

ادم پری تومورال همراه منژیوم ها، نقش رسپتورهای استروئیدی و مشخصات رادیولوژیک

محمد علی بی طرف^۱، مزدک عالیخانی^۲، هوشنگ صابری^۱، حسن هاشمی^۳، امیر سعید صدیقی^۴، مهدی زینلی زاده^۴

یافته / سال ششم / شماره ۲۰

چکیده

مقدمه: علی رغم خصوصیات خوش خیم و اکستراآگزینال منژیوم ها، این تومورها در بیش از ۶۰٪ موارد با ادم پری تومورال (PTBE) درنسخ مغز اطراف همراه هستند.

هدف این مطالعه مشخص کردن نقش میزان مثبت شدن هسته سلول های تومورال از لحاظ رسپتور پروژسترونی (PR) بعنوان فاکتوری از رفتار سلول و پیدا کردن خصوصیات دیگری در MRI و CT بیماران در این رابطه و در مجموع در ارتباط با ادم پری تومورال بوده است.

مواد و روشها: در این مطالعه ۷۷ بیمار مبتلا به منژیوم درون جمجمه در بیمارستان امام خمینی تهران در سال های فاصل ۱۳۸۲-۱۳۷۸ به طور آینده نگر پیگیری شده و برای هر بیمار در ابتدا CT Scan و (T1, T2) MRI انجام و براساس تصاویر موجود، قطر، حجم، محل و شکل لبه تومور و وجود PTBE به همراه شکل و اندازه آن بررسی شده است؛ سپس با یافته های هنگام جراحی در آسیب شناسی و در آخر نتایج حاصل از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی (IHC) از لحاظ رسپتورهای استروئیدی و پروژسترونی مقایسه گردیده است.

یافته ها: اشکال منژیوم با میزان رسپتور پروژسترونی (PR Mod-Class) بالاتر اولاً حجم کوچکتری داشته؛ ثانياً لبه اطراف تومور به شکل صاف بوده و نمای غیر تهاجمی تری را به نمایش گذاشته، بطوری که فضای آراکتوئید اطراف تومور در بیش از ۵۰٪ آن قابل مشاهده است و ثالثاً احتمال دیدن ادم پری تومورال کمتر بوده؛ اما در مقابل معمولاً مدت بیماری طولانی تر و خونریزی هنگام عمل کمتر بوده است.

نتیجه گیری: در مجموع می توان گفت قرار گرفتن تومورهای منژیوم اینتراکرانیال در یک درجه و نوع بافت شناسی برای پیش بینی رفتار تومور کافی نبوده و باید اطلاعات بیشتری را در حد سلولی برای پیش بینی رفتار تومور نمود.

واژه های کلیدی: منژیوم، ادم پری تومورال در پارانشیم مغز (PTBE)، رسپتور پروژسترونی (PR)، فاکتور رشد سلول های

اندوتلیال عروق (VEGF)، خون رسانی از طریق شبکه پیال

۱- استادیار - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه جراحی اعصاب (بیمارستان امام خمینی)

۲- متخصص جراحی مغز و اعصاب

۳- دانشیار - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه رادیولوژی

۴- رزیدنت جراحی اعصاب

مقدمه

اگر چه مننژیوم ها توموری اکستراآگزیکال با طبقه بندی آسیب شناسی، درجه یک و دو (I, II) به انواع تیپ های مختلف تقسیم می شود؛ ولی به نظر می رسد اطلاعات حاصل از این طبقه بندی به تنهایی نمی تواند مؤید رفتار تومور به حساب آید.

از جمله علائم همراه در مننژیوم ها که تاکنون به آن کم اهمیت داده شده، PTBE¹ است که هنوز در مورد مکانیسم آن توافق قطعی وجود ندارد.

در این مطالعه ۷۷ بیمار مبتلا به مننژیوم درون جمجمه ای را که در سال های ۱۳۸۲-۱۳۷۸ به بخش جراحی اعصاب بیمارستان امام خمینی تهران مراجعه نمودند به طور آینده نگر از طریق معاینه بالینی، CT و MRI یافته های هنگام عمل و در نهایت آسیب شناسی و ایمونوهیستوشیمی بررسی کرده ایم.

مواد و روشها

در این تحقیق به طور آینده نگر بیماران مراجعه کننده با شک بالینی و رادیولوژیک به مننژیوم اینتراکرانیکال در سال های ۱۳۸۲-۱۳۷۸ به بیمارستان امام خمینی وارد مطالعه آینده نگر می شدند و به شرط موافقت با انجام آزمایشات بالینی، CT، MRI و ایمونوهیستوشیمی و تأیید آسیب شناسی در مطالعه باقی می ماندند که از مجموع ۱۰۳ بیمار وارد شده به تحقیق ۷۷ بیمار اطلاعات تکمیلی را فراهم نمودند که از تمامی آنها در بدو ورود معاینه بالینی به عمل آمد و مدت بیماری براساس ماه ثبت و شدت بیماری نیز در یکی از سه گروه ذیل طبقه بندی گردید.

گروه I: بیماران بدون نقص عصبی

گروه II: بیماران با نقص عصبی محدود

گروه III: بیماران با نقص عصبی شدید و نیازمند بستری

سپس برای بیماران CT و MRI (T2, T1) در نمای کرونال، ساژیتال و آگزیکال به صورت مقاطع ۲ تا ۴ میلی متر و فضای ۱ تا ۲ میلی متر در یک مرکز انجام شد.

به دنبال آن تصاویر حاصله توسط سه پزشک متخصص مورد بررسی گردید و در رابطه با محل، بزرگ ترین قطر، حجم و شکل لبه تومور، وجود PTBE و میزان آن و در نهایت میزان وضوح فضای آراکنوئید اطراف تومور تصمیم گیری شد که البته در موارد اختلاف، نظر اکثریت پذیرفته شده است.

در این رابطه تومور براساس محل قرار گرفتن در هفت گروه کلی تقسیم بندی گردید و به دنبال آن بزرگ ترین قطر تومور بر حسب سانتی متر از بین کل نماهای موجود انتخاب و حجم تومور براساس فرمول $\frac{\pi}{6} a \times b \times c$ که اقطار تومور در نمای ساژیتال، کرونال و آگزیکال است محاسبه شد.

در مرحله بعد شکل لبه تومور براساس آن که نمایی از دایره، بیضی یا ترکیبی از آن باشد در گروه صاف (Smooth) و یا به صورت لبوله باشد در گروه نامنظم (Irregular) طبقه بندی شد.

در مورد وجود ادم پری تومورال براساس مشاهده هیپودانسیته در اطراف تومور در CT و هیپردانسیته در نمای T2 در MRI تصمیم گیری شده و بزرگترین قطر ادم محاسبه و ثبت گردید. سپس ادم اطراف تومور براساس شکل ظاهری آن به یکی از دو گروه منتشر و موضعی تقسیم شده است.

در آخر تومور براساس میزان وضوح فضای آراکنوئید اطراف آن در یکی از دو گروه با میزان وضوح فضای آراکنوئید بالای ۵۰٪ و زیر ۵۰٪ قرار گرفت.

به دنبال جراحی بیمار نیز، میزان خونریزی هنگام عمل از طریق ثبت واحد خون تزریقی به بیمار در کل زمان جراحی و طبقه بندی آن در سه گروه تا ۲ واحد، ۲-۵ واحد و بیش از ۵ واحد بررسی شد و همین طور بعد از جراحی از طریق CT میزان کاهش حجم یافته تومور محاسبه و ثبت شد و مجدداً در یکی از سه گروه ذیل طبقه بندی گردید:

I. کمتر از ۳/۲ حجم تومور برداشت شده

1. Pritomoral Brain Edema

تقریباً در نیمی از بیماران فضای آراکتوئید اطراف تومور بالای ۵۰٪ وضوح داشته است. جداول ۲ تا ۴ میزان شیوع محل های مختلف قرار گرفتن تومور مننژیوم و توزیع فراوانی کلاس های استروژنی و پروژسترونی را نشان می دهد.

جدول ۲: شیوع میزان مننژیومها در محل های مختلف در اینتراکرانیال

محل تومور	فراوانی	درصد
Convexity	۲۱	۲۷/۳
parasgital	۲۳	۲۹/۹
Falx	۸	۱۰/۴
M.C.F	۶	۷/۸
Sellar	۶	۷/۸
P.C.F	۹	۱۱/۷
Olfactory groove	۴	۵/۲
جمع	۷۷	۱۰۰

جدول ۳- توزیع کلاس های استروژنی و پروژسترونی

کلاس استروژن	فراوانی	درصد
< ۲٪	۶۲	۸۰/۵
۲-۱۰٪	۱۲	۱۵/۶
۱۰-۲۰٪	۳	۳/۹
جمع	۷۷	۱۰۰

جدول ۴- توزیع کلاس های استروژنی و پروژسترونی

کلاس استروژن	فراوانی	درصد
< ۲٪	۳۵	۴۵/۵
۲-۱۰٪	۱۵	۱۹/۵
۱۰-۲۰٪	۵	۶/۵
۲۰-۳۰٪	۹	۱۱/۷
بیشتر از ۵۰٪	۱۳	۱۶/۹
جمع	۷۷	۱۰۰

در یافته های آماری حاصل از مقایسه میزان رسپتور پروژسترونی (PR) با سایر متغیرها ارتباط معنی دار بین میزان PR، جنس و نوع تومور وجود نداشت؛ ولی ارتباط واضحی بین درجه تومور و میزان PR وجود داشت (p=۰/۰۱) به طوری که تومورهای درجه ۲ به وضوح میزان PR کمتری نسبت به درجه ۱ داشتند.

1. Middle Cranial Fosa
2. Progesterone receptor
3. Posterior Cranial Fosa

II. ۲/۳ تا نزدیک به ۳/۳ حجم تومور برداشت شده

III. ۳/۳ حجم تومور به طور کامل برداشت شده است (رزکسیون کامل)

سپس نمونه تومور بیمار برای بررسی آسیب شناسی، ایمونوهیستوشیمی و رنگ آمیزی هسته سلولی از لحاظ میزان رسپتور استروژنی و پروژسترونی به انستیتو کانسر همین بیمارستان ارسال گردید.

نتایج حاصل از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی بصورت Mean Optic Density (MOD) و طبقه بندی ۱-۵ ثبت شده است که برای مفهوم دار شدن بعضی نتایج آماری طبقه بندی پروژسترونی به صورت سه گروهی نیز انجام شده است. (جدول ۱)

جدول شماره ۱: طبقه بندی میزان رسپتور پروژسترونی در کلاس های

کلاس	میزان رسپتور پروژسترونی	مختلف
I	۰-۲٪	
II	۲-۱۰٪	
III	۱۰-۲۰٪	
IV	۲۰-۳۰٪	
V	بیش از ۳۰٪	

تمام مطالعات توسط برنامه نرم افزاری SPSS ۱۱/۵ انجام شده است و نتایج با $p < 0/05$ در نظر گرفته شده است.

یافته ها

از مجموع ۷۷ بیمار، ۴۸ بیمار زن (۶۲٪) و ۲۹ بیمار مرد (۳۸٪) با متوسط سن ۴۹ سال (۷۰-۱۴) بوده اند.

متوسط بزرگ ترین قطر تومور ۴cm (۵-۰/۵) با حجم تومور ۶۲cc (۱۴۰-۰/۵) بوده است.

۳۳ بیمار تومور با لبه نامنظم (Irregular) و ۴۴ بیمار تومور با لبه صاف (Smooth) داشته اند. در ۴۲ بیمار (۵۴/۶٪) ادم پری تومورال وجود داشته است که متوسط بزرگ ترین قطر ادم (در صورت وجود) ۱/۶cm (۷-۰) بوده است و در ۲۷ بیمار به شکل ادم موضعی و در ۱۵ بیمار منتشر بوده است.

نقص و هم چنین دشوار شدن جراحی با ایجاد اشکال در پیدا کردن مسیر رزکوسیون تومور (Plan of Cleavage) می شود (۵،۶،۷). هر چند در میزان رزکوسیون تومور دخالت خاصی ندارد.

در یک مطالعه مشخص شد که به ازای هر ۱ سانتی متر ادم ۲۰٪ احتمال عود در مننژیوم های اینتراکرانیال افزایش یافته است (۸).

این که چگونه یک تومور اکسترا اگزالیال خوش خیم که مطابق تعاریف معمول به طور کامل از پارانشیم مغز جداست، PTBE را ایجاد می کند، جای بحث دارد و عوامل مؤثر متعددی را در مطالعات مختلف مطرح و بررسی کرده اند.

اندازه تومور: هر چند در بعضی مطالعات ارتباط ضعیف بین اندازه تومور و PTBE وجود داشته ولی در اکثر مطالعات این ارتباط معنی دار نبوده است (۱،۵،۶،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲).

محل تومور: در تمامی مطالعات انجام شده، ارتباط معنی داری بین محل تومور و میزان PTBE یافت نشده است (۱،۵،۶،۸،۹،۱۱،۱۲).

درجه آسیب شناختی و نوع تومور: در بررسی های مختلف، دریافته اند در مننژیوم های درجه ۲ یعنی فرم های آتیپیک و بدخیم بطور واضح PTBE شیوع و میزان بیشتری داشته است ولی در انواع مختلف درجه ۱ این ارتباط معنی دار نبوده است (۲،۳،۶،۱۰،۱۱).

در بررسی های انجام شده بین میزان T2 Intensity و Hemogenous در MRI ارتباط معنی دار یافت نشده است (۱۰ و ۴).

میزان PG^۱، TPA^۲، PAF^۳ و انفیلتراسیون لکوسیتی در پارانشیم اطراف تومور: در تحقیقات مختلف بررسی شده است ولی نتایج حاکی از آن است که این عوامل با شروع پروسه PTBE در محیط یافت می شوند و عامل تشدید کننده ادم هستند ولی عامل شروع کننده نیستند (۲،۳،۶،۷،۹،۱۱،۱۳،۱۴،۱۵،۱۸).

ارتباط معنی دار بین بزرگ ترین قطر تومور و حجم تومور با میزان PR وجود داشته به طوری که هر چه تومور اندازه بزرگ تر بوده معمولا PR پایین تری داشته است ($p = 0.02$).

شکل لبه تومور با میزان PR ارتباط معنی دار و واضحی داشته به طوری که عمده تومورهای با جدار صاف در مقایسه با انواع دارای جدار نامنظم میزان PR بیشتری داشته اند. ($p = 0.000$). وضوح بالای ۵۰٪ فضای آراکنوئید با وجود PR بالا ارتباط معنی دار داشته است ($p = 0.000$).

در این مطالعه میزان رسپتور استروژنی (ER) به طور معمول بین ۰ تا ۲۰٪ بوده و هیچ گونه ارتباط معنی داری بین میزان ER(MOD-Class) با سایر متغیرها یافت نشده است.

در یافته های آماری حاصل از مقایسه PTBE با سایر متغیرها در تومورهای درجه ۱ به طور واضح وجود PTBE بیشتر بوده است ($p = 0.004$); ولی ارتباط معنی داری بین PTBE با جنس و یا نوع خاصی از تومور یافت نشد.

در تومورهایی که میزان PR بالاتری دارند، وجود PTBE به وضوح کمتر است ($p = 0.02$). ارتباط آماری قوی بین وجود PTBE و میزان حجم و قطر تومور یافت نشد. تومورهای با جدار نامنظم همراه حضور PTBE هستند ($p = 0.000$).

همین طور مشخص شد که تومورهایی که در این مطالعه از لحاظ شکل لبه در طبقه بندی نامنظم قرار گرفته اند احتمالا به قطر و حجم بزرگتری نیز می رسند ($p = 0.03$).

اگر مطالعه را در گروه تومورهای با حضور PTBE در نظر بگیریم، ارتباط واضح و معنی داری بین میزان قطر PTBE با قطر تومور وجود داشته است ($p = 0.03$). در حضور PTBE مدت علائم کوتاه تر و میزان خونریزی توأم بوده است ($p = 0.02$).

بحث

PTBE در ۶۰٪ مننژیوم ها مشاهده می شود (۱،۲،۳،۴). از عوامل مهمی که جراحی تومورهای مننژیوم اینتراکرانیال را تحت تأثیر قرار می دهد، میزان PTBE است که علاوه بر افزایش میزان فشار داخل مغزی (ICP)^۲ سبب افزایش شدت علائم و میزان

1. Estrogen Receptor
2. Intra Cranial Pressure
3. Prostaglandin
4. Thromboxan A₂
5. Plasminogen activity factor

همین طور تومورهای با Pial Blood Supply به طور هم زمان با dural blood supply شناس PTBE بالاتری دارند. پس عملاً انتقال VEGF با پارانشیم اطراف مغز در تشکیل Pial blood supply دخالت دارد؛ ولی برای انتقال این ماکرو ملکول پلی فانکشنال باید فضای آراکنوئید بین تومور و پارانشیم اطراف از میان رفته باشد.

در یک مطالعه دیگر ارتباط خطی بین میزان VEGF و میزان ضخامت PTBE برقرار شده است به شرط آن که Pial blood supply وجود داشته باشد (۲،۳،۶،۷،۹،۱۱،۱۳،۱۴،۱۵،۱۸).

تهاجم میکروکورتیکال: مطالعات مختلف گویای این واقعیت است که باید راهی برای انتقال فاکتورهای آنژیوژنیک از تومور به پارانشیم مغز وجود داشته باشد تا نئوواسکولاریزاسیون و pial blood supply و بالاخره PTBE رخ دهد.

در یک مطالعه، میزان صحت پیشگویی عود از طریق مطالعه مقدار تهاجم میکروکورتیکال تا ۸۲٪ بوده است، پس میزان PTBE با میزان تهاجم رابطه خطی دارد و می توان گفت PTBE با میزان عود تومور نیز رابطه خطی دارد (۱۹،۳،۴،۸،۱۱،۱۲،۱۷،۱۸)؛ اما در رابطه با میزان رسپتور پروژسترونی ظاهر شده در هسته سلول های تومور باید گفت که اولاً این رسپتور بدون حضور رسپتور استروژنی که به عنوان تنظیم کننده آن عمل می کند، در اینجا ظاهر می شود. پس تنظیم رسپتور پروژسترونی در اینجا باید قاعدتاً متفاوت از تنظیم آن در سایر محل ها باشد (۱۰،۱۲،۲۰).

از طرفی ثابت شده است که میزان بروز رسپتور پروژسترونی در هسته سلول تومورال به جنس و نوع تومور از نظر آماری ربطی ندارد (۹)؛ اما دو نکته جالب آن که اولاً در حضور استروژن تحریک پروژسترون سبب افزایش VEGF می شود و ثانیاً در صورت نبود استروژن، بین وجود PR با KI67 و میتوتیک ایندکس رابطه معکوس برقرار است (۹،۱۲). اما محتوی

Secretary: فقط ۳٪ مننژیوم ها در این گروه قرار می گیرند و بطور معمول PTBE با شیوع بیشتر و به میزان بیشتری در آنها دیده می شود (۴).

انسداد وریدها و سینوس ها در نسج پارانشیم اطراف تومور: که در یک مطالعه با تعداد نمونه بالا قویا رد شده است (۱۸).

ایسکمی به علت اثرات فشاری مکانیکال تومور بر نسج اطراف: این تئوری نیز در مطالعات مختلف رد شده است (۶،۱۴).

گشاد شدن عروق هیدرودینامیک از سمت تومور به پارانشیم طبیعی: در این تئوری که برقراری تماس بین تومور و پارانشیم مغز را با از بین رفتن لایه های حائل به عنوان پیش زمینه Diffusion مطرح می کند، عملاً براساس انتقال ماکروملکول های ادمزا بین تومور و پارانشیم اطراف برقرار می شود که در مقاله تحقیقی بیتزر^۱ و همکاران بطور مستدلی ثابت شده است (۱۰).

تفاوت در شاخص های پرولیفراتیو سلول های مننژیوم: که در مطالعات مختلف این تفاوت سبب اختلاف در میزان PTBE شده است به طوری که تومورهای با اندکس میتوتیک بالا که از طریق KI67 و LI محاسبه شده با ادم پری تومورال بیشتر احتمالاً همراه است (۲،۳،۶،۱۰،۱۷).

VEGF^۲ و Pial Blood Supply: در این مورد که تمرکز تحقیقات دو سال اخیر را به خود اختصاص داده، قبلاً در رابطه با گلیوم های بدخیم ثابت شده است و حال محققین ثابت کرده اند که VEGF می تواند توسط سلول های تومورال EXPRESS شود، و رسپتورهای این ملکول در سلول های اندوتلیال میکرووسلز وجود دارد. اتصال این مولکول به رسپتورهای آن سبب باز شدن tight junction و به هم خوردن BBB^۳ به صورت موضعی می شود.

همین طور VEGF به عنوان محرک پرولیفراسیون و مهاجرت سلول های اندوتلیال شناخته شده است و تومورهایی که VEGF بیشتری را بروز می دهند، میزان دانسیته میکروسلز بیشتری نیز دارند.

1. Bitzer 3. Blood Brain Barrier
2. Vascular Endotelial Gross Factor

References

1. Kenichiro A, Hiroyuki M, Satoshi I. Meningioma with brain edema radiological characteristics on MRI and Review of the literature. *Clinical Imaging*, 2000 August; vol 26, Issue 4: 243-249
2. Pistolesi S, Fontanini G, Camacci T, De Ieso K, Boldrini L, Lupi G, et al. Meningioma-associated brain edema: the role of angiogenic factors and pial blood supply. *Eurooncol*, 2002 Nov; 60(2): 159-164
3. Paek SH, Kim CY, Kim YY, Park IA, Kim MS, Kim DG, et al. Correlation of clinical and biological parameters with peritumoral edema in meningioma. *J Neurooncol*, 2002 Dec; 60(3): 235-245
4. Bitzer M, Nagele T, Geist-Barth B, Klose U, Gronewaller E, Morgalla M, and et al. Role of hydrodynamic processes in the pathogenesis of peritumoral brain edema in meningiomas. *J Neurosurg*. 2000 Oct; 93(4): 594-604
5. Aguiar P, Tzangclis AM, Tellajr O. Proliferation rate of intracranial meningioma as defined by the monoclonal antibody MIB-1. *Neurosurgical Review*, springer 2003; 10: 1007, s 10143-003-0261-1
6. Shioka H, Hama S, Taniguchi E. Peritumoral brain edema associated with meningioma, in fluence of V.E.G.F expression and vascular blood supply. *Cancer*. 1999 Feb; vol 85, Issue 4. pp: 936-944
7. Bitzer M, Optiz H, Popp J. Angiogenesis and brain edema in intracranial meningiomas in fluence of v.e.g.f. *Acta neurochir (wien)*. 1998; 140(4): 333-340

این مطالعه مبنی بر وجود جدار نامنظم تومور به همراه وضوح فضای آراکتوئید زیر ۵۰٪ با احتمال PTBE بیشتر، دلیل بر این است که به احتمال زیاد برقراری تماس مستقیم بین تومور و پارانشیم مغز شرایط برقراری Diffusion بین تومور و پارانشیم مغز ایجاد شده و تماسی بدون حضور BBB به صورت موضعی ایجاد شده است، به عبارتی در حد فاصل تومور با پارانشیم مغز که به طور معمول لایه آراکتوئید، CSF^۱ و Pia قرار دارد و یک فضای غیر قابل نفوذ تشکیل داده است، این فضا باید در محل هایی از بین رفته باشد. از طرف دیگر حضور رسپتور پروژسترونی بالا در تومورهای بدون ادم و مقدار کم آن در تومورهای با PTBE دلیل بر این مدعاست که بروز رسپتور پروژسترونی بالاتر همراه با رفتار سلولی و در نهایت تومورال خاصی می شود که با تهاجم میکروکورتیکال کمتری همراه است.

پس این مطالعه نشان می دهد که در تومورهایی که در درجه ۱ آسیب شناختی طبقه بندی شده اند، اگر میزان رسپتور پروژسترونی پایین باشد، معمولاً احتمال داشتن جدار نامنظم و لبوله، اندازه بزرگ تر، حذف نمای فضای آراکتوئید اطراف تومور به زیر ۵۰٪ و پیدایش PTBE بیشتری است.

به هر حال شاید اگر در مطالعات بعدی میزان نقص عصبی و عوارض پیش آمده در بعد از عمل جراحی را بین تومورهای با PTBE و بدون آن مقایسه کنیم، بتوانیم از ارتباطات معنی دار دیگر نیز رمزگشایی کنیم.

در مجموع می توان گفت قرار گرفتن تومورهای مننژیوم اینتراکرانیا ل در یک درجه و نوع بافت شناسی برای پیش بینی رفتار تومور کافی نبوده و باید اطلاعات بیشتری را در حد سلولی برای پیش بینی رفتار تومور نمود.

هم چنین وجود بروز رسپتور پروژسترونی بالا در هسته سلول های تومورال مننژیوم ها با ایجاد جدار صاف، اندازه کوچک تر، وضوح بیشتر فضای آراکتوئید اطراف تومور و احتمال کمتر ادم پری تومورال کمتری همراه بوده است.

8. Mantle RE, Boleslaw L, Mauricio RD. Predicting the probability of meningioma recurrence based. On the quantity of peritumoral brain edema on CT scanning. *J Neurosurg*, 1999; 91: 375-383
9. Bouillot P, Pellissier JF, Devictor B, Graziani N, Bianco N, Grisoli F, and et al. Quantitative imaging of estrogen and progesterone receptors, estrogen-regulated protein, and growth fraction: immunocytochemical assays in 52 meningiomas. Correlation with clinical and morphological data. *J Neurosurg*. 1994 Nov;81(5):765-773
10. Hsu DW, Efir JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg*. 1997 Jan; 86(1):113-120
11. Tamiya T, Ono Y, matsumoto k. Peritumoral brain edema in intracranial meningioma: effects of radiological and histological factors. *Neurosurgery*, 2001 Nov; vol 49(5): 1046-1052
12. Nagashima G, Aoyagi M, Wakimoto H, Tamaki M, Ohno K, Hirakawa K. Immunohistochemical detection of progesterone receptors and the correlation with Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded sections of meningiomas. *Neurosurgery*, 1995 Sep; 37(3): 478-82; discussion 483
13. Goldman C, Bharara S, Palmer C. Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression. *Neurosurgery*, 1997 June; vol 40(6): 1269-1277
14. Vaz R, Borges N, Cruz C, Azevedo I. Cerebral edema associated with meningiomas: the role of peritumoral brain tissue. *J Neurooncol*, 1998 Feb; 36(3): 285-291
15. Provias J, Claffey K, DelAguila L, Lau N, Feldkamp M, Guha A. Meningiomas: role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema. *Neurosurgery*. 1997 May;40(5):1016-1026
16. Bitzer M, Topka H, Morgalla M, Friese S, Wockel L, Voigt K. Tumor-related venous obstruction and development of peritumoral brain edema in meningiomas. *Neurosurgery*, 1998 Apr;42(4):730-737
17. Salpietro FM, Alafaci C, Lucerna S, Iacopino DG, Todaro C, Tomasello F. Peritumoral edema in meningiomas: microsurgical observations of different brain tumor interfaces related to computed tomography. *Neurosurgery*, 1994 Oct; 35(4): 638-41; discussion 641-622
18. Bitzer M, Wockel L, Luft AR, Wakhloo AK, Petersen D, Opitz H, et al. The importance of pial blood supply to the development of peritumoral brain edema in meningiomas. *J Neurosurg*. 1997 Sep;87(3):368-373
19. Hsu DW, Pardo FS, Efir JT, Linggood RM, Hedley-Whyte ET. Prognostic significance of proliferative indices in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994 May;53(3):247-255
20. Schrell UM, Adams EF, Fahlbusch R, Greb R, Jirikowski G, Prior R, et al. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. *J Neurosurg*, 1990 Nov; 73(5): 743-739