

# Metode liječenja meningeoma lubanjske osnovice

---

Komljenović, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:612512>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Sara Komljenović**

**Metode liječenja meningeoma  
lubanjske osnovice**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za Neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Gorana Mraka i predan na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Napomena: Ovaj diplomski rad nastavak je istraživanja prikazanog u rukopisu koji je predan na razmatranje u međunarodni znanstveni časopis. U trenutku pisanja ovog rada, rukopis je u postupku recenziranja i još je uvijek neobjavljen.

# POPIS I OBJAŠNENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

SBM – eng. *skull base meningioma*

NF2 - neurofibromatoza tip 2

MEN1 - sindrom multiplih endokrinih neoplazija tip 1

SZO - svjetska zdravstvena organizacija

SŽS - središnji živčani sustav

HPF – eng. *high power field*

TRAF7 – eng. *tumor necrosis factor associated factor 7*

TERT – eng. *human telomerase reverse transcriptase*

SMARCE1 – eng. *switch/sucrose nonfermenting related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily E, member 1*

BAP1 – eng. *breast cancer gene 1 associated protein 1*

H3K27me3 – eng. *trimethylation of lysine 27 on histone H3*

MR - magnetska rezonancija

EBRT – eng. *external beam radiotherapy*

PFS – eng. *progression free survival*

EANO – eng. *European Association of Neuro-Oncology*

NCCN – eng. *National Comprehensive Cancer Network*

SRS – eng. *stereotactic radiosurgery*

CSF – eng. *cerebrospinal fluid*

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....	1
2. SUMMARY .....	1
3. UVOD.....	1
3.1. MENINGEOMI .....	1
3.2. ETIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI.....	1
3.3. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
3.4. KLINIČKA SLIKA .....	2
3.4.1. GENERALIZIRANI SIMPTOMI .....	2
3.4.2. FOKALNI SIMPTOMI.....	3
3.5. KLASIFIKACIJA MENINGEOMA PREMA SVJETSKOJ ZDRAVSTVENOJ ORGANIZACIJI.....	4
3.5.1. PODJELA PREMA HISTOLOŠKIM KARAKTERISTIKAMA .....	4
3.5.2. PODJELA PREMA MOLEKULARNIM KARAKTERISTIKAMA.....	4
3.6. DIJAGNOSTIKA.....	4
3.7. LIJEČENJE .....	5
3.7.1. OPERACIJSKO LIJEČENJE .....	5
3.7.2. RADIOTERAPIJA/RADIOKIRURGIJA .....	5
3.8. MENINGEOMI LUBANJSKE OSNOVICE .....	7
3.8.1. MENINGEOMI PREDNJE LUBANJSKE JAME.....	7
3.8.2. MENINGEOMI SREDNJE LUBANJSKE JAME.....	10
3.8.3. MENINGEOMI STRAŽNJE LUBANJSKE JAME .....	11
4. CILJEVI .....	13
5. METODE.....	14
5.1. USTROJ .....	14
5.2. BIBLIOMETRIJSKA ANALIZA.....	14
5.2.1. PRIKUPLJANJE PODATAKA.....	14
5.2.2. KVANTITATIVNA ANALIZA.....	14
5.2.3. VIZUALIZACIJSKE MAPE .....	14
5.2.4. KVALITATIVNA ANALIZA .....	14
5.3. ANALIZA KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA.....	15
6. REZULTATI.....	15
6.1. KVANTITATIVNA ANALIZA .....	16

6.1.1. AUTORSTVO .....	16
6.1.2. NAJVIŠE CITIRANI RADOVI.....	17
6.1.3. PUBLIKACIJE PO DRŽAVI .....	19
6.1.4. VIZUALIZACIJSKE MAPE I KVALITATIVNA ANALIZA .....	20
6.2. ANALIZA KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA.....	21
7. RASPRAVA.....	22
7.1. AUTORSTVO .....	22
7.2. NAJVIŠE CITIRANI RADOVI .....	23
7.3. PUBLIKACIJE PREMA ZEMLJAMA.....	24
7.4. KVALITATIVNA ANALIZA – GROZDASTI UZORCI I TEME .....	25
7.5. PERIOD ZAOSTAJANJA I POGLED U BUDUĆNOST.....	25
7.6. OGRANIČENJA.....	26
7.7. ZAKLJUČAK .....	27
8. DODATAK.....	27
8.1. PUBLIKACIJE PO DRŽAVAMA .....	27
8.2. VIZUALIZACIJSKE MAPE I KVALITATIVNA ANALIZA – GROZDASTI UZORCI I TEME .....	28
8.2.1. SVEUKUPNO.....	28
8.2.2. RAZDOBLJE DO 1990.g. ....	32
8.2.3. RAZDOBLJE IZMEĐU 1990.g. i 2000.g. ....	33
8.2.4. RAZDOBLJE IZMEĐU 2001.g. i 2010.g. ....	37
8.2.5. RAZDOBLJE IZMEĐU 2011.g. i 2023.g. ....	42
8.3. KLINIČKE STUDIJE/IZVIJEŠĆA.....	47
9. ZAHVALE.....	50
10. LITERATURA.....	51
11. ŽIVOTOPIS .....	59

# 1. SAŽETAK

## Metode liječenja meningeoma lubanjske osnovice

Sara Komljenović

Kirurgija lubanjske osnovice, uključujući meningeome lubanjske osnovice spada među najizazovnije područja medicine, a tijekom godina je doživjela skokovit napredak posljedično neprestanom tehnološkom i znanstvenom napretku. Napravljena je detaljna bibliometrijska analiza i analiza kliničkih izvješća na temu meningeoma lubanjske osnovice kako bi se opisao razvoj i definirali trendovi i odnos između osnovne i primijenjene znanosti u ovom području. Rad je kvalitativna i kvantitativna bibliometrijska analiza istraživanja vezanih uz meningeome lubanjske osnovice i pregled kliničkih izvješća u istom području putem systemske pretrage *Web of Science* u svrhu prikupljanja objavljenih radova na navedenu temu. Kvantitativna analiza je uključivala najcitiranije publikacije, autore s najviše objavljenih radova, najcitiranije znanstvene časopise, kao i broj publikacija po državama. Izrađene su mape supojavnosti ključnih riječi i koautorstva kako bi se vizualizirala žarišta istraživanja. Rezultati vizualne analize dodatno su kvalitativno analizirani kako bi se izdvojile teme unutar zasebnih grozdastih uzoraka i jasnije ocrtao razvoj uzoraka kroz vrijeme. Iz sveukupnog broja publikacija izdvojena su klinička istraživanja koja su minimalno uključivala deset pacijenata te su analizirane godina, vrsta liječenja, država, veličina kohorte u svrhu određivanja perioda zaostajanja između provedenih istraživanja i primjene njihovih rezultata u kliničku praksu. Pronađeno je 3258 publikacija te 451 kliničko izvješće s ukupnim prikazom 33559 slučajeva meningeoma lubanjske osnovice. Sjedinjene Američke Države su vodeća država kako u znanstvenim, tako i u kliničkim istraživanjima. Autori s najviše publikacija su radno aktivni neurokirurzi u 40-im godinama ili stariji. Među najcitiranim radovima nalaze se oni vezani uz endoskopsku kirurgiju, a odmah iza njih genomička istraživanja. Otvoreni operacijski zahvat je najčešći oblik liječenja u kliničkoj praksi, no zadnjih godina primijećen je blagi pad, u korist drugih metoda liječenja. Složenost područja se odražava u zakašnjelom vrhuncu znanstvene produktivnosti. Tijekom posljednjih 50 godina istraživanja meningeoma doživjela su ubrzan razvoj i trenutno se razvijaju u četiri zasebna područja na čelu s tri istraživačke grupe koje međusobno surađuju. Period zaostajanja manji od deset godina između istraživanja i kliničke primjene govori u prilog dinamične prirode istraživanja i liječenja meningeoma lubanjske osnovice.

**Ključne riječi:** bibliometrija; istraživanje; liječenje; meningeomi; pregled

## 2. SUMMARY

### Treatment methods for skull base meningiomas

Sara Komljenović

Skull-base surgery, including skull-base meningiomas (SBMs), is among the most challenging medical fields which has witnessed leaps in advancement, owing to ever evolving technological and scientific progress. A comprehensive bibliometric analysis and analysis of clinical reports on SBMs was performed to describe the evolution and identify trends and relationships between basic and applied research in the field. The study was a qualitative and quantitative bibliometric analysis of SBM research and review of SBM clinical series via a systematic search of the Web of Science for SBM topics and SBM case series. Quantitative analysis included the most cited publications, most productive authors, most cited journals, and number of publications per country. Keyword co-occurrence and co-authorship maps were produced to visualize research hotspots. Data output from the visualization analysis was analyzed qualitatively to identify themes within separate clusters and delineate evolution of clusters across time. Publications were screened to extract clinical reports of at least ten SBM cases to analyze year, type of treatment, country, and sample size in order to use the data to investigate the lag period between research and clinical adaptation of individual treatment modalities. 3258 publications were identified and 451 series reporting on 33559 cases of SBMs. The United States of America is the leading country in publications and reported number of SBM cases. The most productive authors are active neurosurgeons in their 40s, or older. Among the top cited publications, most are related to endoscopic surgery, followed by research on genomics. Open surgery is the most common treatment modality being reported for SBM cases, however it's prevalence has been on the decrease as more recently there has been a substantial increase in other types of treatment. Complexity of the field is reflected in the delayed age of peak scientific productivity. Over the past fifty years the SBM research has undergone a rapid expansion and can currently be seen as developing in four separate areas and the efforts are being led by three broadly collaborating research groups. The research-to-clinical routine lag of less than ten years speaks of the dynamic nature of SBM research and treatment.

**Keywords:** bibliometric; meningioma; overview; research; treatment



### 3. UVOD

#### 3.1. MENINGEOMI

Meningeomi su najčešće novotvorine središnjeg živčanog sustava u odraslih, porijeklom stanica moždanih ovojnica, specifično paučinaste ovojnice (arahnoideje). Iako se većina meningeoma smatra dobroćudnima, ove novotvorine svojim polaganim i često asimptomatskim rastom mogu postići velike dimenzije te ukoliko ostanu neotkriveni, pritišću na okolne strukture time postajući životno ugrožavajući. Meningeomi su histološki heterogena skupina, unutar koje je većina podtipova dobroćudna, no određeni se tipovi ponašaju zloćudno. Najveći broj meningeoma razvija se kao jedinstvena lezija, no kod nekih pacijenata se razvijaju višebrojni meningeomi istovremeno, na različitim lokalizacijama intrakranijski i intraspinalno. S obzirom na anatomsku lokalizaciju, intrakranijski meningeomi dijele se na: meningeome kavernoznog sinusa, meningeome pontocerebelarnog kuta, meningeome moždanog konveksiteta, meningeome foramena magna, intraorbitalne meningeome, intraventrikularne meningeome, meningeome olfaktorne regije, parasagitalne meningeome, meningeome petroznog grebena, meningeome stražnje lubanjske jame, sfenoidalne meningeome, spinalne meningeome, supraselarne meningeome i tentorijalne meningeome (1). Kao terapijske metode u današnje vrijeme se koriste otvoreni i endoskopski operacijski pristup, kao i radioterapija te radiokirurgija. Iako je u posljednjim desetljećima radioterapija dobila na značaju, kirurško liječenje i dalje ostaje zlatnim standardom u terapijskom pristupu meningeomima.

#### 3. 2. ETIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI

Pojava sporadičnih meningeoma posljedica je jedne ili više kromosomskih delecija, pri čemu atipični i maligni meningeomi posjeduju više od jedne promjene broja kromosoma, što doprinosi daljnoj nestabilnosti genoma (2). Postoji određeni broj nasljednih obiteljskih sindroma koji se vezuju uz razvoj meningeoma, među kojima je najčešći i najpoznatiji autosomno dominantno nasljedna neurofibromatoza tip 2 (NF2). Radi se o rijetkoj bolesti koja je u općoj populaciji odgovorna za manje od 1% slučajeva meningeoma (3). Ostali sindromi u čiji se spektar mogu svrstati meningeomi spadaju Li-Fraumeni, Gorlin i von Hippel-Lindau, Cowden-ova bolest i sindrom multiplih endokrinih neoplazija tip 1 (MEN1). Ionizirajuće zračenje u području glave i vrata povećava rizik razvoja meningeoma šesterostruko do deseterostruko, iako odnos doze i učinka još uvijek nije razjašnjen (4). Uz navedeno, rađene su i studije u svrhu dokazivanja odnosa traume glave, pušenja cigareta, korištenja mobilnih telefona i povećanog rizika za razvoj meningeoma, no do sada nije pronađena dovoljno snažna uzročno-posljedična veza (4).

### 3. 3. EPIDEMIOLOGIJA

Uspoređujući različite populacijske registre standardizirane prema dobi i spolu, kao i populacijske registre standardizirane prema standardnoj svjetskoj ili standardnoj populaciji Sjedinjenih Američkih Država, izračunata je godišnja incidencija intrakranijskih meningeoma koja iznosi od 1.3/100 000 do 7.8/100 000 (5). Intraspinalni meningeomi čine 1.2-12% svih meningeoma, kao i 25-45% svih intraduralnih spinalnih tumora (6). Za sve meningeome, neovisno o lokalizaciji, porast incidencije veže se uz stariju životnu dob. Također, meningeomi su češći u ženskoj populaciji, u Afroamerikanaca te pretiloj populaciji (7).

### 3. 4. KLINIČKA SLIKA

Meningeomi se očituju generaliziranim i fokalnim simptomima, a budući da su po prirodi spororastući, nastup i razvoj simptoma može biti podmukao. Nadalje, brojni pacijenti s meningeomima u potpunosti su bez simptoma, a sam tumor se otkrije slučajno, to jest, u sklopu radiološke pretrage koja je bila indicirana iz nekog drugog razloga. Takve se, slučajno dijagnosticirane meningeome naziva „incidentalnim meningeomima“ (5).

#### 3. 4. 1. GENERALIZIRANI SIMPTOMI

##### 3. 4. 1. 1. *EPILEPSIJA/EPILEPTIČKI NAPADAJI*

Epileptički napadaji ili razvoj same epilepsije mogu biti jedan od najranijih simptoma meningeoma. Prosječno jedan od četiri bolesnika s meningeomom doživi epileptički napadaj. Supratentorijalni meningeomi češće su uzrok epileptičkim napadajima od onih smještenih infratentorijalno. Među supratentorijalnim, najepileptogeniji su oni smješteni parasagitalno i na konveksitetu mozga, a sami napadaji mogu biti generalizirani i fokalni, s austom ili bez nje. Nakon operacijskog liječenja, kod 80% pacijenata koji su patili od napadaja, nema više ponavljanja epizoda (8).

##### 3. 4. 1. 2. *GLAVOBOLJA I POVIŠENI INTRAKRANIJALNI TLAK*

Glavobolja predstavlja jedan od općih, nespecifičnih simptoma s niskom dijagnostičkom vrijednošću. Ukoliko se karakteristike već postojeće glavobolje promijene ili nastupi novonastala atipična glavobolja, maligna etiologija boli postaje izglednija. Glavni patofiziološki mehanizam glavobolje kod meningeoma je pomak i pritisak na osjetno inervirane strukture. Ne postoji patognomonični obrazac glavobolje za meningeome, no ona je češća kod velikih tumora koji uzrokuju porast intrakranijskog tlaka, kod meningeoma koji invadiraju gornji sagitalni sinus te kod onih koji uzrokuju vazogeni edem (5).

##### 3. 4. 1. 3. *KOGNITIVNA FUNKCIJA I PSIHIJATRIJSKE MANIFESTACIJE*

Kod pacijenata sa supratentorijalnim meningeomima česta je kognitivna deterioracija, kao posljedica disfunkcije struktura povezanih s pamćenjem, pažnjom i izvršnim funkcijama. Nakon liječenja dolazi do djelomičnog oporavka kognitivnih sposobnosti, iako dugoročni potpuni oporavak nije izgledan, stoga bolesnici s premorbidnim kognitivnim oštećenjem imaju nakon

izlječenja meningeoma trajno sniženu kognitivnu izvedbu u usporedbi s općom populacijom (9). Ponekad, simptomi koji oponašaju psihijatrijske bolesti mogu biti jedini klinički znak postojećeg tumora. Veliki meningeomi olfaktornog bulbosa, frontalnog korteksa ili parasagitalni meningeomi mogu uzrokovati kompresivne sindrome koji uključuju psihozu, delirij, depresiju, demenciju, apatiju, maniju, ili čak poremećaj ličnosti (10).

### 3. 4. 2. FOKALNI SIMPTOMI

#### 3. 4. 2. 1. POREMEĆAJI FUNKCIJE KRANIJALNIH ŽIVACA

Ispadi u funkciji kranijalnih živaca češći su kod meningeoma lubanjske osnovice, a nastaju kao posljedica kompresije i tumorske infiltracije živaca ili posredovanjem paraneoplastičnih mehanizama. Meningeomi olfaktornog žlijeba (lat. *sulcus olfactorius*) često dovode do oštećenja njušnog živca i time uzrokuju djelomični ili potpuni gubitak njuha (5). Meningeomi koji se razvijaju na drugim anatomskim lokalizacijama, poput *planum sphenoidale*, *tuberculum sellae*, *processus clinoideus anterior* mogu izravnom kompresijom dovesti do oštećenja ili ishemije vidnog živca ili ukriženja (lat. *chiasma*) vidnih živaca i time uzrokovati jednostrano ili obostrano oštećenje vida. Foster-Kennedy sindrom može biti manifestacija lezija smještenih na lubanjskoj osnovici prednje jame, a uključuje kompresijsku atrofiju ipsilateralnog te edem papile kontralateralnog optičkog živca. Budući da kroz kavernozi sinus prolaze važne neurovaskularne strukture – karotidna arterija, treći, četvrti, prva i druga grana petog te šesti kranijalni živac, meningeomi ovog područja mogu uzrokovati gubitak vida, dvoslike i gubitak osjeta gornje dvije trećine lica (11). U slučaju rasta tentorijalnih meningeoma u Meckelovu jamu, klinička slika nalikuje onoj trigeminalne neuralgije. Moguća prezentacija meningeoma vrha petrozne kosti su smetnje sluha, dvoslike i faciopareza uslijed oštećenja sedmog i osmog kranijalnog živca. Slične simptome u vidu oštećenja sluha mogu prouzročiti i meningeomi pontocerebelarnog kuta. Meningeomi stražnje lubanjske jame, posebice oni smješteni u blizini jugularnog otvora mogu uzrokovati jedan od nekoliko sindroma jugularnog otvora, koje karakterizira pareza/paraliza devetog, desetog i jedanaestog kranijalnog živca. Meningeomi smješteni u blizini klivusa i velikog lubanjskog otvora mogu izazvati i kranijalne i spinalne simptome nalik mijelopatiji (12).

#### 3. 4. 2. 2. KORTIKALNI KOMPRESIJSKI SINDROMI

Kompresijski sindromi posljedica su izravnog pritiska novotvorine na okolne strukture ili učinka mase otekline (edema) uvjetovanog novotvorinom. Razvoj ovih simptoma je polagan i često nezamjetan. Ukoliko tumor raste u Sylvijevoj regiji, može dovesti do jezičnih smetnji. Meningeomi lokalizirani oko primarnog ili suplementarnog motoričkog korteksa nerijetko dovode do pareze gornjeg motoneurona ili do apraksije i gubitka finoće u izvođenju pokreta. Lezije somatosenzornog korteksa dovode do kortikalnog gubitka osjeta, čak i do složenijih simptoma, kao što je primjerice Gerstmannov sindrom, koji obuhvaća akalkuliju, digitalnu

agnoziju, agrafiju i desno-lijevu dezorijentaciju. Okcipitalni meningeomi mogu uzrokovati oštećenja vidnog polja, primjerice homonimnu hemianopsiju (5).

### 3. 5. KLASIFIKACIJA MENINGEOMA PREMA SVJETSKOJ ZDRAVSTVENOJ ORGANIZACIJI

Svjetska je zdravstvena organizacija (SZO) 2021. godine izdala peto izdanje Klasifikacije tumora središnjeg živčanog sustava (SŽS) i tumora kralježnične moždine. Ovo izdanje je nadogradnja na prethodno, no uvodi određene promjene u klasifikacijski sustav, dajući veću prednost molekularnim karakteristikama tumora SŽS-a pri njihovom razvrstavanju (13).

#### 3. 5. 1. PODJELA PREMA HISTOLOŠKIM KARAKTERISTIKAMA

U meningeome gradusa 1 prema histološkim karakteristikama spada 9 podtipova – meningotelijalni, fibrozni/fibroblastični, prijelazni/mješoviti, psamomatozni, angiomatozni, mikrocistični, sekretorni, limfoplazmicitima bogat te metaplastični. Gradus 2 sačinjavaju atipični, kordoidni i jasnostanični subtip (*clear cell*), dok anaplastični, papilarni i rabdoidni podtip pripadaju gradusu 3 meningeoma (14).

#### 3. 5. 2. PODJELA PREMA MOLEKULARNIM KARAKTERISTIKAMA

Nekolicina molekularnih biomarkera vezana je uz klasifikaciju i stupnjevanje meningeoma. Mutacija NF2 prisutna je kod meningeoma moždanog konveksiteta, fibroznog i prijelaznog podtipa, a česta je i kod meningeoma gradusa 2 i 3. Mutacija gena TRAF7 (eng. *Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor 7*) svojstvena je sekretornom podtipu. Mutacija gena koji kodira za TERT (eng. *Human Telomerase Reverse Transcriptase*) promotor česta je kod tumora SŽS-a gradusa 3. Mutacija gena koji kodira za SMARCE1 (eng. *Switch/Sucrose nonfermenting related, Matrix associated, Actin dependent regulator of chromatin, subfamily E, member 1*) značajka je jasnostaničnih tumora. Mutacija gena koji kodira za BAP1 (eng. *Breast Cancer Gene 1 Associated Protein 1*) molekularni je biomarker rabdoidnog i papilarnog podtipa. Gubitak CDKN2A/B (eng. *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A/B*) javlja se kod tumora SŽS-a gradusa 3. Gubitak H3K27me3 (eng. *trimethylation of lysine 27 on histone H3*) povećava rizik za pojavu meningeoma i recidive nakon terapijskog liječenja. Također se radi tipiziranje i klasificiranje metilacijskih obrazaca te se određeni metilacijski obrasci povezuju s povećanim rizikom za nastanak meningeoma i njihovih recidiva (15).

### 3. 6. DIJAGNOSTIKA

Kod sumnje na intrakranijalnu novotvorinu prvi idući dijagnostički korak je neuroslikovna obrada. Zlatni standard neuroslikovne dijagnostike meningeoma, kao i ostalih tumora SŽS-a je magnetska rezonancija (MR). Definitivna se dijagnoza postavlja na temelju rezultata histološke analize uzoraka uzetih kod operativnog zahvata. Prema histološkim značajkama i molekularnim biokemijskim markerima, meningeomi se klasificiraju u graduse i podtipove.

### 3. 7. LIJEČENJE

Za brojne pacijente s meningeomima, ukoliko su asimptomatski i ne rastu, redovite kliničke i radiološke kontrole su strategija izbora. U protivnom, ukoliko novotvorina raste ili izaziva simptome, terapijski zlatni standard je maksimalna sigurna kirurška resekcija. Radioterapijske i radiokirurške metode alternativa su kirurškom liječenju i sve se češće koriste u liječenju meningeoma, nerijetko kao prva i jedina metoda (4).

#### 3. 7. 1. OPERACIJSKO LIJEČENJE

Kirurško liječenje meningeoma ima za svoj cilj cjelovito uklanjanje novotvorine, iako je to često nedostižno, uslijed lokalizacije novotvorine, zahvaćanja okolnih duralnih venskih sinusa, arterija, kranijalnih živaca, elokventnog moždanog korteksa, kao i posebnosti svakog pojedinačnog pacijenta koje mogu utjecati na sigurnost operacijskog zahvata i anesteziološkog postupka. Stoga treba pažljivo prosuditi je li pacijent prikladan za operacijski zahvat te odabrati najprimjereniji kirurški pristup na leziju i obujam resekcije. Anatomska lokalizacija meningeoma određuje kirurški pristup. Najjednostavnije je pristupiti meningeomima moždanog konveksiteta, a što je tumor smješten bliže lubanjskoj osnovici, to je potrebno upotrijebiti sve složenije pristupe (4). U posljednjih desetak godina, s razvojem endoskopske tehnologije i operacijskih tehnika, na mnoge meningeome smještene u blizini središnje linije prednje lubanjske jame, pristupa se endoskopski endonazalno (16). Određeni kirurški principi su opće primjenjivi na sve meningeome. Ako je moguće, krvna opskrba tumora prekida se koagulacijom krvnih žila hranilica. Kod čvršćih i nerijetko kalcificiranih meningeoma uklanja se najprije središnji dio (tzv. *debulking*) kako bi se olakšala manipulacija preostalim dijelom koji je u neposrednom kontaktu sa zdravim moždanim tkivom. Ukoliko je tumor inkapsuliran, kapsula se pažljivo odvaja od priležećeg moždanog parenhima, kranijalnih živaca i neurovaskularnih struktura. Vrlo se često sloj paučinaste ovojnice nalazi na površini tumora i može ga se ukloniti kako bi se *piu mater* i krvne žile sačuvalo od ozljede. Meningeomi često urastaju u duralne venske sinuse i obliteriraju ih. S druge strane, kranijalni živci i arterije rijetko su izravno infiltrirani meningeomom, iako mogu biti potisnuti i u cijelosti okruženi, kada je presudno važno identificirati paučinastu ovojnicu, koja čini svojevrsni siguran sloj između novotvorine i zdravih struktura. Proces centralnog *debulking*-a i periferne disekcije ponavlja se do postizanja potpune resekcije. Poželjno je ukloniti i sve koštane strukture koje su makroskopski zahvaćene tumorom jer zaostalo tumorsko tkivo u kostima može biti izvor recidivnog rasta (4).

#### 3. 7. 2. RADIOTERAPIJA/RADIOKIRURGIJA

Meningeomi su dugo vremena smatrani radiorezistentnim tumorima. Suprotno povijesnom vjerovanju, 80-90% meningeoma je radiosenzitivno (16), a kod samo malog broja ovih tumora zabilježen je rast za vrijeme trajanja radioterapije. U današnje vrijeme radioterapija se koristi

kao adjuvantna terapija kod mikroskopskih i makroskopskih rezidualnih meningeoma ili kod recidiva te kao učinkoviti primarni oblik liječenja kod tumora na kirurški nedostupnim lokalizacijama kojim se postiže kontrola rasta ili čak smanjenje volumena tumora (17).

### 3. 7. 2. 1. VANJSKA RADIOTERAPIJA

Vanjska radioterapija (*external beam radiotherapy (EBRT)*) je učinkoviti terapijski postupak za meningeome gradusa 1. Radijacijske doze se kreću u rasponu 45-57,6 Gy (uobičajeno 50,4-54 Gy) (18). Radioterapija utječe na prirodnu progresiju tumora i poboljšava lokalnu kontrolu te odgađa ponovni početak rasta rezidualnog tumorskog tkiva. U više studija je dokazano je da nakon radioterapije dolazi do smanjenja volumena meningeoma i poboljšanja neuroloških simptoma. To je posebice izraženo kod meningeoma koji zahvaćaju optički živac, gdje postradijacijski dolazi do poboljšanja vida te kod meningeoma kavernoznog sinusa gdje se postiže višegodišnja kontrola tumora kod većine pacijenata (19–24). U velikom broju istraživanja EBRT se pokazala djelotvornom u kontroli rasta meningeoma gradusa 2 (16). Adjuvantna radioterapija doprinosi preživljenju bez daljnje progresije bolesti (eng. *progression-free survival* - PFS) nakon subtotalne ili totalne resekcije (25,26). Adjuvantna radioterapija se pokazala uspješnom i u smanjenju broja lokalnih recidiva (27). S obzirom na opsežne kliničke dokaze o korisnosti rane postoperativne radioterapije za meningeome gradusa 2, Europsko društvo neuroonkologa (eng. *European Association of Neuro-Oncology - EANO*), kao i Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (eng. *National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) u svojim smjernicama preporučuju EBRT svim pacijentima nakon nepotpunog kirurškog uklanjanja, ali i kod potpunog uklanjanja (28,29). Tumori gradusa 3 rijetke su i agresivne novotvorine čiji je klinički tijek praćen ponavljanim recidivima usprkos radikalnoj resekciji, stoga je adjuvantna EBRT uobičajen terapijski postupak za ove meningeome (14). Uloga povećanja radijacijske doze iznad 60 Gy za meningeome gradusa 3 i dalje se istražuje, iako dosadašnji rezultati nisu obećavajući (30,31).

### 3. 7. 2. 2. RADIOKIRURGIJA

Radiokirurgija (eng. *stereotactic radiosurgery (SRS)*) se u pravilu koristi za tumore promjera manjeg od 2-3 cm, tj. volumena manjeg od 10 cm<sup>3</sup>, koji su jasno ograničeni i dovoljno udaljeni od kritičnih struktura kao što su optički živac, hijazma ili moždano deblo. Uobičajena doza zračenja iznosi između 12 i 18 Gy (14). Uspješnost liječenja radiokirurgijom prvenstveno se odnosi na meningeome gradusa 1, kod kojih je kod većine pacijenata moguće postići čak do deset godina lokalne kontrole bolesti, sa zabilježenim recidivima kod oko petine pacijenata (32). Uloga SRS-a u liječenju meningeoma gradusa 2 i 3 je od manjeg značenja zbog agresivnog tumorskog rasta, mikropresadnica i velike površine mozga koja u radiokirurgiji ostaje neozračenom. Zbog svega navedenoga, čak i nakon terapijskog korištenja SRS-a za te podtipove meningeoma, lokalna kontrola bolesti je niska, s čestim recidivima na primarnoj i

sekundarnim lokalizacijama (33). Usprkos ograničenjima, SRS je korisna metoda u liječenju meningeoma zbog mogućnosti ciljanog i preciznog dostavljanja visokih doza ionizirajućeg zračenja, štedeći okolno tkivo.

### 3. 8. MENINGEOMI LUBANJSKE OSNOVICE

Meningeomi lubanjske osnovice čine 20-35% svih meningeoma. Po svojim histološkim karakteristikama najčešće su, kao i većina meningeoma, dobroćuni i spororastući. Međutim, zbog svoje lokalizacije, sklone su invadiranju kompleksnih koštanih struktura lubanjske osnovice te zahvaćanju vitalnih neurovaskularnih struktura, kao i vršenju pritiska na okolno moždano tkivo, što je posebice opasno ako je u pitanju moždano deblo. Budući da rastu sporo i često asimptomatski, u trenutku dijagnoze mogu biti iznimno velikih dimenzija. Zbog svega navedenoga, ovi tumori predstavljaju veliki izazov za donošenje ispravnih odluka tijekom cijelog liječenja, a posebno za vrijeme samog operacijskog postupka. Odluka o najboljem vremenu za operacijski zahvat, izbor pristupa na samu leziju, kao i veličina resekcije moraju biti usklađene s mogućim rizikom dodatnih poslijeoperacijskih neuroloških oštećenja, razvojem hidrocefalusa, likvorskih fistula ili meningitisa. U obzir treba uzeti i poslijeoperacijski tijek liječenja, budući da svaki pacijent zahtijeva zasebnu prilagodbu daljnjeg liječenja u vidu dodatne radioterapije ili samo redovitog kliničkog praćenja. Prema lokalizaciji, u meningeome baze lubanjske osnovice spadaju oni smješteni na području klinoidnih nastavaka, *tuberculum sellae*, *dorsum sellae*, krila sfenoidne kosti, petrozne kosti, klivusa, petroklivalnog spoja, spoja falksa i tentorija, pontocerebelarnog kuta i velikog lubanjskog otvora (34).

#### 3. 8. 1. MENINGEOMI PREDNJE LUBANJSKE JAME

Osnovicu Prednje lubanjske jame sačinjavaju frontalna kost, kribriiformna ploča etmoidalne kosti te *planum sphenoidale*.

##### 3. 8. 1. 1. MENINGEOMI OLFAKTORNE REGIJE

Meningeomi olfaktorne regije čine 9-18% svih meningeoma. Ovi tumori mogu biti asimptomatski tijekom dugog vremenskog perioda jer je često jedini simptom unilateralna anosmija, koja često ostaje nezamijećena. Svojim ekspanzivnim rastom mogu izazvati povišenje intrakranijskog tlaka ili simptome bilateralne kompresije prednjeg moždanog reznja što može rezultirati neuropsihijatrijskim promjenama. Ovi tumori imaju jasno definirano polazište i obično se mogu u potpunosti kirurški ukloniti, no uvijek postoji pitanje najboljeg pristupa na sami tumor. Posebne operacijske izazove predstavljaju meningeomi koji zahvaćaju optički trakt ili prednje moždane arterije. Operacijsko liječenje je prvi terapijski izbor u slučaju ovih tumora. Najviše korišteni kirurški pristupi su pterionalni, supraorbitalni ili interhemisferični pristup. Frontobazolateralni i pterionalni pristup imaju prednost manjeg ijtrogenog oštećenja zdravih struktura, budući da se meningeomu može pristupiti prateći prirodne cisterne, bez dodatne retrakcije moždanog tkiva (35). Interhemisferični pristup može se razmatrati kod vrlo

velikih meningeoma ove lokalizacije. Važno je prikazati i resecirati *cristu galli* kako bi se mogla kontrolirati krvna opskrba meningeoma, koja obično potječe od etmoidalnih arterija. Nerijetka je i invazija kosti lubanjske osnovice, u kojem je slučaju zahvaćenu kost potrebno ukloniti. Zahvaćenost kosti povećava vjerojatnost lokalnih recidiva. Isključivo transnazalni endoskopski pristup sa sobom nosi povećan rizik stvaranja likvorske fistule (eng. *cerebrospinal fluid (CSF) leak*), iako pruža bolji pristup tumorskim krvnim žilama hranilicama i omogućava lakše uklanjanje hiperostotske tumoru podležeće kosti.

### 3. 8. 1. 2. MENINGEOMI PLANUM SPHENOIDALE

Meningeomi smješteni na planumu sfenoidne kosti, često se protežu duž cijelog planuma i rastom se šire ili proksimalno ili distalno. Ukoliko se dominantno šire proksimalno, klinička slika nalikuje onoj kod meningeoma olfaktorne regije, a i dijagnoza je često odgođena zbog sporog i asimptomatskog rasta te do nje dolazi slučajnim radiološkim otkrićem, ili zbog razvoja sindroma prednjeg režnja. U slučaju posteriornog širenja tumorske mase, moguće je oštećenje vida zbog blizine optičkih kanala, optičkih živaca i hijazme. Ovi tumori također mogu rastom pritiskati prednje moždane arterije, kao i prednju komunikantnu arteriju. Tradicionalni kirurški pristup na ovakve lezije je frontobazolateralni (supraorbitalni). Alternativa tradicionalnom pristupu je endoskopski endonazalni transsfenoidni pristup. U posljednje vrijeme sve se češće koristi endoskopski pristup tumorima ove lokalizacije, a ishodi liječenja su usporedivi onima kod transkranijalnih pristupa, iako uz veći rizik poslijeoperacijskih likvorskih fistula. Odabir pristupa individualan je za svakog pacijenta. Kod meningeoma koji imaju *en plaque* komponentu (široka tumorska baza uz opsežno zahvaćanje dure i podležeće kosti), uz odluku o pristupu, važno je donijeti i ispravnu odluku o najboljem trenutku za operacijski zahvat kako bi se na vrijeme zaustavilo njihovo širenje i smanjila opširnost resekcije, kao i moguća komplicirana rekonstrukcija lubanjske osnovice (31).

### 3. 8. 1. 3. MENINGEOMI TUBERCULUM SELLAE

Samo malen postotak svih meningeoma sačinjavaju meningeomi *tuberculum sellae*, ali predstavljaju podtip meningeoma koji uzrokuju najviše neuroloških deficita u trenutku dijagnoze u usporedbi s meningeomima iste veličine, ali druge lokalizacije. Zbog anatomske blizine optičkih kanala, pritisak tumora na vidne putove dovodi do ranih znakova ispada vida u vidu pada vidne oštine ili razvoja hijazmatskog sindroma s oštećenjima vidnog polja (simetrična ili asimetrična bitemporalna hemianopsija). Bez obzira na u pravilu ranu pojavu simptoma, meningeomi ove regije u trenutku dijagnoze mogu biti i velikih dimenzija. Osim toga, meningeomi ove lokalizacije mogu invadirati držak hipofize i dovesti do neke od endokrinopatija. Uobičajen terapijski postupak je kirurška resekcija tumora s ciljem dekompresije vidnih struktura, s iznimkom meningeoma koji se otkriju u ranom stadiju, dok još ne zahvaćaju vidne putove. Tada u obzir dolazi i radioterapija kao prva linija liječenja (36). Na



tumore ove regije kirurški je moguće pristupiti otvoreno transkranijski ili endoskopski endonazalno transsfenoidalno. U pravilu je transkranijski pristup metoda izbora kod većih tumora koji priliježu uz ili okružuju prednji dio Willisovog arterijskog kruga, kod tumora koji se protežu iznad optičke hijazme ili protežu značajno lateralno od vidnih živaca ili unutarnjih karotidnih arterija (37). Pterionalni pristup ili neka od njegovih inačica omogućuje dovoljno prostora za adekvatno uklanjanje duralnih priraslica, kao i priraslica za ostale prilježne strukture (38). U izoliranim slučajevima potpunog, ireverzibilnog gubitka vida na jedno oko, može se učiniti i resekcija dijela vidnog živca kako bi se uklanjanje meningeoma svelo na najvišu moguću razinu, uključujući i resekciju svih *en plaque* duralnih priraslica, te smanjio rizik za pojavu lokalnih recidiva. S obzirom na to da omogućuje lakši pristup strukturama unutar optičkog kanala, endoskopski pristup smatra se boljim u odnosu na otvoreni za meningeome koji imaju polazište između optičkih živaca i obavijaju ih. Glavne kontraindikacije za endoskopski zahvat su okruženost glavnih krvnih žila lubanjske osnovice tumorskim tkivom te intraselarna ekspanzija tumora. Bez obzira na korištenu tehniku, kod većine pacijenata dolazi do povoljnog operacijskog ishoda za vidnu funkciju.

#### **3. 8. 1. 4. ORBITALNI I SFENOOBITALNI MENINGEOMI**

Meningeomi koji zahvaćaju orbitu porijekla su duralne ovojnice vidnog živca ili dure velikog krila sfenoidne kosti uz moguće zahvaćanje kosti i hiperostoze grebena sfenoidne kosti i lateralnog zida orbite. Meningeomi duralne ovojnice vidnog živca zahtjevni su za liječenje, no korištenjem primarne radioterapije uspješno se postiže zadovoljavajuća lokalna kontrola i visok postotak očuvanja vida te se radioterapija često smatra metodom izbora za ovakve slučajeve (39). Sfenoorbitalni meningeomi imaju polazište u srednjoj lubanjskoj jami, no u mnogim slučajevima šire se u prednju lubanjsku jamu i izazivaju simptome poput proptoze i deformiteta lica te se svrstavaju u meningeome prednje lubanjske jame. Ovi meningeomi predstavljaju veliki kirurški izazov. Najčešće korišten pristup je frontotemporalni uz moguće varijacije u obliku orbitozigomatične ili orbitalne osteotomije. Usprkos proširenom pristupu, potpuno se uklanjanje tumora sa svim njegovim koštanim i duralnim sastavnicama rijetko postiže. Ključni ograničavajući čimbenik za radikalnu resekciju je širenje tumora u koštane otvore kranijalnih živaca, kavernozi sinus te arterije prednje moždane cirkulacije (40). Ukoliko se tumor proširio u optički kanal, poželjno je učiniti koštanu dekompresiju samog kanala kako bi se smanjila sila napetosti prema optičkom živcu za vrijeme intraoperacijske manipulacije tumorom te kako bi se stabilizirala ili poboljšala funkcija vida (41). Ukoliko je meningeom prirastao uz optički živac, ne pokušava se njihovo odvajanje, uslijed visokog rizika od dodatnog oštećenja vida. Rekonstrukcija zdravih anatomskih struktura nakon uklanjanja meningeoma ove lokalizacije nerijetko je jednako složena kao i sam postupak uklanjanja.

### 3. 8. 2. MENINGEOMI SREDNJE LUBANJSKE JAME

Meningeomi srednje lubanjske jame uključuju meningeome koji polaze s velikog krila sfenoidne kosti i gornje površine petroznog dijela temporalne kosti. Koštana građa srednje lubanjske jame izuzetno je složena, s obzirom da sadrži koštane kanale kranijalnih živaca. U njoj su također sadržani kavernozi sinus i Meckelova jama, stoga meningeomi koji polaze iz ove regije svojim rastom mogu dovesti do pritiska, pomaka, zahvaćanja i okruživanja svih važnih neurovaskularnih struktura te klinička slika upravo ovisi o međuodnosu tumorskog sa zdravim okolnim tkivom.

#### 3. 8. 2. 1. MENINGEOMI PREDNJEG KLINOIDNOG NASTAVKA

Meningeomi prednjeg klinoidnog nastavka potječu od dure koja okružuje prednji klinoidni nastavak sfenoidalne kosti. Unutarnja karotidna arterija, optički i okulomotorni živac u bliskom su anatomskom odnosu s prednjim klinoidnim nastavkom te mogu biti zahvaćeni tumorom. Najčešći klinički znak kojim se ovi tumori prezentiraju je poremećaj funkcije vida. Kada meningeomi dosegnu određenu veličinu, pacijenti mogu doživjeti i druge simptome uključujući dvoslike, trigeminalnu neuralgiju, gubitak osjeta u području lica ili neki od simptoma učinka mase kao što su glavobolja, epileptički napadaji, ataksija ili čak hemipareza. Zlatni standard liječenja meningeoma prednjeg klinoida je operativni zahvat. Na ove meningeome obično se pristupa anterolateralno, a odluka se donosi zasebno za svakog bolesnika, s obzirom na potrebu proširivanja koštanog uklanjanja, uključujući orbitotomiju, zigomatičnu osteotomiju, intra/ekstraduralnu klinoidektomiju. Ključno je za vrijeme operacije identificirati unutarnju karotidnu arteriju s njenim ograncima, optičku hijazmu i živac, okulomotorni živac te hipofiznu dršku, za što je potrebno blisko poznavanje ove anatomske regije, a pri orijentaciji mogu pomoći neuronavigacija te intraoperacijski Doppler. Opseg resekcije uvjetovan je anatomskim međuodnosom meningeoma i neurovaskularnih struktura i vođen ciljem minimalizacije rizika oštećenja zdravih struktura.

#### 3. 8. 2. 2. MENINGEOMI SREDIŠNJEG DIJELA KRILA SFENOIDNE KOSTI

Meningeomi središnjeg dijela krila sfenoidne kosti svojom kliničkom prezentacijom i metodama liječenja nalik su meningeomima prednjeg klinoidnog nastavka. S kirurškog gledišta, razlika je u tome da meningeomi ove regije obično ne obuhvaćaju unutarnju karotidnu arteriju i njezine ogranke, što omogućuje sigurnije i radikalnije uklanjanje tumorskog tkiva.

#### 3. 8. 2. 3. MENINGEOMI KAVERNOZNOG SINUSA

Meningeomi koji zahvaćaju kavernozi sinus velika su i heterogena skupina tumora. Dijele se na primarne meningeome kavernoznog sinusa koji su u potpunosti ograničeni na anatomske granice sinusa te sekundarne meningeome koji potječu iz dure okolnih područja te invadiraju sinus. S razvojem radioterapije i radiokirurgije, otvoreni kirurški zahvat kao modalitet liječenja meningeoma kavernoznog sinusa, postepeno se napušta. U današnje vrijeme operaciji se pristupa u svrhu neurovaskularne dekompresije i kontrole simptoma te subtotalne resekcije uz

adjuvantnu radioterapiju/radiokirurgiju. Radiokirurgija je indicirana samo za manje tumore, a prati je i veći postotak postiradijacijske tumorske progresije u odnosu na radioterapiju. Radioterapijom se postiže dobra kontrola tumorskog rasta, a zabilježen je i povoljan učinak na neuropatije, čak i na smetnje funkcije vida (42).

#### **3. 8. 2. 4. TEMPOROBAZALNI MENINGEOMI I MENINGEOMI LATERALNE I MEDIJALNE TREĆINE MALOG KRILA SFENOIDNE KOSTI**

Nalik ostalim meningeomima krila sfenoidne kosti, temporobazalni meningeomi do trenutka dijagnoze narastu do velikih dimenzija te uz učinak mase, dodatno mogu izazvati kongestivni moždani edem zbog okluzija vena Sylvi-jeve fisure, i Labbé-ovih vena čime se povećava i rizik epileptogenih moždanih izbijanja. Prošire li se ovi tumori u infratemporalnu jamu, mogu uzrokovati opstrukciju Eustachijeve cijevi i dovesti do konduktivnog gubitka sluha posljedično efuziji srednjeg uha. U većini slučajeva, temporobazalni meningeomi mogu se sigurno ukloniti, s visokim postotkom totalne resekcije. Intraoperacijski, od iznimne je važnosti identificirati i sačuvati što više vaskularnih struktura kako ne bi došlo do postoperativnog venskog infarkta i intracerebralnog krvarenja (43).

#### **3. 8. 3. MENINGEOMI STRAŽNJE LUBANJSKE JAME**

Stražnju lubanjsku jamu sačinjavaju okcipitalna kost u središnjem i donjem dijelu te stražnja površina petroznog dijela temporalne kosti na bočnim stranama. Devet kranijalnih živaca (od četvrtog do dvanaestog) prolazi stražnjom lubanjskom jamom na putu do svojih izlazišnih otvora i kanala, čime doprinose složenosti operacijskih zahvata ove regije. Na ove tumore se kirurški najčešće pristupa retrosigmoidnom kraniotomijom. U iznimnim slučajevima, kada proširenost tumora to zahtijeva, koriste se prošireni retrosigmoidni pristup, ili neki od kombiniranih pristupa.

##### **3. 8. 3. 1. PETROZNI RETROMEATALNI MENINGEOMI**

Petrozni retromeatalni meningeomi ili stražnji petrozni meningeomi u dominantnom broju slučajeva narastu do velikih razmjera prije nego počnu uzrokovati zamjetljive simptome jer je zahvaćanje kranijalnih živaca kasni znak. Rastom ovih tumora, kranijalni živci najprije su potisnuti medijalno i inferiorno, uz minimalnu izravnu kompresiju, što objašnjava manjak ranih simptoma. Petrozni meningeomi najčešće se prezentiraju znakovima i simptomima disfunkcije malog mozga i moždanog debla kao i glavoboljom uslijed opstruktivnog hidrocefalusa. Širenjem ovih meningeoma anteriorno, mogu se pojaviti vrtoglavica, tinitus ili oštećenje sluha. Živci pontocerebelarnog kuta obično su prekriveni slojem pačinaste ovojnice, što ponekad olakšava njihovo odvajanje od tkiva meningeoma. Pri pokušaju kontrole krvarenja koje dolazi s baze tumorskih duralnih priraslica brusilicom, postoji opasnost od ijtrogenog oštećenja sigmoidnog sinusa. Kako bi se kirurgu olakšala orijentacija, uobičajeno je korištenje neuronavigacije.

### 3. 8. 3. 2. MEATALNI MENINGEOMI ILI MENINGEOMI PONTOCEREBELARNOG KUTA

Budući da preko pontocerebelarnog kuta prolaze kranijalni živci na gotovo svim razinama, simptomi neuralne kompresije su česti početni simptom meningeoma ove regije. Početna klinička prezentacija pretežito ovisi o odnosu polazišta tumora i unutarnjeg otvora zvukovoda. Suprameatalni meningeomi pritišću trigeminalni živac medijalno izazivajući simptome trigeminalne neuralgije. Meningeomi pontocerebelarnog kuta uzrokuju pomak ličnog i vestibulokohlearnog živca prema medijalno i kaudalno, no ne pritišću ih uz kost pa simptomi poput tinitusa, slabljenja sluha i faciopareze često izostaju. Tumori koji polaze s dure oko meatusa, pritišću intrameatalne živce izazivajući tinitus kao rani simptom. U slučaju *en plaque* zahvaćanja dure prema unutarnjem slušnom kanalu, ponekad je potrebno pristupiti u unutarnji slušni otvor kako bi se izvršila dekompresija sedmog i osmog kranijalnog živca (44). Kada tumori polaze inframeatalno, mogu dovesti do disfunkcije šestog i niže položenih živaca i time uzrokovati dvoslike i disfagiju već u ranom kliničkom tijeku. Odvajanje meningeoma od kranijalnih živaca stražnje lubanjske jame iznimno je zahtjevno, jer je riječ o strukturama osjetljivim na mehaničku manipulaciju i toplinu.

### 3. 8. 3. 3. PETROKLIVALNI MENINGEOMI

Petroklivalni meningeomi smatraju se najzahtjevnijim meningeomima u kirurškom smislu, zbog anatomske smještaja uz moždano deblo i bazilarnu arteriju, moždane živce (od trećeg do sedmog), širenja u unutarnji slušni kanal, jugularni otvor, Meckelovu jamu, Dorellov kanal i kavernozi sinus. Iznimno veliki meningeomi ove regije mogu obuhvatiti unutarnju karotidnu arteriju, tursko sedlo, hipofizu i njen držak, ali i komprimirati moždani parenhim. Zbog svega navedenoga, simptomi mogu uključivati trigeminalnu neuralgiju, dvoslike, facioparezu ili gubitak osjeta u licu, senzorni gubitak sluha, slabost ekstremiteta, glavobolju i ataksiju (zbog mogućeg opstruktivnog hidrocefalusa). Sve ovo bez sumnje čini petroklivalne meningeome jednim od najzahtjevnijih tumora za kirurško liječenje. Općenito pravilo kada se operacijski pristupa ovim meningeomima je maksimalna sigurna resekcija uz očuvanje funkcije moždanih živaca i moždanog debela. Odabir pristupa uvelike je određen polazištem i proširenošću tumora, stoga retrosigmoidni pristup nije prikladan za svaku leziju. Prvi korak bilo kojeg kirurškog pristupa na ove meningeome je rana kontrola krvne opskrbe tumora, kao i identifikacija i vizualizacija polazišta i toka kranijalnih živaca, moždanog debela, bazilarnih arterija, stražnjih moždanih arterija i stražnjih komunikantnih arterija. Vodeći se ovim principima, subtemporalni ili prošireni pristup na srednju lubanjsku jamu smatraju se prikladnima za vrlo rostralne lezije, dok su pterionalni ili frontoorbitozigomatični pristup prihvatljiviji za one lezije s velikom komponentom u srednjoj lubanjskoj jami. Za meningeome s proširenim supra i infratentorialnim sastavnicama može se razmotriti višedjelna operacija ili, u određenim slučajevima, kombinirani infra-supratentorialni transpetrozni pristup. S razvojem radioterapije,

u današnje vrijeme prednost se daje subtotalnoj resekciji uz adjuvantnu radioterapiju u korist očuvanja neuroloških struktura i funkcija (45 - 47).

#### 3. 8. 3. 4. *MENINGEOMI JUGULARNOG OTVORA*

Meningeomi jugularnog otvora kirurški su zahtjevni zbog svojeg bliskog odnosa s donjom galerijom kranijalnih živaca (deveti do jedanaesti). Vertebralne arterije, sigmoidni sinus i jugularni bulbus, također mogu biti zahvaćeni ili opstruirani ovim meningeomima. Kao i kod petroklivalnih meningeoma, suvremeni pristup liječenju temeljen je na manje invazivnim i radikalnim kirurškim zahvatima u kombinaciji s adjuvantnom radioterapijom kako bi se smanjila poslijeoperacijska smrtnost i ijtrogena neuralna oštećenja. Pokušaji maksimalne resekcije mogu dovesti do katastrofalnih živčanih oštećenja, posebice gutanja, što za sobom nosi dodatne rizike zbog potrebe gastrostomije, kao i rizika aspiracijske pneumonije. Subtotalnom tumorskom resekcijom postiže se dekompresija moždanog debla i istovremeno čuva funkcija donje galerije moždanih živaca.

#### 3. 8. 3. 5. *MENINGEOMI VELIKOG LUBANJSKOG OTVORA*

Meningeomi velikog lubanjskog otvora komprimiraju donji dio moždanog debla i svojim rastom mogu obuhvatiti opseg otvora u njegovoj cijelosti. Njihova kraniokaudalna ekstenzija može biti kraniospinalna ili spinokranijalna, ovisno o lokalizaciji njihovog polazišta. S obzirom na svoj položaj u odnosu na moždano deblo mogu se podijeliti u prednje, stražnje i lateralne, a u odnosu na vertebralne arterije mogu biti superiorni ili inferiorni (48). Ovi tumori često okružuju ili su prirasli uz vertebralne arterije. U nekim slučajevima, tumorsko tkivo se može lako odvojiti od krvnih žila, dok je nekad čvrsto priraslo te se tada dio tumora ne može ukloniti jer je očuvanje vertebralnih arterija od većeg značaja. Najčešće korišteni kirurški pristupi za ove lezije su medijalni subokcipitalni pristup za dorzalno smještene tumore, lateralni subokcipitalni pristup (retrosigmoidalni) u kombinaciji s C1 hemilaminektomijom ili *far-lateral* pristup sa ili bez parcijalne okcipitalne kondilektomije za lateralne ili više ventralno smještene meningeome. Korištenje endoskopskog transsfenoidalnog transklivalnog pristupa koristi se isključivo za medijalno smještene lezije koje ne okružuju vaskularne strukture. Za ove tumore također vrijedi pravilo odabira manje invazivnih i radikalnih zahvata u kombinaciji s adjuvantnom radioterapijom u svrhu očuvanja kvalitete života (49,50).

## 4. CILJEVI

Cilj ove bibliometrijske analize bio je sveobuhvatno analizirati znanstvene publikacije iz područja meningeoma lubanjske osnovice kako bi se jasno prikazao razvoj znanstvenih istraživanja i pristupa liječenju, kao i pojasnili znanstveno-terapijski trendovi pojedinih razdoblja te odnos između osnovne i primijenjene znanosti u ovom području.

## 5. METODE

### 5.1. USTROJ

Ovaj rad zamišljen je kao kvalitativna i kvantitativna bibliometrijska analiza znanstvenih publikacija vezanih uz terapijske pristupe meningeomima lubanjske osnovice. Korišten je dvostruki pristup – prvo je učinjena opća analiza teme, a zatim zasebna analiza razvoja ovog područja kroz razdoblja od po deset godina (prije 1990. g., 1991.-2000. g., 2001.-2010. g., 2010. g.-danas), kako bi se prikazala naginjanja određenim oblicima liječenja (kao inačica kliničke prakse u stvarnome životu), a potom istražio period zaostajanja između istraživanja pojedinih terapijskih koncepata i njihove primjene u kliničkoj praksi.

### 5.2. BIBLIOMETRIJSKA ANALIZA

#### 5.2.1. PRIKUPLJANJE PODATAKA

Za prikupljanje podataka korišteno je pretraživanje baze podataka *Web of Science*. Baza je pretraživana 18. prosinca 2023. g. pod unosom „*skull base meningioma*“. Nisu bili korišteni nikakvi filteri pretraživanja, a svi dobiveni rezultati korišteni su za daljnje analize. Rezultati pretraživanja uneseni su u računalni program za upravljanje referencijama (eng. *reference managment software*) u zajedničku grupu, a kasnije i podijeljeni u četiri podgrupe prema desetljeću publikacije.

#### 5.2.2. KVANTITATIVNA ANALIZA

Sveobuhvatno se i zasebno prema periodima od po deset godina analiziralo publikacije s najvećom citiranošću, autore s najviše objavljenih radova (broj radova i ukupna snaga povezanosti unutar *VOS viewer* analize koautorstva) i broj publikacija po državi. U ovu svrhu isključivo su korišteni prvi (glavni) autori.

#### 5.2.3. VIZUALIZACIJSKE MAPE

Broj publikacija po godini je bio mapiran koristeći *Orange Data Mining v. 3.36.2 (19)*. *VOSviewer* verzije 1.6.16. korišten je za vizualizaciju učestalosti bibliometrijskih ključnih riječi te za prikaz mapa koautorstva (<http://www.vosviewer.com/>; Leiden University, Netherlands; van Eck and Waltman, 2010). *Datawrapper* je bio korišten za prikaz publikacija po državi (51).

#### 5.2.4. KVALITATIVNA ANALIZA

Nekolicina različitih postavki *Vosviewer* kriterija bila je isprobana kako bi se postigao optimalan prikaz, u smislu izgleda grozdastog uzorka (eng. *cluster structure*), kako bi se što detaljnije prikazalo bogatstvo područja, no opet dovoljno direktno i jednostavno da bi se moglo tumačiti i imati značaja. Kao ishod ugađanja postavki za opću analizu, četverodijelni grozdasti (eng. *four cluster structure*) uzorak se pokazao najprikladnijim, a do toga se došlo postavljanjem kriterija učestalosti (eng. *occurrence criterion*) na 30. Za desetogodišnje periode, kriteriji su bili postavljeni kako bi se postigao grozdasti uzorak što sličniji onomu opće analize. Uzorci su zatim bili dalje analizirani kako bi se otkrile podstrukture, koje su bile označene kao „teme“.

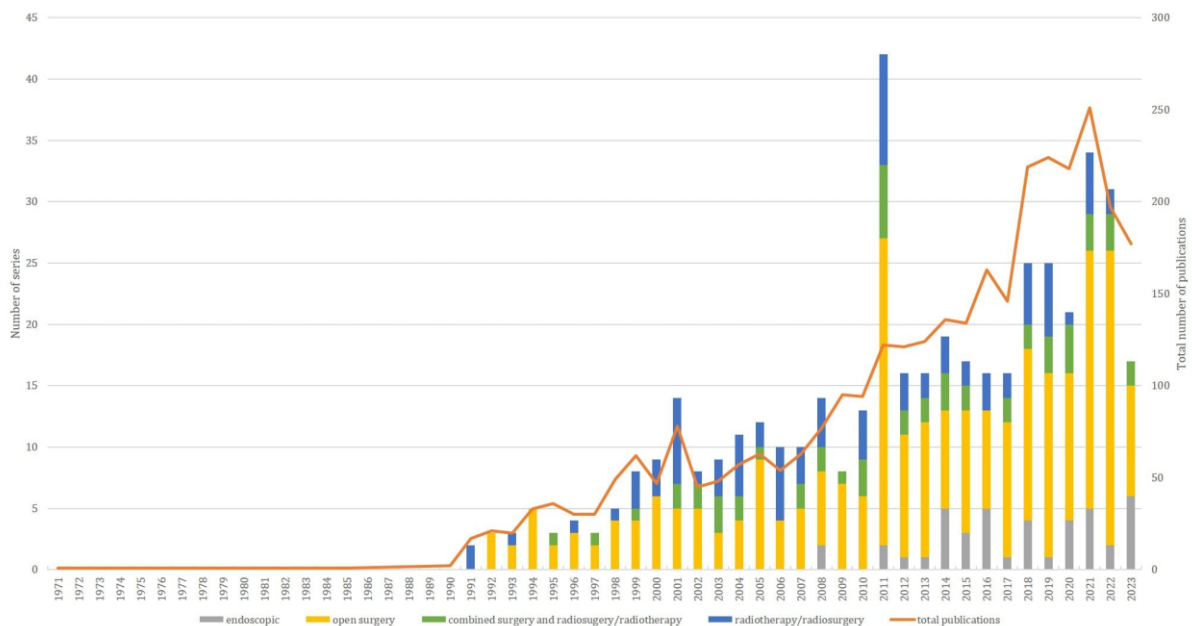
„Teme“ su bile stvorene tako da su sve ključne riječi koje se pojavljuju u uzorku bile izdvojene u zasebne tematski povezane podgrupe. Smisao ovako detaljne analize (identificiranje prvo uzoraka, a zatim tema) bio je u praćenju razvoja uzoraka, to jest pronalasku porijekla uzoraka razmatrajući njihove elementarne dijelove – teme. Ova je analiza djelomično bila kvantificirana, budući da je za svaki uzorak bila izdvojena učestalost (broj ponavljanja) svih ključnih riječi, ključnih riječi u zasebnim temama te deset najčešćih ključnih riječi. Time je omogućena, u određenoj mjeri, kvantifikacija veličine (značaja) doprinosa tema zasebnim uzorcima.

### 5.3. ANALIZA KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA

Svi članci uključeni u bibliometrijsku analizu bili su ručno pretraživani za klinička istraživanja meningeoma lubanjske osnovice. Izdvojena su bila sva prospektivna i retrospektivna kohortna istraživanja, neovisno o dizajnu istraživanja, koja su uključivala najmanje deset pacijenata liječenih zbog meningeoma lubanjske osnovice. Sistematski pregledi literature nisu bili uključeni, kao ni prikazi slučajeva koji su se odnosili samo na recidive. Ukoliko su neke kohorte bile uključene u više publikacija, bio je uključen samo rad najnovijeg datuma objave. Za svaki od uključenih radova u tablicu su bile upisane informacije o glavnom autoru, državi (bazirano na ustanovi u kojoj djeluje glavni autor), godina publikacije, broj pacijenata uključenih u studiju, glavni način liječenja (otvoreno kirurško liječenje, endoskopsko kirurško liječenje, radiokirurgija/radioterapija ili kombinacija kirurškog liječenja i radioterapije). Podatci su sažeti sveukupno i po kalendarskim godinama.

## 6. REZULTATI

Pretraživanjem Web of Science prikupljeno je 3258 publikacija, od kojih je deset objavljeno prije 1990. g., 345 u razdoblju od 1991. g. do 2000. g., 674 od 2001. g. do 2010. g. te 2235 u razdoblju od 2011. g. do 2023. g. **Slika 1.** prikazuje publikacije po godinama.



**Slika 1.** Prikaz publikacija po godinama

## 6.1. KVANTITATIVNA ANALIZA

### 6.1.1. AUTORSTVO

Autori s najproduktivnijim opusom, u smislu objavljenih radova sveukupno bili su Ossama Al-Mefty (n=49), Theodore Schwartz (n=46), Michael W. McDermott (n=42), William Couldwell (n=37) te Ricardo L. Carrau, Daniel M. Prevedello i James K. Liu (n=35, svaki). Najviše rangirani autori prema snazi povezanosti (eng. *link strength*) u analizi koautorstva bili su Luigi M. Cavallo (n=136), Sebastien Froelich (n=135), Michael W. McDermott (n=131), Ricardo L. Carrau (n=117) i Roy Thomas Daniel (n=116). Podatci o broju publikacija i snazi povezanosti sažeto su prikazani u **Tablici 1 i 2.**

**Tablica 1.** Vodeći autori prema broju publikacija

Autor	Broj publikacija
Al-Mefty, Ossama	49
Schwartz, Theodore	46
McDermott, Michael W	42
Couldwell, William T	37
Carrau, Ricardo L	35
Prevedello, Daniel M	35
Liu, James K	35
Anand, Vijay K	34
Debus, Juergen	31
Samii, Madjid	30
Parsa, Andrew T	28



Lunsford, L. Dade	27
Sekhar, Laligam N	27
Sughrue, Michael E	26
Combs, Stephanie E	26
Snyderman, Carl H	26
Tatagiba, Marcos	25
Gardner, Paul A	25
Link, Michael J	25
Fukushima, Takanori	25

---

**Tablica 2.** Vodeći autori prema ukupnoj snazi povezanosti

Autor	Ukupna snaga povezanosti
Cavallo, Luigi M	136
Froelich, Sebastien	135
McDermott, Michael W	131
Carrau, Ricardo L	117
Daniel, Roy Thomas	116
Messerer, Mahmoud	114
Schwartz, Theodore	111
Tatagiba, Marcos	111
Prevedello, Daniel M	109
Parsa, Andrew T	106
Sughrue, Michael E	106
Meling, Torstein	101
Roche, Pierre-Hugues	99
Cornelius, Jan F	98
Gardner, Paul A	97
Combs, Stephanie E	95
Al-Mefty, Ossama	93
Jouanneau, Emmanuel	92
Berhouma, Moncef	91
Bruneau, Michael	90

---

### 6.1.2. NAJVIŠE CITIRANI RADOVI

Najcitiraniji članak iz ovog područja bio je rad autora Clark i sur., napisan na temu genetskih mutacija meningeoma (n=578) objavljen u časopisu *Science*. Nakon njega slijedi rad autora

Sahm i sur., napisan na temu epigenetike meningeoma (n=472) objavljen u časopisu *the Lancet* te rad autora Kassam i sur., na temu endoskopskog kirurškog pristupa lubanjskoj osnovici (n=447) objavljen u časopisu *Journal of neurosurgery* (19,51,52). Od ostalih radova iz skupine 10 najcitiranijih, tri su bila na temu endoskopije, dva na temu radiokirurgije, jedan na temu genetike, a jedan je bio pregledni rad. Od tih radova, tri su bila objavljena u časopisu *Journal of neurosurgery*, dva u *Neurosurgery* i jedan u *Rhinology*. Najcitiranije su publikacije prikazane u **Tablici 3.**

**Tablica 3.** Najcitiranije publikacije

Authori	Naslov	Publikacija	Citiranost( siječanj 2024.)
Clark, Victoria E i sur.(51)	Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO.	<i>Science (New York, N.Y.)</i> vol. 339,6123 (2013)	578
Sahm, Felix i sur.(19)	DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis.	<i>The Lancet. Oncology</i> vol. 18,5 (2017): 682-694	472
Kassam, Amin B i sur.(52)	Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients.	<i>Journal of neurosurgery</i> vol. 114,6 (2011)	447
Lund, Valerie J i sur.(53)	European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base.	<i>Rhinology. Supplement</i> vol. 22 1-143. 1 Jun. 2010	444
Brastianos, Priscilla K i sur.(54)	Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations.	<i>Nature genetics</i> vol. 45,3 (2013): 285-9	430
Rogers, Leland i sur.(3)	Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review.	<i>Journal of neurosurgery</i> vol. 122,1 (2015): 4-23	395
Leber, K A i sur.(55)	Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery.	<i>Journal of neurosurgery</i> vol. 88,1 (1998): 43-50	386
Couldwell, William T i sur.(56)	Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended	<i>Neurosurgery</i> vol. 55,3 (2004): 539-47; discussion 547-50.	342





- slikovni radiološki prikaz

- operativni zahvati
- anatomija/histologija
- endoskopija

- endoskopija

#### Kirurgija lubanjske osnovice

- petroclivalna regija
- operativni zahvati

#### Stražnja lubanjska jama

- anatomija
- kirurške tehnike
- petroclivalna regija

#### Stražnja lubanjska jama

- petroclivalna regija

#### Radioterapija i ishodi

- radiokirurgija
- ishodi

#### Radioterapija

- radioterapija
- praćenje i ishodi

#### Radioterapija

- radioterapija

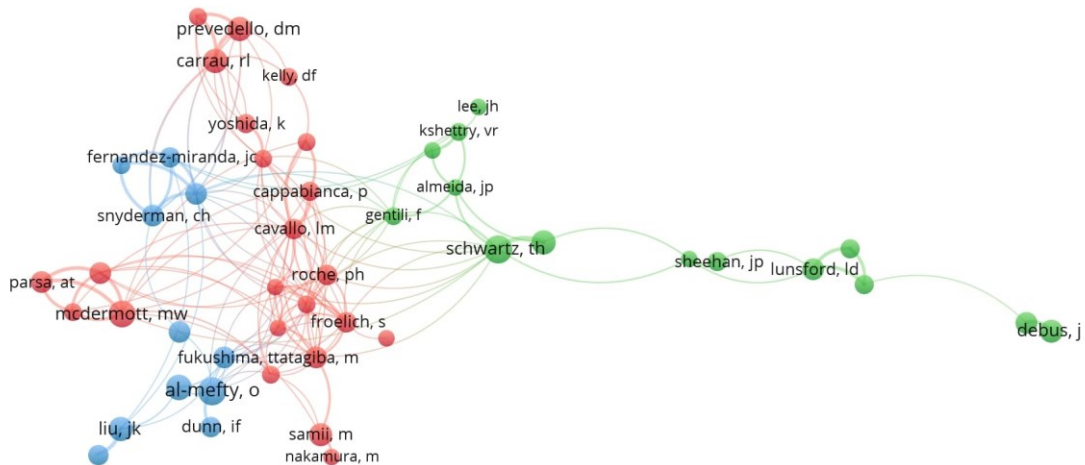
#### Onkologija

- onkologija

#### Onkologija i histologija

- histologija
- onkologija

#### Općenito



**Slika 4.** Analiza koautorstva

## 6.2. ANALIZA KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA

Pronađeno je 451 objavljenih radova u kojima je prikazano 33559 slučajeva meningeoma lubanjske osnovice (**Slika 1**). Vodeće države u kliničkim prikazima bile su SAD (127 prikaza s ukupno 10974 slučajeva), Njemačka (57 prikaza s ukupno 5156 slučajeva), Italija (40 prikaza

s ukupno 2796 slučajeva), Japan (39 prikaza s 2884 slučajeva) i Kina (26 prikaza s ukupno 2201 slučajeva) (**Dodatak, Tablica 2.**). Otvoreni kirurški zahvat bio je najzastupljeniji oblik liječenja (n=263, 58,3%), nakon čega su slijedile radioterapija/radiokirurgija (n=89, 19,7%), kombinirana kirurška (otvoreni i/ili endoskopski kirurški zahvat) i radiološka terapija (n=55, 12,2%) te naposljetku endoskopsko kirurško liječenje (n=42, 9,3%) (**Dodatak, Tablica 3.**). Starije publikacije uključivale su prikaze liječenja otvorenim kirurškim zahvatom, radioterapijom ili njihovom kombinacijom. Prvi radovi koji prikazuju ishode liječenja endoskopskom tehnikom objavljeni su 2008. g., a od 2011. g. su besprekidno prisutni u literaturi. Od 2000. g. nadalje sve više su u porastu modaliteti liječenja koji uključuju i druge pristupe, a ne više operacijsko liječenje kao jedini i glavni oblik terapije (**Slika 1; Dodatak, Tablica 3.**).

## 7. RASPRAVA

Ova bibliometrijska analiza utvrdila je vodeće zemlje, znanstvene časopise i autore uključene u istraživanja (klinička i znanstvena u užem smislu riječi) meningeoma lubanjske osnovice. Opisane su evolucija i poveznice među temama, područjima i znanstvenim grupama sa istraživačkog i kliničkog gledišta. Sve do 1990-ih, istraživanja vezana uz meningeome lubanjske osnovice bila su jednolična i skromna. U 1990-ima znanstveno djelovanje u ovom području proširilo se u razne istraživačke niše što je dovelo do daljnjeg razvoja strukturne složenosti u 2000-ima i u konačnici do eksponencijalnog rasta u vidu broja publikacija u godinama nakon 2010. g. Općenito gledajući, četveroslojna interdisciplinarna struktura ostala je zadržana tijekom posljednja dva desetljeća. Sjedinjene Američke Države imale su vodeću poziciju u ovom području kako u znanstvenom istraživanju, tako i u kliničkim izvješćima tijekom promatranog vremenskog perioda, a tri skupine autora većinski su doprinijele kliničko-znanstvenom rastu i razvoju područja. Većina najcitiranijih radova bila je objavljena u znanstvenim časopisima *The Journal of Neurosurgery* i *Neurosurgery*. Radovi s najvišim stupnjem citiranosti bili su iz područja biologije meningeoma, endoskopske kirurgije i radioterapije, uz značajnu promjenu fokusa istraživanja tijekom proteklih desetljeća. Sveukupna struktura i dinamika istraživanja povezanih s meningeomima lubanjske osnovice odrazila se na kliničku praksu s prosječnim prijelaznim periodom zaostajanja od deset godina između novih znanstvenih spoznaja i primjene u kliničkoj praksi.

### 7.1. AUTORSTVO

Značajno preklapanje uočeno je kategorijama najvećeg broja autorstva i suradnji (analiza snage povezanosti koautorstva) budući da se desetorica od 20 znanstveno najproduktivnijih autora pojavljuje na najviše rangiranim mjestima u obje kategorije (**Tablica 1. i 2.**). Suprotno najviše citiranim radovima (**Tablica 3.**), od kojih 3 nisu bila strogo vezana uz neurokirurgiju (već biologiju meningeoma), svi najobjavljaniji autori bili su neurokirurzi i njihove se publikacije odnose isključivo na kirurgiju. Od desetorice autora s najviše objavljenih radova u

1990.-ima, jedan (Al-Mefty Ossama) je zadržao mjesto među najproduktivnijim autorima na sveukupnoj listi te se pojavljuje među prvih deset na ljestvicama kroz sva analizirana desetljeća. U razdoblju od 2001. do 2010. g., sedmorica autora ostali su među 10 najproduktivnijih autora, a od 2011. do 2023. g. osmorica. Navedeno je u skladu s ranije utvrđenom činjenicom vezanom uz vrhunac znanstvenog djelovanja i produktivnosti biomedicinskih istraživača (59). Naime, pokazalo se da znanstvenici u biomedicinskom području dostižu vrhunac produktivnosti u kasnijoj dobi (kasnim 30-ima i ranim 40-ima) u usporedbi sa znanstvenicima i istraživačima ostalih područja (53). Ovom analizom ustanovljeno je da se pri istraživanju meningeoma lubanjske osnovice vrhunac znanstvene produktivnosti postiže čak i u kasnijoj dobi. Tijekom tri desetljeća, najproduktivniji su autori bili u 40-im godinama (Sekhar u razdoblju između 1991. i 2000. g., McDermott između 2001. i 2010. g., Schwartz između 2011. i 2023. g.), a mnogi na ljestvici 10 najproduktivnijih autora bili su slične dobi ili stariji. Jedna od mogućih teorija ovog relativno kasnijeg vrhunca znanstveno-istraživačke produktivnosti je složenost područja, kao i dulji vremenski periodi potrebni da bi se usvojile pojedine kirurške tehnike, što je sve početna točka, tj. preduvjet za znanstveno djelovanje (60,61). Međutim, ovo tumačenje treba kritički sagledati, s obzirom da je u neurokirurgiji uobičajeno da stariji autor (onaj koji je i operater u većini slučajeva) bude naveden na popisu autora među zadnjima ili zadnji, što može iskriviti stvarnu sliku.

## 7.2. NAJVIŠE CITIRANI RADOVI

Među deset najcitiranijih radova, pet je bilo na temu endoskopske kirurgije, tri na temu genomike, jedan je bio pregledni rad/smjernice i jedan na temu radioterapije (**Tablica 3.**) (3,19,51 - 58). Dvije najcitirane publikacije bile su na temu genomike te su objavljene unutar prošlog desetljeća i vjerojatno još nisu postigle poluvijek citiranosti (62). Kroz desetljeća, došlo je do značajnijih promjena u interesnim sferama istraživanja i sadržajima objavljivanih radova u području meningeoma lubanjske osnovice. Sve do 1990-ih objavljivali su se radovi isključivo na temu otvorenih kirurških zahvata. U razdoblju između 1991. i 2000. g., najcitiraniji radovi su bili vezani bilo uz otvorene kirurške zahvate, bilo uz radiokirurgiju/radioterapiju. Ovdje valja spomenuti utjecajan rad autora Leber i sur. na temu stereotaksijske radiokirurgije, koji je i nakon više od četvrtine stoljeća i dalje visoko citiran (55). Vremenski period od 2001. do 2010. g. mogao bi se nazvati „zlatnim desetljećem endoskopije“, budući da je sedam od deset najviše citiranih publikacija tog razdoblja upravo na temu endoskopske kirurgije, a od njih su četiri i među deset najcitiranijih radova uopće. Nakon 2011. g. nadalje, radovi na temu endoskopije te genomike i onkologije podjednako su zastupljeni. Također, upravo u tome razdoblju je i objavljena većina sveukupno najcitiranijih publikacija.

### 7.3. PUBLIKACIJE PREMA ZEMLJAMA

Sjedinjene Američke Države su vodeća država u znanstvenom i kliničkom doprinosu ovom području tijekom svih analiziranih desetljeća. Ostala istraživačka žarišta nalaze se u središnjoj Europi (Njemačka, Italija, Francuska, Ujedinjeno Kraljevstvo), Istočna Azija (Japan, Kina), Indija i Kanada. Razina doprinosa ovih ostalih zemalja kroz desetljeća većinski je stalna, kako za znanstvene radove, tako i za klinička izvješća (**Dodatak, Tablica 1.**). Iako ovaj poredak ne iznenađuje, valja razmotriti i druge čimbenike koji su moguće utjecali na njega, osim samog znanstveno-istraživačkog djelovanja. Među tim faktorima vjerojatno je najznačajniji jezik. Znanstvenici kojima je engleski jezik materinji imaju usporedivo veću prednost nad svojim kolegama kojima engleski jezik nije materinji, što se pokazalo točnim za sve akademske publikacije, pa tako i one vezane uz meningeome lubanjske osnovice (63,64). Nadalje, istraživanja i proces objavljivanja radova skupi su pothvati i novčani iznosi za obradu članka (eng. *article processing charges*) nerijetko su iznad financijskih mogućnosti znanstvenika porijeklom iz manje razvijenih država (65,66). Iako su nedavni pokušaji da se objavljivanje učini pristupačnijim u određenoj mjeri urodili plodom, i dalje je nerijetka pojava da nakon provedenog istraživanja, pisanja članka i slanja u časopis, autor bude suočen sa zahtjevom za novčanim iznosom za obradu članka koji prelazi njegova mjesečna primanja (67,68). Potrebno je razmotriti i činjenicu da odnos znanstvenog djelovanja određene ustanove i kvalitete zdravstvene skrbi nije nužno proporcionalan. Bolesnici nisu nužno bolje zbrinuti u ustanovi s većim obujmom znanstvenog djelovanja, budući da rezultati liječenja, posebice za bolesti poput meningeoma lubanjske osnovice, koje su kompleksne i zahtijevaju velika sredstva (financijska i stručnog osoblja), dominantno ovise o kvaliteti rada lokalnog zdravstvenog sustava, a u konačnici i širem društvenom kontekstu (69,70). Cilj ove analize nije bio detaljnije istražiti posljednje navedeno, međutim, prikupljeni podatci i rezultati mogu poslužiti kao početno stajalište za daljnje rasprave i istraživanja vezana uz razlike među pristupima i ishodima liječenja meningeoma lubanjske osnovice u različitim državama svijeta. Pojava inovativnog istraživanja i metoda liječenja povezanih s meningeomima lubanjske osnovice može se djelomice pripisati i globalnoj promjeni načina gledanja i shvaćanja bolesti, kao i uzimanja u obzir pacijentovih društvenih, poslovnih i životnih aspekata. Očuvanje kvalitete života pri liječenju nemaligne bolesti nužno je i beskompromisno. Posljedično tome, zazire se od poslijeoperacijskih neuroloških oštećenja, a jača sklonost prema djelomičnim ili subtotalnim resekcijama kako bi se postigao najbolji mogući klinički ishod. Ovaj stav posebice je značajan u kontekstu meningeoma lubanjske osnovice. Kao što je već ranije naglašeno, meningeomi lubanjske osnovice obuhvaćaju široko područje, ponekad s nejasnim granicama. Međutim, određene anatomske lokalizacije, primjerice kavernozi sinus, posjeduju jasniju sliku o potencijalnom doprinosu operacijskog liječenja. Shodno tome, klinički se naginje



konzervativnom liječenju ili radiokirurgiji kao terapijskim metodama izbora za lezije ovog i sličnih anatomskih područja.

#### 7.4. KVALITATIVNA ANALIZA – GROZDASTI UZORCI I TEME

Provedena je kvalitativna analiza i vizualizacija supojavljivanja (eng. *co-occurrence*) ključnih riječi kako bi se otkrili grozdasti uzorci i teme istraživanja, kao i njihov razvoj tijekom desetljeća (**Tablica 4.; Dodatak**). Prije 1990.-ih, u ovom području bilo je objavljeno samo deset radova, onemogućavajući bilo kakvu smisleniju analizu. U razdoblju od 1991. do 2000. g., broj publikacija se tridesetrostruko povećao te se već tada područje počelo razdvajati u tri zasebna smjera u ovoj analizi nazvana „glava i vrat“ (eng. *head and neck*), „kirurgija lubanjske osnovice“ (eng. *skull base surgery*) i „radioterapija i ishodi“ (eng. *radiotherapy and outcomes*). Iz navedenog se da zaključiti kako je moderni pristup meningeomima lubanjske osnovice utemeljen na dokazima (eng. *evidence-based*) započeo već u 1990.-ima. Broj objavljenih radova se udvostručio u razdoblju od 2001. do 2010. g. u usporedbi s prethodnim desetljećem, a samo područje razdvojilo se u četiri smjera: i) prednji dio lubanjske osnovice i endoskopija (eng. *anterior skull base and endoscopy*); ii) stražnja lubanjska jama (eng. *posterior fossa*); iii) radioterapija (eng. *radiotherapy*) i iv) medicinska onkologija (eng. *medical oncology*). Ova četverodijelna struktura ostala je zadržana i tijekom sljedećeg desetljeća pa sve do danas.

#### 7. 5. PERIOD ZAOSTAJANJA I POGLED U BUDUĆNOST

Jedan od ciljeva ove analize bio je odrediti vremenski period zaostajanja između pionirskih istraživanja i objavljenih radova te njihove primjene u kliničkoj praksi. Utvrđene su najučestalije teme istraživanja vezanih uz meningeome lubanjske osnovice tijekom desetogodišnjih razdoblja, a zatim su pronađene odgovarajuće teme (oblici liječenja) u kliničkim izvješćima u istom razdoblju. Provedbom ove usporedbe došlo se do zaključka da period zaostajanja traje manje od desetljeća. Primjerice, bibliometrijska analiza pokazala je da je u 2000-ima istraživanje dominantno bilo usmjereno na endoskopiju (zlatno desetljeće endoskopije), budući da je sedam od deset najcitiranijih publikacija bilo na temu endoskopskog liječenja. Međutim, odgovarajući klinički odjek se nije dogodio do 2010-ih, kada je porastao broj kliničkih izvješća o endoskopskom liječenju. Isto se može primijeniti i na radioterapiju, koja je bila glavni predmet istraživanja u 1990.-ima, što se zatim odrazilo na kliničku praksu deset godina kasnije. Kako se klinička izvješća pišu *post hoc*, obično nakon razumnog perioda praćenja (eng. *follow-up*) i dovoljnog broja slučajeva, vrlo je vjerojatno da je period zaostajanja istraživanje-praksa kraći od perioda istraživanje-kliničko izvješćivanje. Ovaj period zaostajanja od deset godina u prosjeku se smatra izrazito kratkim, s obzirom da u zdravstvenim istraživanjima taj period prosječno traje 17 godina (71). Bez obzira na to, pri sagledavanju ovih rezultata treba pripaziti na određene činjenice. Prvo, teško je za reći u kojem razmjeru klinička izvješća vjerodostojno prikazuju kliničku praksu i do koje mjere ih se može smatrati ekvivalentom standardnih kliničkih

praksi. Drugo, period zaostajanja skraćuje i činjenica da su tehnologije koje su se tijekom godina primjenjivale u liječenju meningeoma lubanjske osnovice, zapravo inačice već postojećih tehnologija i njihova primjena u novo kliničko okruženje (endoskopska kirurgija lubanjske osnovice, primjerice, razvila se iz hipofizne kirurgije potaknuta primjenom već postojeće tehnologije u novom području) i stoga se translacija u tom smislu više odnosi na ideje, nego na novootkrivene istraživačka spoznaje (72). Usprkos navedenome, s obzirom na složenost područja, ovaj relativno kratak period zaostajanja je iznenađujuć i govori u prilog dinamične prirode istraživanja i liječenja meningeoma lubanjske osnovice, kao i potrebe za inovativnošću i otvorenosti novim idejama. Što to znači za budućnost? Ako se razdoblje zaostajanja od 10 godina i nadalje pokaže točnim, u 2020-ima trebali bi očekivati kliničku promjenu obrasca u kojoj će dominirati teme istraživanja prošlog desetljeća. Prema podacima analize, u 2010-ima je genomika bila glavna tema istraživanja, te je stoga razumno pretpostaviti kako se unutar ovog desetljeća može očekivati uvođenje pametnih lijekova kao terapije meningeoma, a koja bi bila usmjerena na nedavno identificirane mutacije ili one trenutno u procesu identifikacije (73,74). Nadalje, određeni kirurški tehnološki noviteti, čija je primjena za sada u ranim stadijima samo određenih medicinskih centara u svijetu, unutar ovoga desetljeća mogli bi postići i globalnu primjenu (75,76). Treba naglasiti kako se u ovom tumačenju bilo svjesno činjenice da se izgled znanstvenog objavljivanja dramatično promijenio u posljednjem desetljeću, kako zbog izmjena u uredničkim pravilima, tako i mogućnosti, stavova i djelovanja autora i recenzenata (77). Sve ove promjene mogle su na umjetan način utjecati na značaj publikacija u tom vremenskom razdoblju, a time i na znanstveno-klinički period zaostajanja.

## 7.6. OGRANIČENJA

Prva skupina ograničenja proizlazi iz ustroja ovog istraživanja, preciznije, njegovog mješovitog kvalitativno-kvantitativnog pristupa. Nedostatci toga se očituju u subjektivnosti kvalitativne procjene, koja je samim time pristrana, a analiza izlaznih podataka otežana. Zbog svjesnosti navedenoga, u ovom se istraživanju težilo višebrojnim mišljenjima, raspravi i suglasnosti u skupljanju i interpretaciji podataka. Drugo, provedeno je pretraživanje niske osjetljivosti, što je moglo rezultirati podacima koji prelaze područje interesa predmeta. Ovime je postignut širi i dublji uvid u samo područje, koji ne uključuje samo određene načine liječenja (operativno, endoskopsko, radioterapija), već sveobuhvatan pogled na područje interesa, s nadom da se prikažu nova područja istraživanja, perspektivna i ona manje takva. Treće, djelomice zbog kvalitativnog dijela analize, korištene su aproksimacije i inačice, kao što je primjerice poistovjećivanje kliničkih izvješća s prevladavajućom kliničkom praksom. Četvrto, zbog općenitog eksponencijalnog rasta znanstvenog djelovanja posljednjih desetljeća, kvantitativna usporedba vremenskih perioda do određene mjere može navesti na krivi trag. Jedan od načina

na koji se pokušala sačuvati vjerodostojnost kvantitativne analize bila je usporedba učestalosti objavljivanja istraživačkih radova i kliničkih izvješća (**Slika 1.**), koja je pokazala usporedive promjene u obje skupine, time dodajući značaju i točnosti usporedbama provedenim unutar grupe isključivo kliničkih izvješća. Peto, u vizualizacijskoj analizi, kriteriji su drugačije bili postavljeni za svaku skupinu, s ciljem da završni prikaz svake pojedine mape nalikuje mapi sveukupne analize. Drugim riječima, kriteriji su bili prilagođeni završnom željenom izgledu, umjesto korištenja istih kriterija za svaku provedenu analizu. Međutim, ovo drugo u praksi nije niti bilo moguće provesti, budući da bi rezultiralo ili s previše grupa i poveznica koje bi priječile smislenu interpretaciju podataka ili s njih premalo čime bi analiza automatski postala beskorisna.

## 7.7. ZAKLJUČAK

Provedena bibliometrijska analiza i analiza kliničkih izvješća u području meningeoma lubanjske osnovice pokazuje izrazito brz razvoj područja u posljednjih 30 godina, kao i njegovu složenost. Prema rezultatima je vidljivo kako se 1990-e mogu smatrati godinama u kojima je rođen suvremeni pristup istraživanju meningeoma lubanjske osnovice i njihovom liječenju utemeljenom na dokazima. Od tog razdoblja nadalje, došlo je do izrazitog napretka, s periodom istraživačko-kliničkog zaostajanja mnogo kraćim nego u drugim područjima istraživanja. Rezultat toga je slojevit, no međusobno blisko povezan istraživački reljef. Ukoliko se zaključci doneseni na temelju rezultatima ove analize ispostave točnima, očekivane promjene unutar sljedećeg desetljeća bit će potaknute istraživanjima provedenim u prošlom desetljeću, koja su se većinski odnosila na genomiku i onkološko liječenje meningeoma.

## 8. DODATAK

### 8.1. PUBLIKACIJE PO DRŽAVAMA

**Tablica 1.** Sveukupan broj publikacija po državama

Države/Regije	Broj publikacija	% od 3258
SJEDINJENE AMERIČKE DRŽAVE	1326	40,70
NJEMAČKA	355	10,90
JAPAN	277	8,50
ITALIJA	264	8,10
KINA	197	6,05
FRANCUSKA	182	5,59
UJEDINJENO KRALJEVSTVO	135	4,14
INDIJA	101	3,10
KANADA	95	2,92

BRAZIL	93	2,85
ŠVICARSKA	86	2,64
KOREJSKA REPUBLIKA	74	2,27
TURSKA	67	2,06
ŠPANJOLSKA	62	1,90
EGIPAT	61	1,87
AUSTRALIJA	55	1,69
AUSTRIJA	47	1,44
NIZOZEMSKA	44	1,35
TAJVAN	42	1,29
SAUDIJSKA ARABIJA	28	0,86
BELGIJA	26	0,80
IZRAEL	26	0,80
ČEŠKA	25	0,77
ŠVEDSKA	25	0,77
NORVEŠKA	22	0,68
POLJSKA	22	0,68
IRAN	20	0,61
RUSIJA	20	0,61
ARGENTINA	18	0,55
DANSKA	16	0,49
MEKSIKO	15	0,46
ROMANIJA	13	0,40
ČILE	11	0,34
GRČKA	10	0,31
TAJLAND	10	0,31
FINSKA	9	0,28
MAROKO	9	0,28
SLOVENIJA	9	0,28
KOLUMBIJA	7	0,21
IRSKA	7	0,21

## 8.2. VIZUALIZACIJSKE MAPE I KVALITATIVNA ANALIZA – GROZDASTI UZORCI I TEME

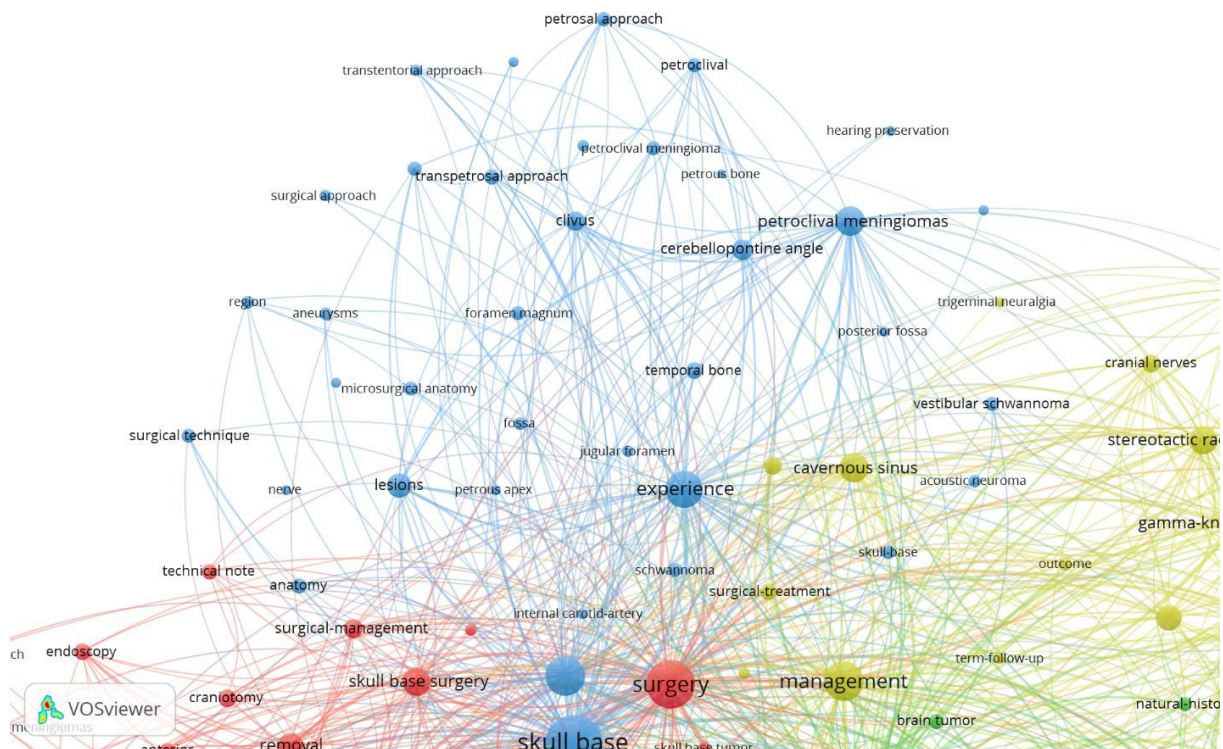
### 8.2.1. SVEUKUPNO

Kriterij „najmanji broj pojavljivanja ključnih riječi“ postavljen je na 30.





### 8.2.1.3. „GROZD“ 3 – Stražnja lubanjska jama, kirurgija i anatomija



**Slika 7.** Stražnja lubanjska jama, kirurgija i anatomija

37 točaka – 3979 pojavljivanja

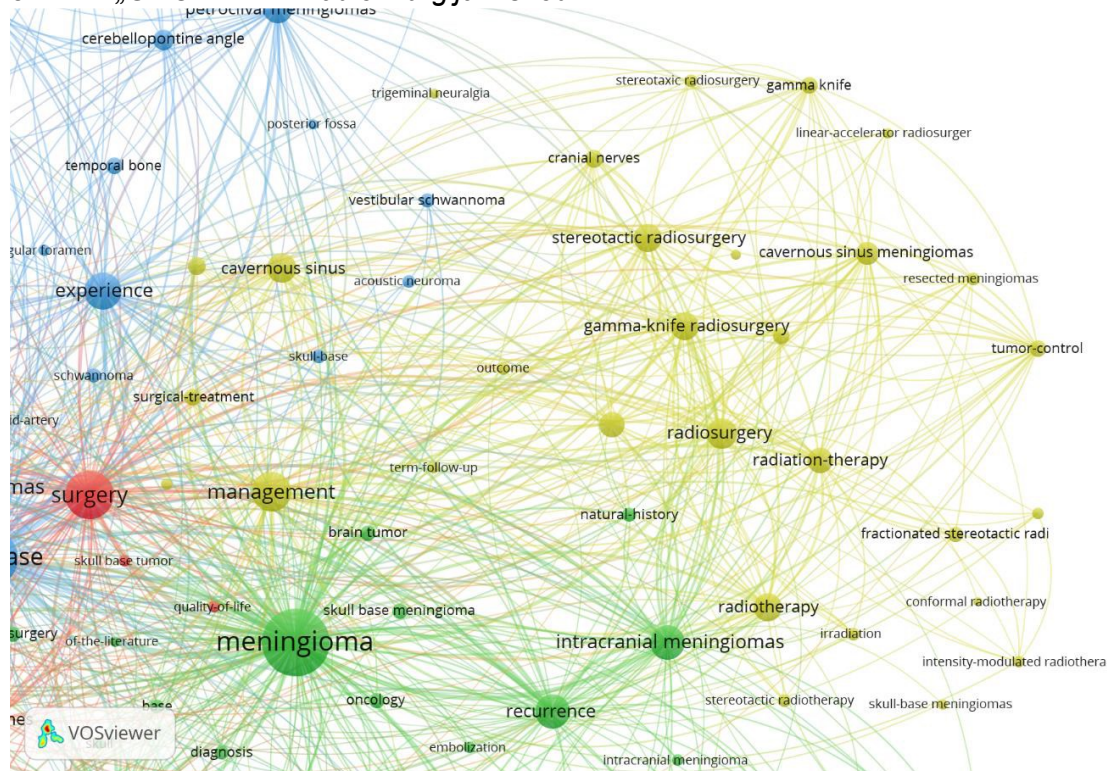
Najveći broj pojavljivanja:

1. „lubanjska osnovica“ (eng. *skull base*) – 937
2. „meningeomi“ (eng. *meningiomas*) – 460
3. „iskustva“ (eng. *experience*) – 389
4. „petroklivalni meningeomi“ (eng. *petroclival meningiomas*) – 62
5. „lezije“ (eng. *lesions*) – 173
6. „pontocerebelarni kut“ (eng. *cerebellopontine angle*) – 129
7. „klivus“ (eng. *clivus*) – 118
8. „anatomija“ (eng. *anatomy*) – 75
9. „transpetrozni pristup“ (eng. *transpetrosal approach*) – 71
10. „petroklivalni“ (eng. *petroclival*) – 68

Teme:

1. PETROKLIVALNI/KIRURGIJA
2. ANATOMIJA
3. VESTIBULARNI SCHWANNOMI

#### 8.2.1.4. „GROZD“ 4 – Radiokirurgija i ishodi



**Slika 8.** Radiokirurgija i ishodi

30 točaka – 3429 pojavljivanja

Najveći broj pojavljivanja:

1. „liječenje“ (eng. *management*) – 464
2. „radiokirurgija“ (eng. *radiosurgery*) – 270
3. „kavernozni sinus“ (eng. *cavernous sinus*) – 248
4. „stereotaksijska radiokirurgija“ (eng. *stereotactic radiosurgery*) – 236
5. „radioterapija“ (eng. *radiotherapy*) – 234
6. „radiokirurgija gamma-nožem“ (eng. *gamma-knife radiosurgery*) – 226
7. „meningeomi lubanjske osnovice“ (eng. *skull base meningiomas*) – 194
8. „radioterapija“ (eng. *radiation-therapy*) – 187
9. „meningeomi kavernoznog sinusa“ (eng. *cavernous sinus meningiomas*) – 152
10. „mikrokirurgija“ (eng. *microsurgery*) - 97

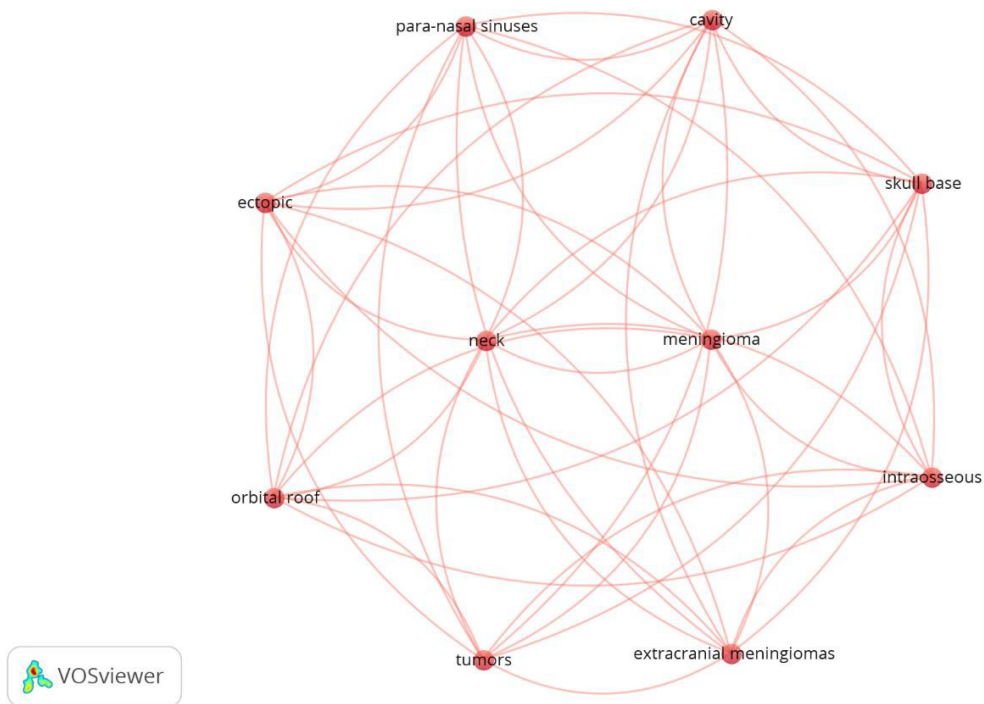
Teme:

1. RADIOTERAPIJA
2. ISHODI

#### 8.2.2. RAZDOBLJE DO 1990.g.



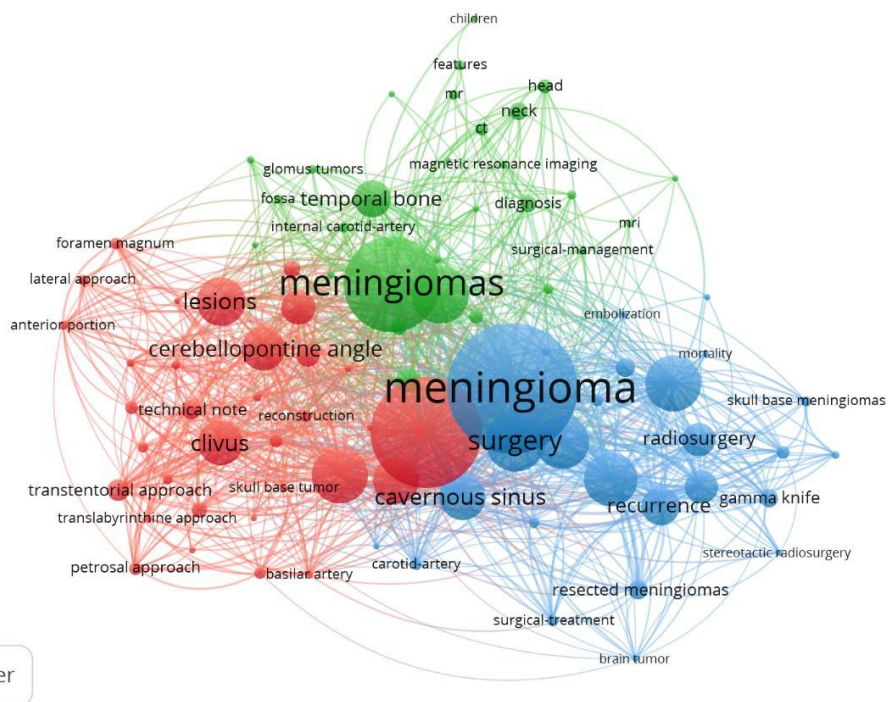
Kriterij „najmanji broj pojavljivanja ključnih riječi“ postavljen je na 1, budući da u protivnome ne bi bilo niti jedne uključene točke. Teme nisu bile definirane.



**Slika 9.** Prikaz supojavnosti ključnih riječi u razdoblju do 1990.g.

### 8.2.3. RAZDOBLJE IZMEĐU 1990.g. i 2000.g.

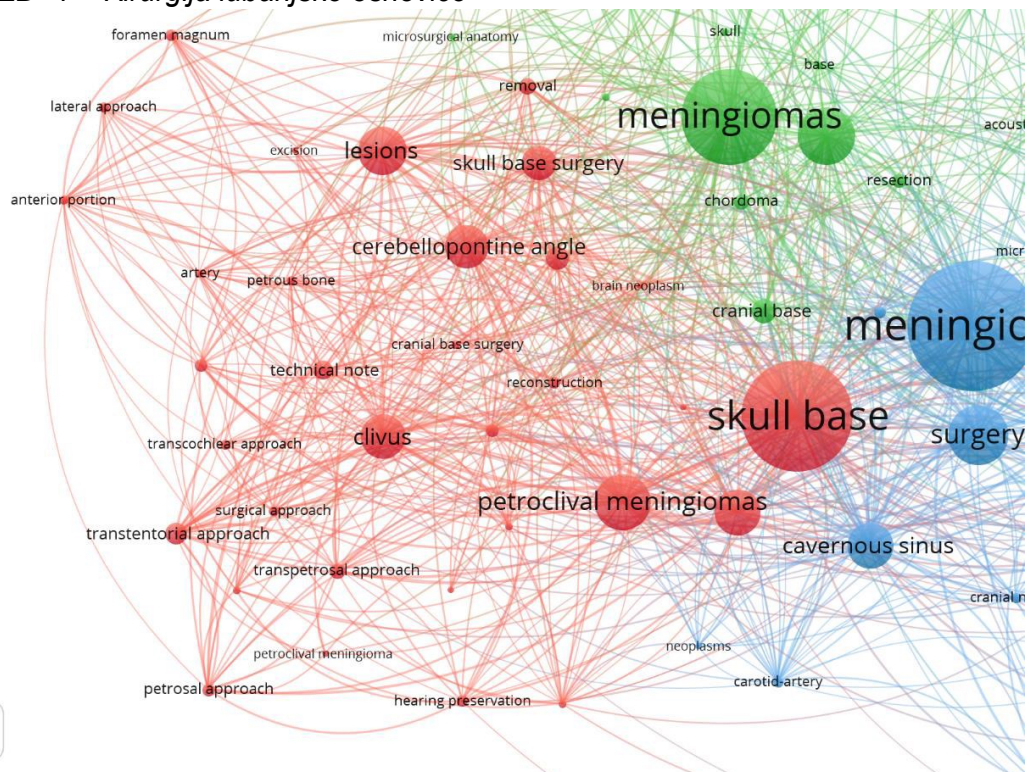
Kriterij „najmanji broj pojavljivanja ključnih riječi“ postavljen je na 6.



**Slika 10.** Prikaz supojavnosti ključnih riječi 1991.g.-2000.g.

90 točaka, 3 „grozda“, 1611 poveznica

### 8.2.3.1. „GROZD“ 1 – Kirurgija lubanjske osnovice



**Slika 11.** Kirurgija lubanjske osnovice

33 točke – 561 pojavljivanja

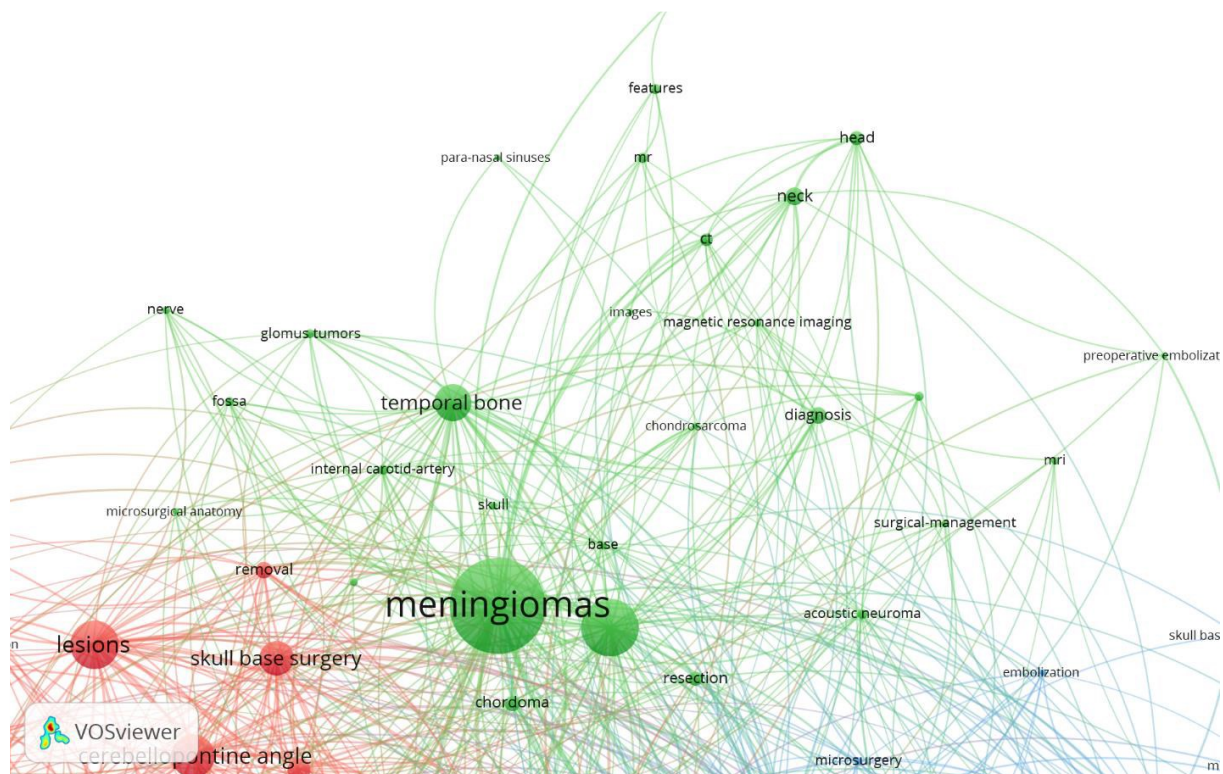
Najveći broj pojavljivanja:

1. „lubanjska osnovica“ (eng. *skull base*) – 89
2. „petroklivalni meningeom“ (eng. *petroclival meningioma*) – 45
3. „lezije“ (eng. *lesions*) – 39
4. „iskustvo“ (eng. *experience*) – 37
5. „klivus“ (eng. *clivus*) – 36
6. „pontocerebelarni kut“ (eng. *cerebellopontine angle*) – 35
7. „kirurgija lubanjske osnovice“ (eng. *skull base surgery*) – 28
8. „lubanjska osnovica“ (eng. *skull base*) – 19
9. „transtentorijski pristup“ (eng. *transtentorial approach*) – 18
10. „tehnička bilješka“ (eng. *technical note*) – 16

Teme:

1. PETROKLIVALNI
2. KIRURGIJA

### 8.2.3.2. „GROZD“ 2 – Glava i vrat



**Slika 12.** Glava i vrat



Najveći broj pojavljivanja:

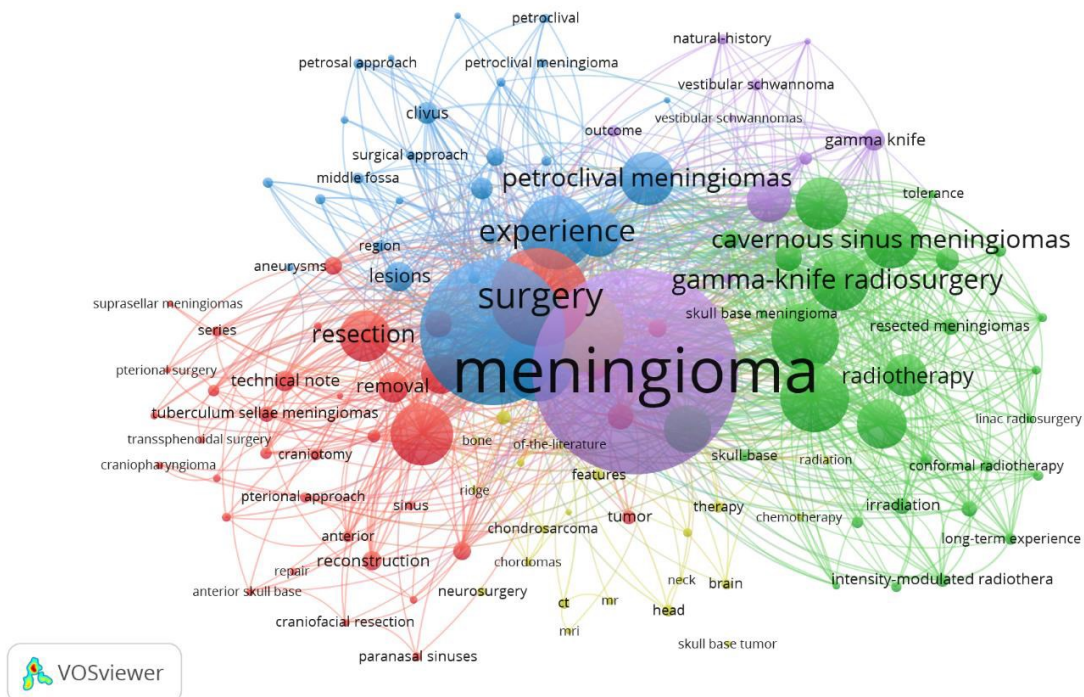
1. „meningeom“ (eng. *meningioma*) – 104
2. „kirurgija“ (eng. *surgery*) – 48
3. „intrakranijski meningeomi“ (eng. *intracranial meningiomas*) – 45
4. „liječenje“ (eng. *management*) – 43
5. „radioterapija“ (eng. *radiation-therapy*) – 43
6. „kavernozni sinus“ (eng. *cavernous sinus*) – 37
7. „recidiv“ (eng. *recurrence*) – 31
8. „radiokirurgija“ (eng. *radiosurgery*) – 27
9. „stereotaktička radiokirurgija“ (eng. *stereotaxic radiosurgery*) – 27
10. „radioterapija“ (eng. *radiotherapy*) – 16
11. „resecirani meningeomi“ (eng. *resected meningiomas*) – 16

Teme:

1. RADIOKIRURGIJA
2. ISHODI

#### 8.2.4. RAZDOBLJE IZMEĐU 2001.g. i 2010.g.

Kriterij „najmanji broj pojavljivanja ključnih riječi“ postavljen je na 11.

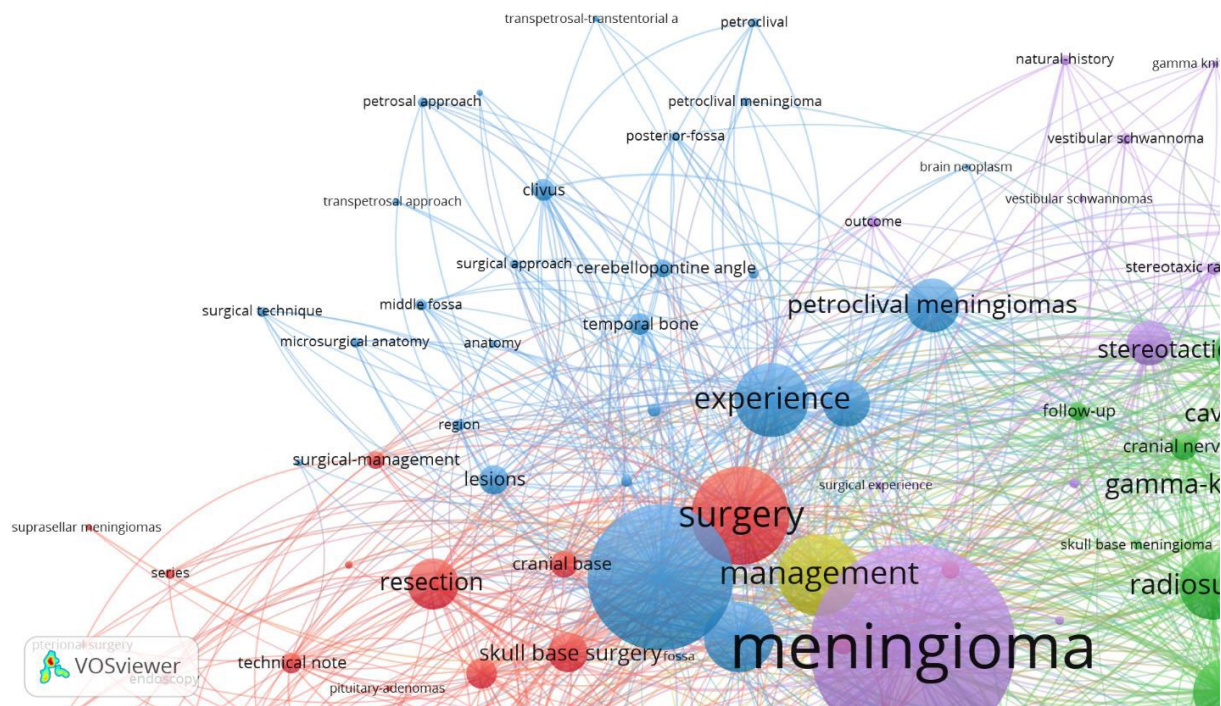


**Slika 14.** Prikaz supojavnosti ključnih riječi 2001.g.-2010.g.





### 8.2.4.3. „GROZD“ 3 – Stražnja jama



**Slika 17.** Stražnja jama

28 točaka – 1032 pojavljivanja

Najveći broj pojavljivanja:

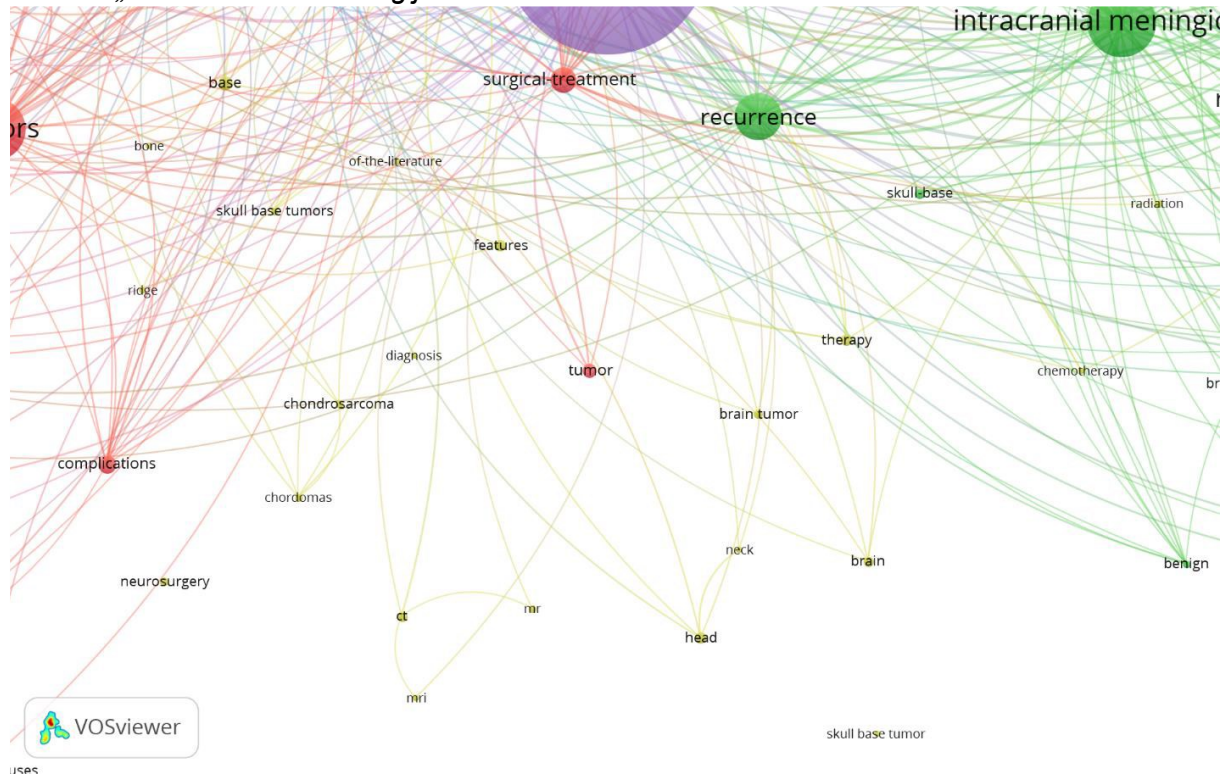
1. „lubanjska osnovica“ (eng. *skull base*) – 224
2. „iskustvo“ (eng. *experience*) – 115
3. „meningeomi“ (eng. *meningiomas*) – 109
4. „petroklivalni meningeomi“ (eng. *petroclival meningiomas*) – 84
5. „kavernozni sinus“ (eng. *cavernous sinus*) – 74
6. „lezije“ (eng. *lesions*) – 45
7. „klivus“ (eng. *clivus*) – 34
8. „temporalna kost“ (eng. *temporal bone*) – 34
9. „pontocerebelarni kut“ (eng. *cerebellopontine angle*) – 29
10. „Schwannom“ (eng. *schwannoma*) – 21

Teme:

1. ANATOMIJA
2. KIRURŠKA TEHNIKA
3. PETROKLIVALNO PODRUČJE



#### 8.2.4.4. „GROZD“ 4 – Onkologija



**Slika 18.** Onkologija

22 točaka – 416 pojavljivanja

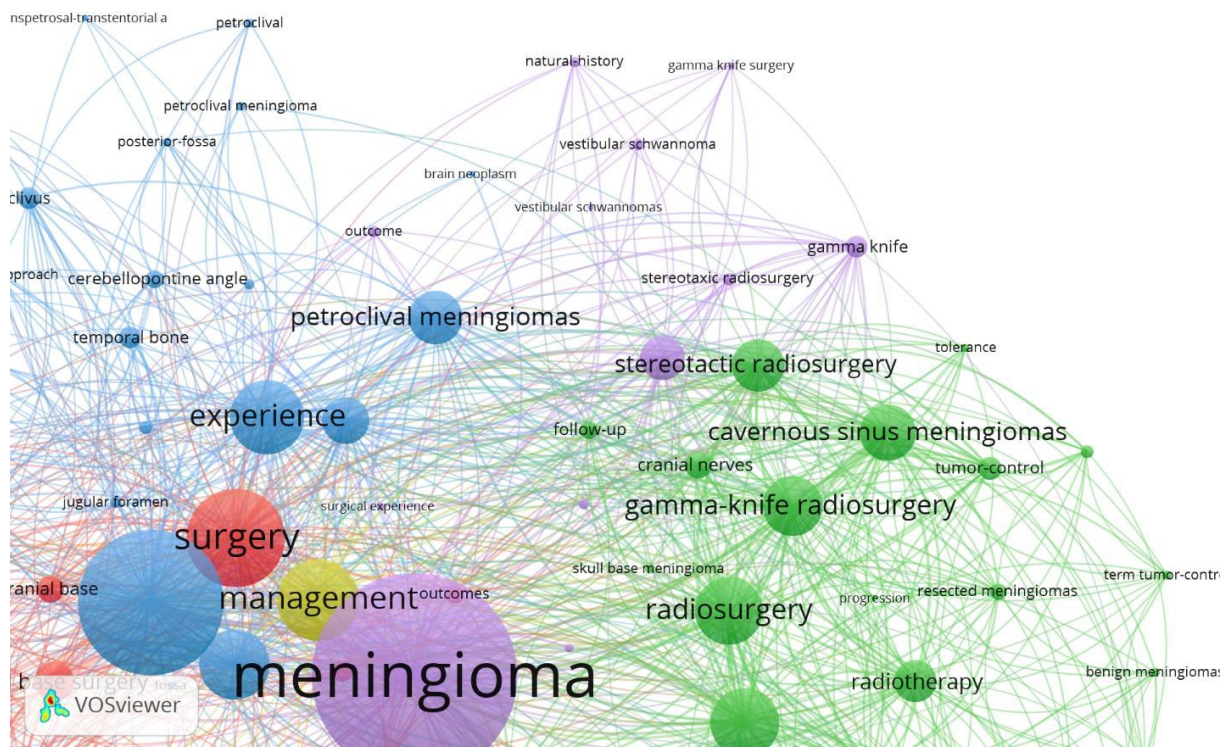
Najveći broj pojavljivanja:

1. „liječenje“ (eng. *management*) – 126
2. „osnovica“ (eng. *base*) – 22
3. „liječenje“ (eng. *therapy*) – 19
4. „osobitosti“ (eng. *features*) – 18
5. „glava“ (eng. *head*) – 18
6. „mozak“ (eng. *brain*) – 17
7. „ct“ – 17
8. „tumor mozga“ (eng. *brain tumor*) – 15
9. „neurokirurgija“ (eng. *neurosurgery*) – 14
10. „hondrosarkom“ (eng. *chondrosarcoma*) – 13
11. „tumori lubanjske osnovice“ (eng. *skull base tumors*) – 13

Teme:

1. ONKOLOGIJA

#### 8.2.4.5. „GROZD“ 5 – Općenito



**Slika 19.** Općenito

12 točaka – 539 pojavljivanja

Najveći broj pojavljivanja:

1. „meningeom“ (eng. *meningioma*) – 315
2. „meningeomi lubanjske osnovice“ (eng. *skull base meningiomas*) – 69
3. „gamma nož“ (eng. *gamma knife*) – 34
4. „stereotaksička radiokirurgija“ (eng. *stereotaxic radiosurgery*) – 21
5. „ishod“ (eng. *outcome*) – 19
6. „vestibularni Schwannomi“ (eng. *vestibular schwannomas*) – 11
7. „akustični neurinom“ (eng. *acoustic neuroma*) – 16
8. „prirodoslovna povijest“ (eng. *natural-history*) – 16
9. „ekspresija“ (eng. *expression*) – 15
10. „kirurško iskustvo“ (eng. *surgical experience*) – 12

#### 8.2.5. RAZDOBLJE IZMEĐU 2011.g. i 2023.g.

Kriterij „najmanji broj pojavljivanja ključnih riječi“ postavljen je na 30.



44 točaka – 2946 pojavljivanja

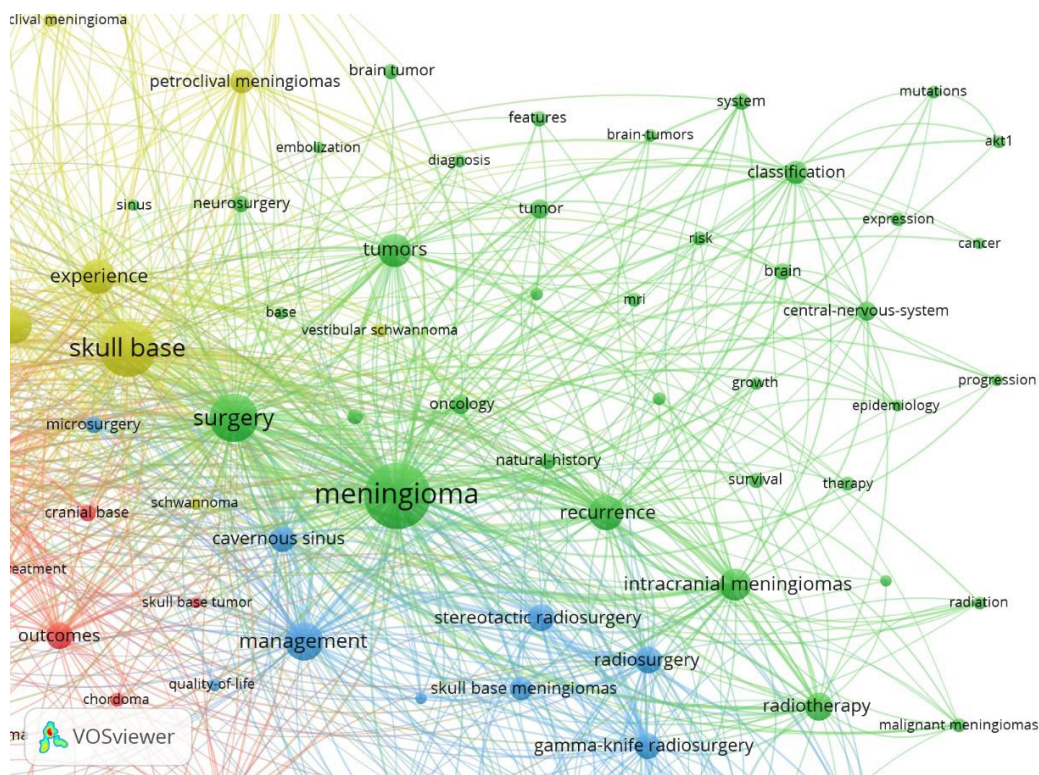
Najveći broj pojavljivanja:

1. „resekcija“ (eng. resection) – 349
2. „ishodi“ (eng. outcomes) – 159
3. „kirurgija lubanjske osnovice“ (eng. skull base surgery) – 154
4. „meningeomi tubercullum sellae“ (eng. tubercullum sellae meningiomas) – 105
5. „komplikacije“ (eng. complications) – 98
6. „endoskopski endonazalni pristup“ (eng. endoscopic endonasal approach) – 87
7. „kirurško liječenje“ (eng. surgical-management) – 87
8. „kraniotomija“ (eng. craniotomy) – 82
9. „transsfenoidalni pristup“ (eng. transsphenoidal approach) – 78
10. „endonazalni“ (eng. endonasal) – 76

Teme:

1. ENDOSKOPIJA
2. MENINGEOM

#### 8.4.5.2. „GROZD“ 2 – Onkologija i histologija



**Slika 22.** Onkologija i histologija

38 točaka – 3858 pojavljivanja

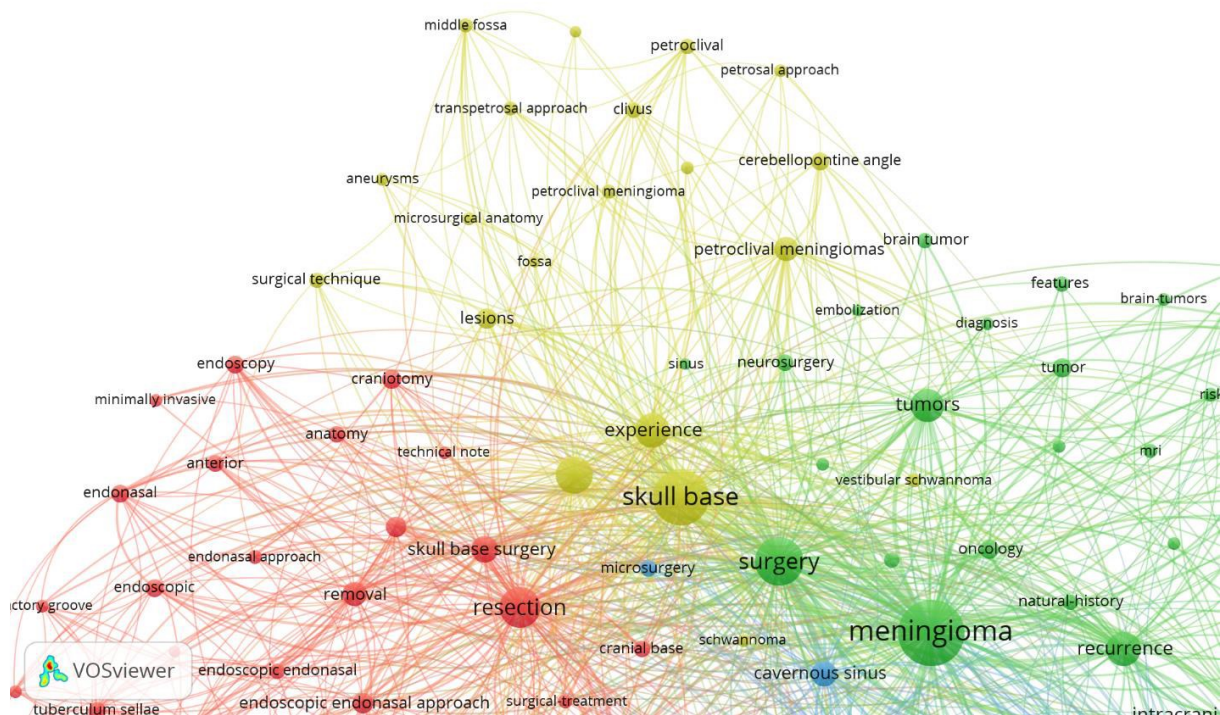


2. „stereotaksijska radiokirurgija“ (eng. *stereotactic radiosurgery*) – 163
3. „radiokirurgija“ (eng. *radiosurgery*) – 155
4. „kavernozni sinus“ (eng. *cavernous sinus*) – 145
5. „kirurgija gamma nožem“ (eng. *gamma-knife radiosurgery*) – 142
6. „meningeomi lubanjske osnovice“ (eng. *skull base meningiomas*) – 120
7. „radioterapija“ (eng. *radiation-therapy*) – 77
8. „meningeom kavernoznog sinusa“ (eng. *cavernous sinus meningioma*) – 64
9. „praćenje“ (eng. *follow-up*) – 61
10. „kontrola tumora“ (eng. *tumor-control*) – 60

Teme:

## 1. RADIOTERAPIJA

### 8.2.5.4. „GROZD“ 4 – Stražnja jama



**Slika 24.** Stražnja jama

20 točaka – 2090 pojavljivanja

Najveći broj pojavljivanja:

1. „lubanjska osnovica“ (eng. *skull base*) – 667
2. „meningeomi“ (eng. *meningiomas*) – 288
3. „iskustvo“ (eng. *experience*) – 253
4. „petroklivalni meningeomi“ (eng. *petroclival meningiomas*) – 135

5. „lezije“ (eng. *lesions*) – 97
6. „pontocerebelarni kut“ (eng. *cerebellopontine angle*) – 71
7. „klivus“ (eng. *clivus*) – 52
8. „kirurška tehnika“ (eng. *surgical technique*) – 52
9. „petroklivalni“ (eng. *petroclival*) – 51
10. „transpetrozni pristup“ (eng. *transpetrosal approach*) – 47

Teme:

1. PETROKLIVALNO PODRUČJE

### 8.3. KLINIČKE STUDIJE/IZVIJEŠĆA

**Tablica 2.** Sveukupne objavljene kliničke studije vezane uz meningeome lubanjske osnovice

Države/Područja	Radovi	%	Ukupno slučajeva	%
SJEDINJENE AMERIČKE DRŽAVE	127	28,2	10974	32,7
NJEMAČKA	57	12,6	5156	15,4
ITALIJA	40	8,9	2796	8,3
JAPAN	39	8,6	2884	8,6
KINA	26	5,8	2201	6,6
FRANCUSKA	22	4,9	1561	4,7
INDIJA	15	3,3	721	2,1
BRAZIL	13	2,9	396	1,2
JUŽNA KOREJA	11	2,4	677	2,0
ŠPANJOLSKA	9	2,0	440	1,3
EGIPAT	9	2,0	339	1,0
KANADA	9	2,0	328	1,0
UJEDINJENO KRALJEVSTVO	8	1,8	190	0,6
TURSKA	7	1,6	448	1,3
AUSTRIJA	7	1,6	661	2,0
ŠVICARSKA	6	1,3	738	2,2
IRAN	6	1,3	670	2,0
TAJVAN	5	1,1	323	1,0
IZRAEL	5	1,1	178	0,5
AUSTRALIJA	4	0,9	140	0,4
SAUDIJSKA ARABIJA	3	0,7	139	0,4
POLJSKA	3	0,7	86	0,3

ČEŠKA	3	0,7	575	1,7
ŠVEDSKA	2	0,4	48	0,1
NIZOZEMSKA	2	0,4	86	0,3
BELGIJA	2	0,4	59	0,2
RUSIJA	1	0,2	51	0,2
RUMUNJSKA	1	0,2	21	0,1
NORVEŠKA	1	0,2	212	0,6
MEKSIKO	1	0,2	20	0,1
IRSKA	1	0,2	168	0,5
GRČKA	1	0,2	78	0,2
ETIOPIJA	1	0,2	100	0,3
BANGLADEŠ	1	0,2	34	0,1
ARGENTINA	1	0,2	25	0,1
ALŽIR	1	0,2	10	0,0
ALBANIJA	1	0,2	26	0,1

**Tablica 3.** Najzastupljeniji oblik liječenja u kliničkim studijama

Godina	Endoskopski kirurški zahvati	Otvoreni kirurški zahvati	Radioterapija/ Radiokirurgija	Kombinirano operacijsko i liječenje zračenjem
1991	0	0	2	0
1992	0	3	0	0
1993	0	2	1	0
1994	0	5	0	0
1995	0	2	0	1
1996	0	3	1	0
1997	0	2	0	1
1998	0	4	1	0
1999	0	4	3	1
2000	0	6	3	0
2001	0	5	7	2
2002	0	5	1	2
2003	0	3	3	3
2004	0	4	5	2
2005	0	9	2	1
2006	0	4	6	0



---

2007	0	5	3	2
2008	2	6	4	2
2009	0	7	0	1
2010	0	6	4	3
2011	2	25	9	6
2012	1	10	3	2
2013	1	11	2	2
2014	5	8	3	3
2015	3	10	2	2
2016	5	8	3	0
2017	1	11	2	2
2018	4	14	5	2
2019	1	15	6	3
2020	4	12	1	4
2021	5	21	5	3
<b>Ukupno</b>	<b>42</b>	<b>263</b>	<b>89</b>	<b>55</b>

---

## 9. ZAHVALE

Ponajprije želim zahvaliti svom mentoru prof. dr. sc. Goranu Mraku, dr. med. na svoj podršci i golemom znanju koje sam imala priliku od njega upijati promatrajući ga kako operira i slušajući ga. Ovaj papir i slova ne mogu dovoljno izraziti svo divljenje i poštovanje koje imam prema Vama.

Veliko hvala dr. sc. Hrvoju Bariću, dr. med. za svo vrijeme koje mi je poklonio, za sve medicinske i životne lekcije, za beskrajno strpljenje za sva moja pitanja i sve prilike koje mi je pružio da vježbam svoje kliničke vještine. Jednom prilikom sam ga pitala kako mu se mogu odužiti, a on mi je odgovorio: „Nikako, samo tako da jednoga dana napraviš isto za one koji će ti biti poslani na put.“ Nadam se da ću taj ideal uspjeti živjeti.

Hvala (i jedan veliki zagrljaj) mojoj Patriciji koja je hodajuće sunašce. Hvala za sva druženja, sve osmjehe, sve skupljene šavove, podršku i prijateljstvo.

Posebno hvala Ana Mariji bez čije prisutnosti više život ne mogu zamisliti. S tobom je cijeli ovaj put bio toliko lakši, ljepši i zabavniji. Nema svatko takvu privilegiju imati prijatelja kao što si ti. Poseban si mi dar.

Želim zahvaliti i dvoje ljudi koji možda nisu bili direktno uključeni u moj studij, ali su itekako bili sveprisutni u mom srcu i životu, svakodnevno ga čineći ljepšim. Tomi, hvala što si moj neprestani razlog da budem zahvalna i moje „doma“. Natalija, hvala što si mi sestra koju sam si cijeli život željela. Hvala vam oboma za svu ljubav i molitve. Neopisiv ste mi blagoslov.

Veliko, najveće hvala mojim roditeljima i braći. Hvala vam dragi moji, ne samo za svo vrijeme i novac koji ste uložili u mene tijekom mog studija, već za toliko puno više. Hvala za sve zagrljaje kada mi je bilo teško, za sve razgovore, sva nasmijavanja, sve šalice čaja koje su mi bile donesene kad sam do kasno sjedila za knjigom, za svaki put kad sam bila u krivu i vi mi to rekli, za svaki put kad ste javno ili potajno bili ponosni na mene, za svako kaotično obiteljsko druženje... Hvala za nepresušivi izvor ljubavi i sigurnosti koja je naš dom. Mama, tata, Lovro, Damjan, Blaž, hvala vam što ste mi pomogli da postanem ono što jesam (i nadam se da nikada nećete prestati). Volim vas do neba, nazad i u svim smjerovima.

I za kraj, Bogu hvala što je moj život tako čudesno vodio do ovoga trenutka.

## 10. LITERATURA

1. Meningiomas – Classifications, Risk Factors, Diagnosis and Treatment [Internet]. [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://www.aans.org/>
2. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010 Sep;99(3):307–14.
3. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015 Jan;122(1):4–23.
4. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol Lond Engl*. 2018 Sep;14(21):2161–77.
5. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, et al. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. 2018 Mar;64(1):5–14.
6. A current review of spinal meningiomas: epidemiology, clinical presentation and management - PubMed [Internet]. [cited 2024 May 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36637710/>
7. Walsh KM. Chapter 1 - Epidemiology of meningiomas. In: McDermott MW, editor. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2024 May 11]. p. 3–15. (Meningiomas, Part I; vol. 169). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128042809000019>
8. Millward CP, Keshwara S, Islim AI, Zakaria R, Jenkinson MD. Clinical Presentation and Prognosis. In: Zadeh G, Goldbrunner R, Krischek B, Nassiri F, editors. *Biological and Clinical Landscape of Meningiomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cited 2024 Apr 22]. p. 5–20. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-29750-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-031-29750-2_2)
9. Meskal I, Gehring K, Rutten GJM, Sitskoorn MM. Cognitive functioning in meningioma patients: a systematic review. *J Neurooncol*. 2016 Jun;128(2):195–205.
10. Gyawali S, Sharma P, Mahapatra A. Meningioma and psychiatric symptoms: An individual patient data analysis. *Asian J Psychiatry*. 2019 Apr;42:94–103.

11. Faramand A, Kano H, Niranjana A, Johnson SA, Hassib M, Park KJ, et al. Cranial nerve outcomes after primary stereotactic radiosurgery for symptomatic skull base meningiomas. *J Neurooncol*. 2018 Sep;139(2):341–8.
12. Wayhs SY, Lepski GA, Frighetto L, Isolan GR. Petroclival meningiomas: Remaining controversies in light of minimally invasive approaches. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Jan;152:68–75.
13. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231–51.
14. Yarabarla V, Mylarapu A, Han TJ, McGovern SL, Raza SM, Beckham TH. Intracranial meningiomas: an update of the 2021 World Health Organization classifications and review of management with a focus on radiation therapy. *Front Oncol*. 2023 Aug 22;13:1137849.
15. Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know—a minireview. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(9):2453–64.
16. Zada G, Başkaya MK, Shah MV. Introduction: surgical management of skull base meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2017 Oct;43(VideoSuppl2):Intro.
17. Chen WC, Lucas CHG, Magill ST, Rogers CL, Raleigh DR. Radiotherapy and radiosurgery for meningiomas. *Neuro-Oncol Adv*. 2023 Jun 3;5(Suppl 1):i67–83.
18. Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in radiotherapy for meningioma. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2014 Jan;26(1):51–64.
19. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):682–94.
20. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Aug 1;19(15):3547–53.
21. Fega KR, Fletcher GP, Waddle MR, Peterson JL, Ashman JB, Barrs DM, et al. Analysis of MRI Volumetric Changes After Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy for Benign Intracranial Neoplasms. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4(1):43–9.

22. Combs SE, Adeberg S, Dittmar JO, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, et al. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2013 Feb;106(2):186–91.
23. de Melo LP, Arruda Viani G, de Paula JS. Radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningioma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2021 Dec;165:135–41.
24. Leroy HA, Tuleasca C, Reyns N, Levivier M. Radiosurgery and fractionated radiotherapy for cavernous sinus meningioma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Dec;160(12):2367–78.
25. Weber DC, Ares C, Villa S, Peerdeman SM, Renard L, Baumert BG, et al. Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018 Aug;128(2):260–5.
26. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg*. 2018 Jul;129(1):35–47.
27. Chun SW, Kim KM, Kim MS, Kang H, Dho YS, Seo Y, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation following gross total resection for atypical meningioma: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2021 Feb 17;16(1):34.
28. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2020 Nov 2;18(11):1537–70.
29. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro-Oncol*. 2021 Nov 2;23(11):1821–34.
30. Lee JJB, Lee J, Yoon HI, Kim SH, Cho J, Lee KS, et al. Analysis of patterns of failure and appraisal of postoperative radiation field for grade II-III meningioma. *J Neurooncol*. 2019 Sep;144(2):333–41.

31. Chan AW, Bernstein KD, Adams JA, Parambi RJ, Loeffler JS. Dose escalation with proton radiation therapy for high-grade meningiomas. *Technol Cancer Res Treat*. 2012 Dec;11(6):607–14.
32. Kondziolka D, Patel AD, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningiomas. *Am J Clin Oncol*. 2016 Oct;39(5):453–7.
33. Zhang M, Ho AL, D’Astous M, Pendharkar AV, Choi CYH, Thompson PA, et al. CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Atypical and Malignant Meningiomas. *World Neurosurg*. 2016 Jul;91:574-581.e1.
34. Westphal M, Saladino A, Tatagiba M. Skull Base Meningiomas. In: Zadeh G, Goldbrunner R, Krischek B, Nassiri F, editors. *Biological and Clinical Landscape of Meningiomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cited 2024 Apr 22]. p. 47–68. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-29750-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-031-29750-2_5)
35. Nanda A, Maiti TK, Bir SC, Konar SK, Guthikonda B. Olfactory Groove Meningiomas: Comparison of Extent of Frontal Lobe Changes After Lateral and Bifrontal Approaches. *World Neurosurg*. 2016 Oct;94:211–21.
36. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A, et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery*. 2008 Jan;62(1):53–8; discussion 58-60.
37. Hayhurst C, Teo C. Tuberculum sella meningioma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011 Aug;44(4):953–63, viii–ix.
38. Ringel F, Cedzich C, Schramm J. Microsurgical technique and results of a series of 63 sphenoid-orbital meningiomas. *Neurosurgery*. 2007 Apr;60(4 Suppl 2):214–21; discussion 221-222.
39. Marchetti M, Conti A, Beltramo G, Pinzi V, Pontoriero A, Tramacere I, et al. Multisession radiosurgery for perioptic meningiomas: medium-to-long term results from a CyberKnife cooperative study. *J Neurooncol*. 2019 Jul;143(3):597–604.
40. Dalle Ore CL, Magill ST, Rodriguez Rubio R, Shahin MN, Aghi MK, Theodosopoulos PV, et al. Hyperostosing sphenoid wing meningiomas: surgical outcomes and strategy for bone resection and multidisciplinary orbital reconstruction. *J Neurosurg*. 2020 Mar 6;134(3):711–20.

41. Terrier LM, Bernard F, Fournier HD, Morandi X, Velut S, Hénaux PL, et al. Spheno-Orbital Meningiomas Surgery: Multicenter Management Study for Complex Extensive Tumors. *World Neurosurg.* 2018 Apr;112:e145–56.
42. Leroy HA, Tuleasca C, Reyns N, Levivier M. Radiosurgery and fractionated radiotherapy for cavernous sinus meningioma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2018 Dec;160(12):2367–78.
43. Kageyama Y, Fukuda K, Kobayashi S, Odaki M, Nakamura H, Satoh A, et al. Cerebral vein disorders and postoperative brain damage associated with the pterional approach in aneurysm surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1992 Sep;32(10):733–8.
44. Peraio S, Ebner FH, Tatagiba M. Posterior fossa meningioma with invasion of the internal acoustic canal. *Acta Neurochir (Wien).* 2018 Sep;160(9):1823–31.
45. Lipschitz N, Kohlberg GD, Zuccarello M, Samy RN. Comprehensive review of the extended middle cranial fossa approach. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Oct;26(5):286–92.
46. Bambakidis NC, Kakarla UK, Kim LJ, Nakaji P, Porter RW, Dasgupta CP, et al. Evolution of surgical approaches in the treatment of petroclival meningiomas: a retrospective review. *Neurosurgery.* 2008 Jun;62(6 Suppl 3):1182–91.
47. Combs SE, Ganswindt U, Foote RL, Kondziolka D, Tonn JC. State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2012 Dec 29;7:226.
48. Bruneau M, George B. Foramen magnum meningiomas: detailed surgical approaches and technical aspects at Lariboisière Hospital and review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2008 Jan;31(1):19–32; discussion 32-33.
49. Choque-Velasquez J, Hernesniemi J. One burr-hole craniotomy: Enough lateral approach to foramen magnum in helsinki neurosurgery. *Surg Neurol Int.* 2018;9:165.
50. Magill ST, Shahin MN, Lucas CHG, Yen AJ, Lee DS, Raleigh DR, et al. Surgical Outcomes, Complications, and Management Strategies for Foramen Magnum Meningiomas. *J Neurol Surg Part B Skull Base.* 2019 Feb;80(1):1–9.

51. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1077–80.
52. Kassam AB, Prevedello DM, Carrau RL, Snyderman CH, Thomas A, Gardner P, et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients. *J Neurosurg*. 2011 Jun;114(6):1544–68.
53. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*. 2010 Jun 1;22:1–143.
54. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet*. 2013 Mar;45(3):285–9.
55. Leber KA, Berglöff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 1998 Jan;88(1):43–50.
56. Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. *Neurosurgery*. 2004 Sep;55(3):539–47; discussion 547-550.
57. Gardner PA, Kassam AB, Thomas A, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, et al. Endoscopic endonasal resection of anterior cranial base meningiomas. *Neurosurgery*. 2008 Jul;63(1):36–52; discussion 52-54.
58. Laufer I, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic, endonasal extended transsphenoidal, transplanum transtuberculum approach for resection of suprasellar lesions. *J Neurosurg*. 2007 Mar;106(3):400–6.
59. Falagas ME, Ierodiakonou V, Alexiou VG. At what age do biomedical scientists do their best work? *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2008 Dec;22(12):4067–70.
60. Tzelnick S, Rampinelli V, Sahovaler A, Franz L, Chan HHL, Daly MJ, et al. Skull-Base Surgery-A Narrative Review on Current Approaches and Future Developments in Surgical Navigation. *J Clin Med*. 2023 Apr 4;12(7):2706.



61. Hussaini AS, Clark CM, DeKlotz TR. Perioperative Considerations in Endoscopic Skull Base Surgery. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2020;8(2):129–35.
62. Chow NLY, Tateishi N, Goldhar A, Zaheer R, Redelmeier DA, Cheung AH, et al. Does knowledge have a half-life? An observational study analyzing the use of older citations in medical and scientific publications. *BMJ Open*. 2023 May 22;13(5):e072374.
63. Zhao J. Native speaker advantage in academic writing? Conjunctive realizations in EAP writing by four groups of writers. *Ampersand*. 2017 Jan 1;4:47–57.
64. Balan S. English as the language of research: But are we missing the mark? *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2021 Sep;3:100043.
65. Halevi G, Walsh S. Faculty Attitudes Towards Article Processing Charges for Open Access Articles. *Publ Res Q*. 2021 Sep 1;37(3):384–98.
66. Sanderson K. Who should pay for open-access publishing? APC alternatives emerge. *Nature*. 2023 Nov;623(7987):472–3.
67. Else H. A guide to Plan S: the open-access initiative shaking up science publishing. *Nature* [Internet]. 2021 Apr 8 [cited 2024 May 17]; Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00883-6>
68. Barić H, Polšek D, Andrijašević L, Gajović S. Open access – is this the future of medical publishing? *Croat Med J*. 2013 Aug;54(4):315–8.
69. Shao SY, Hu QD, Wang M, Zhao XY, Wu WT, Huang JM, et al. Impact of national Human Development Index on liver cancer outcomes: Transition from 2008 to 2018. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4749–63.
70. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*. 2016 Oct 31;117(5):601–9.
71. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med*. 2011 Dec;104(12):510–20.
72. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2001 Dec;95(6):1083–96.

73. Shahbandi A, Shah DS, Hadley CC, Patel AJ. The Role of Pharmacotherapy in Treatment of Meningioma: A Systematic Review. *Cancers*. 2023 Jan 12;15(2):483.
74. Winther TL, Torp SH. The anti-apoptotic protein survivin can improve the prognostication of meningioma patients. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185217.
75. Calvanese F, Auricchio AM, Lehecka M. Exoscopic resection of giant olfactory groove meningioma. *Neurosurg Focus Video*. 2024 Jan;10(1):V6.
76. Carrasquilla A, Zgurov A, Salih M, Le C, Matsoukas S, Feng R, et al. Exoscopic resection of a parasagittal atypical meningioma. *Neurosurg Focus Video*. 2024 Jan;10(1):V8.
77. Barić H, Baždarić K, Glasnović A, Gajović S. Why scholarly publishing might be a bubble. *Croat Med J*. 2017 Feb;58(1):1–3.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.3.1999. u Zagrebu. 2016.g. maturirala sam u Glazbenoj školi Pavla Markovca, kao i Glazbenom razredu u Školi primijenjene umjetnosti i dizajna u Zagrebu. 2016.g. upisala sam Muzičku akademiju Sveučilišta u Zagrebu, smjer klavir i bila redoviti student do 2018.g. kada sam odlučila upisati medicinu. Prvu godinu medicinskog studija završila sam na Medicinskom fakultetu u Osijeku, nakon čega sam se u 2019.g. prebacila na drugu godinu studija na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija, volontirala sam na Klinici za Neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, kao i sudjelovala na nekolicini studentskih kongresa unutar Hrvatske. Također sam vanjski suradnik *Croatian Medical Journal*. U slobodno vrijeme bavim se glazbom. Uživam provodeći vrijeme u prirodi, čitajući i učeći strane jezike.