



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA

*DISMINUCION DE VOLUMEN TUMORAL EN MENINGIOMAS
TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA/RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA
FRACCIONADA*

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROCIRUGIA

PRESENTA:

DR. VICTOR ALCOCER BARRADAS

TUTOR DE TESIS: DR. SERGIO MORENO JIMENEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Ricardo Colín Piana
Director de Enseñanza

Dr. Sergio Gómez-Llata Andrade
Profesor Titular del Curso de
Neurocirugía

Dr. Sergio Moreno Jiménez
Neurocirujano
Tutor de tesis

AGRADECIMIENTOS

- A DIOS por la sabiduría e inteligencia que me ha brindado para realizar mis metas
- A mis Padres por el apoyo incondicional para la realización de todos mis proyectos.
- A Denisse por su amor, comprensión, y apoyo.
- A todos mis maestros que me aportaron sus conocimientos y experiencia, en especial al Dr. Sergio Moreno Jiménez

ÍNDICE

	PÁGINA	
I. RESUMEN		6
II. ANTECEDENTES		7
a. Historia		7
b. Definición		7
c. Epidemiología		7
d. Causas y Factores de Riesgo		8
e. Histología		8
f. Inmunohistoquímica		9
g. Presentación clínica		9
h. Diagnostico		10
i. Tratamiento Quirúrgico		11
j. Radioterapia		12
k. Radiocirugía Estereotáctica/Radioterapia		
Estereotáctica Fraccionada		13
III. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN		15
IV. JUSTIFICACIÓN		16
V. HIPÓTESIS		16
VI. OBJETIVOS		16
VII. METODOLOGÍA		16
a. Diseño		16
b. Población y muestra		17

c. Criterios de inclusión	17
d. Criterios de exclusión	17
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
IX. RESULTADOS	17
a. Análisis estadístico	17
b. Características demográficas de los pacientes	17
c. Disminución de Volumen	21
d. Factores Determinantes	21
X. DISCUSIÓN	26
XI. CONCLUSIÓN	28
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

Los meningiomas son neoplasias que derivan de las células aracnoideas (meningoteliales). La mayoría de los meningiomas son benignos (Clásico, grado I), bien circunscritos, bajo crecimiento y curables quirúrgicamente dependiendo de la localización. Con menor frecuencia los meningiomas muestran características histológicas atípicas o anaplásicas que son asociadas con una mayor probabilidad de comportamiento agresivo y recidiva, que pueden llevar a complicaciones graves inclusive la muerte. Son el segundo grupo más frecuente de los tumores del sistema nervioso central. En el INNN es la segunda entidad quirúrgica más frecuente. La primera opción de tratamiento es la remoción quirúrgica total en aquellas lesiones que son accesibles, en las lesiones de la base cráneo la tendencia es a la realización de descompresión intratumoral que disminuya la morbilidad quirúrgica. La radiocirugía y la radioterapia estereotáctica fraccionada son técnicas que actualmente están bien establecidas como tratamiento primario o coadyuvante en meningiomas intracraneales ya que ofrecen un adecuado control tumoral local a largo plazo. El objetivo de este estudio es analizar la disminución del volumen tumoral en pacientes con diagnóstico histológico de meningioma sometidos a radiocirugía o radioterapia estereotáctica fraccionada, y qué factores repercuten sobre esta. Se realizará un estudio transversal analítico. Se analizaron los expedientes clínicos y radiológicos de 246 pacientes sometidos a radiocirugía estereotáctica/radioterapia estereotáctica fraccionada, en la Unidad de Radiocirugía del INNN en el periodo comprendido de enero del 2004 a diciembre del 2009. De los cuales 76% fueron mujeres y el 24% restante hombres, el principal síntoma de presentación fue el déficit de nervios craneales en el 36%, la localización más frecuente fue la petroclival en 47 casos. Del total de pacientes 150 pacientes se habían sometido a una o varias cirugías. Se realizó radiocirugía estereotáctica en el 43.08% de los pacientes y radioterapia estereotáctica fraccionada en el 56.91%. Se observó una disminución significativa de volumen posterior a la administración de cualquiera de las modalidades terapéuticas hasta en un 65.95% a los 30 meses de seguimiento. Se observó una mayor disminución de volumen en pacientes del género masculino ($P= 0.02$), y en pacientes mayores de 50 años de edad. El grado y subtipo histológico donde se observó mayor disminución de volumen fue en el grado I, transicional ($P=0.012$). Se concluye que la radiocirugía estereotáctica/radioterapia estereotáctica fraccionada son seguras alternativas de tratamiento en pacientes sometidos a exéresis parcial de meningiomas, especialmente en lesiones grandes, así como también en pacientes que no puedan ser sometidos a tratamiento quirúrgico. Existe una significativa disminución de volumen en pacientes sometidos a radiocirugía estereotáctica/radioterapia estereotáctica fraccionada. El género, la edad y el subtipo histológico pueden ser factores que influyen en la disminución del volumen tumoral.

ANTECEDENTES

Historia

En 1614 el Dr. Felix Plater fue el primero en describir un meningioma en un reporte de autopsia.[1] Antonie Louis cirujano francés en 1954 publicó el primer reporte que se ocupa específicamente de los meningiomas.[2] En 1847, Virchow describió a los meningiomas como psamomas por la presencia de gránulos tumorales. [2] En 1864, Bouchard denominó a los meningiomas como epitelomas, y en 1869 Golgi los describió como endoteliomas. En 1922, Harvey Cushing fue el primero en utilizar el término meningioma. Subsecuentes patólogos demostraron el origen de los meningiomas de las células de la capa aracnoidea, que comúnmente se asocian con las vellosidades aracnoideas y las venas y senos venosos duros. [2] [3]. En 1910 Cushing realizó la exéresis exitosa de un meningioma parasagital. [4]

Definición

Los meningiomas son neoplasias que derivan de las células aracnoideas (meningoteliales). La mayoría de los meningiomas son benignos (Clásico, grado I), bien circunscritos, lento crecimiento y curable quirúrgicamente dependiendo de la localización anatómica. Con menor frecuencia los meningiomas muestran características histológicas atípicas o anaplásicas que son asociadas con una mayor probabilidad de comportamiento agresivo y recidiva, que pueden llevar a complicaciones graves inclusive la muerte.

Epidemiología

Los meningiomas son el segundo grupo más común de tumores del sistema nervioso central (SNC) después de los gliomas, constituyen entre el 13 al 20% de todos los tumores intracraneales, siendo los más frecuentes los grado I (80%), seguidos por los anaplasicos grado II (5 a 20%) y los malignos grado III (2%). [5-6] La incidencia anual estimada es de aproximadamente 2.6 a 6 por cada 100 000 habitantes. [5, 7] Comúnmente se presenta en personas entre la cuarta y sexta década de la vida y son raros en niños, pero también se pueden presentar en pacientes jóvenes con algún síndrome disgenético como la Neurofibromatosis tipo 2.[8] [9] Una serie de 10 años del departamento de Neurocirugía de la Universidad de Hamburgo reflejó que la relación mujer/hombre es de 507/172 (2.9/1).

La mayoría de los meningiomas se encuentran en la cavidad craneal, seguido por los espinales e intraorbitarios. Los meningiomas ocurren en sitios típicos dentro de la cavidad craneal. Entre 1964 y 1992, Condra y cols trataron a 262 pacientes con meningiomas en la universidad de Florida, y observaron la siguiente distribución: convexidad (14%), la hoz del cerebro (7%), bulbo olfatorio (8%), ala petrosa o del esfenoides (16%), región paraselar (12%), vaina del nervio óptico (3%), tienda del cerebelo (3%) y fosa posterior (8%) .

[10] Los meningiomas intraventriculares son raros y estos se originan de las células meningoteliales localizadas en los plexos coroides o la tela corioidea.

Causas y Factores de Riesgo

Los meningiomas deben ser considerados tumores espontáneos. Recientemente se documentó una asociación con la pérdida parcial o completa del cromosoma 22, pero hasta el momento no se puede afirmar el origen de estos tumores. La única asociación establecida es con la radiación ionizante que se obtuvo a partir de las grandes series de inmigrantes en Palestina en la década de 1950 que fueron irradiados para la tinea capitis observándose una alta incidencia de meningiomas.[11] De igual manera, en el periodo de seguimiento de los ciudadanos de Hiroshima y Nagasaki quienes fueron expuestos a explosiones atómicas y se mostro que esta población tiene una alta incidencia de meningiomas. [12] La mutación en la línea germinal del gen supresor (NF2) aparentemente puede ser la causa de meningiomas. La radiación terapéutica es otra causa bien establecida de formación de meningiomas. Los meningiomas radio – inducidos pueden ocurrir en múltiples localizaciones, muestran características histológicas más agresivas y suelen tener un curso clínico adverso. [6] El periodo de latencia del origen de meningiomas después de la radiación mostro una tendencia a la disminución en el periodo de latencia con el incremento de la dosis de radiación; 35.2 años en dosis menores (<10Gy), 26.1 años para dosis moderadas (10 – 20 Gy), y 19.5 años para dosis altas (> 20Gy). [13]

Como los meningiomas ocurren frecuentemente en mujeres postmenopáusicas y se sabe que tienen altos niveles de receptores de hormonas esteroideas, mucho tiempo se ha intentado establecer la relación entre hormonas esteroideas y crecimiento de los meningiomas. [14-15] En estudios de exposición a hormonas exógenas, los investigadores han estudiado el riesgo de meningiomas asociados con el uso de anticonceptivos orales y terapia de remplazo hormonal (TRH) en mujeres pre y postmenopáusicas. En general los datos recientes no revelan evidencia de una asociación entre el usos de anticonceptivos orales y el riesgo de meningiomas, pero si sugieren una posible asociación con el uso de TRH. Wigertz y cols. observaron un significativo incremento en el riesgo de meningiomas en mujeres postmenopáusicas en Suecia quienes habían usado TRH. [16]

Histología

Macroscópicamente la mayoría de los meningiomas son sólidos, bien delimitados, frecuentemente tienen firmes adherencias dúrales, la superficie es lobulada. Los meningiomas benignos comprimen o desplazan generalmente no invaden al tejido cerebral adyacente. En contraste, incluso los tumores benignos invaden la duramadre incluyendo los senos dúrales.

La apariencia histológica de los meningiomas es altamente variable. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye 8 diferentes variantes histológicas con comportamiento benigno (grado I), y 4 variantes asociadas con alto riesgo de recurrencia y comportamiento clínico agresivo (grado II, III). El primer grupo incluye el meningotelial, fibroblástico, transicional, angiomatoso, microquístico, secretor, linfoplasmático metaplasico, psamomatoso los cuales histológicamente no cumplen criterios para grado II y III. Los meningiomas atípicos grado II; cordoide y de células claras que histológicamente se caracterizan por tener más de 4 células mitóticas por campo, incremento de la celularidad, células pequeñas, necrosis, nucléolo prominente, e invasión al tejido cerebral. Los meningiomas anaplásicos grado III; papilar y radbdoide, tienen 20 ó más mitosis por campo, características citológicas obvias de malignidad con células tumorales que recuerdan a un carcinoma, sarcoma o melanoma. [17]

Inmunohistoquímica

Numerosas moléculas han sido investigadas como posibles predictores de pronóstico, con el objetivo de mejorar la clasificación histológica. Estos incluyen varios marcadores de proliferación, proteínas reguladoras del ciclo celular, receptores de hormonas, y factores de crecimiento. [18-22] Un buen número de estos marcadores ha demostrado correlación con el grado de tumor y predicción de recurrencia o ambos.

Recientemente, el único marcador comúnmente usado en la evaluación de meningiomas es el marcador de proliferación Ki67. El antígeno Ki67 es una proteína nuclear que solo se presenta durante las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y M). [23] El anticuerpo del marcador de proliferación Ki 67 (MIB – 1) reconoce el antígeno Ki67 y puede ser usado en cortes de parafina. El índice de marcación del MIB-1 es calculado por el porcentaje de núcleos de las células tumorales son positivos a la tinción con respecto al total de las células tumorales contadas. El uso del índice de marcación es un indicador pronóstico en meningiomas y ha sido objeto de estudio en muchos estudios. [17]

Desde hace tiempo se ha postulado que la activación de los receptores de progesterona (RP) puede jugar un papel en el crecimiento de los meningiomas. Aproximadamente el 70% de los meningiomas tienen tinción positiva para RP, no habiendo diferencias entre sexos en la expresión del RP. Está bien establecido que en tumores de alto grado es más frecuente encontrar negativo el RP. Los tumores que tienen tinción positiva a RP tienen bajos índices de proliferación y resultan en mejor pronóstico. [24]

La positividad inmunohistoquímica para receptores de estrógeno es rara en meningiomas, pero ha sido correlacionada con características histológicas de agresividad y anormalidades cromosómicas, estas características son asociadas con negatividad al RP. [25]

Presentación clínica

La presentación clínica de los meningiomas al igual que todas las masas intracraneales va a depender de su localización. Son tumores de lento crecimiento y los síntomas de presentación raramente son de evolución rápida pero a menudo es de naturaleza insidiosa. La cefalea de reciente inicio y evolución lenta generalmente no asociada con otros síntomas sugestivos de aumento de la presión intracraneal, reflejan el lento crecimiento de estos tumores. Una larga historia de crisis parciales podemos encontrar en pacientes con meningiomas de la convexidad, así como cambios insidiosos en la personalidad en lesiones de la cara inferior de lóbulo frontal. En casos de tumores de fosa posterior pueden tener compresión sobre el tallo cerebral sin cualquier otro síntoma. Los meningiomas del borde del tentorio, pueden estar supra e infratentorial, llevando a compresión del líquido cefalorraquídeo (LCR) resultando en hidrocefalia obstructiva. También pueden producir una extraordinaria cantidad de edema (frecuentemente en el tipo secretor) causando un indirecto efecto de masa, excediendo el volumen tumoral y causando somnolencia y pudiendo llevar a pérdida del estado de conciencia por herniación severa. Algunos tumores pueden ocluir los senos venosos como los de la hoz del cerebro, y parasagiales causando congestión venosa y edema generalizado llevando a hipertensión intracraneal crónica, papiledema, y alteración en la agudeza visual.[26]

Diagnóstico

Los estudios de imagen con medio de contraste como la tomografía computada (TC) o la resonancia magnética (RM) son los métodos más comunes de diagnóstico, seguimiento, y evaluación de la respuesta al tratamiento. En la TC está bien descrito que se observan lesiones con uniforme reforzamiento con el medio de contraste en la superficie encefálica, ya sea en la convexidad o en la base del cráneo. También puede revelar efectos de crecimiento crónico o remodelación ósea, se observan calcificaciones intratumorales (25%), e hiperostosis en la base de cráneo que son característicos en los meningiomas intracraneales, y que pueden ser muy fácilmente identificados en TC sin medio de contraste.

La RM es actualmente la mejor modalidad de diagnóstico especialmente en muchas lesiones de la base del cráneo, que tienen componentes o extensión dentro de compartimiento que no son bien visualizados o diferenciados con la TC. Nuevamente, se observan tumores que tienen un homogéneo reforzamiento del medio de contraste (>95%), pero también tienen extensión dural (cola dural), e interfase de LCR. Sin embargo aproximadamente del 10 al 15% de los meningiomas tienen una apariencia atípica, simulando metástasis o gliomas. En especial los meningiomas secretores pueden tener importante edema peri tumoral. Actualmente ha aumentado el interés en el uso de la espectroscopia como ayuda en el diagnóstico de meningiomas. Esta modalidad puede ser particularmente útil en pacientes que por alguna razón no pueden ser sometidos a algún procedimiento quirúrgico. Se observan picos de creatina el 20% de los meningiomas que son comparables con los niveles del cerebro normal. Se han reportando claramente incrementos en el pico de colina y alanina, y disminución en los picos de inositol que puede ayudar a diferenciar los meningiomas de los schwannomas. [26]

La angiografía cerebral es una herramienta diagnóstica que se realiza ocasionalmente para la planeación quirúrgica ya que provee información sobre la permeabilidad de senos venosos, colateralizaciones, y relevancia hemodinámica con la estenosis de los senos venosos. En algunas instancias la embolización preoperatoria es de ayuda para disminuir el sangrado intraoperatorio.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de los meningiomas depende tanto de factores relacionados con el paciente (edad, estado general, comorbilidades médicas) y con el tratamiento (razón de los síntomas, y objetivos de la cirugía). En pacientes que son considerados candidatos a cirugía (meningiomas sintomáticos y quirúrgicamente accesibles) el objetivo de la cirugía es la remoción total. [26] Al igual que en todos los tumores cerebrales, una completa resección es determinada por un estudio de imagen (TC o RM) con medio de contraste dentro de las primeras 72hrs del postoperatorio. Las imágenes de RM postoperatorias, y los hallazgos histopatológicos al momento de la resección constituyen la base de la clasificación de Simpson, un sistema de predicción de recurrencia de los meningiomas. Los pacientes con grado de resección Simpson 1 tienen el rango de recurrencia de 9% a 10 años, comparado con los pacientes con Simpson 3 en quienes el 26% recurre a 10 años. Las variables pronósticas predictivas de sobrevida en pacientes con meningiomas incluyen: extensión de la resección, grado histológico, edad del paciente, y localización del tumor.

Entre 1947 y 1982 en el Hospital de Karolinska (Estocolmo Suecia), Mathiesen y cols. trataron 338 pacientes con meningiomas de la base del cráneo exclusivamente con cirugía. Los pacientes tuvieron seguimiento hasta presentar recurrencia, fallecimiento o un tiempo mínimo de 10 años. De los 338 pacientes, 98% tuvieron meningiomas benignos y el resto fueron atípicos y/o malignos. Algunos pacientes se perdieron durante el periodo de seguimiento después de 10 años, por tal motivo los rangos de recurrencia a 15 años fueron calculados por el porcentaje de recurrencia observados (menor porcentaje) y también con el máximo número de potenciales recurrencias documentadas en los pacientes que se perdieron durante el periodo de seguimiento (alto porcentaje). Ningún paciente con un grado de resección Simpson IV o V durante el periodo de seguimiento de 20 años estuvo libre de progresión de la enfermedad. [27] La recurrencia local fue más alta en pacientes con meningiomas de la porción central de la base del cráneo y esto se podría justificar por la mejoría de las técnicas quirúrgicas en los últimos 20 años.

De Jesus y cols. reportaron a 119 pacientes con meningiomas de la base del cráneo tratados quirúrgicamente por Sekhar y cols. en la Universidad de Pittsburgh entre 1983 y 1993. Los tumores fueron considerados confinados cuando el diámetro era menor del 3cms, e involucraba el seno cavernoso y aéreas inmediatamente adyacentes (29%). En contraste se consideraron tumores extensos (71%) a aquellos pacientes con tumores que tenían 3cms o

mas que involucraban múltiples áreas de la base del cráneo. Cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes se habían sometido a cirugía previa, y 7% habían recibido radioterapia. La media de seguimiento fue de 34 meses, 21% tuvieron un seguimiento a 5 años o más. La resección macroscópica total se realizó en 73 pacientes (61%), 72% tumores confinados, 58% tumores extensos. La recurrencia local y la progresión fueron observadas en 7 (10%) de 73 pacientes después de una resección total, comparada con 7 (15%) de 46 pacientes después de una resección subtotal. La tasa de control total a 5 años fue del 81% después de una resección completa comparado con 62% después de una resección subtotal.[28]

Miramamoff y cols. reportaron una sobrevida libre de recurrencia después de una resección total del 93% a 5 años, 80% a 10 años, y 68% a 15 años. En contraste con una resección parcial las tasas de sobrevida descendieron a 63, 45 y 9% respectivamente. [29] En un estudio de pacientes con meningiomas benignos, Jääskeläinen observó un tasa de recurrencia del 19% a 20 años de seguimiento después de una resección completa. El también reportó que en pacientes con meningiomas atípicos o malignos el riesgo de recurrencia fue de 38% y 78% respectivamente a 5 años.[30]

Las complicaciones quirúrgicas en los últimos años han disminuido importantemente por la mejoría de las técnicas quirúrgicas, así como la tendencia a realizar resecciones subtotales principalmente en lesiones de la base del cráneo. Una serie 29 pacientes tratados quirúrgicamente por meningiomas del seno cavernoso, a cinco de les realizo resección total (17%), observando parálisis del nervio oculomotor en el 14% de los pacientes, nuevo déficit de nervios craneales durante el seguimiento: troclear 7%, oftálmico 3%, maxilar 10%, mandibular 17% y abducens 3%, no reportaron mortalidad quirúrgica. [31]

En 119 pacientes quienes fueron tratados quirúrgicamente por meningiomas de la base de cráneo, la resección completa se realizó en el 61% de los pacientes. Dentro de la complicaciones se observó: fistula de LCR (21%), panhipopituitarismo (14%), evento cerebro vascular (5%), infección (4%), hematoma o contusión cerebral (3%). [28]

Radioterapia

Muchos estudios revelan un excelente control local a 5 años de seguimiento posterior a la resección quirúrgica, y tratamiento coadyuvante con radiocirugía, y/o radioterapia estereotáctica fraccionada (SRT), pero no debe ser considerado como definitivo. [32]

La radioterapia mejora el control tumoral local. Los factores que se deben considerar para tomar la decisión de usar o no la radioterapia incluyen la extensión de la resección [10, 29, 33-34], grado[35-36], y subtipo histológico. [37] Secundariamente también se deben de considerar hallazgos de imagen tales como edema y calcificaciones, características del paciente como edad, etapa peri menopáusica, aunque estas están menos definidas. [32]

Los datos recabados de un total de 42 estudios que incluyeron 4585 pacientes tratados con radioterapia o radiocirugía, sustenta que la radiación es un

tratamiento adyuvante benéfico posterior a la resección quirúrgica subtotal en meningiomas recurrentes, o como terapia primaria.

La radioterapia fue utilizada como tratamiento primario posterior a la realización de biopsia o solo con los hallazgos de imagen. Un estudio reportó un 47% de supervivencia libre de enfermedad a 15 años en 32 pacientes que se sometieron a radioterapia sin resección quirúrgica. [38] En más recientes estudios, Debus y cols. no encontraron diferencias en los resultados de pacientes a quienes se realizó radioterapia primaria y aquellos que se sometieron a cirugía más radioterapia. De hecho no se reportaron recurrencias en el grupo de pacientes tratados solo con radioterapia; el 100% libre de recurrencia a 10 años.[39] Varios autores también reportaron excelentes resultados con radioterapia primaria. [32]

Muchos estudios retrospectivos actualmente soportan el rol de la radioterapia postoperatoria después de una resección subtotal. Estos estudios muestran una mejoría significativa en el control local, e incluso supervivencia. [10, 32]

Entre 1985 y 1998 en la Universidad de Heidelberg (Alemania), fueron tratados 189 pacientes con radioterapia estereotáctica. Un rango de seguimiento de 3 meses a 12 años (media 35 meses). En 155 (82%) pacientes estaba involucrada la base del cráneo. El promedio de dosis administrada fue de 56.8Gy y una media de fracción de 1.8Gy. Después del tratamiento 45% de los pacientes presentaron mejoría neurológica. El control local se observó en 177 (98%) de 180 pacientes con meningiomas grado 1 de la OMS. [39]

Las complicaciones pos radiación son considerablemente menores. Un estudio de 82 pacientes con meningiomas benignos de la base del cráneo, tratados con radioterapia, seis pacientes (7%) presentaron disminución de la visión (5 cataratas, 1 retinopatía). Cuatro pacientes tuvieron decremento de la memoria a corto plazo, se desarrolló hipopituitarismo en tres pacientes.[40] En otro estudio de 4 pacientes que fueron tratados con radioterapia con intensidad modulada, tres pacientes (8%) tuvieron toxicidad significativa que incluyó pérdida de la memoria y cambios de personalidad y necrosis del tallo cerebral fatal.[41]

Radiocirugía Estereotáctica/Radioterapia Estereotáctica Fraccionada

La radiocirugía estereotáctica (SRS) es definida como la administración de un haz de radiación a un objetivo intracraneal en una sola sesión, y que requiere del uso de un dispositivo rígido para la localización espacial del objetivo. La modificación de esta técnica incluye el fraccionamiento, que es la administración estereotáctica de dosis pequeñas de radiación y que es llamada SRT, típicamente utiliza sistemas de fijación no rígidos, moldeables.

La SRS se realiza utilizando alguno de los dos tipos de dispositivos: el Gamma Knife (GKS) o el LINAC. En el GKS la dosis es concentrada en el objetivo mediante la utilización de cascamos intercambiables con 4, 8, 14, o 18 colimadores. El tratamiento es creado por el efecto de la suma de múltiples haces de radiación que resultan en una alta dosis de radiación administrada de manera conformal. Similarmente, LINAC puede producir el mismo efecto con el

movimiento de un gantry y administrando múltiples haces de radiación. El tamaño del haz puede ser colimado, mejorando así la conformidad del plan. [42]

La SRS es una alternativa potencialmente efectiva en meningiomas. El objetivo de la radiocirugía es la preservación de la función neurológica y la prevención del crecimiento tumoral. Las tasas de control total en pacientes sometidos a SRS son del 75 al 100% a 5 y 10 años. [32] La SRS es generalmente considerada el tratamiento más apropiado para tratamiento primario de meningiomas menores de 3 a 4cms de diámetro, con distintos márgenes, y con la suficiente distancia de tejido cerebral elocuente sano, ayudando a tener una mejor dosis al objetivo, y buena dosis de restricción al tejido normal. Kondziolka y cols. reportaron tasas de control de crecimiento actuarial a 3 años del 96% en 50 pacientes con meningiomas sometidos a radiocirugía con Gamma Knife. Steiner reportaron los resultados de varias instituciones, notando el control tumoral en el 90 – 100% de los casos posterior a tratamiento con radiocirugía, la mayoría de estos tumores fueron en el seno cavernoso.

DiBiase y cols. reportaron rangos de sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 91.9% de los pacientes con meningiomas de 10cm³ o menores (equivalentes a 2.7cm de diámetro), vs 68% en tumores grandes. [43] Autores de varias series han usado un rango de margen de dosis de 10 – 18Gy. Ganz y cols. observaron que una dosis de 10Gy o menor a la periferia del tumor fue asociado con alto riesgo de falla, mientras que una dosis al menos de 12Gy mejora el control local. [44] Actualmente los rangos de margen de dosis usados ampliamente son 12 a 16Gy. [32]

Durante el periodo de seguimiento, se ha reportado la regresión radiológica en cada una de las técnicas de radiación. Los datos difieren de rangos de 29 a 61% para la SRS, y de 13 a 45% para la SRT. La regresión radiológica depende del volumen tumoral pre tratamiento, dosis prescrita, tiempo de seguimiento, y diferentes definiciones de regresión radiológica. La definición más común de regresión radiológica es la disminución de 2mm del diámetro tumoral. De acuerdo a esta definición se estudio la experiencia colectiva (Departamento de Radioterapia Oncológica de la Universidad Philipps, Marburg, Alemania; y el Departamento de Neurocirugía y Radiocirugía Estereotáctica, Helios Klinikum Erfurt, Alemania), encontrando en el 45.7% de 219 regresión radiológica. De estos pacientes, 53.4% estuvieron estables, y solo el 0.9% desarrollaron progresión durante la media de seguimiento de 36 meses (rango, 12 – 100 meses). Henzel y cols en el periodo de 2000 a 2004 trataron 84 pacientes con SRT, encontrando regresión tumoral estadísticamente significativa del 16.6, 24.5, 27.9, 33.2 y 36.0% a 6, 12, 18, 24 y 36 meses respectivamente.[45]

Los primeros reportes de SRS estuvieron asociados con altas tasas de complicaciones. Kondziolka y cols reportaron una serie de 41 pacientes con una media de seguimiento de 3.5 años observando pobres resultados en el caso de tumores grandes, cirugía previa, o déficits neurológicos por SRS previa. Los principales efectos adversos atribuidos a la SRS son déficit de nervios craneales y edema peri tumoral. [46] Serios pero poco comunes efectos

adversos son la radio necrosis, formación de quistes peritumorales, estenosis de arteria carótida, y disfunción hipotalámica.[32]

La SRS está bien establecida en el tratamiento de meningiomas intracraneales. La SRT es una opción de tratamiento adicional, especialmente en tumores grandes. A menudo, se someten los pacientes a SRT/SRS por que el control local declina después de una resección incompleta (resección completa 81% a 5 años; resección incompleta 62% a 6 años). Además, la SRT/SRS puede ser un tratamiento primario en aquellas lesiones inoperables, o pacientes con morbilidad.

La SRS ha mostrado ofrecer sobrevida libre de enfermedad a largo plazo en la mayoría de los pacientes (92 – 100%) durante una media de seguimiento de 31 a 82 meses. En recientes estudios la SRT también demostró un igual control tumoral local de 98 – 100% en una media de seguimiento de 21 a 68 meses.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existe adecuado control y disminución del volumen tumoral en meningiomas tratados con radiocirugía estereotáctica o radioterapia estereotáctica fraccionada?

¿Existe mayor disminución de volumen en los pacientes que se administra radiocirugía estereotáctica en comparación con los de radioterapia estereotáctica?.

¿Qué factores son determinantes en la reducción del volumen tumoral en pacientes sometidos a radiocirugía estereotáctica o radioterapia estereotáctica fraccionada?

¿La radiocirugía estereotáctica/radioterapia estereotáctica son una segura opción de tratamiento de primera línea en meningiomas intracraneales, y en aquellos tratados previamente con cirugía?

JUSTIFICACIÓN

Los meningiomas son el segundo grupo más frecuente de tumores del sistema nervioso central, las manifestaciones clínicas al igual que el resto de los tumores intracraneales son debido al efecto de masa sobre estructuras intracraneales. El tratamiento actual es la remoción quirúrgica total en aquellas lesiones accesibles, sin embargo en lesiones profundas principalmente las de la base de cráneo la tendencia es a la realización de la disminución del volumen y la posterior administración de radiocirugía estereotáctica o radioterapia estereotáctica fraccionada que han demostrado tener un adecuado control tumoral local, la disminución de volumen posterior a la administración de radioterapia ha sido reportada en cada una de las técnicas utilizadas, sin embargo hay muy pocos estudios que analicen cuales son los factores que repercuten de manera directa sobre la reducción.

HIPÓTESIS

H1 Existe adecuado control y disminución del volumen tumoral en meningiomas tratados con radiocirugía o radioterapia estereotáctica fraccionada

OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar la reducción del volumen tumoral en pacientes con meningiomas sometidos a radiocirugía estereotáctica o radioterapia estereotáctica fraccionada y que factores repercuten directamente sobre la reducción.

Objetivos específicos

- A. Analizar factores y su asociación con la reducción del volumen tumoral (edad, género, volumen inicial, dosis, tipo de tratamiento, grado y subtipo histológico).

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Se trató de un estudio observacional, longitudinal de mediciones repetidas.

Población y muestra:

Se analizaron los expedientes clínicos y radiológicos de 246 pacientes con diagnóstico de meningioma intracraneal, tratados con SRS/SRT durante el periodo de enero del 2004 a diciembre del 2009 en la Unidad de Radiocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier edad y género.
- Diagnóstico clínico-radiológico de meningioma intracraneal.
- Expediente clínico y radiológico completo
- Tratados con SRS o SRT
- Seguimiento mínimo de 6 meses posterior al tratamiento con SRS o SRT

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico y radiológico completo

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización de este estudio siguió los estándares internacionales de manejo y estuvieron en concordancia con las Guías de Manejos Clínicos para pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). No existe conflicto con lineamientos internacionales bioéticos, por ejemplo la Declaración de Helsinki en su última versión (Edimburgo 2000). El protocolo fue revisado y aprobado por los comités de Investigación Clínica y bioética del INNN.

RESULTADOS

Análisis Estadístico

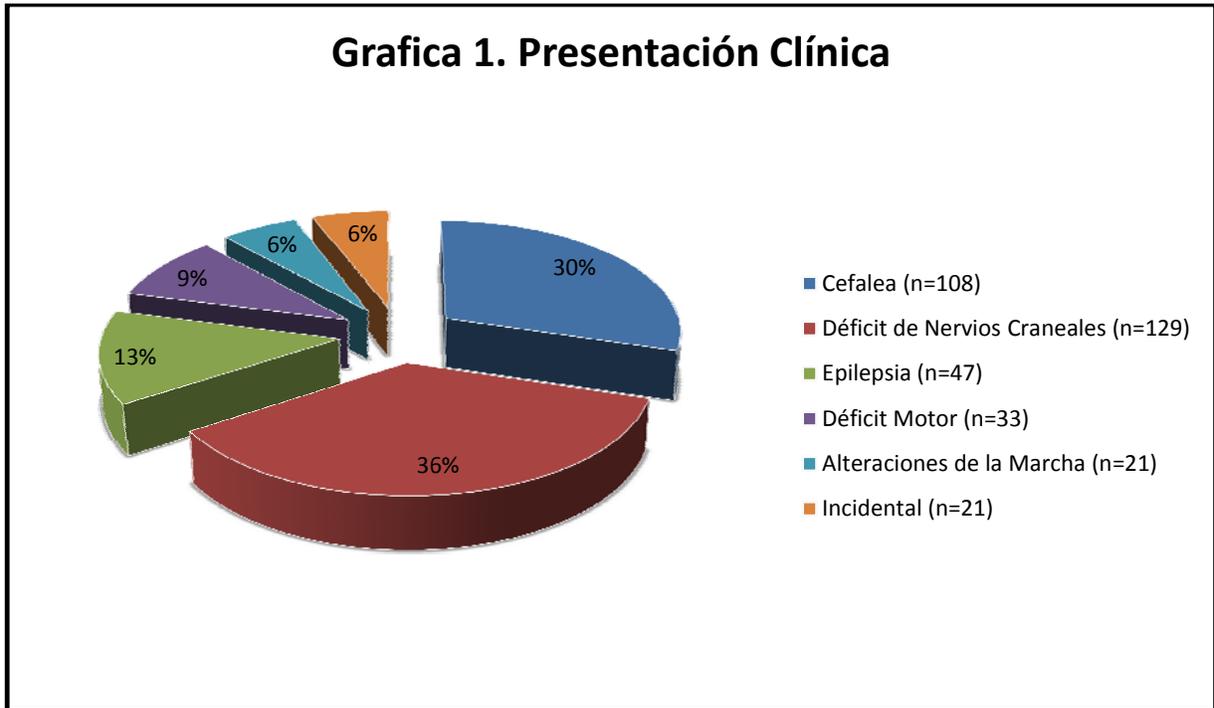
La descripción de las características demográficas y clínicas de los pacientes se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas. Se utilizó prueba de t para mediciones repetidas para el análisis de reducción de volumen en los diferentes tiempos.

Características demográficas de los pacientes

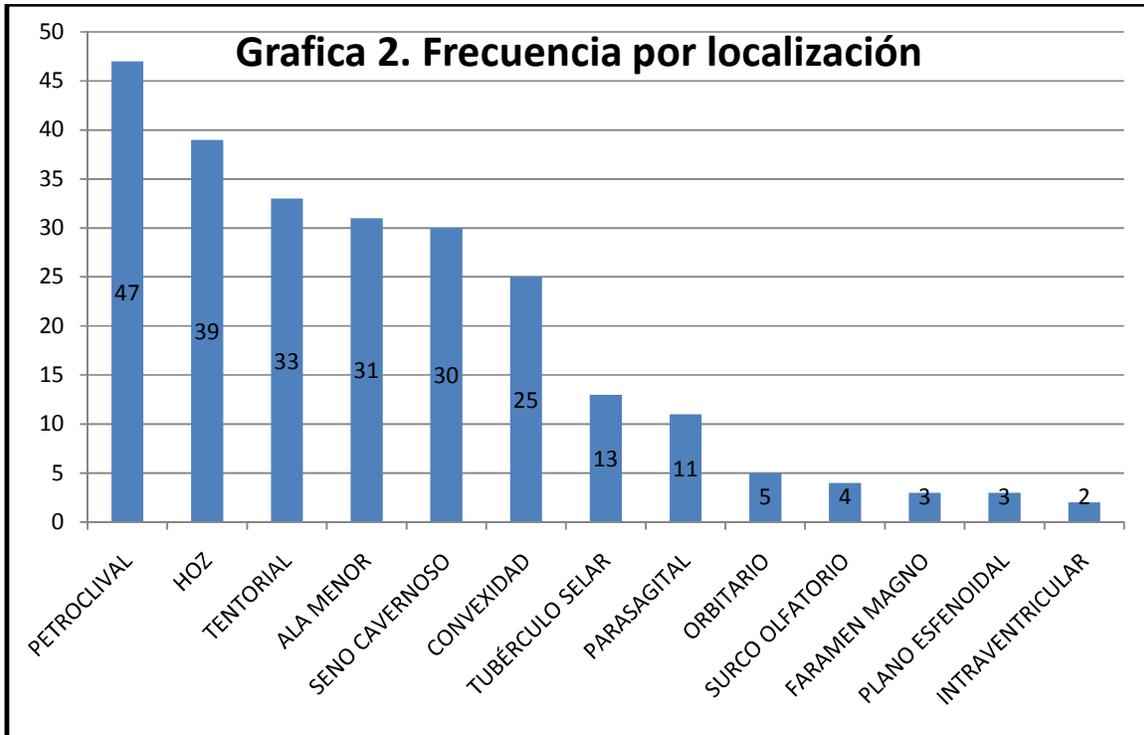
Se analizaron los expedientes clínicos y radiológicos de un total de 246 pacientes, de los cuales el 76 % fueron mujeres y el 24% restante, fueron hombres. La media de edad

fue de 47.69 años (rango 17-83 años). Tuvieron una media de seguimiento de 25 meses (rango 6 – 42 meses).

La presentación clínica de los pacientes fue déficit de nervios craneales 52.5%, cefalea 43%, epilepsia 19.1%, déficit motor 13.4%, alteraciones de la marcha 8.5%, e incidental 8.5%. Grafica 1



En relación a la localización en la Grafica 2 se muestra la distribución de las principales situaciones anatómicas.

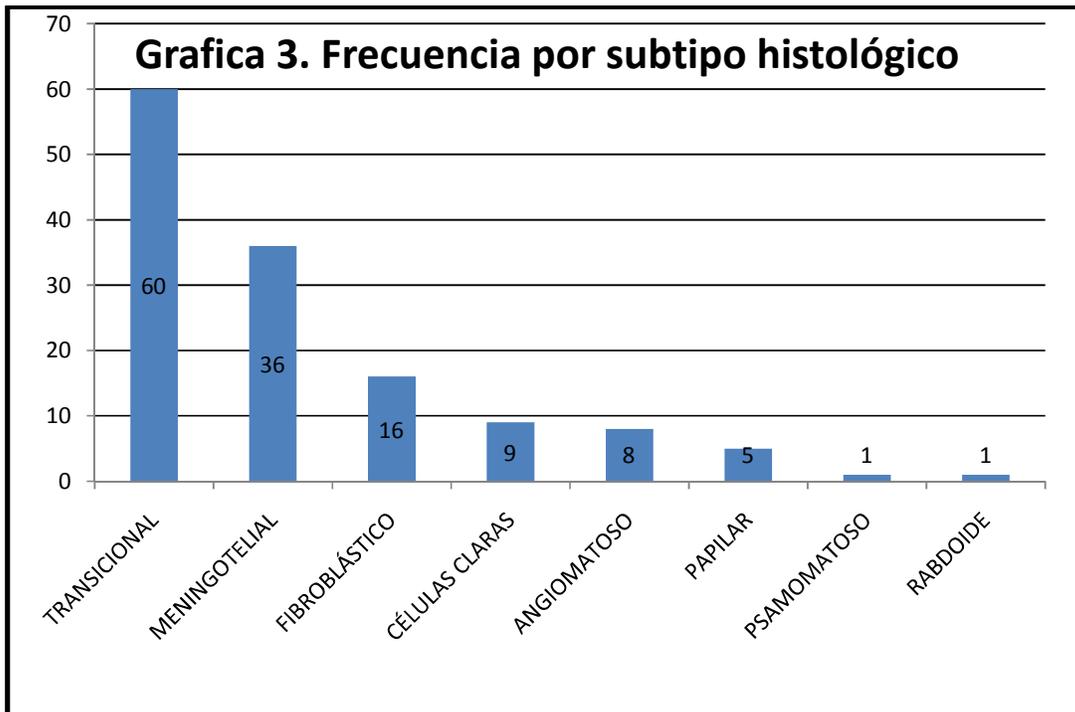


Del total de pacientes 60.97% (150 pacientes) fueron sometidos previamente a tratamiento quirúrgico, y el 39.02% (96 pacientes) se realizó radiocirugía solamente. Del grupo de pacientes quirúrgico, en el 80.66% se realizó 1 cirugía, 2 en el 16%, y 3 en el 3.33%. Se realizó exeresis Simpson 1 en el 5.33%, Simpson 2 en el 14%, Simpson 3 en el 17.33%, Simpson 4 en el 54%, Simpson 5 en el 9.33%.

La clasificación histológica se realizó de acuerdo con la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores del sistema nervioso, de los 150 pacientes operados se encontraba disponible el grado y subtipo histológico en 136 casos, encontrándose 121 pacientes con grado I, dentro de estos el más frecuente fue el transicional 44.11%, 11 pacientes tuvieron grado II y 6 pacientes grado III. Tabla 1, Grafica 3.

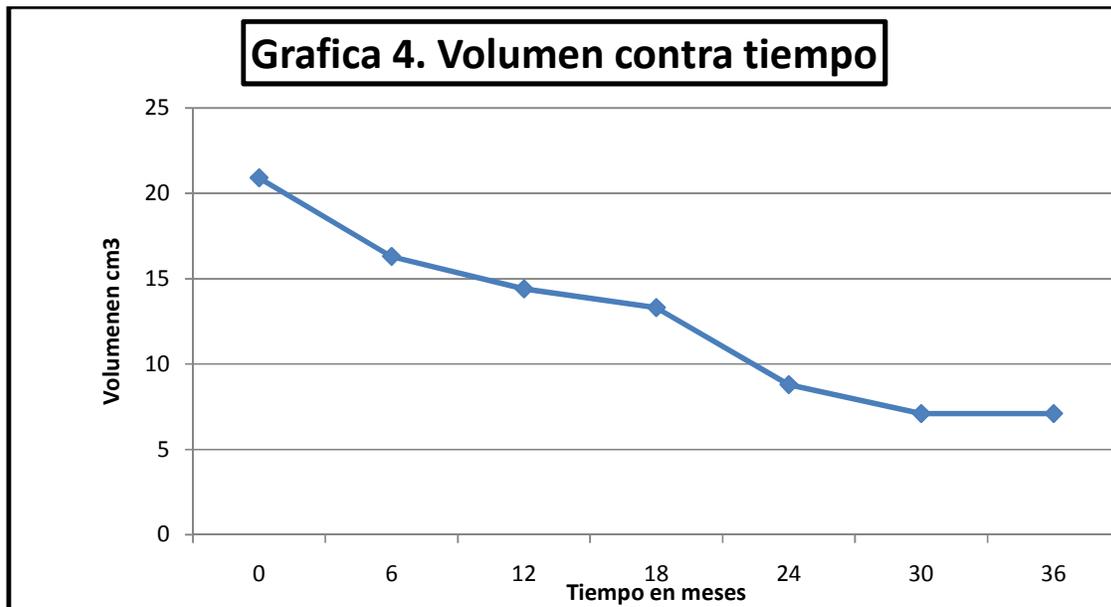
Tabla 1. Frecuencia por Grado y Subtipo Histológico, Clasificación de la Organización Mundial de la Salud

Grado y Subtipo	Frecuencia	Porcentaje
Grado I	121	88.96%
<i>Meningotelial</i>	36	26.47%
<i>Fibroblástico</i>	16	11.76%
<i>Transicional</i>	60	44.11%
<i>Angiomatoso</i>	8	5.88%
<i>Psamomatoso</i>	1	0.73%
Grado II	9	6.61%
<i>Células claras</i>	9	6.61%
Grado III	6	4.41%
<i>Papilar</i>	5	3.67%
<i>Rabdoide</i>	1	0.73%



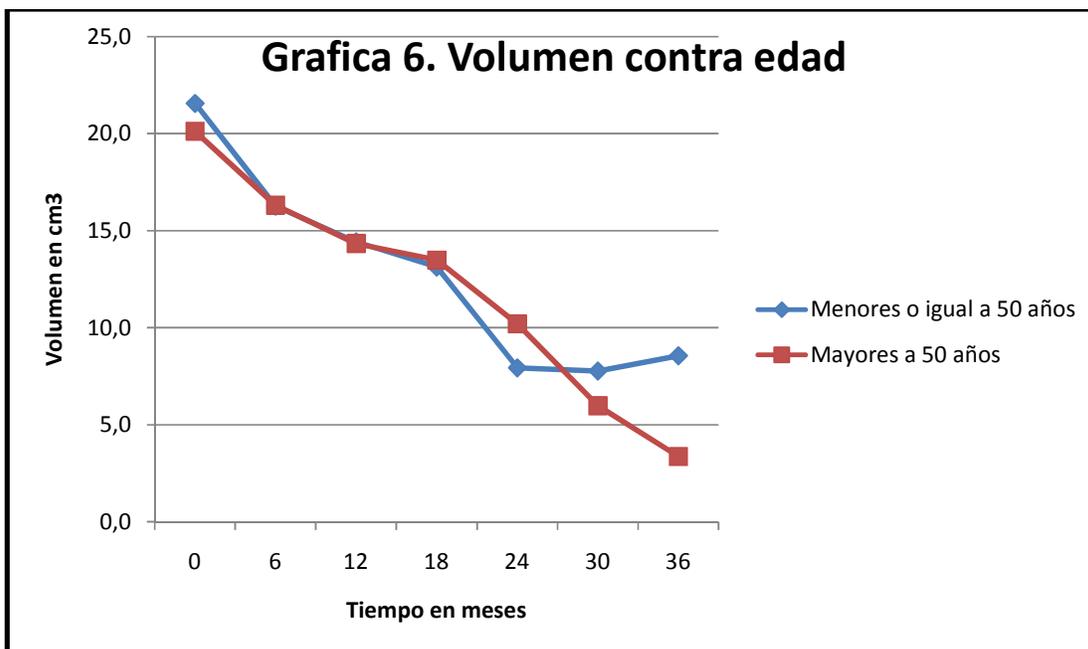
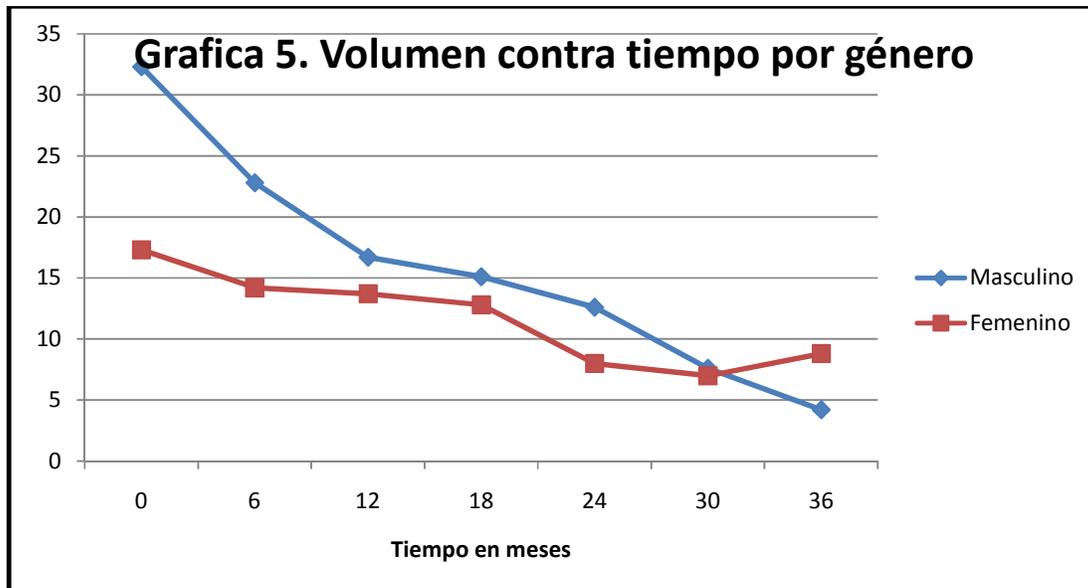
Disminución de volumen tumoral

Del total de pacientes tratados, el 43.08% (106 pacientes) se realizó SRS, y el 56.91% (140 pacientes) restante se sometieron a SRT. La media de volumen tumoral pre tratamiento fue de 20.97cm³, posterior al tratamiento se observa una disminución estadísticamente significativa de la media de volumen tumoral, 22.39, 31.42, 36.68, 58.03 y 65.95% a los 6 (P= 0.01), 12 (P=0.02), 18, 24, y 30 meses de seguimiento respectivamente, durante los meses 12 al 18 no se observa disminución lineal del volumen, sin embargo del mes 18 al 24 nuevamente hay una disminución significativa del volumen (P=0.026) Grafica 4.

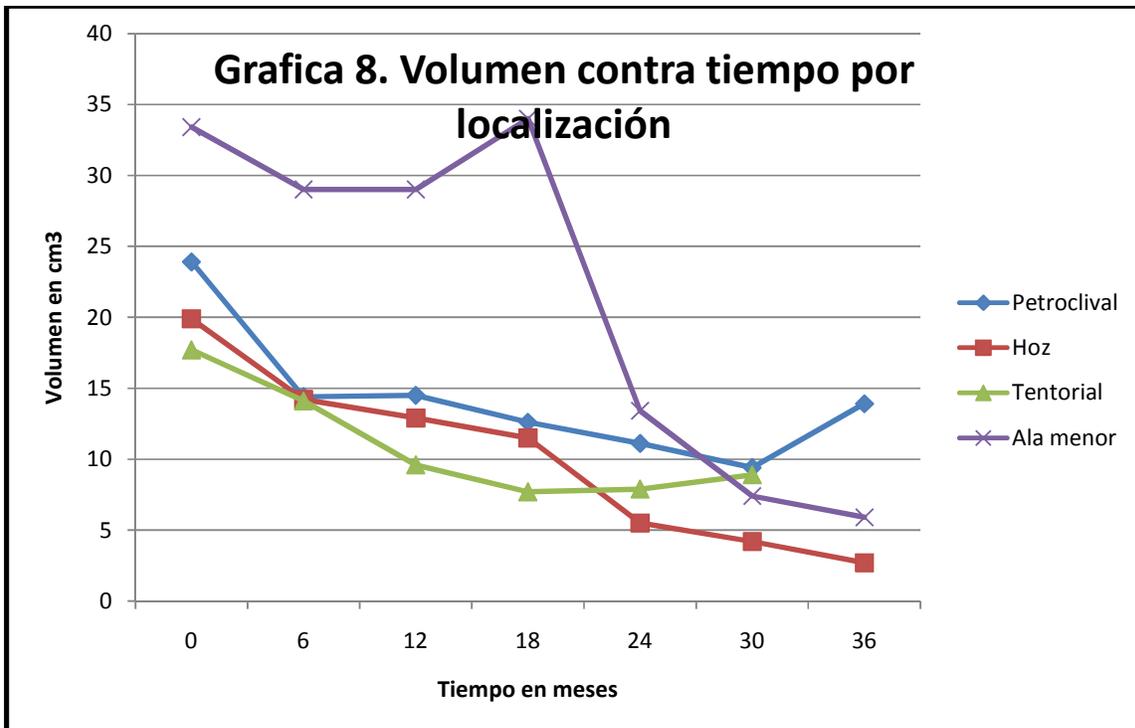
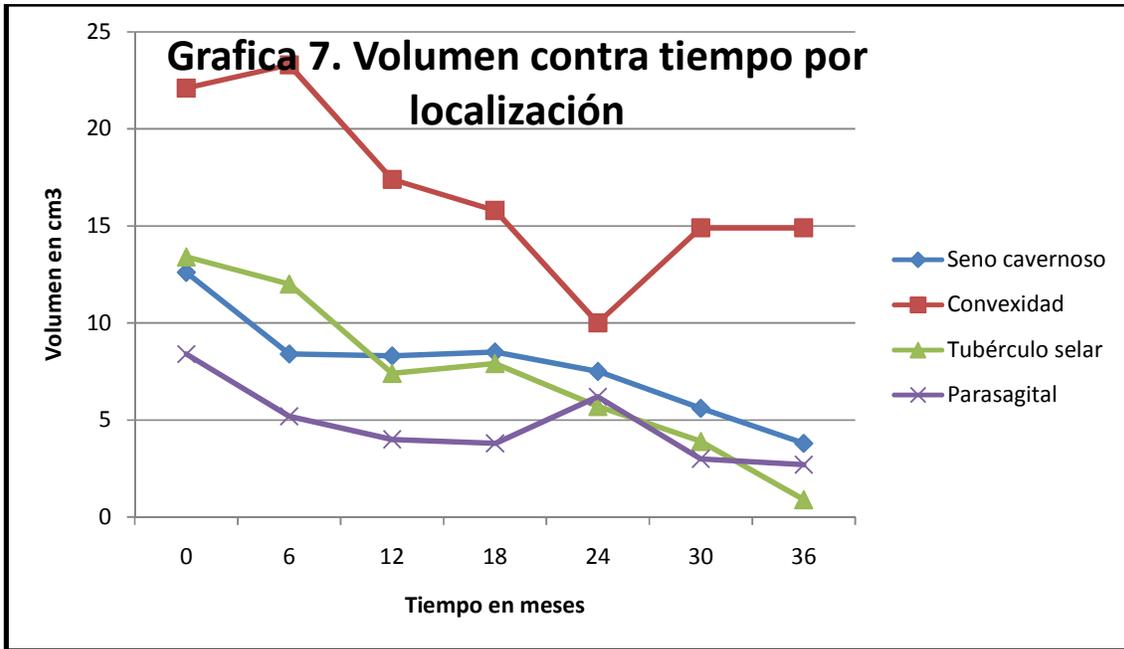


Factores Determinantes

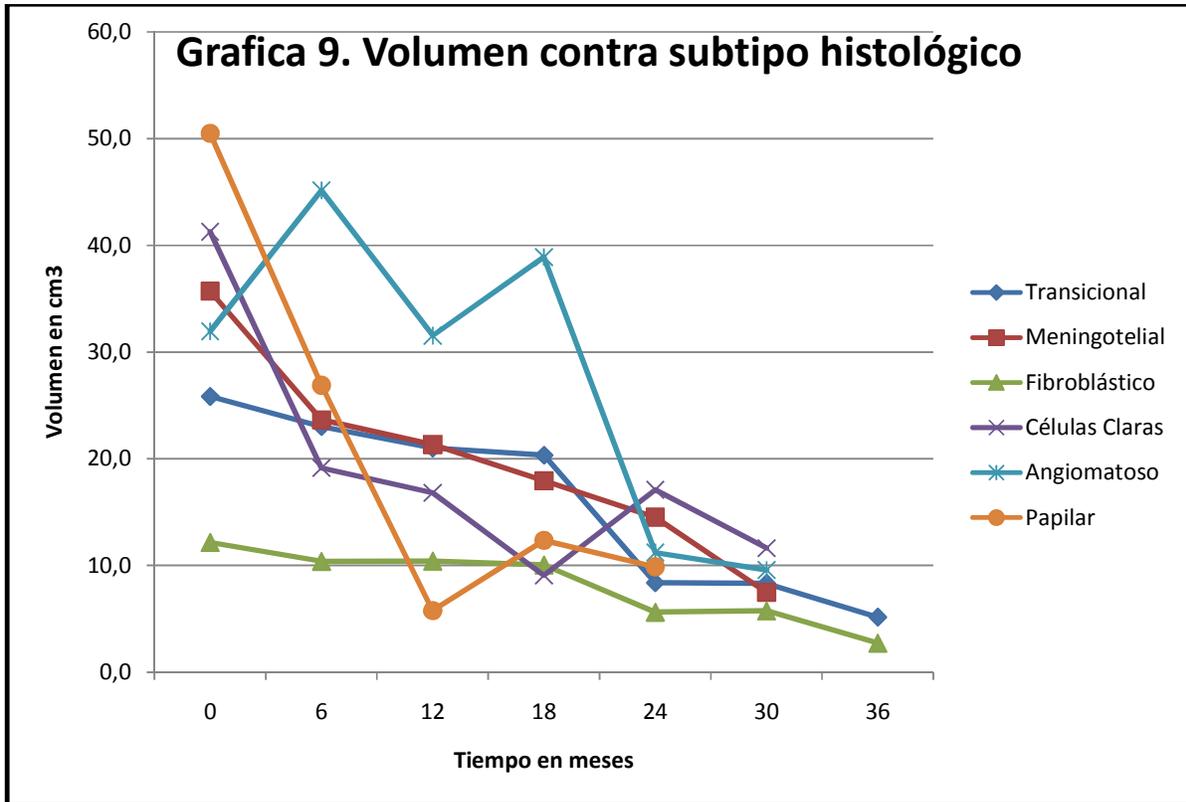
En el análisis se observó una mayor disminución del volumen tumoral en los primeros seis meses de seguimiento en el género masculino (P= 0.02) en comparación con el género femenino (P=0.049), sin embargo en ambos casos la disminución fue estadísticamente significativa. Grafica 5. Se observó una mayor disminución de volumen en los pacientes con edad > 50 años, en comparación con los pacientes con edad ≤ 50 años. Grafica 6.



En cuanto a la localización anatómica se encontró una disminución de volumen estadísticamente significativa en los seis primeros meses en meningiomas del seno cavernoso ($P= 0.004$), ala del esfenoides ($P= 0.017$), y tentorial ($P = 0.05$), el resto de las localizaciones no hubo diferencias estadísticamente significativas. Grafica 7, 8

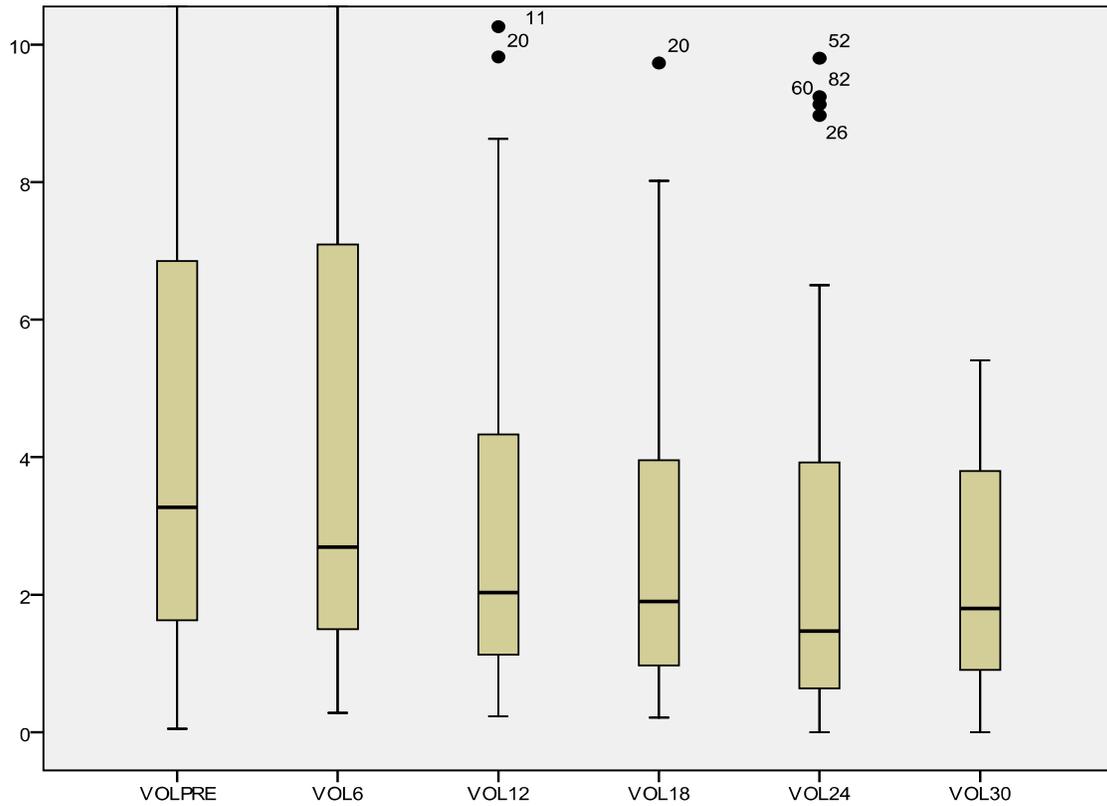


En cuanto el grado y subtipo histológico, se observa una disminución de volumen significativa en los meningiomas grado I del subtipo transicional ($P=0.012$). Grafica 9.



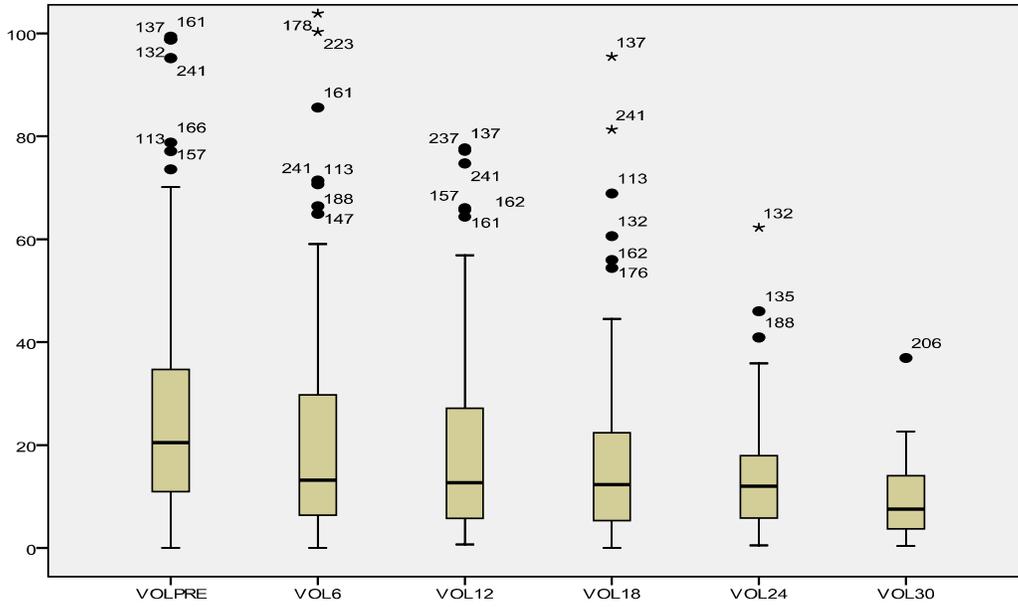
Del grupo de SRS, el volumen promedio pre tratamiento fue de $4.73 \pm 4.82\text{cm}^3$ (rango 0.5 – 34.46), la dosis administrada promedio fue de $19.94 \pm 6.82\text{Gy}$ (rango 13 – 69.79). La media de disminución de volumen tumoral en el periodo de seguimiento fue de 0.88, 27.10, 29.62, y 32.20% a los 6, 12, 18, y 24 meses respectivamente, entre el periodo de 6 -12 meses se observo la mayor disminución de volumen ($P=0.002$), y en los meses siguientes no existe una disminución lineal del volumen Grafica 10. El edema cerebral se observo en el 10.4% de los pacientes, y en el 5.7% radio necrosis.

Grafica 10. Disminución de Volumen Tumoral Grupo Radiocirugía Estereotáctica



Los pacientes sometidos a radioterapia estereotáctica fraccionada, la media de volumen pre tratamiento fue de $33.24 \pm 41.51\text{cm}^3$ (rango 0.03 – 279.24), la media de dosis administrada fue de $57.01 \pm 10.31\text{Gy}$ (rango 22 – 113.40), la media de fraccionamiento fue de 13.78 sesiones (rango 2 – 34). La media de disminución de volumen fue de 24.64 (P=0.001), 31.99 (P=0.014), 35.63, 58.30 (P=0.030), 70.08% a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses respectivamente Grafica 11. El edema cerebral se presentó en el 12.9% de los pacientes, y radio necrosis en el 2.1%.

Grafica 11. Disminución de Volumen Tumoral Grupo Radioterapia Estereotáctica Fraccionada



Discusión

Recientes estudios han publicado equivalentes rangos de control tumoral con SRT y con SRS, que van de 93 a 100%, Tabla 2. Sin embargo este control local varía en cada uno de los estudios dependiendo del tiempo de seguimiento en cada uno de ellos, observando que a más periodo de seguimiento menor porcentaje de control tumoral. Liscak y cols. reportaron control local en 98% de 192 pacientes durante un periodo de seguimiento de 36 meses.[47] Deinsberger y cols. observaron control local en el 97% después de SRS con una media de seguimiento de 66 meses.[48]

En cuanto a la disminución radiológica de volumen tumoral, los datos varían en rangos que van de 13 a 61% dependiendo de cada técnica (Tabla3). Esta disminución depende de las diferentes dosis prescritas, volumen tumoral inicial, tiempo de seguimiento, así como las diferentes definiciones utilizadas como regresión o disminución de volumen tumoral. La definición más comúnmente utilizada de regresión radiológica es una disminución de 2mm en el diámetro tumoral.[49] Sin embargo existe otras definiciones. Por lo tanto es necesario normar una sola definición que ayude a estandarizar los futuros estudios.

Tabla 2. Comparación de control local y regresión tumoral

Método	Series	No de pacientes	MS (meses)	mTV (ml)	CL (%)	Reg (%)
GKS	Lee et al., 2002	159	35	6.5	94	34
GKS	Nicolato et al., 2002	138	48	8.1	97	61
GKS	Liscak et al., 2004	192	36	7.5	98	73
XRS	Villavicencio et al., 2001	56	26	6.0	95	41
XRS	Spiegelmann et al., 2002	42	36	8.2	97.5	60
XRS	Deinsberger et al., 2004	37	66	5.9	97	32.4
SRT	Jalali et al., 2002	41	21	17.9	100	26.8
SRT	Selch et al., 2004	45	36	14.5	97.4	18
SRT	Milker-Zabel et al., 2005	317	68	33.6	93	23
SRT	Henzel et al., 2006	224	36	9.1	96.9	45.7
SRT	Henzel et al., 2006	84	30	11.1	100	91.5
XRS	INNN 2010	106	30	4.73	98	30.2
SRT	INNN 2010	140	30	33.24	98	70.08

MS, media de seguimiento; mTV, media de volumen tumoral; CL, control local; Reg, regresión GKS: Radiocirugía Gamma Knife; XRS, radiocirugía acelerador lineal; SRT: radioterapia estereotáctica.

En este estudio evaluamos la disminución del volumen tumoral y los factores que influyen en esta. Se analizó cuantitativamente y tridimensionalmente la disminución de volumen tumoral en 246 pacientes sometidos SRS/SRT mediante un software de cómputo (OsiriX Imaging Software).

Posterior a la SRS/SRT se observó una disminución estadísticamente significativa del volumen tumoral, predominantemente en los 12 primeros meses de seguimiento, con una media de volumen tumoral de 22.39, 31.42, 36.68, 58.03 y 65.95% a los 6, 12, 18, 24, y 30 meses de seguimiento respectivamente. Cuando se analizan los resultados del grupo de SRS observamos una reducción de la media de volumen tumoral de 0.88, 27.10, 29.62, y 32.20% a los 6, 12, 18, y 24 meses respectivamente, en comparación con el grupo de SRT con media de volumen tumoral de 24.64, 31.99, 35.63, 58.30, 70.08% a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses respectivamente, que es similar con las series reportadas en la literatura.

Los factores determinantes, se observó una mayor disminución significativa en el género masculino en comparación con el femenino. Henzel y cols. no encontraron una influencia del género en la reducción de la media de volumen tumoral, siendo del 25.7% para las mujeres en comparación de 13.2% para el hombre ($P=0.20$). [45] Los pacientes mayores de 50 años presentan una mayor disminución de volumen en comparación que los ≤ 50 años. Henzel y cols. reportaron que en pacientes menores de 56 años mostraron una reducción del 28.2% en comparación con el 16.8% en pacientes mayores de 56 años a los 12 meses después de SRT ($P= 0.001$). [45]

Henzel y cols. reportaron el primer estudio que evaluó la influencia del grado y subgrupo histológico de acuerdo a la nueva clasificación de la OMS, no encontrando influencia en la reducción de la media de volumen tumoral la cual fue de 33.6% para los meningiomas meningoteliales y 25.8% para los meningiomas no meningoteliales ($P= 0.22$). Nosotros observamos una disminución estadísticamente significativa en los meningiomas grado I transicionales ($P= 0.012$).

Conclusión

La radiocirugía estereotáctica y la radioterapia estereotáctica fraccionada son alternativas de tratamiento seguras en pacientes que fueron sometidos a exeresis parcial de meningiomas de la base del cráneo, especialmente en lesiones grandes. Los meningiomas tienen una disminución significativa de volumen posterior a la administración de SRS/SRT. Existe una mayor disminución de volumen en los meningiomas tratados con SRT. Pacientes masculinos, edad mayor de 50 años y subtipo histológico pueden ser factores determinantes de mayor reducción de volumen tumoral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bondy, M. and B.L. Ligon, *Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review*. J Neurooncol, 1996. **29**(3): p. 197-205.
2. De Monte, F., *Current management of meningiomas*. Oncology (Williston Park), 1995. **9**(1): p. 83-91, 96; discussion 96, 99-101.
3. Goldsmith, B.J., et al., *Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990*. J Neurosurg, 1994. **80**(2): p. 195-201.
4. Ljunggren, B., *The case of General Wood*. J Neurosurg, 1982. **56**(4): p. 471-4.
5. Mendenhall, W.M., et al., *Management of benign skull base meningiomas: a review*. Skull Base, 2004. **14**(1): p. 53-60; discussion 61.
6. Simon, M., J.P. Bostrom, and C. Hartmann, *Molecular genetics of meningiomas: from basic research to potential clinical applications*. Neurosurgery, 2007. **60**(5): p. 787-98; discussion 787-98.
7. Barnholtz-Sloan, J.S. and C. Kruchko, *Meningiomas: causes and risk factors*. Neurosurg Focus, 2007. **23**(4): p. E2.
8. *CBTRUS: Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998–2002*. Chicago: Central Brain Tumor Registry of the United States, 2005.
9. Modha, A. and P.H. Gutin, *Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review*. Neurosurgery, 2005. **57**(3): p. 538-50; discussion 538-50.
10. Condra, K.S., et al., *Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(2): p. 427-36.
11. Sadetzki, S., et al., *An iatrogenic epidemic of benign meningioma*. Am J Epidemiol, 2000. **151**(3): p. 266-72.
12. Preston, D.L., et al., *Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(20): p. 1555-63.
13. Harrison, M.J., et al., *Radiation-induced meningiomas: experience at the Mount Sinai Hospital and review of the literature*. J Neurosurg, 1991. **75**(4): p. 564-74.
14. Hsu, D.W., J.T. Efird, and E.T. Hedley-Whyte, *Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations*. J Neurosurg, 1997. **86**(1): p. 113-20.
15. Jhawar, B.S., et al., *Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma*. J Neurosurg, 2003. **99**(5): p. 848-53.

16. Wigertz, A., et al., *Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones*. Am J Epidemiol, 2006. **164**(7): p. 629-36.
17. Commins, D.L., R.D. Atkinson, and M.E. Burnett, *Review of meningioma histopathology*. Neurosurg Focus, 2007. **23**(4): p. E3.
18. Hancq, S., et al., *S100A5: a marker of recurrence in WHO grade I meningiomas*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2004. **30**(2): p. 178-87.
19. Korshunov, A., L. Shishkina, and A. Golanov, *DNA topoisomerase II-alpha and cyclin A immunoexpression in meningiomas and its prognostic significance: an analysis of 263 cases*. Arch Pathol Lab Med, 2002. **126**(9): p. 1079-86.
20. Loussouarn, D., et al., *Prognostic value of HER2 expression in meningiomas: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study*. Hum Pathol, 2006. **37**(4): p. 415-21.
21. Lusic, E.A., M.R. Chicoine, and A. Perry, *High throughput screening of meningioma biomarkers using a tissue microarray*. J Neurooncol, 2005. **73**(3): p. 219-23.
22. Maiuri, F., et al., *Recurrences of meningiomas: predictive value of pathological features and hormonal and growth factors*. J Neurooncol, 2007. **82**(1): p. 63-8.
23. Quinones-Hinojosa, A., et al., *Techniques to assess the proliferative potential of brain tumors*. J Neurooncol, 2005. **74**(1): p. 19-30.
24. Roser, F., et al., *The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas*. J Clin Pathol, 2004. **57**(10): p. 1033-7.
25. Pravdenkova, S., et al., *Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas*. J Neurosurg, 2006. **105**(2): p. 163-73.
26. Rockhill, J., M. Mrugala, and M.C. Chamberlain, *Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment*. Neurosurg Focus, 2007. **23**(4): p. E1.
27. Mathiesen, T., et al., *Recurrence of cranial base meningiomas*. Neurosurgery, 1996. **39**(1): p. 2-7; discussion 8-9.
28. De Jesus, O., et al., *Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression, and quality of life*. Neurosurgery, 1996. **39**(5): p. 915-9; discussion 919-20.
29. Mirimanoff, R.O., et al., *Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection*. J Neurosurg, 1985. **62**(1): p. 18-24.
30. Jaaskelainen, 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**(5): p. 461-9.

31. Knosp, E., et al., *Meningiomas of the space of the cavernous sinus*. Neurosurgery, 1996. **38**(3): p. 434-42; discussion 442-4.
32. Rogers, L. and M. Mehta, *Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas*. Neurosurg Focus, 2007. **23**(4): p. E4.
33. Simpson, D., *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1957. **20**(1): p. 22-39.
34. Stafford, S.L., et al., *Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988*. Mayo Clin Proc, 1998. **73**(10): p. 936-42.
35. Perry, A., et al., *"Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications*. Cancer, 1999. **85**(9): p. 2046-56.
36. Perry, A., et al., *Meningioma grading: an analysis of histologic parameters*. Am J Surg Pathol, 1997. **21**(12): p. 1455-65.
37. Louis, D.N., V. Ramesh, and J.F. Gusella, *Neuropathology and molecular genetics of neurofibromatosis 2 and related tumors*. Brain Pathol, 1995. **5**(2): p. 163-72.
38. Glaholm, J., H.J. Bloom, and J.H. Crow, *The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. **18**(4): p. 755-61.
39. Debus, J., et al., *High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results*. J Clin Oncol, 2001. **19**(15): p. 3547-53.
40. Nutting, C., et al., *Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base*. J Neurosurg, 1999. **90**(5): p. 823-7.
41. Uy, N.W., et al., *Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(5): p. 1265-70.
42. Chin, L.S., N.J. Szerlip, and W.F. Regine, *Stereotactic radiosurgery for meningiomas*. Neurosurg Focus, 2003. **14**(5): p. e6.
43. DiBiase, S.J., et al., *Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(5): p. 1515-9.
44. Ganz, J.C., E.O. Backlund, and F.A. Thorsen, *The results of Gamma Knife surgery of meningiomas, related to size of tumor and dose*. Stereotact Funct Neurosurg, 1993. **61 Suppl 1**: p. 23-9.
45. Henzel, M., et al., *Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study*. Neurosurgery, 2006. **59**(6): p. 1188-94; discussion 1194.

46. Kondziolka, D., J.C. Flickinger, and B. Perez, *Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review*. *Gamma Knife Meningioma Study Group*. *Neurosurgery*, 1998. **43**(3): p. 405-13; discussion 413-4.
47. Liscak, R., et al., *Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas*. *Acta Neurochir Suppl*, 2004. **91**: p. 65-74.
48. Deinsberger, R., et al., *LINAC radiosurgery in skull base meningiomas*. *Minim Invasive Neurosurg*, 2004. **47**(6): p. 333-8.
49. Chen, J.C., et al., *Radiosurgical management of benign cavernous sinus tumors: dose profiles and acute complications*. *Neurosurgery*, 2001. **48**(5): p. 1022-30; discussion 1030-2.