Il gruppo 1 (R) include i 14 pazienti che nel tempo sono andati in contro a recidiva tumorale. Il gruppo 2 (NR) include 11 pazienti che non hanno sviluppato alcuna recidiva.

I fattori statisticamente analizzati includono l'età, il sesso, l'estensione del tumore, i segni ed i sintomi di presentazione, le complicanze post-operatorie, il numero e l'intervallo di recidiva, i sottotipi istologici. Le analisi statistiche sono state condotte su tabelle di contingenza utilizzando pacchetti software disponibili in commercio (SPSS 14.0, SPSS Inc., Chicago, IL; Systat 11.0, Point Richmond, CA).

Abbiamo utilizzato il *Fischer's Exact Test* per l'analisi della significatività statistica delle differenze tra i due gruppi per le caratteristiche esaminate. Il valore soglia è stato fissato a  $p=0.05$ .

Le sezioni tumorali sono state analizzate separatamente da due anatomopatologi.

I meningiomi sono stati classificati come sinciziali, transizionali, fibroblastici, angiomatosi, metaplastici e microcistici. Alla cellularità tumorale ed alla vascolarizzazione è stato assegnato un grado: scarso, moderato, marcato. Sono stati eseguiti studi di immunohistochemica per la valutazione dei seguenti parametri:

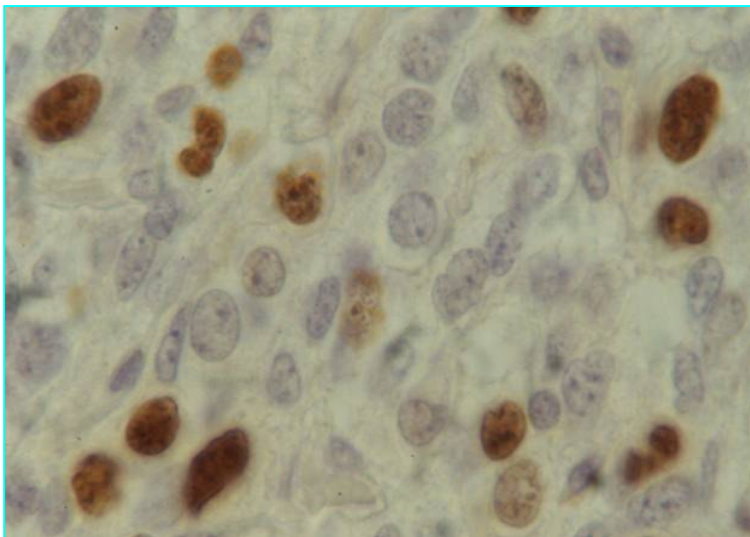
- Indice di proliferazione (Ki-67)
- Espressione del fattore di crescita vascolare (VEGF, vascular endothelial growth factor)



- Espressione dei recettori per l'estrogeno (ER) ed il progesterone (PR)
- Espressione del recettore del fattore di crescita epidermale (EGF-R, epidermal growth factor)
- Espressione della proteina antiapoptotica bcl-2

L'espressione del Ki-67 è stata valutata utilizzando l'anticorpo monoclonale MIB-1 (Immunothec, diluizione 1:100, incubazione overnight). Il sistema streptavidina-biotina e la diaminobenzidina (DAB) sono stati utilizzati per il riconoscimento e la visualizzazione dell'antigene. Un campione di carcinoma mammario è stato utilizzato come controllo positivo.

*Immunoespressione Ki-67*



L'espressione di ER e PR è stata valutata utilizzando gli anticorpi monoclonale ER e PR (DAKO, diluizione 1:400, incubazione overnight). Il sistema streptavidina-biotina e la diaminobenzidina (DAB) sono stati utilizzati per il riconoscimento e la visualizzazione dell'antigene. La valutazione quantitativa è stata espressa come numero di nuclei positivi contati in cinque campi HPF per un minimo di 500 cellule.

È stato utilizzato il seguente score:

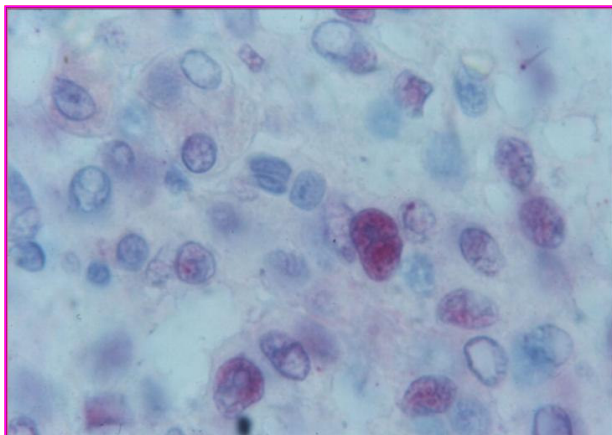
0 = negatività

1 = positività fino al 15% dei nuclei

2 = positività tra 15 e 50% dei nuclei

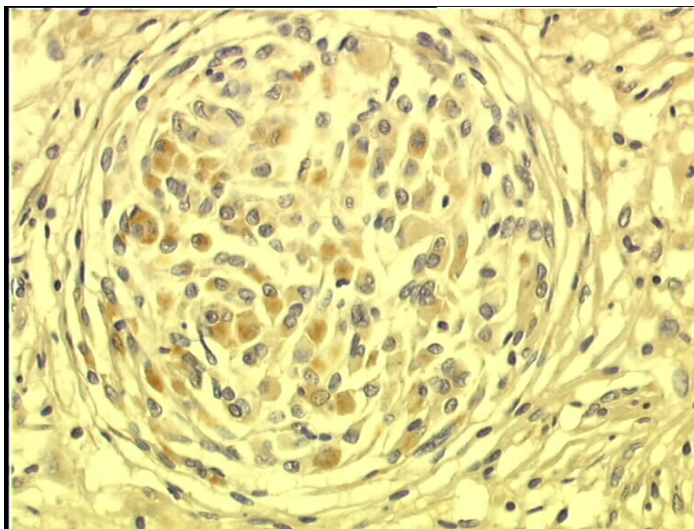
3 = positività oltre il 50% dei nuclei

### *Immunoespressione PR*



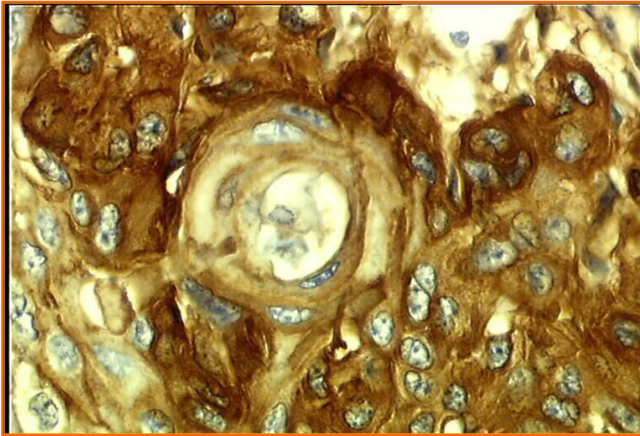
L'espressione del VEGF è stata valutata utilizzando l'anticorpo monoclonale VEGF (DAKO, diluizione 1:50, incubazione per un'ora in camera umida dopo un ciclo in forno a microonde a 650 W). Il sistema streptavidina-biotina e la diaminobenzidina (DAB) sono stati utilizzati per il riconoscimento e la visualizzazione dell'antigene.

#### *Immuno-espressione VEGF*



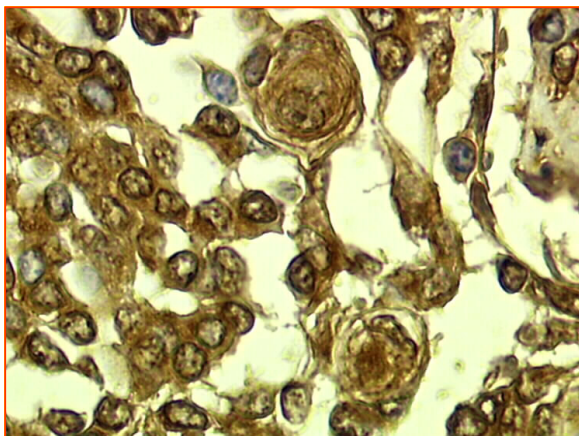
L'espressione del EGF-R è stata valutata utilizzando l'anticorpo monoclonale EGF-R (DAKO, diluizione 1:200, incubazione overnight). Il sistema streptavidina-biotina e la diaminobenzidina (DAB) sono stati utilizzati per il riconoscimento e la visualizzazione dell'antigene.

### *Immunoespressione EGF-R*



L'espressione di bcl-2 è stata valutata utilizzando l'anticorpo monoclonale anti bcl-2 (Menarini, diluizione 1:100, incubazione per un'ora in camera umida). Il sistema streptavidina-biotina e la diaminobenzidina (DAB) sono stati utilizzati per il riconoscimento e la visualizzazione dell'antigene. Un campione di tonsilla è stato utilizzato come controllo positivo.

### *Immunoespressione bcl-2*



L'immunopositività per VEGF, EGF-R e bcl-2 è stata valutata con il seguente

score:

0 = negatività

1 = colorazione dubbia

2 = colorazione leggera e/o focale

3 = colorazione moderata

4= colorazione intensa e/o diffusa

## **RISULTATI**

Non è stata rilevata grande differenza nella distribuzione per età tra i due gruppi

( $p=0.995$ )

Il rapporto M:F è di 1:3 con una distribuzione omogenea nei due sessi in entrambi i gruppi.

L'analisi dell'intervallo di tempo intercorso tra l'intervento chirurgico iniziale ed il reintervento per la recidiva mostra che il tasso di recidiva è alto nei primi 4 anni (92% dei casi recidivati) e poi decresce rapidamente tra i 5 e gli 11 anni; comunque sono state osservate recidive oltre 15 anni dopo l'iniziale terapia chirurgica.

Nove pazienti (64.3%) hanno avuto una recidiva; tre pazienti (21.4%) hanno avuto due recidive; due pazienti (14.3%) hanno avuto tre recidive.

L'istotipo più frequente nel gruppo R è stato il transizionale (57%), seguito dal sinciziale (28%), dall'angiomaso (7.5%) e dal microcistico (7.5%). Nel gruppo NR, invece, gli istotipi più frequenti sono stati il transizionale ed il sinciziale (entrambi 45%). Sia la localizzazione tumorale che il sottotipo istologico nel gruppo R non hanno mostrato correlazioni significative con l'intervallo di tempo della recidiva.

La correlazione tra il pattern istologico al primo intervento e quello al reintervento sempre per il gruppo R ha evidenziato che in tutti i pazienti si è riscontrato un aspetto istologico della recidiva analogo a quello del tumore iniziale, nessuna recidiva si è dunque presentata in forma atipica.

Il ki-67 è stato più alto nel gruppo R (5 casi pari al 35% con nessun nucleo positivo e 9 casi pari al 65% con due o tre nuclei positivi) rispetto al gruppo NR (nove casi pari al 82% con nessun nucleo positivo e 2 casi pari al 18% con due o tre nuclei positivi). Le differenze dei valori tra i due gruppi si sono rilevate statisticamente significative ( $p=0.041$ ).

La determinazione del ER è risultata negativa in 12 casi del gruppo R (85%) e in 11 casi del gruppo NR (100%); solo due casi del gruppo R hanno mostrato una leggera positività (5% o meno dei nuclei). Le differenze tra i due gruppi non sono risultate significative ( $p=0.487$ ).

La determinazione del PR è risultata negativa in un caso del gruppo R (7%) e positiva in 13 casi (93%) con uno score di 2 in sei pazienti e di 3 in sette pazienti; i casi del gruppo NR si sono rilevati tutti positivi (100%) con scores differenti (4 casi con score 2 e sette casi con score 3). La differenza dei valori medi tra i due gruppi non è significativa ( $p =0.669$ ).

Il VEGF è risultato positivo in tutti i casi di entrambi i gruppi, il dato è dunque privo di significatività ( $p=1$ ).

EGFR è risultato positivo in 11 casi del gruppo R (79%) ed in nove casi del gruppo NR (82%). La differenza dei valori medi tra i due gruppi non è significativa ( $p=1$ ).

La proteina bcl-2 è risultata positiva in 5 casi del gruppo R (36%) ed in quattro casi (36%) del gruppo NR. La differenza dei valori medi tra i due gruppi non è significativa ( $p=1$ ).

Infine i risultati della determinazione della bcl-2 hanno rilevato una relazione inversa statisticamente significativa con lo status recettoriale del progesterone ( $p=0.049$ ).



## DISCUSSIONE

La possibilità di prevedere l'*outcome* a lungo termine e la recidiva in pazienti che vengono sottoposti a terapia chirurgica per la presenza di un meningioma sfeno-orbitari è molto importante, soprattutto negli individui giovani con lunga aspettativa di vita. Il grado Simpson <sup>(15)</sup> sembra essere il più valido fattore predittivo di recidiva accettato dalla comunità scientifica. Anche la completezza della rimozione chirurgica (grado I e II) non scongiura il rischio di recidiva di meningioma WHO grado I.

Diverse caratteristiche chirurgiche e radiologiche come la grandezza del tumore, l'aspetto dei margini, la presenza di edema peritumorale, il tipo di interfaccia tessuto cerebrale – tumore <sup>(16-17)</sup> sono state proposte come fattori predittivi di recidiva. Noi non abbiamo riscontrato significative differenze circa l'età, il sesso ed i sottotipi istologici tra i tumori recidivanti e non.

I nostri dati confermano che la totalità dei meningiomi sfeno-orbitari che recidiva presenta un aspetto istologico simile sia al primo intervento che a quelli successivi.

Questo potrebbe stare ad indicare che molto spesso la recidiva dei meningiomi non è associata ad un incremento del potenziale di crescita del tumore stesso.

Sebbene la tendenza dei meningiomi atipici a recidivare sia ben conosciuta<sup>(18)</sup>, i meccanismi connessi alla recidiva di forme benigne WHO grado 1 (circa 80% di tutti i meningiomi) sono difficili da spiegare sulla scorta dei soli aspetti morfologici.

Infatti, la diagnosi istologica relativa ai campioni dell'intervento chirurgico iniziale non differisce tra i tumori che recidivano e quelli che non recidivano.

Ecco perché noi abbiamo cercato di definire il ruolo di altri possibili fattori coinvolti nei meccanismi di recidiva tra i quali gli indici proliferativi e l'espressione dei recettori ormonali e dei fattori angiogenetici e di crescita.

L'indice proliferativo Ki-67 è risultato significativamente correlato con la recidiva di meningioma ( $p=0.041$ ).

Nel nostro studio la negatività del PR non è correlata con la recidiva di meningiomi sfeno-orbitari WHO grado I ( $p=0.669$ ), così come non lo è l'assetto dell'ER.

Comunque lo stato dei recettori del progesterone da solo non è abbastanza specifico da permettere una accurata valutazione prognostica<sup>(19)</sup>, ma può diventare più significativo quando associato agli indici proliferativi.

Il VEGF è una glicoproteina di 46-48 KDa, con 4 isoforme, è un potente fattore di crescita angiogenetico, implicato nell'angiogenesi tumorale di gliomi e di tumori metastatici. Numerosi studi precedenti <sup>(20)</sup> hanno mostrato una correlazione tra il contenuto di VEGF e l'angiogenesi, la vascolarizzazione e l'edema peritumorale nei meningiomi; un contenuto più elevato di VEGF nei meningiomi atipici e maligni rispetto a quelli benigni è confermato da Lamszus et al. <sup>(21)</sup>, è negato da Pietsch et al. <sup>(22)</sup>.

Solo Yamasaki et al. hanno studiato il VEGF in meningiomi recidivanti benigni, completamente asportati riscontrando che un'alta espressione del VEGF sia il più potente fattore predittivo di recidiva.

Il nostro studio non evidenzia correlazioni tra il contenuto in VEGF, la vascolarizzazione tumorale e la recidiva di meningiomi sfeno-orbitari benigni.

Ciò sembra essere in accordo con l'attuale osservazione clinica secondo la quale i meningiomi più vascolarizzati non tendano a recidivare più frequentemente rispetto a quelli meno vascolarizzati.

Sebbene l'EGF-R possa stimolare la crescita e l'angiogenesi dei meningiomi <sup>(23-24)</sup>, la sua espressione non è correlata con la recidiva tumorale nel nostro studio.

L'inaspettato riscontro di una percentuale lievemente più alta di positività dell'EGF-R nel gruppo dei tumori NR (non recidivati) può dipendere da una migliore differenziazione in senso epiteliale delle cellule meningiomatose.

L'apoptosi è un'importante meccanismo che contribuisce alla regolazione della crescita tumorale; per questo una precisa quantificazione delle cellule apoptotiche potrebbe rivelarsi utile nel determinare il comportamento biologico dei meningiomi.

La proteina bcl-2 svolge una funzione anti-apoptotica e può contribuire alla crescita tumorale. Studi recenti <sup>(25)</sup> hanno dimostrato che la positività per bcl-2 è più comune nei meningiomi atipici e maligni che in quelli benigni, senza tuttavia correlazione con la recidiva.

Noi abbiamo ritrovato una positività per bcl-2 con percentuali sovrapponibili nei due gruppi analizzati ( $p=1$ ).

La tendenza ad una associazione inversa tra bcl-2 e PRs nei meningiomi sfero-orbitari a differenza di quanto accade nei tumori mammari, è un dato interessante emerso nel nostro studio, riportato anche da Verheijen et al. <sup>(26)</sup> in meningiomi di altre sedi.

## CONCLUSIONI

I pazienti con meningiomi sfeno-orbitari si presentano all'osservazione con iperostosi esuberante del basicranio, danno visivo ed una deformità clinicamente progressiva dell'orbita e della fossa temporale.

Il trattamento più idoneo di questi tumori implica dettagliate indagini preoperatorie; fermo restando che il trattamento di eccellenza è la terapia chirurgica, considerata a tutt'oggi la strategia più efficace nel trattamento dei meningiomi in generale e di quelli sfeno-orbitari in particolare: una resezione adeguata richiede la rimozione di tutta l'iperostosi, della dura coinvolta e della periorbita.

La recidiva di meningiomi sfeno-orbitari WHO grado I microscopicamente rimossi completamente è un evento piuttosto frequente nella pratica clinica che non può essere previsto sulla scorta dei soli dati clinico-strumentali. Gli indici proliferativi sembrano avere un valore predittivo di recidiva, laddove l'espressione immunohistochimica dell'assetto recettoriale per ER e PR e dei fattori di crescita e di angiogenetici non risulta essere statisticamente significativa.

I meningiomi sfeno-orbitari benigni con più elevato indice proliferativi ed uno status con ridotta espressione del PR hanno una più alta probabilità di recidivare, soprattutto quando risultano essere maggiormente positivi per l'espressione della proteina bcl-2. Sulla scorta di tutti questi dati è opportuno sottoporre i pazienti con meningiomi sfeno-orbitari ad una attenta valutazione strumentale preoperatoria, ad un exeresi chirurgica il più possibile completa, ma non aggressiva nel rispetto dei rapporti anatomici regionali, e ad un'esame istopatologico corredato di opportuno profilo immunohistochimico, onde individuare quei casi con più alta probabilità di recidiva.

E' opportuno che questi pazienti siano sottoposti ad un follow-up ravvicinato.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. J Neurosurg. 1989 Nov;71(5 Pt 1):665-72.

*Incidence and clinicopathological features of meningioma.*

Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA.

2. Longstreth WT Jr, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD.

*Epidemiology of intracranial meningioma.*

Cancer. 1993 Aug 1;72(3):639-48. Review.

3. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG.

*Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the*

*Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994.*

Neuro Oncol. 1999 Jan;1(1):14-25.

4. Neurosurgery. 1993 Aug;33(2):212-7; discussion 217-8.

*Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: correlation with clinical and histological features.*

Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, Walter GF, Samii M, Ostertag H.

5. Jacobs DH, McFarlane MJ, Holmes FF.

*Female patients with meningioma of the sphenoid ridge and additional primary neoplasms of the breast and genital tract.*

Cancer. 1987 Dec 15;60(12):3080-2.

6. Hutzelmann A, Palmié S, Buhl R, Freund M, Heller M.

*Dural invasion of meningiomas adjacent to the tumor margin on Gd-DTPA-enhanced MR images: histopathologic correlation.*

Eur Radiol. 1998;8(5):746-8.

7. Lamszus K, Vahldiek F, Mautner VF, Schichor C, Tonn J, Stavrou D, Fillbrandt R, Westphal M, Kluwe L.

*Allelic losses in neurofibromatosis 2-associated meningiomas.*

J Neuropathol Exp Neurol. 2000 Jun;59(6):504-12.



8. Verheggen R, Markakis E, Mühlendyck H, Finkenstaedt M.

*Symptomatology, surgical therapy and postoperative results of sphenoorbital,*

*intraorbital-intracanalicular and optic sheath meningiomas.*

Acta Neurochir Suppl. 1996;65:95-8.

9. Rootman J: Meningiomas. In diseases of the orbit. Jack Rootman. Lippincott

2<sup>nd</sup> ed. pp. 228-233

10. Schick U, Bleyen J, Bani A, Hassler W.

*Management of meningiomas en plaque of the sphenoid wing.*

J Neurosurg. 2006 Feb;104(2):208-14.

11. Sandalcioglu IE, Gasser T, Mohr C, Stolke D, Wiedemayer H.

Spheno-orbital meningiomas: interdisciplinary surgical approach, resectability

and long-term results.

J Craniomaxillofac Surg. 2005 Aug;33(4):260-6.

12. Maroon JC, Kennerdell JS, Vidovich DV, Abla A, Sternau L.

*Recurrent sphenoidal meningioma.*

J Neurosurg. 1994 Feb;80(2):202-8.

13. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J.

*Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur.*

J Neurosurg. 1999 Mar;90(3):455-62.

14. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H.

*Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas:  
a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma.*

Cancer. 2002 Mar 1;94(5):1538-47.

15. Simpson D.

*The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment.*

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957 Feb;20(1):22-39. No abstract available.

16. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS: Surgical Pathology of the nervous system and its coverings 4<sup>th</sup> ed. Churchill-Livingstone NY 2002 pp. 49-112

17. Kolles H, Niedermayer I, Schmitt C, Henn W, Feld R, Steudel WI, Zang KD, Feiden W.

*Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: histology, morphometry of Ki-67/Feulgen stainings, and cytogenetics.*

Acta Neurochir (Wien). 1995;137(3-4):174-81.

18. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A.

*Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome.*

Surg Neurol. 1986 Mar;25(3):233-42.

19. Fewings PE, Battersby RD, Timperley WR

*Long-term follow up of progesterone receptor status in benign meningioma: a prognostic indicator of recurrence?*

J Neurosurg. 2000 Mar;92(3):401-5.

20. Kalkanis SN, Carroll RS, Zhang J, Zamani AA, Black PM.

*Correlation of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas.*

J Neurosurg. 1996 Dec;85(6):1095-101.

21. Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO, Stavrou D, Ergün S, Westphal M.

*Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy.*

Neurosurgery. 2000 Apr;46(4):938-47; discussion 947-8.

22. Pietsch T, Valter MM, Wolf HK, von Deimling A, Huang HJ, Cavenee WK,

Wiestler OD.

*Expression and distribution of vascular endothelial growth factor protein in human brain tumors.*

Acta Neuropathol. 1997 Feb;93(2):109-17.

23. Schrell UM, Adams EF, Fahlbusch R, Greb R, Jirikowski G, Prior R,

Ramalho-Ortigao FJ.

*Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 1: Female sex steroid receptors and their significance as specific markers for adjuvant medical therapy.*

J Neurosurg. 1990 Nov;73(5):743-9.

24. Adams EF, Schrell UM, Fahlbusch R, Thierauf P.

*Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 2: In vitro effect of steroids, bromocriptine, and epidermal growth factor on growth of meningiomas.*

J Neurosurg. 1990 Nov;73(5):750-5.

25. Abramovich CM, Prayson RA.

*Apoptotic activity and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. Association with grade and outcome.*

Am J Clin Pathol. 2000 Jul;114(1):84-92.

26. Verheijen FM, Donker GH, Viera CS, Sprong M, Jacobs HM, Blaauw G,

Thijssen JH, Blankenstein MA.

*Progesterone receptor, bcl-2 and bax expression in meningiomas.*

J Neurooncol. 2002 Jan;56(1):35-41.