

# MENINGEOMA DE GOTEIRA OLFATÓRIA

## Relação entre achados clínico-radiológicos e índice proliferativo (Mib-1)

Manoel Antonio de Paiva Neto<sup>1</sup>, Oswaldo Inácio de Tella Jr<sup>2</sup>, Marco Antonio Herculano<sup>1</sup>, João Norberto Stávale<sup>3</sup>, Antonio Pádua Furquim Bonatti<sup>2</sup>

**RESUMO - Objetivo:** O objetivo deste estudo é correlacionar achados clínicos, radiológicos e índice proliferativo em meningiomas da goteira olfatória e analisar possíveis fatores preditivos de recidiva tumoral. **Método:** Foram estudados 15 pacientes portadores de meningioma de goteira olfatória. O exame imunohistoquímico foi realizado através do índice proliferativo calculado a partir da expressão do MIB-1. **Resultados:** Houve relação estatisticamente significativa entre volume tumoral e edema. Não houve relação significativa entre índice proliferativo, volume tumoral, edema, idade do paciente e alterações da base do crânio. Dois pacientes que apresentaram recidiva tumoral possuíam índice proliferativo maior que a média. **Conclusão:** Tumores maiores são mais susceptíveis ao desenvolvimento de edema cerebral. O índice proliferativo provavelmente está associado a recidiva tumoral, principalmente em pacientes com hiperostose e ressecções cirúrgicas parciais.

**PALAVRAS-CHAVE:** meningioma, goteira olfatória, edema, índice proliferativo, Mib-1.

### **Olfactory groove meningioma: correlation between clinoradiological features and proliferative index (Mib-1)**

**ABSTRACT - Objective:** The aim of this study is to correlationate demographic, radiologic features and proliferative index defined by immunohistochemical expression of Mib-1 in olfactory groove meningiomas, and to observe possible predictive factors of recurrence of this tumor. **Method:** There were analysed demographic, clinical and radiological features of 15 patients with olfactory groove meningioma. Fifteen paraffin-embed tumors were studied by immunohistochemical methods for the expression of proliferative index by the Mib-1. **Results:** There was a statistically positive correlation between tumoral and edema volumes. There was no correlation between Mib-1, tumoral volume, tumoral edema and frontal skull base abnormalities. Two cases with tumor recurrence had proliferative indices higher than the mean index. **Conclusion:** Larger tumors were more susceptible to develop peritumoral edema. The proliferative index has no positive correlation with tumoral volume, edema volumes and skull base invasion, but probably it is associated with tumoral recurrence.

**KEY WORDS:** meningioma, olfactory groove, edema, proliferative index, Mib-1.

Os meningiomas de goteira olfatória correspondem a 5,4-13% dos meningiomas intracranianos. Crescem na região da placa cribiforme e sutura fronto-esfenoidal, situadas entre a crista galli anteriormente e o plano esfenoidal posteriormente. Devido ao grande tamanho que atingem quando diagnosticados, o local de inserção dural é difícil de ser diferenciado dos outros meningiomas com inserção na fossa craniana anterior<sup>1,2</sup>. São tumores com tendência a crescimento lento, forma globosa a partir de sua

base de implantação, gerando compressão e deslocamento de um ou ambos nervos olfatórios, podendo se estender preferencialmente para um lado. Podem também se estender ao plano epidural da fossa craniana anterior, causando espessamento dural, hiperostose ou penetração em seios etmóide e/ou esfenóide<sup>3</sup>. Com o desenvolvimento das técnicas de imagem, que permitiram diagnóstico mais precoce do tumor e com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas e anestésicas ocorridos nas últimas décadas,

<sup>1</sup>Médico Neurocirurgião do Hospital Edmundo Vasconcelos, Pós-Graduando em Neurocirurgia na Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina, São Paulo SP, Brasil (UNIFESP/EPM); <sup>2</sup>Professor Adjunto Disciplina de Neurocirurgia UNIFESP/EPM; <sup>3</sup>Professor Adjunto Disciplina Patologia UNIFESP/EPM.

Recebido 16 Junho 2005, recebido na forma final 29 Agosto 2005. Aceito 26 Outubro 2005.

Dr. Manoel Antonio de Paiva Neto - Rua Loefgreen 1654 / 44 - 04040-002 São Paulo SP - Brasil. E-mail: mapnpaiva@ig.com.br

houve queda significativa na morbidade e mortalidade associadas ao tratamento destes tumores. Apesar deste tumor apresentar características histológicas benignas, seu índice de recorrência é alto, de até 41% em 10 anos<sup>1,2</sup>.

O antígeno nuclear Ki-67 é expresso em células em proliferação nas fases G1, S, G2 e M do ciclo celular; exceto na fase de repouso G0. Tem sido usado exaustivamente como marcador de proliferação celular ou índice de crescimento de vários tumores. O anticorpo Mib-1 detecta um epítipo deste antígeno e tem a vantagem de poder ser utilizado em tecidos incluídos em parafina<sup>4</sup>.

Aproximadamente 40-92% dos meningiomas intracranianos são associados a edema perifocal. Além do aumento da dificuldade cirúrgica e maior chance de déficits neurológicos pós-operatórios, a extensão do edema foi associada a maior chance de recidiva tumoral<sup>5-7</sup>.

O objetivo deste estudo é identificar a relação entre características clínico-radiológicas (idade do paciente, volume tumoral, volume de edema, invasão da base frontal) e expressão imuno-histoquímica do Mib-1, também analisar se estes fatores podem servir como marcadores prognósticos deste tumor.

## MÉTODO

Foram incluídos 15 pacientes, estudados retrospectivamente, com meningioma de goteira olfatória operados no Serviço de Neurocirurgia da UNIFESP-Escola Paulista de Medicina e Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos no período de 1995 a 2004. Foram analisados sexo e idade na época da cirurgia; imagens e achados histopatológicos.

Nos exames de imagem pré-operatórios, tomografia computadorizada (TC) em todos os casos e ressonância magnética (RM) em 13 casos, observamos: o volume dos meningiomas, o volume de edema perilesional, presença de hiperostose e invasão ou não de seios paranasais. O volume tumoral e volume de edema foram calculados utilizando-se métodos similares aos utilizados por Aguiar e col.<sup>4</sup>. O volume tumoral foi medido segundo a fórmula  $[V = 4/3 \pi abc/3]$ , onde a e b representam os diâmetros tumorais máximos medidos em imagens axiais e c diâmetro tumoral máximo medido em corte coronal quando utilizado RM ou número de cortes axiais multiplicados por espessura dos cortes axiais quando utilizada TC. O volume de edema foi medido utilizando-se a mesma fórmula, sendo os diâmetros máximos aferidos a partir da hipodensidade em TC ou hipersinal na seqüência T2 da RM e posteriormente subtraídos do volume tumoral ( $VE = VT2 - V_{tumor}$ ). Todos os pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica do tumor por via subfrontal uni ou bilateral, sendo o grau de ressecção classificado de acordo com a escala de Simpson<sup>8</sup>.

Após estudo histopatológico, os meningiomas foram classificados de acordo com a classificação da OMS em graus I, II e III<sup>9</sup>.

A imuno-histoquímica foi realizada segundo método descrito por Cattoretti e col.<sup>10</sup>. Utilizando-se as especificações contidas no método de peroxidase universal (Immunotech, Marselha, França) e utilizando-se como controle tecido de glioblastoma multiforme. A célula foi considerada positiva quando parte ou todo o núcleo foi corado. Todas as contagens foram realizadas com magnificação de 400X. Dez campos, a partir da área de máxima coloração, foram escolhidos para contagem, com variação de 1000 a 2800 células dependendo da celularidade tumoral. O índice proliferativo Mib-1 foi definido como a porcentagem de células coradas presentes no total de células avaliadas.

O valor de corte utilizado para o Mib-1 foi 3,0, mesmo valor utilizado por Aguiar e col.<sup>4</sup> que utilizaram método para aferição do Mib-1.

Para estabelecer a relação entre: volume tumoral e volume de edema, idade e Mib-1, Mib-1 e tamanho tumoral e Mib-1 e volume de edema aplicou-se teste de correlação para postos de Spearman. Comparamos as tendências centrais do valor do Mib1 com a presença de alteração da base utilizando teste não paramétrico U de Mann-Whitney. O "p" com valor inferior a 0,05 indicou diferença com significância estatística. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS versão 12.0 para windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP-EPM (CEP N 1085/2003).

## RESULTADOS

Dos 15 pacientes estudados, quatro eram homens (26,6%) e 11, mulheres (73,4%). A idade dos pacientes variou de 34 a 74 anos com média de  $51 \pm 12$  anos.

Segundo o grau de ressecção, os pacientes foram divididos em: Grau I=10 pacientes, Grau II=4 pacientes, Grau IV=1 paciente. Quatorze pacientes foram classificados com grau I da OMS após exame histopatológico e um paciente apresentava meningioma com transformação sarcomatosa grau III da OMS. Um paciente, portador de meningioma grau I evoluiu para óbito no período pós-operatório imediato como consequência de lesão isquêmica de artérias cerebrais anteriores. Quatorze pacientes tiveram seguimento que variou de 8 a 98 meses (média 40,7 meses). Um paciente (10) portador de meningioma sarcomatoso grau III da OMS, evoluiu para óbito 8 meses após cirurgia devido à recidiva da lesão. Dos 13 pacientes com meningioma grau I, dois pacientes (3 e 6) (15,3%) apresentaram recidiva da lesão; ambos possuíam alterações da base do crânio e foram submetidos a exérese cirúrgica grau II de Simpson. Apresentaram recidiva 60 meses após a primeira cirurgia (Fig 1).

O Quadro 1 mostra a relação de pacientes e respectivos dados demográficos e imuno-histoquímicos.

O volume tumoral variou de 10 a 82 mL com média de 33,0 mL; o volume de edema variou de 0 a 173 mL com média 40,9 mL. O Gráfico 1 mostra a rela-

Quadro 1. Dados demográficos, de imagem e imuno-histoquímicos.

Paciente / Sexo Idade (anos)	V tumoral mL	V Ed mL	Alt. Base	Mib-1
1 / F / 68	28	33	-	3,12
2 / F / 37	51	66	-	0,95
3 / F / 41	38	30	+	3,2
4 / F / 55	40	56	-	1,9
5 / M / 74	42,5	9	-	1
6 / F / 53	19	20	+	1,26
7 / F / 60	18	10	+	0,2
8 / F / 48	10	0	-	0,0
9 / F / 56	34	33	-	0,0
10 / M / 34	82	173	-	8,5
11 / M / 38	47	43	+	0,2
12 / M / 43	48	141	+	0,8
13 / F / 52	12	0	+	1,21
14 / F / 42	18,7	0	-	0,15
15 / F / 65	20	0	-	1,0

F, feminino; M, masculino; V, volume; Ed, edema; IE, índice de edema.

Tabela 1. Relação do valor do Mib-1 com volume do tumor e volume de edema.

Valor Mib-1	N	Volume tumoral (ml)	Volume do edema (ml)
>3,0	3	37,6±9,5	78,6±81,7
<3,0	12	38,0±22,0	31,5±54,4

ção entre volume tumoral e volume de edema. Houve correlação positiva entre volume de edema e volume tumoral.

O valor do Mib-1 variou de 0 a 8,5. Analisando somente os pacientes com meningioma grau I, o índice proliferativo variou de 0 a 3,2 com média de 1,02±0,27 (Fig 2). O paciente com meningioma grau III apresentou o maior valor de Mib-1 da série (8,5).

Utilizando o Mib-1=3.0 como valor de corte, o valor médio do volume tumoral e volume de edema foram os observados na Tabela 1. Não foi achada correlação estatisticamente significativa entre o valor do Mib-1 e volume tumoral ( $r = +0.327$  e  $p=0.234$ ), Mib-1 e volume de edema ( $r = +0.316$  e  $p=0.252$ ; teste de

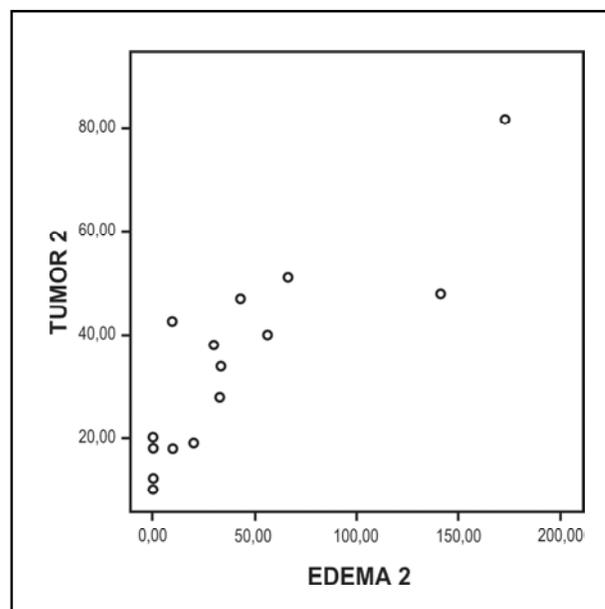


Gráfico 1. Relação entre volume tumoral e volume de edema (mL). ( $R=+0,858$ ;  $p=0,01$  Teste de Spearman).

Spearman) e Mib-1 e idade do paciente ( $r = -0,86$  e  $p=0,81$ ; teste de Spearman).

Seis pacientes (40%) apresentavam alterações no soalho da fossa anterior; 4 pacientes apresentavam somente hiperostose e 2 pacientes hiperostose e presença de tumor na região de seio etmoidal (Fig 3). Não houve relação estatisticamente significativa entre alterações da base do crânio (hiperostose e/ou invasão tumoral) e valor do índice proliferativo em 15 pacientes estudados ( $p=0,86$ ).

## DISCUSSÃO

Nos meningiomas de goteira olfatória, a recidiva pode variar de 0 a 41%. A cirurgia tem como principais objetivos a remoção completa do tumor, a ressecção do osso hiperostótico e da dura-máter da base frontal<sup>1,11,12</sup>. Meningiomas de goteira olfatória podem causar alterações hiperostóticas variáveis no osso etmóide e plano esfenoidal. Pieper e col.<sup>13</sup> demonstraram que a hiperostose em meningiomas se deve a invasão direta do osso pelo tumor. A presença de hiperostose na base do frontal foi observada em 38 a 77% das séries pesquisadas na literatura<sup>2,14</sup>.

A ocorrência de erosão extensa da fossa anterior com crescimento para baixo é muito menos comum e geralmente não é uma invasão e sim destruição da base do crânio na sua região mais frágil, a lâmina cribosa do osso etmóide; isso pode permitir a proliferação na cavidade nasal, seio maxilar e órbita<sup>2,3,15,16</sup>. Observamos alterações da base do osso frontal em

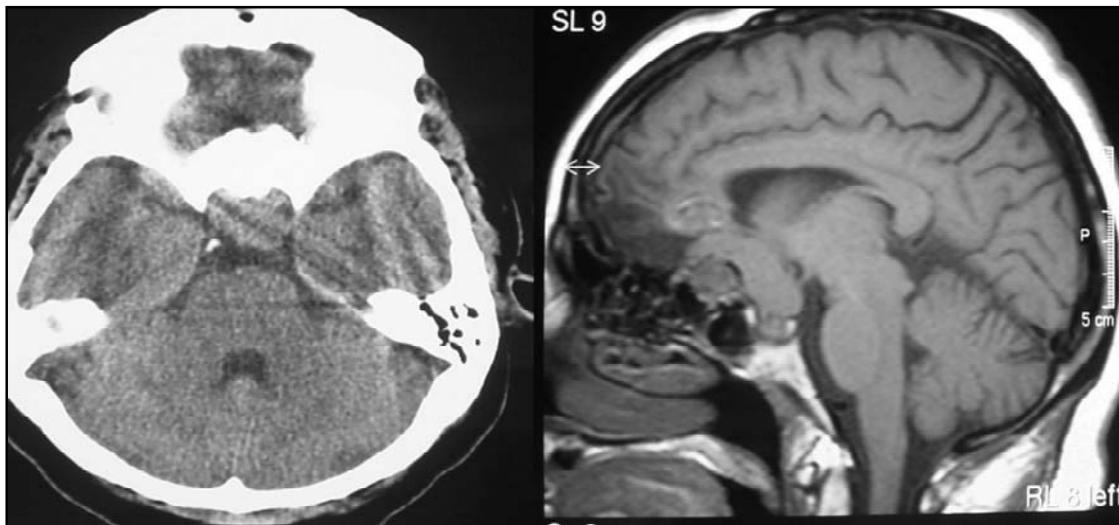


Fig 1. TC e RM mostrando recidiva tumoral na Paciente 3. Notar hiperostose etmoidal e plano esfenoidal.

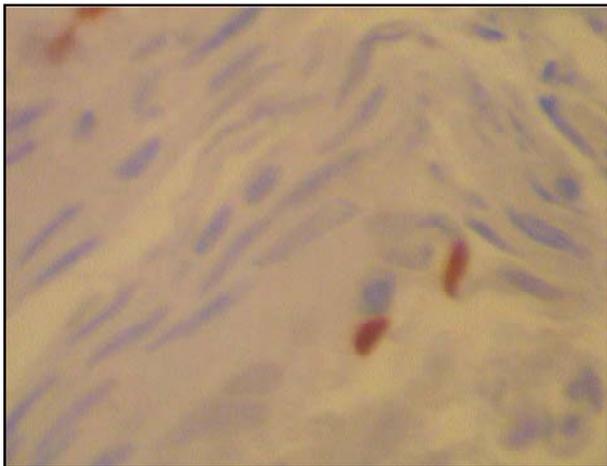


Fig 2. Histopatologia mostrando células com reação positiva ao Mib-1, coloração acastanhada de seu núcleo (IHQ 400X).

40% dos nossos pacientes, sendo que dois pacientes (13,3%) apresentavam extensão tumoral para seio etmoidal.

Apesar das ressecções amplas, inclusive com etmoidectomia, serem preconizadas por alguns autores<sup>2,14</sup>, outros se limitam à retirada óssea evitando a entrada no seio paranasal, julgando que o risco de fístula e infecção é maior que o de recidiva<sup>5,17,18</sup>. Todos os nossos pacientes foram abordados por via subfrontal uni ou bilateral. Quatro pacientes foram submetidas a ressecção tumoral total com coagulação da dura-máter infiltrada por tumor, porém sem retirada desta e do osso hiperostótico. Um paciente (7) foi submetido a ressecção grau 4 devido a grande infiltração da base frontal e seio cavernoso por tecido tumoral.



Fig 3. RM mostrando invasão do seio etmoidal pelo tumor (Paciente 7).

Nenhum paciente submetido a exérese grau 1 de Simpson apresentou recidiva tumoral, enquanto duas pacientes submetidas a coagulação dural sem retirada do tecido ósseo reacional apresentaram recidiva 60 meses após primeira cirurgia.

Algumas hipóteses já foram descritas para explicar a origem do edema perilesional nos meningeomas. Acredita-se que o edema peritumoral tenha origem vasogênica e não citotóxica, secundário a ação de proteínas vasodilatadoras secretadas pelo tumor como o fator de crescimento endotelial vascular. Meningeomas são tumores encapsulados e geralmente separados do tecido cerebral pela membrana aracnóide e pia-máter que são barreiras importantes a passagem de macromoléculas; uma ruptura destas barreiras seria fator essencial para o desenvolvimento de edema. Vários autores já correlacionaram presença de edema cerebral com invasão tecidual e aumento da irrigação pial do tumor<sup>5-7,19</sup>. A incidência de edema foi observada em 73,3% dos nossos casos.

A relação positiva entre volume tumoral e volume de edema já foi descrita por alguns autores<sup>5,6</sup>. Os meningeomas de goteira olfatória tem maior chance de desenvolver edema, provavelmente por se desenvolverem em áreas de espaço liquórico mais estreito, onde mesmo tumores pequenos têm maior contato com superfície cerebral. Vários autores sugerem que o crescimento e agressividade tumoral são relacionados a intensidade do edema<sup>20,21</sup>. Houve, na nossa casuística, relação positiva entre volume tumoral e volume de edema.

A associação entre grau histológico dos meningeomas intracranianos e comportamento biológico é bem estabelecida. Pacientes com meningeomas anaplásicos grau III têm sobrevida média de 1,5 anos; atípico ou grau II tem até 40% de recidiva em 5 anos, mesmo após ressecção completa. Porém meningeomas classificados como grau I pela OMS apresentam comportamento biológico bastante diverso<sup>9,14</sup>.

Devido à histopatologia de rotina não prever fielmente o comportamento biológico destes tumores, a atividade proliferativa tem sido estudada através de várias técnicas. Recentemente o Mib-1, um novo anticorpo monoclonal, foi gerado a partir de porções recombinantes do antígeno Ki-67. A morfologia e a distribuição do ciclo celular na expressão imuno-histoquímica do Mib-1 é idêntica às do Ki-67, tendo vantagem sobre os demais métodos, pois pode ser utilizado em tecidos estocados em parafina<sup>4</sup>.

Espera-se que meningeomas com proliferação ativa sejam mais susceptíveis à recidiva e que esta seja

inversamente proporcional ao índice proliferativo. Na maioria dos tumores a agressividade está diretamente relacionada ao índice proliferativo<sup>22</sup>. Apesar disto, Karatmenopoulos e cols.<sup>23</sup> observam Mib-1 aumentado em nove tumores com histologia benigna.

Nosso estudo não demonstrou relação entre Mib-1 e volume tumoral. Aguiar e col.<sup>4</sup> também não acharam diferença entre volume tumoral e índice proliferativo. Nakasu e col.<sup>24</sup> acharam relação fracamente positiva. Isto pode ser explicado porque tumores grandes geralmente têm nutrição central e podem possuir áreas limitadas de crescimento. Também não achamos relação entre Mib-1 e volume de edema, ao contrário de outros autores que acharam associação significativa entre as duas variáveis<sup>25,26</sup>.

Alguns estudos documentaram que o valor do índice proliferativo se relaciona positivamente com o grau anatomopatológico dos meningeomas, porém com variação de valores em diferentes trabalhos. Os valores médios variaram de 0,7 a 3,8% nos meningeomas benignos; 2,1 a 7,1% nos meningeomas atípicos e 10,9 a 14,7% nos meningeomas anaplásicos<sup>22</sup>. O paciente 10 de nossa série, portador de meningeoma grau III, apresentou o maior índice proliferativo (8,5) e faleceu 8 meses após a primeira cirurgia devido a recidiva tumoral.

Roser e col.<sup>27</sup> não acharam relação estatisticamente significativa entre o valor do índice proliferativo Ki-67 e chance de recidiva, após ressecção tumoral completa de pacientes portadores de meningeoma benigno. Descrevem que o valor do índice proliferativo é importante quando combinado a fatores como vascularização tumoral e ressecção subtotal.

Aguiar e col.<sup>4</sup> estudaram a relação de edema peritumoral e características clínico-radiológicas com o Mib-1 em 55 pacientes. Não acharam relação entre índice mitótico, idade, sexo ou volume tumoral e observaram relações significativamente positivas com sintomas, edema e localização do tumor na base do crânio. Nakasu e col. acreditam que altos índices proliferativos não são responsáveis diretos pela produção de edema pelo tumor<sup>24</sup>. Atualmente, o grau de edema esta relacionado a uma substância produzida pelo tumor<sup>19</sup>. Hentschel e DeMonte<sup>14</sup> relataram índice proliferativo de 4,9% em 13 pacientes com meningeomas de goteira olfatória. Roser e col.<sup>27</sup> relatam valor médio do Mib-1 como 3,57 em 67 pacientes com meningeomas frontobasais.

Os dois pacientes com meningeoma grau I histopatológico, que apresentaram recidiva, apresentaram Mib-1 maior que a média, sendo em um caso o maior

índice proliferativo achado entre os tumores grau I. O paciente com meningioma grau III mostrou o maior índice proliferativo da série. Estes dados são similares aos achados por outros autores que associaram o índice proliferativo a agressividade e recidiva tumoral<sup>1,23-26</sup>.

Em conclusão, o índice proliferativo (Mib-1) pode estar relacionado a recidiva tumoral em pacientes com meningiomas de goteira olfatória, principalmente naqueles com alterações da base do soalho frontal e submetidos a grau II de ressecção na escala de Simpson.

## REFERÊNCIAS

- Mirimanoff RO, Linggood RM, Ojeman R, Martuza R. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985;62:18-24.
- Obeid F, Al-Mefty O. Recurrence of olfactory groove meningioma. *Neurosurgery* 2003;53:534-543.
- Maiuri F, Salzano FA, Motta S, Colella G, Sardo L. Olfactory groove meningioma with parasellar sinus e nasal cavity extension: removal by combined subfrontal and nasal approach. *J Craniomaxillofac Surg* 1998;26:314-317.
- Aguiar PH, Tsanaclis AM, Tella OI, Plese JP. Proliferation rate of intracranial meningiomas as defined by the monoclonal antibody MIB-1. *Neurosurg Rev* 2003;26:221-228.
- Lobato RD, Gomez PA, Dominguez J, Madero S, Ayer J. Brain oedema with intracranial meningioma: correlations between clinical, radiological, and histological factors and the presence and intensity of oedema. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:485-494.
- Bitzer M, Wöckel L, Morgalla M, Keller C, Friese S, Voigt K. Peritumoral brain oedema in intracranial meningioma: influence of tumor size, location and histology. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:1136-1142.
- Sindou M, Alawyan M. Most intracranial meningiomas are not cleavable tumors: anatomic-surgical evidence and angiographic predictability. *Neurosurgery* 1998;42:476-480.
- Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:22-39.
- Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;61:215-225.
- Cattoratti G, Becker MHG, Key G. Monoclonal antibody against recombinant parts of Ki-67 antigen (Mib-1) detects proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992;168:357-363.
- Durante F. Estirpazione di un tumore endocranio. *Arch Soc Ital Chir* 1885;2:252-255.
- Ojeman RG. Management of cranial and spinal meningiomas. *Clin Neurosurg* 1992;40:321-383.
- Pieper DR, Al-Mefty O, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery* 1999;44:742-747.
- Hentschel SJ, DeMonte F. Olfactory groove meningioma. *Neurosurg Focus* 2003;14 art 4.
- Bonfils P, Brasnu D, Roux FX, Laccourreye H. Meningiome olfactif: à extension ethnoïdo-orbitaire: à propos de un cas. *Ann Oto-laryng (Paris)* 1998;105:179-181.
- Snyder WE, Shah MV, Weisberger EC, Campbell DL. Presentation and patterns of late recurrence of olfactory groove meningiomas. *Skull Base Surg* 2000;10:131-139.
- Symon L. Olfactory groove and suprasellar meningiomas. In Krayenbühl H (ed). *Advances and technical standards in neurosurgery*. New York: Springer-Verlag, 1977;4:67-91.
- Turazzi S, Cristofori L, Gambin R, Bricolo A. The pterional approach for the microsurgical removal of olfactory groove meningiomas. *Neurosurgery* 1999;45:821-826.
- Souto AA, Chimelli L, Takya CM, Souza JM, Silva LF. Edema cerebral em meningiomas; aspectos radiológicos e histopatológicos. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:807-817.
- Mantle R, Boleslaw L, Delgado M, Belanger G. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 1999;91:375-383.
- Ide M, Inuho M, Yamamoto M, Umebaray Y, Hagiwara S, Kubo O. MIB-1 staining index and peritumoral brain edema of meningiomas. *Cancer* 1996;78:133-143.
- Palma L, Celli P, Cervoni L, Cantori G. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases. *J Neurosurg* 1997;86:793-800.
- Karatmeniopoulos E, Perentes E, Tolnay M, Probst A. Prognostic significance of Mib-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. *Human Pathol* 1998;29:140-145.
- Nakasu S, Nakajima M, Matsumura K, Nakasu Y, Handa J. Meningioma proliferative potential, and clinical radiological features. *Neurosurgery* 1995;37:1049-1055.
- Ho DM, Hsu CY, Ting LT. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningioma: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. *Cancer* 2002;94:1538-1547.
- Takahashi J, Ueba T, Hashimoto N, Katsuki N. The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-term recurrence of meningiomas. *Surg Neurol* 2004;61:149-156.
- Roser F, Samii M, Ostertag H, Bellinzona M. The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas: Experience in 600 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:37-44.