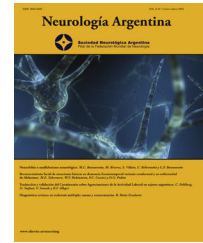




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo especial

Meningiomas en neurooncología



Ignacio Casas Parera^a, Alejandra Báez^{a,*}, Néstor Banfi^a, Yamila Blumenkrantz^a, Mario Javier Halfon^a, Máximo Barros^a, Álvaro Campero^a, Guillermo Larrarte^a, Paula De Robles^a, Román Rostagno^b, Alejandra Gonzalez Roffo^a, Victoria Campanucci^a, Jorge Luis Igirio Gamero^a, Wither Luis Figueroa Intriago^a, Samuel Díaz Granados^a, Nicolás Martínez Tamborini^a, Valeria B. Kuchkaryan^a y Carlos Lozano^a

^a Grupo de Trabajo de Neurooncología, Sociedad Neurológica Argentina, Buenos Aires, Argentina

^b Especialista en Diagnóstico por imágenes y radiología vascular e intervencionista, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de enero de 2016

Aceptado el 6 de abril de 2016

On-line el 20 de julio de 2016

Palabras clave:

Meningioma

Edema peritumoral

Factor de crecimiento del endotelio vascular

Radioterapia

Resección

R E S U M E N

Introducción: Los meningiomas son los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central y son de consulta frecuente en neurooncología.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica extensa y actualizada con el objetivo de favorecer el mejor abordaje de esta patología.

Resultados: Los meningiomas son tumores extraaxiales originados a partir de las células de la aracnoides y representan el 36,4% de los tumores primarios intracraneanos. Los meningiomas pueden ser incidentales, pequeños y de lento crecimiento, o masas extensas y/o de crecimiento progresivo. La primera alteración genética descrita fue la pérdida del cromosoma 22; en los últimos años se han descrito diversas mutaciones genéticas, tales como las mutaciones del promotor de transcriptasa reversa de la telomerasa (TERT), implicadas en la progresión maligna. Las neuroimágenes suelen tener características distintivas en la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Por anatomía patológica se los clasifica en grados I, II y III de la Organización Mundial de la Salud y existen diversos subtipos con diferentes características, evolución y pronóstico. La neurocirugía y el grado de resección son el pilar del tratamiento y el predictor de progresión. En pacientes seleccionados se podría considerar la embolización prequirúrgica. La radioterapia puede ser adyuvante o como tratamiento único en los irresecables; al igual que en los grados II y anaplásicos. En relación con la terapia farmacológica, solo bevacizumab, sunitinib y vatalinib han mostrado una potencial actividad clínica.

Conclusiones: Describimos en detalle las características más relevantes, la evaluación y las opciones terapéuticas disponibles para pacientes con meningiomas.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: info@sna.org.ar (A. Báez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.04.001>

1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Meningiomas in Neuro-Oncology

A B S T R A C T

Keywords:

Meningiomas
Peritumoral brain edema
Vascular endothelial growth factor
Radiotherapy
Extent of resection

Introduction: Meningiomas are the most common central nervous system tumors, and as such, they are frequently encountered in neuro-oncology practice.

Methods: We conducted an extensive and up-to-date literature review on meningiomas aimed at describing the best approach to this pathology.

Results: Meningiomas are extra-axial tumors originated from arachnoid cells. They represent 36.4% of the primary intracranial tumors. Meningiomas may be incidental, small, and slow growing tumors, or extensive and/or progressive growing masses. The first genetic alteration described in these tumors was the loss of chromosome 22; in recent years many other genetic mutations have been described, such as mutations of the TERT promoter (telomerase reverse transcriptase), which are involved in malignant progression. Meningiomas usually have distinctive features in computed tomography and magnetic resonance imaging. From the histological standpoint, the World Health Organization classifies meningiomas into grade I, II or III. There are several histological subtypes, which are linked to different clinical courses and prognoses. Tumor resection is the main treatment for these tumors, and the extent of resection is a predictor of progression-free survival. In selected patients, preoperative embolization could be considered. Radiation therapy may be used as an adjuvant therapy or, in non-resectable meningiomas, as a neo-adjuvant therapy. Regarding systemic therapy, bevacizumab, sunitinib and vatalinib have shown potential clinical activity in a small subset of patients.

Conclusions: In this review, we present a detailed description of the most important characteristics, diagnosis and treatment options available for patients with meningiomas.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los meningiomas son tumores extraaxiales originados a partir de las células de la aracnoides y son los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central (SNC). Representan el 36,4% de los tumores intracraneales¹.

Abarcan un amplio espectro que va desde lesiones pequeñas de lento crecimiento y de hallazgo incidental y que requieren solo observación, a masas extensas y/o de crecimiento progresivo que afectan áreas vitales, como el tronco cerebral y nervios craneales, en ocasiones, con pocas expectativas u opciones terapéuticas².

La incidencia de los meningiomas se incrementa con la edad y la mayoría son diagnosticados en los adultos, aumentando significativamente a partir de los 65 años de edad; predominan en el sexo femenino (relación fem:masc > 2:1) y en la raza negra. El 98,6% son benignos —grado I—; el resto son los meningiomas atípicos —grado II— y mucho más infrecuentes son los malignos o anaplásicos —grado III^{1,3}.

Las localizaciones más frecuentes de los meningiomas son la convexidad y parasagital, ala del esfenoides y fosa media craneana, espinales, surco olfatorio, etc. (tabla 1)^{4,5}.

Factores de riesgo asociados a meningiomas

Radioterapia y radiaciones ionizantes

Las radiaciones ionizantes están implicadas en la génesis de tumores sólidos como los meningiomas, entre otros^{6,7}. Dado

Tabla 1 – Incidencia global de los meningiomas (%) basado en la localización

Localización	% de meningiomas
Convexidad (hemisféricos)	20-34
Parasagitales	18-22 (falcosos 5%)
Esfenoidales y de fosa media	17-25 (paraselares 5-10%)
Espinales	12
Frontobasales	10
Convexidad cerebelosa	5
Intraventriculares y región pineal	2-5
Tentorium	2-4
Ángulo pontocerebeloso	2-4
Orbitarios	1-2
Petroclivales	1
Ectópicos (fuera de la capa dural)	< 1

Tomado de Hallinan et al.⁴ y Buetow et al.⁵.

que las radiaciones ionizantes son un factor de riesgo modificable conocido para tumores de SNC, sería importante aclarar la relación entre las radiaciones ionizantes/tumores del SNC para proporcionar antecedentes etiológicos y la implementación de estrategias preventivas. En general, se encontró que la exposición a la radiación se asoció con un mayor riesgo para todos los tumores del SNC, gliomas, meningiomas y sarcomas, y que la radiación tuvo un mayor efecto sobre el riesgo de desarrollar meningiomas en comparación con gliomas⁸. El riesgo de desarrollar tumores secundarios a radiación oscila entre el 1 y el 3%.

Los estudios mencionan la radioterapia (RT) en la niñez para la tiña capitis y otras patologías⁹⁻¹².

Diversas teorías se postulan sobre el desarrollo de tumores secundarios a la radiación:

- La generación de alteraciones genéticas con interrupción del ADN en genes PTEN o P53.
- Inestabilidad cariotípica ocasionada por aberraciones cromosómicas inducidas por la RT.
- Alteraciones en la pared vascular que induce la liberación de factores prooncogénicos como PDGF, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), FGF-B^{13,14}.

Los tumores deben cumplir ciertos criterios para considerarse secundarios a la RT, a saber:

- El tumor no estaba presente previo a la RT.
- El tumor se encuentra dentro del campo irradiado.
- Existe un intervalo razonable entre la RT y la aparición del tumor (años).
- Hay diferencias histológicas entre el tumor irradiado y los subsecuentes.
- El paciente no debe presentar otra patología que favorezca el desarrollo de otros tumores como neurofibromatosis u otra enfermedad genética que incremente el riesgo de desarrollar un meningioma.

El período de latencia entre la RT y el desarrollo de meningiomas abarca de 1,2 a 63 años y el promedio de latencia para altas dosis de RT (> 20 Gy) es de 19,5 a 24,6 años^{7,15}.

Telefonía inalámbrica/celular

La telefonía inalámbrica y celular (ondas electromagnéticas de baja frecuencia) podrían estar implicadas en la génesis de tumores del SNC, entre ellos los meningiomas¹⁶. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer introdujo los campos electromagnéticos de radiofrecuencia emitidos por los dispositivos de telefonía inalámbrica como posiblemente carcinógeno para los humanos —grupo 2B— (última actualización abril del 2015)¹⁷.

Obesidad y sedentarismo

Recientemente, un metaanálisis sugiere que el mantenimiento de un índice de masa corporal normal y la participación en la actividad física se asocia con un menor riesgo de desarrollo de meningioma. El gran desconocimiento de otros factores de riesgo modificables para evitar el desarrollo de meningiomas, y la alta prevalencia de aumento de la masa corporal a nivel mundial y del sedentarismo, hacen que estos hallazgos puedan ser relevantes en las estrategias a nivel individual y de salud pública dirigidas a reducir el riesgo de meningioma¹⁸.

Cáncer de mama y meningioma

La asociación entre cáncer de mama y meningioma ha sido reportada en la literatura; sin embargo, existe bibliografía discordante al respecto. Un estudio retrospectivo de Criscitiello et al. con más de 12.000 pacientes con cáncer de mama y un seguimiento promedio de 7 años no encontró asociación significativa entre el desarrollo de meningioma y el cáncer de mama¹⁹.

Genética de los meningiomas y enfermedades asociadas

La primera alteración genética descrita en los meningiomas fue la pérdida del cromosoma 22 (Cr22), que persiste como hallazgo más frecuente en los meningiomas. Posteriormente, se identificó un gen en el cromosoma 22 (schwannomina/merlina) responsable del síndrome hereditario neurofibromatosis tipo 2 (NF2). Si bien los schwannomas bilaterales son la característica del síndrome, aproximadamente la mitad de los pacientes desarrolla meningiomas (generalmente múltiples), lo que indica el papel del gen NF2 en el desarrollo de los meningiomas. Estas alteraciones moleculares a nivel del gen NF2 ocurren además en el 50% de los meningiomas esporádicos²⁰⁻²².

A partir del 2013, se comunicaron diversas mutaciones genéticas en una pequeña proporción de meningiomas, tales como TRAF7, KLF4, AKT1 y SMO. De estos se destaca la mutación en AKT1 que también se encuentra en el cáncer de mama, ovario y colorrectal; en los meningiomas predomina en los subtipos tumorales meningotelial y transicional. Las mutaciones en TRAF7 ocurren en un alto porcentaje (93-100%) en el subtipo meningioma secretor y son mutuamente excluyentes de las mutaciones del gen NF2^{23,24}.

Tanto las deleciones de los cromosomas 1p, 6q, 10q, 14q y 18q, como las adiciones de cromosomas 1q, 9q, 12q, 15q, 17q y 20q, han sido relacionadas con la progresión y recurrencia de los meningiomas^{22,25}.

La mayoría de los meningiomas muestran neoangiogénesis y regulación positiva de las vías angiogénicas, como el receptor del VEGF²⁶.

El mantenimiento de la longitud de los telómeros es un proceso clave en la progresión maligna y las mutaciones en el promotor de la transcriptasa reversa de la telomerasa (TERT) han sido recientemente identificadas en diversos tumores. Una elevada incidencia de mutaciones del promotor de TERT ha sido encontrada en meningiomas que recaen con progresión histológica maligna. Los tumores recaídos sin progresión histológica (malignización) no mostraron ninguna mutación del promotor de TERT. Las mutaciones del promotor de TERT son alteraciones genéticas cruciales implicadas en la progresión maligna de meningiomas, y esto podría ser utilizado como un biomarcador para identificar aquellos pacientes con meningiomas y riesgo de malignización²⁷.

Existen cuadros clínicos que se asocian con meningiomas; incluyen la meningioangiomas, el síndrome de Gorlin, la enfermedad de Castleman y el síndrome Rubenstein-Taybi, entre otros^{28,29}.

Clínica

La presentación clínica de los meningiomas dependerá de la localización del tumor. Como los meningiomas son de crecimiento lento, los síntomas de inicio suelen ser insidiosos³⁰. Se clasifican en sintomáticos e incidentales o asintomáticos.

Meningiomas sintomáticos

La sintomatología depende de la localización y de la velocidad de crecimiento tumoral. La cefalea de reciente comienzo es un síntoma de presentación común y en ocasiones no asociado a síntomas de hipertensión endocraneana; esto refleja el lento crecimiento de estos tumores. También puede recabarse una historia de epilepsia parcial, así como cambios en la personalidad (usualmente confundidos con depresión o demencia) en algunos pacientes con meningiomas de la convexidad o con meningiomas extensos frontobasales³¹. La convexidad y la región parasagital son los lugares de asiento más frecuentes, produciendo cefalea y cambios en la personalidad, que constituyen la presentación clínica más habitual^{32,33}.

En el caso de los meningiomas del foramen magno, los síntomas más frecuentes son la cefalea y la cervicobraquialgia³⁴.

Dada la multiplicidad topográfica de los meningiomas y sus variadas formas de presentaciones clínicas, se sugiere al lector consultar sobre este tema en tratados de neurología y neurocirugía.

Meningiomas incidentales (asintomáticos)

Dentro de los tumores primarios del SNC de hallazgo incidental, el tumor benigno más común es el meningioma y su detección incidental es más frecuente en personas añosas y de sexo femenino (fig. 1)¹. Es común que los casos incidentales sean detectados durante el estudio de otras patologías del

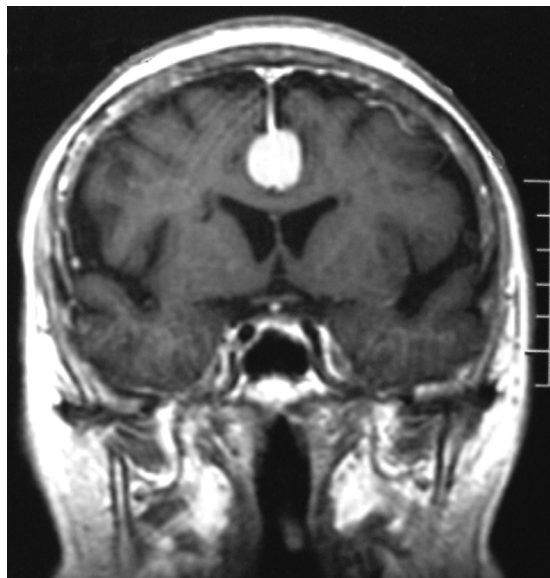


Figura 1 – Coronal T1 con gadolinio, meningioma incidental de la hoz cerebral en una paciente de 76 años.

SNC, como el ataque cerebral, enfermedades degenerativas, traumatismo de cráneo y otras.

La detección incidental es mucho más frecuente en personas de edad avanzada que en jóvenes. Es razonable prever que con el aumento del uso de técnicas avanzadas de neuroimágenes aumentará el hallazgo de meningiomas incidentales o asintomáticos^{35,36}. Asimismo, el aumento de población longeva; en estudios post mortem se ha reportado una cifra tan alta como el 3%^{36,37}.

La mayoría de los meningiomas incidentales, incluidos los pacientes jóvenes, permanecen asintomáticos y tienen un crecimiento muy lento o una tasa de crecimiento cero luego de períodos de seguimiento que varían entre 21 meses a 8,8 años³⁸.

Sin embargo, la edad del paciente ≤ 60 años, el tamaño tumoral inicial > 25 mm, la ausencia de calcificaciones, la señal hiperintensa en T2 y la presencia de edema peritumoral son factores predictivos que se correlacionan positivamente con el crecimiento tumoral. Su evolución clínica también dependerá de otras variables, tales como la localización y/o la compresión de estructuras vecinas^{33,37,39}.

En pacientes añosos ≥ 70 años debe prestarse atención a las neuroimágenes; la presencia de calcificaciones no se relacionan con crecimiento tumoral, mientras que un tamaño ≥ 30 mm es predictivo de crecimiento tumoral, aunque también pueden serlo el sexo masculino y la presencia de hiperintensidad tumoral en T2⁴⁰.

Neuroimágenes de los meningiomas

Los meningiomas se distinguen de otros tumores intracraneanos por su localización extraaxial con base de implantación dural y su rica vascularización⁴.

En la tomografía computarizada (TC) de cerebro se comportan isodensos (25%) o ligeramente hiperdensos (75%) respecto al parénquima cerebral, con presencia de calcificaciones en un 15-20%. Luego de la administración del contraste por vía IV, realzan en forma homogénea e intensa en aproximadamente el 90% de todos los meningiomas. En el hueso adyacente se pueden encontrar signos de hiperostosis (es importante la ventana ósea) (fig. 2A-C)^{4,41,42}.

En la resonancia magnética (RM) se comportan de forma variable; en T2 son generalmente hiperintensos o isointensos con respecto al parénquima, e isointenso o levemente hipointenso en T1. Tras la administración de gadolinio, el 95% de los casos muestra un realce intenso y homogéneo. Un signo muy característico pero no patognomónico es el de la cola o coleta dural (fig. 3A-C)^{43,44}. La prevalencia de la cola dural oscila entre el 52 y el 78%^{45,46}. En la RM, la secuencia más sensible para poner en evidencia las posibles calcificaciones es la de ecogradiante. Pueden acompañarse de signos de edema vasogénico (60%)^{6,42}.

Se debe evaluar la indemnidad de los senos duros continuos con secuencias convencionales y angiográficas (fig. 4A-B). Los vasos arteriales englobados por el meningioma se encuentran típicamente reducidos de calibre.

En la secuencia de espectroscopia con tiempo de eco (TE) corto se describe un típico pico de alanina en la franja de 1,3 a 1,5 ppm⁴⁷.

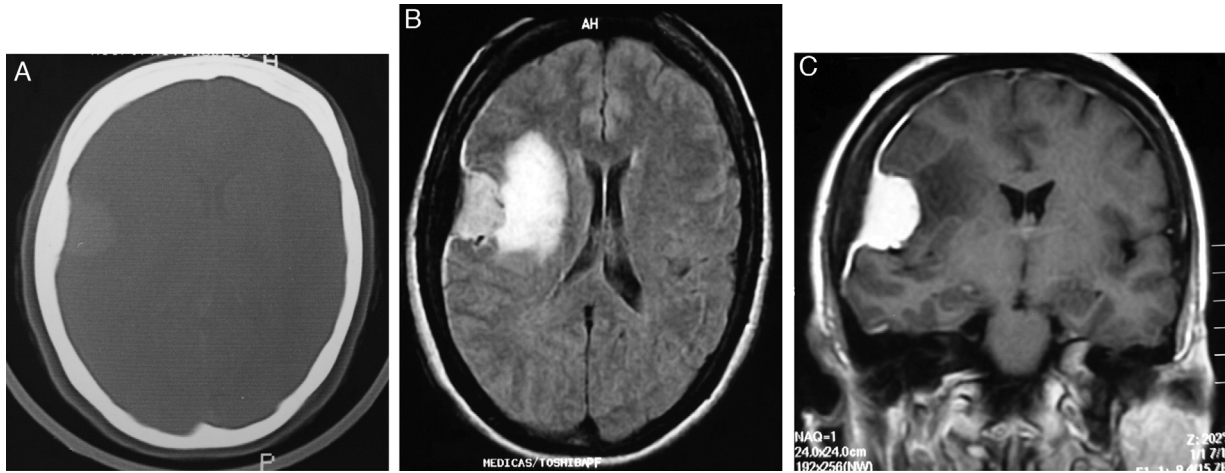


Figura 2 – A) TC con ventana ósea: lesión nodular con realce y engrosamiento óseo adyacente. B) RM axial Flair: lesión extraaxial hiperintensa con signos de edema vasogénico, efecto de masa sobre el ventrículo, engrosamiento dural e hiperostosis. C) RM coronal T1 con gadolinio: realce intenso y homogéneo con cola dural. Dx: meningioma e hiperostosis con afectación fronto-insular.

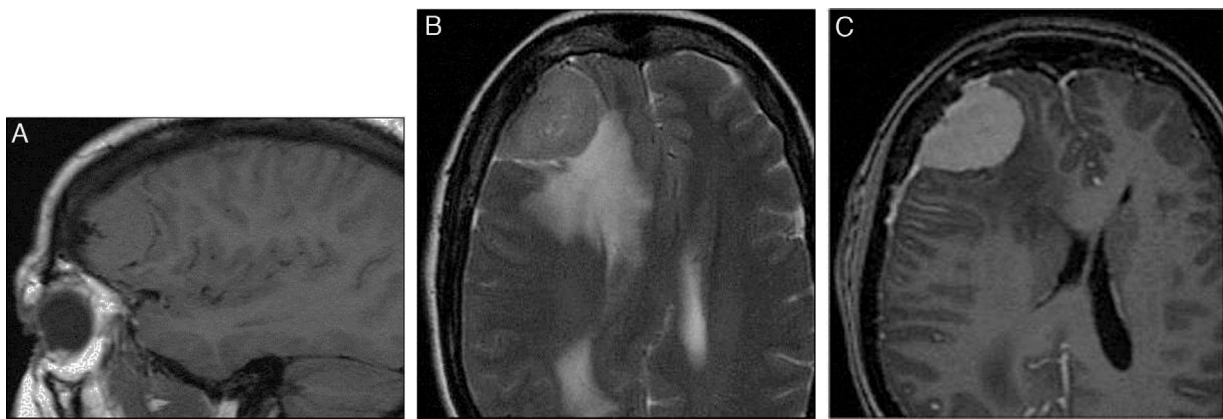


Figura 3 – A) RM sagital T1: lesión frontal extraaxial isointensa. B) Axial T2: misma lesión discretamente hiperintensa con signos de edema vasogénico adyacente, efecto de masa y desviación de la línea media. C) Axial T1 con gadolinio: realce intenso y homogéneo y refuerzo dural (signo de la cola dural). Dx: meningioma frontal derecho.

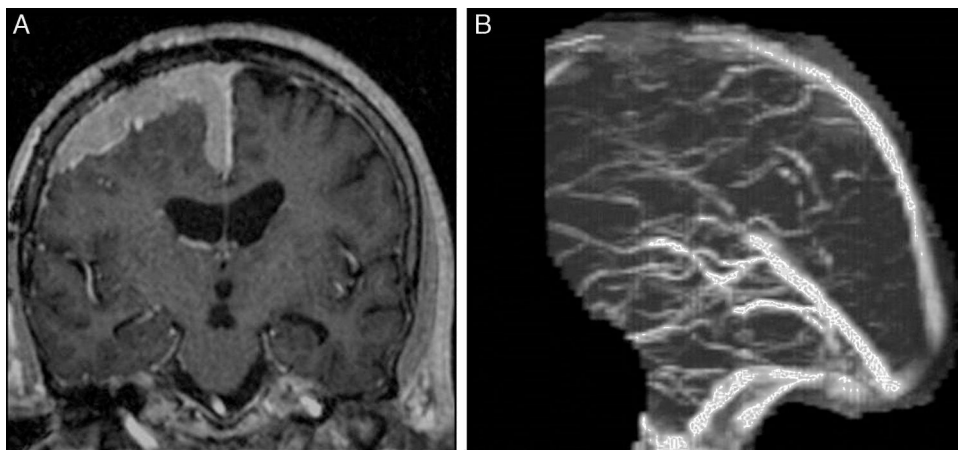


Figura 4 – A) RM Coronal T1 con gadolinio: lesión extraaxial con crecimiento en placa y realce intenso y homogéneo en la convexidad y la hoz cerebral. B) Angio-RM en tiempo venoso: pérdida de señal en el sector anterior del seno longitudinal superior. Dx: meningioma de la convexidad con compromiso del seno venoso.

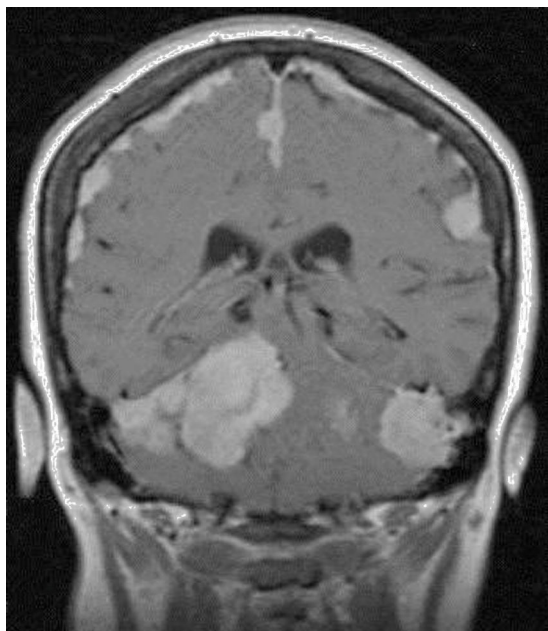


Figura 5 – RM coronal T1 con gadolinio: múltiples lesiones extraaxiales, varias confluentes y con crecimiento en placa con intenso realce. Dx: meningiomatosis difusa.

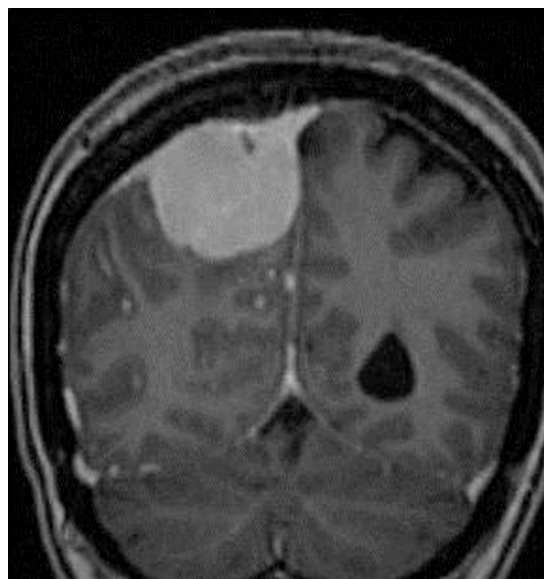


Figura 6 – RM coronal T1 con gadolinio: masa parietal extraaxial con realce intenso y homogéneo que abarca el seno longitudinal superior y engrosamiento dural que se afina de proximal a distal (signo de la cola dural). Dx: meningioma parietal con invasión del seno venoso.

Otros casos especiales e infrecuentes son^{4,48}:

- a. *Lipoblástico*: con componente de tejido adiposo, y por lo tanto unidades Hounsfield (UH) negativas en la TC e hiperintensos en T1.
- b. *Fibroblástico*: se comporta hipointenso en T2.
- c. *Psamomatoso*: se muestra marcadamente calcificado.
- d. Con degeneración quística.
- e. *Atípico o maligno*: hay evidencia de invasión local con áreas de necrosis, extenso edema periférico y destrucción ósea. La mayoría de los meningiomas atípicos o malignos son hiperintensos en secuencias de difusión, con valores de coeficiente de difusión aparente significativamente más bajos que los meningiomas típicos o que la sustancia blanca normal.
- f. Con crecimiento en placa.
- g. *Intraóseo*: lesión hiperostótica, osteolítica o formas mixtas.

La terminología meningiomas intracraneales múltiples debe ser utilizada solo cuando 2 o más meningiomas se producen de forma simultánea o secuencialmente en diferentes lugares. La falta de solución de continuidad se denomina meningiomatosis (fig. 5).

Cola dural

1. Aproximadamente en el 60% de los casos de meningiomas con cola dural, esta presenta invasión tumoral (fig. 6)⁴⁴.
2. Los criterios que definen la cola dural son:
 - a. Se observa en al menos 2 cortes consecutivos en la RM y en más de un plano.
 - b. El grosor es mayor adyacente al tumor y al alejarse de este, decrece.

- c. Refuerza más con el gadolinio que el mismo tumor⁴⁵.
3. La cola dural se observa más en meningiomas con edema peritumoral.
4. La inmunohistoquímica con VEGF y CD34 tienen mayor expresión en la cola dural invadida por tumor que en el tumor mismo (VEGF es un marcador positivo para la angiogénesis tumoral. El CD34 se relaciona con una elevada densidad microvascular).
5. La cola dural de aspecto liso orienta a un grado I, mientras que si es irregular o con nódulos orienta a un grado mayor⁴⁴.

Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único en meningiomas

Es conocido que los meningiomas presentan una alta densidad de receptores para somatostatina y esta cualidad permite el uso de la gammagrafía cerebral con octreótido para delinear la extensión de la enfermedad; también puede ser útil para el diagnóstico diferencial de otras lesiones extraaxiales (p. ej., metástasis, granulomas), con escasos falsos positivos. La formación de imágenes de octreótido con indio radiomarcado, o más recientemente galio, puede ser particularmente útil para distinguir residuo tumoral de cicatrización postoperatoria en meningiomas parcialmente resecados o recurrentes^{49,50}.

Diagnósticos diferenciales

Como diagnóstico diferencial del meningioma, debemos tener en cuenta diferentes etiologías⁶:

1. *Metástasis dures*: suelen ser multifocales y con infiltración de la calota craneana.

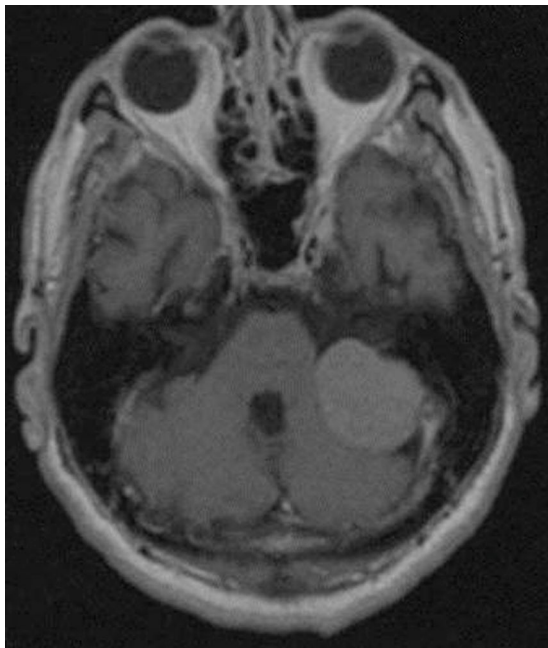


Figura 7 – Axial T1 con gadolinio: meningioma del ángulo pontocerebeloso izquierdo con efecto de masa sobre el pedúnculo cerebeloso medio y el hemisferio cerebeloso.

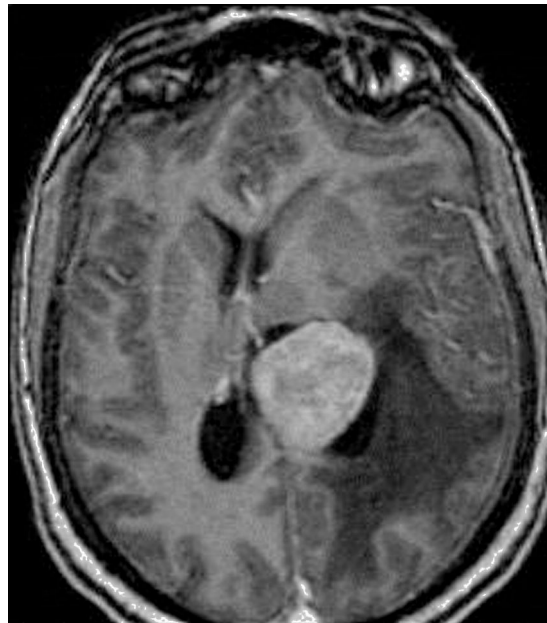


Figura 8 – RM axial T1 con gadolinio: masa que ensancha el ventrículo lateral izquierdo, desvía la línea media y genera edema vasogénico. Dx: meningioma intraventricular.

2. *Hemangiopericitoma*: puede ser indistinguible del meningioma. No suelen encontrarse calcificaciones ni hiperostosis, y sí erosión ósea y vacíos de flujo.
3. *Tumor fibroso solitario*: muy infrecuente, indistinguible por neuroimágenes del meningioma.
4. *Neurinoma del acústico vs. meningioma del ángulo pontocerebeloso*: el primero centrado en el CAI con o sin crecimiento extracanalicular. El meningioma es una masa excéntrica al poro acústico con base de implantación dural con o sin cola dural (fig. 7).
5. *Meningioma atípico o maligno*: los diagnósticos diferenciales posibles son el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y el sarcoma meníngeo primario.

Cuando la lesión meningiomatosa está en una ubicación típica, con los hallazgos radiológicos característicos, el diagnóstico es relativamente sencillo. Sin embargo, existen un espectro de localizaciones y características morfológicas atípicas. Dada la naturaleza común de estas neoplasias, es importante tener presente estas características engañosas a fin de evitar diagnósticos erróneos^{4,42}.

Edema peritumoral en meningiomas

En más de la mitad de los casos de meningiomas puede observarse un leve a moderado edema peritumoral. La dificultad diagnóstica surge cuando el edema vasogénico está fuera de proporción con el tamaño del meningioma. Existe controversia en cuanto a la causa del edema peritumoral asociado con meningiomas. Algunas teorías sugieren una lesión mecánica a través de la compresión directa, o de una lesión isquémica secundaria al compromiso de arterias corticales y/o participación de los senos duros. También se ha postulado la

producción directa de líquido tumoral (figs. 2 B, 3 B y 8)²⁷. La presencia de edema peritumoral adyacente a un meningioma no implica necesariamente la invasión intraaxial y no ayuda a graduar los meningiomas no invasivos^{5,27}.

El VEGF es ampliamente conocido por ser un potente inductor de la permeabilidad vascular tumoral y es 1.000 veces más potente que la histamina en la inducción de la permeabilidad capilar^{27,51}. Asimismo, el VEGF demostró ser un factor crítico en la formación del edema peritumoral cerebral en los meningiomas, el cual es una complicación más y desempeña un importante papel en la fisiopatología^{44,52,53}.

Se ha sugerido que la expresión de VEGF y sus receptores Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1 (VEGFR2) están involucrados en la progresión tumoral, además de incrementar la permeabilidad vascular y, subsecuentemente, el edema cerebral⁵⁴. El edema peritumoral en los meningiomas responde pobremente a la terapia corticoidea⁵⁵.

Anatomía patológica

La mayoría de los meningiomas biopsiados y resecados corresponden al grado I (OMS). Ciertos subtipos histológicos se asocian a una evolución menos favorable y corresponden a grados II y III. La clasificación histopatológica se basa, en primera instancia, de acuerdo con el grado de atipia nuclear y la presencia de figuras mitóticas. Características adicionales incluyen hiper celularidad, aumento del índice núcleo-citoplasma, nucléolo prominente, crecimiento en empalizada y necrosis. Por definición, los subtipos histológicos atípicos, a células claras y cordoide, y aquellos con invasión de parénquima cerebral son clasificados como grado

Tabla 2 – Tumores de las meninges (código OMS)

Meningioma	9530/0
Meningotelial	9531/0
Fibroso (fibroblástico)	9532/0
Transicional (mixto)	9537/0
Psamomatoso	9533/0
Angiomatoso	9534/0
Microquístico	9530/0
Secretor	9530/0
Rico en linfoplasmocitosis	9530/0
Metaplásico	9530/0
Cordoide	9538/1
A células claras	9538/1
Atípico	9539/1
Papilar	9538/3
Rabdoide	9538/3
Anaplásico (maligno)	9530/3

Tomado de Louis et al.³.**Tabla 3 – Meningiomas agrupados según grado (OMS) y riesgo de recurrencia tumoral**

<i>Meningiomas con bajo riesgo de recurrencia y/o crecimiento agresivo</i>	
Meningotelial	I
Fibroso (fibroblástico)	I
Transicional	I
Psamomatoso	I
Angiomatoso	I
Microquístico	I
Secretor	I
Rico en linfoplasmocitos	I
Metaplásico	I
<i>Meningiomas con mayor probabilidad de recurrencia y/o comportamiento agresivo</i>	
Atípico	II
A células claras (intracraneal)	II
Cordoide	II
Papilar	III
Rabdoide	II
Anaplásico (maligno)	III
Meningiomas de cualquier subtipo o grado con alto índice de proliferación (Ki 67) y/o invasión cerebral	

Tomado de Perry et al.⁵⁶.

II; los subtipos papilar, rabdoide y anaplásico (maligno) son clasificados como grado III (tablas 2 y 3)^{3,56,◇}.

En un estudio que analizó 368 muestras por inmunohistoquímica, los pacientes con un índice Ki67 \geq 5% fueron significativamente más propensos a tener meningiomas atípicos y anaplásicos que aquellos pacientes con un índice Ki67 < 5%. Además, el porcentaje de pacientes con meningiomas con un índice Ki67 \geq 5% fue mayor en los que presentaron meningiomas de la convexidad cerebral que aquellos con una ubicación fuera de esta. Esto indicaría que los meningiomas de la convexidad representan un factor de riesgo para

meningiomas atípicos y anaplásicos⁵⁷. Además, la actividad de telomerasa, que indica expansión clonal y potencial de crecimiento, se encontró en el 95% de los meningiomas atípicos y malignos. La frecuencia de positividad de la telomerasa es mucho menor en meningiomas benignos^{58,59}.

Por otra parte, los meningiomas pueden expresar receptores de estrógenos y progesterona^{60,61}. Los estudios de inmunohistoquímica mostraron que el 88% de los meningiomas expresan receptores de progesterona y el 40% receptores de estrógenos, casi un 40% receptores androgénicos y hasta un 60% receptores de prolactina⁶¹⁻⁶³. Los meningiomas pueden modificar su tamaño durante la fase lútea del ciclo menstrual, como también durante el embarazo⁶⁴.

El uso de hormonas exógenas por las mujeres pareciera no vincularse con el desarrollo de meningiomas⁶⁵. Sin embargo, un estudio prospectivo sobre un millón de mujeres posmenopáusicas y en reemplazo hormonal mostró un riesgo levemente aumentado en comparación con quienes no recibieron tratamiento hormonal⁶⁴. El riesgo en los hombres solo se observó con dosis altas y terapias a corto plazo (< 1 año)⁶⁵. Con respecto al uso de anticonceptivos orales y meningiomas con receptores progesterona, continúa la controversia⁶⁶.

Como fuera mencionado, el VEGF está relacionado con la angiogénesis y se observa incrementado con el aumento del grado tumoral. Los meningiomas de crecimiento rápido y los meningiomas anaplásicos tienden a expresar niveles más altos de VEGF que su contrapartida benignos, de crecimiento más lento^{67,68}.

Tratamiento

La resección neuroquirúrgica y el grado de la misma son el pilar del tratamiento y el predictor de progresión. Cuando esta es incompleta se observa recidiva a los 5 a 10 años, según la agresividad del tumor. La radiocirugía posoperatoria podría ser de ayuda en los pacientes con resección tumoral incompleta⁶⁹.

En los meningiomas asintomáticos la viabilidad de la cirugía debe evaluarse cuidadosamente sobre la base del control clínico-neurológico y por neuroimágenes valorando la aparición de síntomas y el crecimiento tumoral; por ello, algunos autores recomiendan control periódico por neuroimágenes^{36,37,70}. En los pacientes añosos, las mismas pueden efectuarse 2 o 3 meses luego del diagnóstico inicial, y si hay ausencia de malignidad, pueden realizarse controles cada 6 o 12 meses⁴¹.

La tarea del neurooncólogo está orientada al diagnóstico y el tratamiento de los síntomas, el control posterior a la neurocirugía y/o RT/quimioterapia y sus potenciales complicaciones^{3,50,56,60,71-73}.

Tratamiento quirúrgico de los meningiomas

El tratamiento quirúrgico de un meningioma requiere de un balance entre el tratar definitivamente el tumor y evitar el daño neurológico del propio tratamiento. Así, factores específicos del paciente (edad, presencia o ausencia de síntomas, comorbilidades) y factores específicos del tumor (localización, tamaño, características histológicas del mismo) son importantes a la hora de determinar el tratamiento óptimo de un

◇ En el momento de la publicación de este trabajo, la OMS publicó la nueva clasificación de los tumores del Sistema Nervioso Central (2016). La tabla con la nueva clasificación de meningiomas está disponible en www.sna.org.ar (grupo de trabajo de Neurooncología).

meningioma. De esa manera, la terapia inicial de un paciente con un meningioma de características benignas puede consistir en: a) cirugía; b) cirugía + RT; c) solo RT, y d) solo observación^{71,74}.

Muchos pacientes con pequeños meningiomas asintomáticos pueden observarse de forma segura; se indica tratamiento solo si el tumor crece significativamente o se vuelve sintomático^{37,40,75}.

Los meningiomas sintomáticos o asintomáticos que crecen, pacientes con edades ≤ 60 años, diámetro inicial ≥ 25 mm, ausencia de calcificaciones, o los que infiltran o están asociados a edema a su alrededor, deberían ser resecados, si esto es posible³⁴. Una resección completa es preferible cuando el meningioma se ubica en un área accesible, ya que la completa exéresis tumoral y de la inserción dural suelen proporcionar un tratamiento curativo⁷⁴. Estudios observacionales han reportado que una resección completa, cuando es posible, está asociada significativamente con una sobrevida prolongada comparada con una resección parcial⁷⁶⁻⁷⁸.

Se sigue utilizando la graduación de Simpson (Simpson I-V) para describir la extensión de la resección quirúrgica⁷⁶:

- Grado 1: resección completa, incluida la inserción dural y el hueso anormal.
- Grado 2: resección completa, con coagulación de la inserción dural.
- Grado 3: resección completa, sin resección o coagulación de la inserción dural.
- Grado 4: resección subtotal.
- Grado 5: solo descompresión tumoral.

El neurocirujano busca, habitualmente, una resección completa en tumores localizados en sitios como la convexidad, el surco olfatorio, el tercio anterior del seno sagital, al igual que algunos meningiomas del tentorio y la fosa posterior⁷⁴. Sin embargo, para los meningiomas grado I de la OMS, al analizar el beneficio entre una resección Simpson 1 y 2, la diferencia podría ser insignificante. Por ello, ante un riesgo remoto pero posible de complicaciones (lesión vascular y cerebral, fistula del líquido cefalorraquídeo) al intentar remover el hueso hiperostótico y la duramadre adyacente, es preferible ser conservador⁷⁹. Una resección subtotal es, en general, más apropiada para tumores menos accesibles, por ejemplo, los meningiomas localizados en la parte posterior del seno sagital, la región petroclival (fig. 9) o el tercio interno del ala del esfenoides⁷⁴.

La mayoría de los meningiomas se pueden reseccionar en forma completa. Cuáles no: del seno cavernoso, 1/3 interno del ala del esfenoides (con invasión carotídea), petroclivales, parasagitales (con invasión del seno sagital) y meningiomas en placa. Entonces, en algunos casos la resección completa del meningioma es imposible y la recurrencia se produce en aproximadamente el 70% de los pacientes con resección subtotal seguidos por más de 15 años⁸⁰.

Una biopsia o el tratamiento adyuvante sin diagnóstico histopatológico son realizados en casos muy selectos de tumores inaccesibles, como por ejemplo el meningioma del seno cavernoso⁷⁴.

En general, los meningiomas son tumores vascularizados, por lo tanto, en algunos casos seleccionados, es necesario la

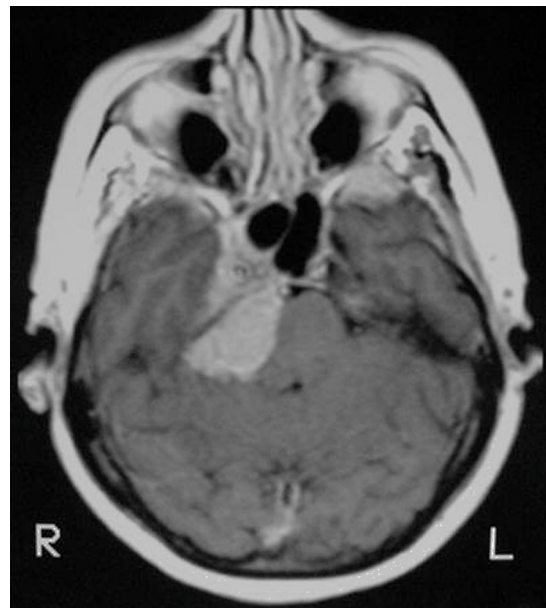


Figura 9 – RM axial T1 con gadolinio: meningioma petroclival con extensión paraselar derecha en un paciente con neuralgia del trigémino.

utilización de embolización preoperatoria⁸¹⁻⁸⁴. Sin embargo, desde un punto de vista de técnica quirúrgica, es importante comprender la irrigación arterial del tumor, principalmente producida por arterias meníngeas, para poder planificar correctamente el abordaje⁸⁵.

En los casos con meningiomas del foramen magno (fig. 10), debido a la complejidad de la región, la terapéutica y la estrategia quirúrgica deberán decidirse según el caso³⁵.

La incidencia de déficit neurológico postoperatorio varía entre el 2 y el 30%, y depende fundamentalmente de la localización del tumor y de la extensión de la resección⁷⁴. La mortalidad varía ampliamente entre una serie y otra; sin embargo, podemos identificar los factores asociados a un aumento de la mortalidad:

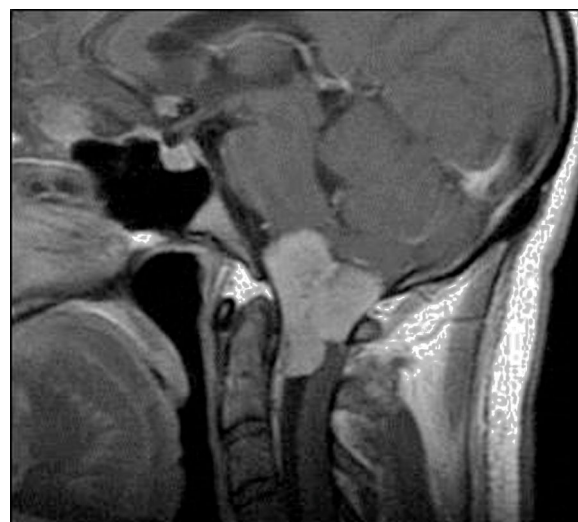


Figura 10 – RM sagital T1 con gadolinio: meningioma de la chamela craneo-raquídea con realce dural.

- a. Mala condición clínico-neurológica preoperatoria del paciente.
- b. Compresión encefálica tumoral.
- c. Edad avanzada.
- d. Resección tumoral incompleta.
- e. Hematoma intracraneano que requiere evacuación⁷⁷.

Embolización prequirúrgica de meningiomas

La embolización preoperatoria endovascular de los meningiomas se utiliza desde hace más de 40 años^{86,87}. Con cierta frecuencia, los meningiomas son embolizados preoperatoriamente con el objetivo de reducir el flujo sanguíneo tumoral a través de la eliminación de una o más arterias tributarias.

La embolización preoperatoria reduce⁸⁸⁻⁹⁰:

- La pérdida de sangre intraoperatoria.
- La necesidad de transfusión.
- El tiempo de la cirugía.
- Hace que el tumor sea más blando o friable.
- La resección es más sencilla y segura.

Generalmente, son embolizados aquellos meningiomas de tamaño grande y dependientes de la arteria carótida externa⁹¹. Sin embargo, el papel de la embolización preoperatoria para meningiomas es controvertido⁹². La práctica de la embolización de meningiomas varía significativamente en diferentes centros neuroquirúrgicos. En algunos hospitales, la embolización se realiza en todos los meningiomas que técnicamente sea posible; en otros lugares, la embolización se usa muy poco⁸⁸. La tasa de complicaciones del procedimiento es del 4,3%⁹³.

El momento de la cirugía después de la embolización varía de un día a más de una semana^{84,88,89,94,95}. En la mayoría de los casos, la neurocirugía se realiza durante el mismo tiempo de estancia hospitalaria y dentro de las 72 h de la embolización.

Como norma general, podemos afirmar que la embolización preoperatoria de los meningiomas es efectiva para producir necrosis tumoral y mejorar los resultados de la cirugía en meningiomas intracraneales cuando puede realizarse de forma agresiva, obstruyendo la mayor parte de las arterias aferentes.

¿Qué pacientes se beneficiarían más con la embolización prequirúrgica?

1. Tumores > de 5 cm en general son de cirugía más dificultosa y por ello se beneficiarían más con la embolización.
2. La localización en el ala del hueso esfenoides, fosa media craneana, paraselares o aquellos que comprometan senos duros o hueso.
3. Irrigación del meningioma a partir de la carótida externa, en forma exclusiva o dominante.
4. Hipervascularización mayor que en los tejidos adyacentes.
5. Diámetro suficiente para el microcatéter y ausencia de irrigación a los pares craneanos o de la arteria carótida interna^{92,93,96}.

En algunos casos, cuando el riesgo de la cirugía es muy alto o la hace no recomendable, se ha utilizado como tratamiento

primario; se han descrito mejorías o alivio de los síntomas tras la embolización y también disminución en la recurrencia tumoral^{78,84,97-100}.

Finalmente, es importante tener en cuenta que los meningiomas embolizados antes de la resección pueden cambiar su apariencia microscópica y hacer más difícil el análisis histológico. Los cambios isquémicos y citológicos asociados luego de la embolización pueden confundir con la histopatología observada en los meningiomas de más alto grado¹⁰¹.

Tratamiento radiante de los meningiomas

Radioterapia

El papel de la RT en el tratamiento de los meningiomas depende de factores asociados al paciente, como las comorbilidades y su preferencia, y factores asociados al tumor, como el tamaño tumoral, la resecabilidad y particularmente el grado histológico. La RT se recomienda, generalmente, en los meningiomas luego de una cirugía inicial (adyuvante), o como tratamiento único en los irreseccables¹⁰². También luego de una resección de un meningioma maligno (grado III de la OMS), porque la supervivencia libre de progresión a 5 años es de 80% comparado con la cirugía sola (15%)¹⁰³. La RT ha demostrado reducir la carga tumoral además de prevenir la recurrencia^{104,105}.

En los meningiomas atípicos (grado II de la OMS), el tiempo óptimo de la RT no está del todo claro, especialmente luego de una resección completa. Estudios retrospectivos han demostrado que la RT adyuvante temprana en los meningiomas («no benignos») mejora la supervivencia libre de progresión, pero la mayoría evaluó a pacientes con meningiomas grado II y III conjuntamente, y el beneficio podría deberse a un sesgo en la selección^{103,106-108}. Los objetivos del tratamiento evolucionaron, buscando optimizar los resultados funcionales y minimizar la toxicidad relativa al tratamiento; así, se prefiere «la observación» luego de una resección macroscópica completa de un meningioma grado II. Si la resección fue incompleta y/o ante una recurrencia, se pueden ofrecer distintas opciones de tratamiento radiante, que incluyen la radiocirugía y la RT fraccionada, dependiendo del tamaño tumoral y su localización¹⁰⁹.

Para los meningiomas grado I de la OMS, existe una controversia aún mayor; las opciones incluyen observación, cirugía sola, radiocirugía sola, RT fraccionada sola o la combinación de cirugía con radiocirugía postoperatoria o RT fraccionada. Luego de una resección, puede optarse entre la RT temprana o posponer la misma hasta la recurrencia. Los datos apoyan, para un mejor control local, la RT adyuvante inmediata en comparación con la cirugía sola, especialmente luego de una resección parcial¹¹⁰. En contraste, una RT que se pospone hasta la recurrencia puede ayudar a evitar la toxicidad de la RT en una proporción de pacientes que no experimentarán recurrencia¹¹¹.

Radiocirugía

La radiocirugía puede entregarse con diferentes dispositivos, incluyendo el Gamma Knife, CyberKnife y un acelerador lineal⁶⁹. Generalmente se utilizan dosis o fracciones únicas con una dosis marginal de 10 a 15 Gy^{112,113}. Estas técnicas se ofrecen a pacientes con tumores pequeños y que no se



Figura 11 – RM sagital T1 con gadolinio: meningioma del tubérculo selar con extensión supraselar.

encuentren en la proximidad de estructuras críticas como el quiasma óptico¹¹⁴.

En un estudio multicéntrico con 254 pacientes con meningiomas petroclivales tratados de inicio con radiocirugía (140 pacientes) o con radiocirugía después de la cirugía (144 pacientes), las tasas de supervivencia libre de progresión fueron de 93 y el 84%, a 5 y 10 años, respectivamente¹¹⁵.

Asimismo, para meningiomas selares y paraselares (fig. 11), aplicando radiocirugía con una dosis media de 13 Gy (rango de 5 a 30 Gy), se obtuvo un control tumoral similar, con tasas de supervivencia libre de progresión a 5 y 10 años del 95 y el 92%, respectivamente¹¹⁶.

Radioterapia fraccionada

La RT fraccionada se puede entregar con técnicas estereotácticas o guiada por imágenes para optimizar la precisión de la RT, entregada en combinación con técnicas de intensidad modulada para mejorar la conformación de la dosis alrededor de blancos complejos en proximidad de estructuras normales críticas^{69,117}. En los meningiomas benignos, la RT fraccionada se utiliza para tumores de gran volumen o para aquellos que se encuentran muy cercanos a estructuras críticas, como el quiasma óptico. El volumen a tratar consiste en todo el tumor que realce con el contraste, con un mínimo de margen. La dosis varía entre 50 y 56 Gy en fracciones de 1,8 o 2 Gy/día. Con una mediana de seguimiento de 43 meses (rango entre 2 y 144 meses), Solda et al. reportaron tasas de control local muy similares para RT fraccionada como para radiocirugía, el 93 y el 86% a 5 y 10 años, respectivamente¹¹⁷. Para meningiomas de alto grado existe una gran preocupación por la posibilidad de extensión al parénquima cerebral; por esto, al blanco terapéutico se le agrega un margen adicional de entre 1 y 2 cm por la posibilidad de diseminación microscópica. Por la mayor agresividad biológica, en los meningiomas de alto grado se requieren dosis mayores, en el rango de 60 a 66 Gy^{103,117,118}.

Tratamiento farmacológico

Una variedad de fármacos han sido estudiados para el tratamiento de los meningiomas. Estos incluyen hidroxiurea, temozolomida, irinotecan, interferón- α , mifepristona, análogos del octreótido, acetato de megestrol, bevacizumab, sunitinib, vatalinib, imatinib, erlotinib y gefitinib. Desafortunadamente, la mayoría de estos agentes no han mostrado ninguna o muy poca actividad en el tratamiento de los meningiomas. Sobre la base de una reciente y amplia revisión de la literatura, solo bevacizumab, sunitinib y vatalinib han mostrado una potencial actividad clínicamente relevante¹¹⁹.

Ciertamente, los agentes antiangiogénicos parecen una oportunidad para proporcionar un tratamiento racional hacia los meningiomas¹²⁰; ejemplo de ello es la regulación positiva de las vías angiogénicas repetidamente descritas en estos tumores¹²¹⁻¹²³.

El vatalanib es un inhibidor oral de VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (Flt-4), y tiene propiedades antiangiogénicas. Este fármaco se administró por vía oral a pacientes con meningioma con una dosis de 500 mg 2 veces al día, todos los días y por tiempo prolongado¹²⁴.

Sunitinib es un inhibidor de la tirosina-cinasa con blanco en los receptores de VEGF, los receptores de los factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) y c-KIT. Se administra por vía oral en pacientes con tumores meníngicos, con una dosis de 50 mg/día durante 4 semanas de cada 6 semanas (descansa 2 semanas)¹²⁵.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el VEGF. Tiene una marcada actividad contra el edema peritumoral con mejoría de los síntomas producidos por este, y con menor requerimiento de corticoides, hecho observado en diversos tipos tumorales, entre estos los gliomas, las metástasis cerebrales y meningiomas. La dosis es de 5-10 mg/kg IV c/2 semanas o 15 mg/kg IV c/3 semanas¹²⁶⁻¹²⁸.

Si el meningioma crece rápidamente, y los meningiomas anaplásicos son más vascularizados y expresan niveles más altos de VEGF, la respuesta al tratamiento con bevacizumab de algunos meningiomas parece lógica, ya que este anticuerpo monoclonal es un anticuerpo anti-VEGF y, por ende, produce el bloqueo de la angiogénesis.

Wilson et al. comunicaron un caso con resección subtotal de un meningioma grado I de ubicación en seno cavernoso izquierdo, que recibió tratamiento con paclitaxel y bevacizumab. Al año de iniciado el tratamiento combinado, la RM cerebral mostró regresión del meningioma. Un nuevo control un año después de la regresión, la regresión se mantuvo estable¹²⁹.

Corresponde aclarar que los estudios clínicos que utilizaron vatalanib y sunitinib fueron con pocos pacientes, de fase 2 y con meningiomas refractarios. Respecto del bevacizumab, es simplemente una revisión retrospectiva. El uso de cualquiera de estos fármacos en meningiomas es *off label* y su uso se debería considerar solamente en casos refractarios y luego de una discusión caso por caso.

La identificación de un régimen farmacológico efectivo en los meningiomas sería un avance significativo en el arsenal terapéutico disponible para los pacientes y los médicos que deben lidiar con el tipo tumoral más frecuente del sistema nervioso.

Pronóstico

La recurrencia y la progresión tumoral dependen de las características individuales del tumor, así como de las modalidades y los resultados de los tratamientos aplicados.

La histología predice la mortalidad y la recurrencia; se han reportado tasas de recaída en el grado I de la OMS (benignos)/II (atípicos)/III (malignos) del 7, el 40 y el 80%, respectivamente, y la media de supervivencia en estos estudios fue > 10, 11,5 y 2,7 años, respectivamente^{130,131}. Es de destacar que, incluso en ausencia de los criterios celulares de grado II, la invasión cerebral califica para el grado II de la OMS, porque las tasas de recurrencia y mortalidad son similares a los meningiomas atípicos¹³². También los meningiomas que se presentan con invasión ósea muestran peores resultados en comparación con los tumores no invasores¹³⁰.

Los tumores grado III de la OMS que incluyen los meningiomas malignos son más invasivos y tienen mayor recurrencia local luego del tratamiento inicial, incluyendo aquellos con resección «completa». El pronóstico empeora cuanto más indiferenciado es el tumor^{133,134}. La tasa mitótica elevada y un pobre Karnofski son factores pronósticos significativos¹³⁵. Esto conduce a una supervivencia más corta en comparación con los pacientes con tumores grado I y II.

En un estudio de 1.098 pacientes tratados quirúrgicamente, 40 fueron clasificados como atípicos y 24 como anaplásicos. Las tasas de supervivencia a 10 años y de supervivencia libre de recurrencia para los pacientes con tumores atípicos grado II de la OMS fue del 90 y el 87%, respectivamente. En contraste, los pacientes con tumores anaplásicos grado III de la OMS, las tasas de supervivencia libre de recurrencia a 3 y 5 años fueron del 50 y el 29%, respectivamente¹³¹.

Aparte del grado tumoral de la OMS, la antigüedad y la extensión de la resección (véase el apartado Tratamiento quirúrgico) también representan factores pronósticos importantes^{76,136}.

La resección de Simpson grado 1 se puede realizar de forma fiable en los meningiomas de la convexidad y, con independencia de los hallazgos histológicos malignos, puede mejorar el pronóstico^{78,133}. El pronóstico es también peor para tumores con resección subtotal en comparación con los resecados por completo. En un estudio de 581 pacientes, las variables: edad < 40 años, sexo masculino, la resección subtotal y un alto índice mitótico se asociaron de forma independiente con una menor supervivencia libre de progresión⁷⁸. Sin embargo, aunque muchos pacientes con meningiomas grado I completamente resecados pueden ser considerados como curados, se han observado recidivas tardías incluso después de 20 años¹³⁷.

Por otra parte, un estudio de seguimiento sobre los meningiomas incidentales no operados mostró que el 26% de los tumores de la base del cráneo mostraron una tasa de crecimiento relativo del 6,8% por año, mientras que el 95% de los tumores que no son de la base del cráneo crecen más rápidamente con una tasa de crecimiento relativo del 13,8%/año, con un tiempo promedio de observación de 49 meses¹³⁸. En línea con esta observación, otro estudio cohorte de 378 meningiomas operados (82% grado I de la OMS, de los cuales el 56%

estaban localizados en la base del cráneo y 44% fuera de la base del cráneo) mostró que los pacientes con lesiones fuera de la base del cráneo eran significativamente más propensos a tener meningiomas atípicos o malignos¹³⁹.

Para entender mejor las diferencias pronósticas entre los meningiomas atípicos y malignos, y la influencia de la extensión de la extirpación quirúrgica en el postoperatorio, se estudiaron 42 casos con meningiomas atípicos y 29 pacientes con meningiomas malignos. La supervivencia de los meningiomas atípicos y malignos a los 5 y 10 años fue del 95 y el 79%, y el 64,3 y el 34,5%, respectivamente. La supervivencia libre de recurrencia y la media de tiempo hasta la recurrencia también fueron significativamente más extensas en pacientes con meningiomas atípicos que en los pacientes con tumores malignos: 11,9 vs. 2 años y 5 vs. 2 años, respectivamente. Seis de los meningiomas atípicos (26%) se malignizaron. La resección grado 1 de Simpson y la ubicación en la convexidad cerebral, estrechamente relacionadas, se asociaron con un curso clínico significativamente mejor en toda la serie. Después de una resección quirúrgica subtotal, los pacientes con meningiomas atípicos tuvieron una mejor evolución que los pacientes con meningiomas malignos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Este estudio demostró que la extirpación completa y los hallazgos histológicos estuvieron significativamente relacionados con una supervivencia prolongada¹³³. En otro estudio, el análisis multivariado determinó que la edad < 60 años, la resección quirúrgica completa, y el grado histológico II (vs. grado III) fueron factores pronósticos independientes de supervivencia¹⁴⁰.

Otro estudio analizó las terapias combinadas para los meningiomas grados II y III y abordó el papel de la RT adyuvante después de la resección quirúrgica de estos tumores. En los meningiomas grado III se observó una tendencia hacia una mayor supervivencia en comparación con los tratados solo con cirugía¹⁴¹.

Respecto de los marcadores de proliferación Ki-67 y el índice MIB-1, estos se correlacionan con el grado tumoral de la OMS y, por lo tanto, con el pronóstico¹⁴². En un estudio que incluyó 60 casos de meningiomas grado I de las OMS, la invasión ósea y de tejidos blandos, la expresión de p53 y un índice de proliferación Ki-67 elevado identificaron meningiomas con características histológicas benignas pero con evolución clínica desfavorable¹⁴³. La frecuencia de positividad de la telomerasa es mayor en los meningiomas grados II y III^{58,59}. Los meningiomas benignos telomerasa-positivos pueden mostrar recurrencia temprana, incluso después de la resección completa⁵⁸.

También la expresión de los receptores de hormonas sexuales se correlaciona con el grado tumoral y afectan el pronóstico. Los receptores de progesterona son más frecuentes en los meningiomas benignos y se corresponden con una tasa de recurrencia media del 5%. Los meningiomas que expresan receptores de estrógenos, o tumores que carecen de receptores de hormonas sexuales, pertenecen con mayor frecuencia a los grados II y III de la OMS y se asocian con tasas de recurrencia de hasta el 30%¹⁴⁴.

En conclusión, los factores pronósticos descritos pueden ayudar a planificar una mejor estrategia de tratamiento

a través de la embolización, la cirugía, la RT y farmacológico.

Meningioma y maternidad

La incidencia de meningiomas durante el embarazo es baja, pero aumenta con la edad, y en la actualidad las mujeres suelen posponer el deseo de embarazo para edades más avanzadas¹⁴⁵. Los meningiomas pueden aumentar su tamaño en el curso del embarazo⁶⁴.

Los cambios hormonales y hemodinámicos del embarazo pueden acelerar el crecimiento tumoral. El mecanismo podría explicarse por la retención de líquidos, la congestión vascular, los cambios hormonales y los factores de crecimiento; posterior al parto, puede observarse alguna mejoría. Estudios observacionales mostraron un crecimiento anual de 2,4-3,6 mm, y muchos autores no recomiendan tratamientos en meningiomas asintomáticos¹⁴⁶⁻¹⁵¹.

El tratamiento debe ser individualizado considerando el estado clínico de la paciente y sus deseos, la edad gestacional y el tamaño tumoral¹⁵¹.

Durante el embarazo no se recomienda realizar una neurocirugía durante el primer trimestre, para así disminuir el riesgo de aborto; el procedimiento se considera «seguro» durante el segundo y tercer trimestre¹⁴⁵.

La neurocirugía de urgencia se reserva para los casos de hidrocefalia activa, signos de herniación o de déficit neurológico progresivo; en estos casos, el riesgo de muerte materna no está aumentado en relación a las mujeres no embarazadas^{152,153}.

La decisión de realizar una cesárea electiva pretérmino se basa en el riesgo de aumento de la presión intracraneana y la necesidad de disminuir la fuerza realizada durante la segunda etapa del parto¹⁴⁷. De todas maneras, si la paciente se encuentra clínicamente estable y luego de una cuidadosa discusión sobre los riesgos y el crecimiento tumoral, en casos seleccionados se puede considerar llevar el embarazo a término, así como un eventual parto vaginal¹⁴⁵⁻¹⁵¹.

Los tiempos de los diferentes tratamientos deben ser considerados en cada caso individual por un equipo multidisciplinario, basado en la evidencia científica y en la experiencia¹⁴⁵.

Conclusión

Los meningiomas son los tumores intracraneanos más frecuentes del SNC y en su gran mayoría son benignos. La radiación ionizante es el único factor de riesgo reconocido como causante de meningiomas.

Debido a la falta de ensayos prospectivos, es muy difícil desarrollar guías de tratamiento estándar. Siempre que sea posible, la exéresis completa es la conducta de elección seguida de observación. Existe controversia respecto al tratamiento adyuvante luego de una resección subtotal, particularmente si realizar el mismo inmediatamente, o a la progresión. La radiocirugía como la RT externa puede ser una alternativa en la mayoría de los casos.

El tratamiento farmacológico queda relegado para pacientes en progresión luego de cirugía y RT.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Sra. Agustina Casas, por la edición de las imágenes.

BIBLIOGRAFÍA

- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17 Suppl 4:iv1-66.
- Update on meningioma: Neurosurgeon and medical neuro-oncologist perspective. Neuro-oncologist perspective: Marc Chamberlain. 2011. Timothy C. Ryken, Marc Chamberlain, Medscape Released 05/26/2011.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
- Hallinan JTPD, Hegde AN, Lim WEH. Dilemmas and diagnostic difficulties in meningioma. *Clin Radiol.* 2013;68:837-44.
- Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics.* 1991;11:1087-106.
- Strojan P, Popović M, Jereb B. Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: Report of five cases and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:65-73.
- De Tommasi A, Occhiogrosso M, de Tommasi C, Cimmino A, Sanguedolce F, Vailati G. Radiation-induced intracranial meningiomas: Review of six operated cases. *Neurosurg Rev.* 2005;28:104-14.
- Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: A systematic review. *Neuro-Oncology.* 2012;14:1316-24.
- Ron E, Modan B, Boice JD Jr, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med.* 1988;319:1033-9.
- Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res.* 2005;163:424-32.
- Kunert P, Matyja E, Prokopienco M, Marchel A. Radiation-induced tumours of meninges. Report on eight cases and review of the literature. *Neurol Neurochir Pol.* 2012;46:542-52.
- Godlewski B1, Drummond KJ, Kaye AH. Radiation-induced meningiomas after high-dose cranial irradiation. *J Clin Neurosci.* 2012;19:1627-35.
- Liwnicz BH, Berger TS, Liwnicz RG, Aron BS. Radiation-associated gliomas: A report of four cases and analysis of postradiation tumors of the central nervous system. *Neurosurgery.* 1985;17:436-45.
- Sachs RK, Hlatky LR, Trask BJ. Radiation-produced chromosome aberrations: Colourful clues. *Trends Genet.* 2000;16:143-6.
- Al-Mefty O, Topsyakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological,

- cytokinetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg.* 2004;100:1002-13.
16. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol.* 2013;43:1833-45.
 17. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1-112, 2015.
 18. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: A meta-analysis. *Neurology.* 2015;85:1342-50.
 19. Criscitiello C, Disalvatore D, Santangelo M, Rotmensz N, Bazolli B, Maisonneuve P, et al. No link between breast cancer and meningioma: Results from a large monoinstitutional retrospective analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:215-7.
 20. Ruttledge MH, Xie YG, Han FY, Peyrard M, Collins VP, Nordenskjöld M, et al. Deletions of chromosome 22 in sporadic meningioma. *Genes Chromosomes Cancer.* 1994;10:122-30.
 21. Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol.* 2010;99:379-91.
 22. Smith MJ. Germline and somatic mutations in meningiomas. *Cancer Genet.* 2015;208:107-14.
 23. Kros J, de Greve K, van Tilborg A, Hop W, Pieterman H, Avezaat C, et al. NF2 status of meningiomas is associated with tumor localization and histology. *J Pathol.* 2001;194:367-72.
 24. Domingues P, González-Tablas M, Otero A, Pascual D, Ruiz L, Miranda D, et al. Genetic/molecular alterations of meningiomas and the signaling pathways targeted. *Oncotarget.* 2015;6:10671-88.
 25. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol.* 2006;5:1045-54. Erratum in *Lancet Neurol.* 2007;6:105.
 26. Ding YS, Wang HD, Tang K, Hu ZG, Jin W, Yan W. Expression of vascular endothelial growth factor in human meningiomas and peritumoral brain areas. *Ann Clin Lab Sci.* 2008;38:344-51.
 27. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol.* 2014;24:184-9.
 28. Kotecha RS, Junckerstorff RC, Lee S, Cole CH, Gottardo NG. Pediatric meningioma—current approaches and future direction. *J Neurooncol.* 2011;104:1-10.
 29. Kotecha RS, Pascoe EM, Rushing EJ, Rorke-Adams LB, Zwerdling T, Gao X, et al. Meningiomas in children and adolescents: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2011;12:1229-39.
 30. Lyons MK, Vora SA. Brain tumors: Current issues in diagnosis and management. *Semin Neurol.* 2007;27:312-24.
 31. García-Navarrete E, Sola RG. Aspectos clínicos y quirúrgicos de los meningiomas de la base del cráneo. *Rev Neurol.* 2002;34:584-92.
 32. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg.* 1989;71 5 Pt 1:665-72.
 33. Oya S, Kim S-H, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 2011;114:1250-6.
 34. Mostofi K. Foramen magnum meningioma: Some anatomical and surgical remarks through five cases. *Asian Spine J.* 2015;9:54-8.
 35. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg.* 2000;92:766-70.
 36. Yano S, Kuratsu J, The Kumamoto Brain Tumor research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg.* 2006;105:538-43.
 37. Chamoun R, Krisht KM, Couldwell WT. Incidental meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2011;31:E19.
 38. Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, O'Fallon WM, Sunku J, Kurland LT. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Ann Neurol.* 1995;37:67-73.
 39. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery.* 2003;53:62-70 [discussion 70-1].
 40. Niiri M, Yatsushiro K, Nakamura K, Kawahara Y, Kuratsu J. Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:25-8.
 41. Atlas SW. *RM de cabeza y columna*, vol. 1, 3.^a ed. Madrid: Marbán; 2004. p. 700-26.
 42. Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. Meningioma and atypical and malignant meningioma. En: Osborn AG, editor. *Diagnostic imaging: Brain.* 2nd ed. Salt Lake City: Lippincott Williams & Wilkins/Amirys; 2009. p. 72-81.
 43. Rokni-Yazdi H, Azmoudeh Ardalan F, Asadzandi Z, Sotoudeh H, Shakiba M, Adibi A, et al. Pathologic significance of the «dural tail sign». *Eur J Radiol.* 2009;70:10-6.
 44. Wen M, Jung S, Moon KS, Pei J, Lee KH, Jin SG, et al. Immunohistochemical profile of the dural tail in intracranial meningiomas. *Acta Neuroquir.* 2014;156:2262-73.
 45. Goldsher D, Litt A, Pinto R, Bannan K, Kricheff I. Dural «tail» associated with meningiomas on Gd-DTPA-enhanced MR images: Characteristics, differential diagnostic value, and possible implications for treatment. *Radiology.* 1990;176:447-50.
 46. Guerhazi A, Lafitte F, Miaux Y, Adem C, Bonneville JF, Chiras J. The dural tail sign—beyond meningioma. *Clin Radiol.* 2005;60:171-88.
 47. Castillo M. *Neurorradiología.* 1.^a ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2004. p. 165.
 48. Sanchez Rubio N, Redondo Buil P, Sal de Rellan Arango S, Santamarta Liebana E, Saiz Ayala A, Meilán Martínez A. Meningiomas típicos, atípicos y «pitfalls». *SERAM 2012 /S-0713.*
 49. Nathoo N, Ugokwe K, Chang AS, Li L, Ross J, Suh JH, et al. The role of 111indium-octreotide brain scintigraphy in the diagnosis of cranial, dural-based meningiomas. *J Neurooncol.* 2007;81:167-74.
 50. Gehler B, Paulsen F, Oksüz MO, Hauser TK, Eschmann SM, Bares R, et al. [68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol.* 2009;4:56, doi: 10.1186/1748-717X-4-56.
 51. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science.* 1989;246:1309-12.
 52. Provias J, Claffey K, delAguila L, Lau N, Feldkamp M, Guha A. Meningiomas: role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema. *Neurosurgery.* 1997;40:1016-26.
 53. Jensen R, Lee J. Predicting outcomes of patients with intracranial meningiomas using molecular markers of hypoxia, vascularity, and proliferation. *Neurosurgery.* 2012;71:146-56.
 54. Otsuka S. The relationship between peritumoral brain edema and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in intracranial meningiomas. *J Neurooncol.* 2004;70:349-57.
 55. Hou J, Kshetry VR, Selman WR, Bambakidis NC. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: The emergence

- of vascular endothelial growth factor-directed therapy. *Neurosurg Focus*. 2013;35:E2.
56. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Diemling A. Meningiomas. En: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editores. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. p. 164-72.
 57. Liang RF, Xiu YJ, Wang X, Li M, Yang Y, Mao Q, et al. The potential risk factors for atypical and anaplastic meningiomas: Clinical series of 1,239 cases. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:5696-700.
 58. Langford LA, Piatyszek MA, Xu R, Schold SC Jr, Wright WE, Shay JW. Telomerase activity in ordinary meningiomas predicts poor outcome. *Hum Pathol*. 1997;28:416-20.
 59. Kheirollahi M, Mehrazin M, Kamalian N, Mohammadi-asl J, Mehdipour F. Telomerase activity in human brain tumors: Astrocytoma and meningioma. *Cell Mol Neurobiol*. 2013;33:569-74.
 60. Vadivelu S, Sharer L, Schulder M. Regression of multiple intracranial meningiomas after cessation of long-term progesterone agonist therapy. *J Neurosurg*. 2010;112:920-4.
 61. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol*. 2006;80:1-7.
 62. Muccioli G, Ghè C, Faccani G, Lanotte M, Forni M, Ciccarelli E. Prolactin receptors in human meningiomas: Characterization and biological role. *J Endocrinol*. 1997;153:365-71.
 63. Mendes GA, Pereira-Lima JF, Kohek MB, Trott G, di Domenico M, Ferreira NP, et al. Prolactin gene expression in primary central nervous system tumors. *J Negat Results Biomed*. 2013;12:4.
 64. Raizer J, Sherman Sojka WJ. Meningiomas. Chapter 11. En: *Neuro-oncology*. 1st ed. Edited by Packer RJ, Schiff D. John Wiley & Sons, Ltd.; 2012. p. 115-124.
 65. Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander MA, Rodríguez LA. Hormonal therapies and meningioma: Is there a link? *Cancer Epidemiol*. 2012;36:198-205.
 66. Korhonen K, Raitanen J, Isola J, Haapasalo H, Salminen T, Auvinen A. Exogenous sex hormone use and risk of meningioma: A population-based case-control study in Finland. *Cancer Causes Control*. 2010;21:2149-56.
 67. Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO, Stavrou D, Ergün S, Westphal M. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. *Neurosurgery*. 2000;46:938-48 [discussion 947-8].
 68. Panagopoulos AT, Lancellotti CL, Veiga JC, de Aguiar PH, Colquhoun A. Expression of cell adhesion proteins and proteins related to angiogenesis and fatty acid metabolism in benign, atypical, and anaplastic meningiomas. *J Neurooncol*. 2008;89:73-87.
 69. Mansouri A, Guha D, Klironomos G, Larjani S, Zadeh G, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: Current concepts and future perspectives. *Neurosurgery*. 2015;76:362-71.
 70. Abeloo L, Lefranc F. What should be done in the event of incidental meningioma? *Neurochirurgie*. 2011;57:78-81.
 71. Braunstein JL, Vick NA. Meningiomas: The decision not to operate. *Neurology*. 1997;48:1459-62.
 72. Waagemans ML, van Nieuwenhuizen D, Dijkstra M, Wumkes M, Dirven CM, Leenstra S, et al. Long-term impact of cognitive deficits and epilepsy on quality of life in patients with low grade meningiomas. *Neurosurgery*. 2011;69:72-8.
 73. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukheim R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol*. 2010;99:365-78.
 74. Park JK, Shih HA. Treatment of benign (WHO grade I) meningioma. En: Loeffler JS, Wen PY, editores. UpToDate. 2015 [consultado 3 Mar 16]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-benign-who-grade-i-meningioma>.
 75. Go RS, Taylor BV, Kimmel DW. The natural history of asymptomatic meningiomas in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1998;51:1718-20.
 76. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20:22-39.
 77. Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 1992;31:2-12.
 78. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: Outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:936-42.
 79. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, Rutkowski MJ, McDermott MW, Berger MS, et al. The relevance of Simpson grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *J Neurosurg*. 2010;113:1029-35.
 80. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, Lamborn KR, Lassman AB, Chang SM, et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol*. 2010;96:211-7.
 81. Oka H, Kurata A, Kawano N, Saegusa H, Kobayashi I, Ohmomo T, et al. Preoperative superselective embolization of skull-base meningiomas: Indications and limitations. *J Neurooncol*. 1998;40:67-71.
 82. Rosen CL, Ammerman JM, Sekhar LN, Bank WO. Outcome analysis of preoperative embolization in cranial base surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144:1157-64.
 83. Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT. Meningiomas: The role of preoperative angiography and embolization. *Neurosurg Focus*. 2003;15:E10.
 84. Carli DF, Sluzewski M, Beute GN, van Rooij WJ. Complications of particle embolization of meningiomas: Frequency, risk factors, and outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:152-4.
 85. Martins C, Yasuda A, Campero A, Ulm AJ, Tanriover N, Rhoton A Jr. Microsurgical anatomy of the dural arteries. *Neurosurgery*. 2005;56 2 Suppl:211-51.
 86. Manelfe C, Guiraud B, David J, Eymeri JC, Tremoulet M, Espagno J, et al. Embolization by catheterization of intracranial meningiomas. *Rev Neurol (Paris)*. 1973;128:339-51.
 87. Djindjian R, Cophignon J, Théron J, Merland JJ, Houdart R. Embolization by superselective arteriography from the femoral route in neuroradiology, Review of 60 cases. Technique, indications, complications. *Neuroradiology*. 1973;6:20-6.
 88. Bendszus M, Rao G, Burger R, Schaller C, Scheinemann K, Warmuth-Metz M, et al. Is there a benefit of preoperative meningioma embolization? *Neurosurgery*. 2000;47:1306-11 [discussion 1311-2].
 89. Bendszus M, Klein R, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:255-61.

90. Chun JY, McDermott MW, Lamborn KR, Wilson CB, Higashida R, Berger MS. Delayed surgical resection reduces intraoperative blood loss for embolized meningiomas. *Neurosurgery*. 2002;50:1231-5 [discussion 1235-7].
91. Manelfe C, Lasjaunias P, Rusalleda J. Preoperative embolization of intracranial meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7:963-72.
92. Singla A, Deshaies EM, Melnyk V, Toshkezi G, Swarnkar A, Choi H, et al. Controversies in the role of preoperative embolization in meningioma management. *Neurosurg Focus*. 2013;35:E17.
93. Borg A, Ekanayake J, Mair R, Smedley T, Brew S, Kitchen N, et al. Preoperative particle and glue embolization of meningiomas: Indications, results and lessons learned from 117 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2013;73 (2 Suppl Operative):ons244-51; discussion ons252.
94. Kai Y, Hamada J, Morioka M. Appropriate interval between embolization and surgery in patients with meningioma. *AJNR*. 2002;23:139-42.
95. Wakhloo AK, Juengling FD, van Velthoven V, Schumacher M, Hennig J, Schwachheimer K. Extended preoperative polyvinyl alcohol microembolization of intracranial meningiomas: Assessment of two embolization techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:571-82.
96. Dubel GJ, Ahn SH, Soares GM. Contemporary endovascular embolotherapy for meningioma. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30:263-77.
97. Bendszus M, Martin-Schrader I, Schlake HP, Solymosi L. Embolisation of intracranial meningiomas without subsequent surgery. *Neuroradiology*. 2003;45:451-5.
98. Gruber A, Killer M, Mazal P, Bavinzski G, Richling B. Preoperative embolization of intracranial meningiomas: A 17-years single center experience. *Minim Invasive Neurosurg*. 2000;43:18-29.
99. Koike T, Sasaki O, Tanaka R, Arai H. Long-term results in a case of meningioma treated by embolization alone-case report. *Neurol Med Chir. (Tokyo)*. 1990;30:173-7.
100. Bendszus M, Martin-Schrader I, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. MR imaging- and MR spectroscopy-revealed changes in meningiomas for which embolization was performed without subsequent surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;2:666-9.
101. Matsuda K, Takeuchi H, Arai Y, Kitai R, Hosoda T, Tsunetoshi K, et al. Atypical and ischemic features of embolized meningiomas. *Brain Tumor Pathol*. 2012;29:17-24.
102. Mathiesen T, Lindquist C, Kihlström L, Karlsson B. Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurgery*. 1996;39:2-7 [discussion 8-9].
103. Dziuk TW, Woo S, Butler EB, Thornby J, Grossman R, Dennis WS, et al. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol*. 1998;37:177-88.
104. Mirabell R, Linggood RM, de la Monte S, Convery K, Munzenrider JE, Mirimanoff RO. The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *J Neurooncol*. 1992;13:157-64.
105. Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Simpson WJ. Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:817-22.
106. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery*. 2009;64:56-60 [discussion 60].
107. Stessin AM, Schwartz A, Judanin G, Pannullo SC, Boockvar JA, Schwartz TH, et al. Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based analysis. *J Neurosurg*. 2012;117: 669-75.
108. Adeberg S, Hartmann C, Wetzel T, Rieken S, Habermehl D, von Deimling A, et al. Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas —Clinical results in 85 patients treated in a single institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:859-64.
109. Pollok BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas: Treatment results on the basis of a 22-year experience. *Cancer*. 2012;118:1048-54.
110. Compter I, Zaugg K, Houben RM, Dings JT, Bosmans G, Buescher C, et al. High symptom improvement and local tumor control using stereotactic radiotherapy when given early after diagnosis of meningioma. A multicenter study. *Strahlenther Onkol*. 2012;188:887-93.
111. 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*. 2013;106:186-91.
112. Duma CM, Lunsford LD, Konziolka D, Harsh GR 4th, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery*. 1993;32:699-704 [discussion 704-5].
113. Ganz JC, Schröttner O, Pendl G. Radiation-induced edema after Gamma Knife treatment for meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66 Suppl 1:129-33.
114. Kang CS, Zheng LG, Xu DS. Dose-volume effect in gamma knife radiosurgery of meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;73:72-8.
115. Starke R, Kano H, Ding D, Nakaji P, Barnett GH, Mathieu D, et al. Stereotactic radiosurgery of petroclival meningiomas: A multicenter study. *J Neurooncol*. 2014;119:169-76.
116. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, Kaufmann AM, Mathieu D, Zeiler FA, et al. Gamma Knife radiosurgery for sellar and parasellar meningiomas: A multicenter study. *J Neurosurg*. 2014;120:1268-77.
117. Solda F, Wharram B, de Ieso PB, Bonner J, Ashley S, Brada M. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiother Oncol*. 2013;109:330-4.
118. Engenhardt-Cabillic R, Farhoud A, Sure U, Heinze S, Henzel M, Mennel HD, et al. Clinicopathologic features of aggressive meningioma emphasizing the role of radiotherapy in treatment. *Strahlenther Onkol*. 2006;182:641-6.
119. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: A RANO review. *Neuro Oncol*. 2014;16:829-40.
120. Preusser M, Marosi C. Antiangiogenic treatment of meningiomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:359, <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-015-0359-0>.
121. Nassehi D, Dyrbye H, Andresen M, Thomsen C, Juhler M, Laursen H, et al. Vascular endothelial growth factor A protein level and gene expression in intracranial meningiomas with brain edema. *APMIS*. 2011;119: 831-43.
122. Preusser M, Hassler M, Birner P, Rudas M, Acker T, Plate KH, et al. Microvascularization and expression of VEGF and its receptors in recurring meningiomas: Pathobiological data in favor of anti-angiogenic therapy approaches. *Clin Neuropathol*. 2012;31:352-60.
123. Baumgarten P, Brokinkel B, Zinke J, Zachskorn C, Ebel H, Albert FK, et al. Expression of vascular endothelial growth

- factor (VEGF) and its receptors VEGFR1 and VEGFR2 in primary and recurrent WHO grade III meningiomas. *Histol Histopathol.* 2013;28:1157-66.
124. Raizer JJ, Grimm SA, Rademaker A, Chandler JP, Muro K, Helenowski I, et al. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. *J Neurooncol.* 2014;117:93-101.
 125. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, Ligon K, Haidar S, Karimi S, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol.* 2015;17:116-21.
 126. Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: A retrospective series. *J Neurooncol.* 2012;109:63-70.
 127. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, Norden AD, Lee EQ, Drappatz J, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* 2012;109:187-93.
 128. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro Oncol.* 2015;17:488-504.
 129. Wilson TJ, Heth JA. Regression of a meningioma during paclitaxel and bevacizumab therapy for breast cancer. *J Clin Neurosci.* 2012;19:468-9.
 130. Black PM, Morokoff AP, Zauberman J. Surgery for extra-axial tumors of the cerebral convexity and midline. *Neurosurgery.* 2008;62 6 Suppl 3:1115-21 [discussion 1121-3].
 131. Yang SY, Park CK, Park SH, Kim DG, Chung YS, Jung HW. Atypical and anaplastic meningiomas: Prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:574-80.
 132. Vranic A, Popovic M, Cör A, Prestor B, Pizem J. Mitotic count, brain invasion, and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: A study of 86 patients. *Neurosurgery.* 2010;67:1124-32.
 133. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: A study of 71 surgical cases. *J Neurosurg.* 1997;86:793-800.
 134. Gabeau-Lacet D, Aghi M, Betensky RA, Barker FG, Loeffler JS, Lois DN. Bone involvement predicts poor outcome in atypical meningioma. *J Neurosurg.* 2009;111:464-71.
 135. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krengli M, et al. Atypical and malignant meningioma: Outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the rare cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:1388-93.
 136. Hasseleid BF, Meling TR, Rønning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson grade I resection as the goal: Clinical article. *J Neurosurg.* 2012;117:999-1000.
 137. Jääskeläinen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: Late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol.* 1986;26:461-9.
 138. Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, et al. Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies. *J Neurosurg.* 2012;116:574-80.
 139. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, et al. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer.* 2011;117:1272-8.
 140. Durand A, Labrousse F, Jouvét A, Bauchet L, Kalamaridès M, Menei P, et al. WHO grade II and III meningiomas: A study of prognostic factors. *J Neurooncol.* 2009;95:367-75.
 141. Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J, Reddy C, Chao ST, Barnett GH, et al. Long-term experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:427-32.
 142. Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K, Nishisaka T, Fukuhara T, et al. Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1, and p27KIP1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas. *Hum Pathol.* 2001;32:970-5.
 143. Abdelzaher E, El-Gendi SM, Yehya A, Gowil AG. Recurrence of benign meningiomas: Predictive value of proliferative index BCL2, p53, hormonal receptors and HER2 expression. *Br J Neurosurg.* 2011;25:707-13.
 144. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: Opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg.* 2006;105:163-73.
 145. Verheecke M, Halaska MJ, Lok CA, Ottevanger PB, Fruscio R, Dahl-Steffensen K, et al. Primary brain tumours, meningiomas and brain metastases in pregnancy: Report on 27 cases and review of literature. *Eur J Cancer.* 2014;50:1462-71.
 146. Isla A, Alvarez F, Gonzalez A, García-Grande A, Perez-Alvarez M, García-Blazquez M. Brain tumor and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;89:19-23.
 147. Otton GR, Giles W, Walters WA. Large meningioma complicating pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1997;37:466-9.
 148. Schnegg JF, Gomez F, LeMarchand-Beraud T, de Tribolet N. Presence of sex steroid hormone receptors in meningioma tissue. *Surg Neurol.* 1981;15:415-8.
 149. DeGroot RM, Beemer WH, Fenner DE, Compton AA. A large meningioma presenting as a neurologic emergency in late pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1987;69:439-40.
 150. Hatiboglu MA, Cosar M, Iplikcioglu AC, Ozcan D. Sex steroid and epidermal growth factor profile of giant meningiomas associated with pregnancy. *Surg Neurol.* 2008;69:356-62.
 151. Cardenas-Goicoechea SJ, Debbs RH. Meningioma during pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 2011;56:81-4.
 152. Ebner FH, Bornemann A, Wilhelm H, Ernemann U, Honegger J. Tuberculum sellae meningioma symptomatic during pregnancy: Pathophysiological considerations. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150:189-93.
 153. Johnson N, Sermer M, Lausman A, Maxwell C. Obstetric outcomes of women with intracranial neoplasm. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:56-9.