





Visión general sobre meningiomas: bases genéticas, evaluación clínica y estrategias terapéuticas

Overview of meningiomas: genetic basis, clinical evaluation, and therapeutic strategies


¹Dra. Karina Quirós Chaves

Investigadora independiente, San José, Costa Rica
 <https://orcid.org/0000-0003-3882-6935>

²Dr. Allan Ching Chacón

Investigador independiente, San José, Costa Rica
 <https://orcid.org/0000-0002-9496-4286>

³Dr. Marvin Rosales Víquez

Investigador independiente, San José, Costa Rica
 <https://orcid.org/0000-0001-5634-5700>

Recibido
04/05/2022

Corregido
13/05/2022

Aceptado
21/05/2022

RESUMEN

Los meningiomas corresponden al tumor primario intracraneal más común del sistema nervioso central. Son tumores predominantemente benignos, con tendencia a surgir en la adultez y en la población femenina. Se originan de las células aracnoideas meningoendoteliales, localizándose frecuentemente a nivel de base de cráneo. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud corresponde a una herramienta fundamental para la determinación del pronóstico, tasa de recurrencia y la orientación en el manejo de estos pacientes. Dicha clasificación se fundamenta en las características histopatológicas del tumor, englobando estas en tres grados, en donde, a mayor grado, disminuyen las opciones terapéuticas y el pronóstico tiende ser desfavorable. Se ha identificado una serie de perfiles moleculares y aberraciones genéticas que se han correlacionado con dichos grados, lo cual permite lograr una estratificación basada en hallazgos citogenéticos. No obstante, dichos perfiles aún no han sido considerados en la última versión de esta clasificación. El diagnóstico definitivo es histopatológico, pero inicialmente la resonancia magnética corresponde al estudio de elección para la identificación y el seguimiento de meningiomas. La presentación clínica corresponde a una serie de síntomas y signos inespecíficos, y el examen físico no suele presentar ningún hallazgo. El tratamiento corresponde a una serie de estrategias individualizadas, determinadas por el grado del meningioma, esencialmente. Dichas estrategias incluyen manejo expectante, resección quirúrgica y el uso de radioterapia. Los principales factores pronósticos corresponden al grado de resección quirúrgica adquirido y las



características histopatológicas. El sistema de grados Simpson correlaciona estos elementos, para poder estimar la tasa de recurrencia posterior a la intervención quirúrgica. Avances en campos como la neuroimagen, radiología y neurocirugía han permitido adquirir un mayor grado de resección, mejorando el pronóstico y las tasas de supervivencia de estos pacientes. La presente revisión brinda una visualización general sobre las bases genéticas, evaluación general y tratamiento de estos tumores.

PALABRAS CLAVE: radiación, radioterapia, cefalea, intracraneal, citogenética, Organización Mundial de la Salud.

ABSTRACT

Meningiomas are the most common primary intracranial tumor of the central nervous system. For the most part, they're benign, appearing typically in adulthood and the female population. Meningiomas arise from meningotheial (arachnoid) cells, with tendency locate at the level of the skull's base. The World Health Organization classification for meningiomas, commonly known as "WHO" classification, represents a fundamental tool for determining prognosis, recurrence rate, and decision-making, regarding the overall management of these patients. This classification is based on the histopathological characteristics of the tumor, classifying them into three grades; the greater the Grade, the fewer therapeutic options and less favorable outcome. A series of molecular profiles and genetic aberrations have been correlated with these degrees; allowing stratification based on cytogenetic findings. However, these profiles have yet to be considered in the latest update of the classification. Definitive diagnosis is based on histopathology, but initially magnetic resonance imaging (MRI) represents the study of choice for identification and follow-up of meningiomas. The clinical presentation of meningiomas is often non-specific, and the physical exam tends to be unremarkable in most cases. Treatment for meningiomas is essentially determined by the meningiomas grade and is highly individualized. It includes a combination of observation, surgical resection, and radiotherapy (RT). Prognosis is predominantly determined by gross total resection and histopathology. The Simpson Grade System, correlates these elements in order to estimate the rate of recurrence after surgery. Advances in fields such as neuroimaging, radiology and neurosurgery; have allowed a higher degree of gross total resection to be achieved, improving the prognosis and survival rates of these patients. This review provides an overview of the genetic basis, general evaluation, and treatment for these tumors.

KEY WORDS: radiation, radiotherapy, intracranial, cytogenetics, headache, WHO.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED). Correo: karinaqurosch@gmail.com

² Médico general, graduado de la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED17370](#). Correo: allanching0396@gmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED17505](#). Correo: marvinrosales03@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas son la neoplasia intracraneal de origen no glial más frecuentes del sistema nervioso central (SNC). Son tumores extraaxiales originados

a partir de las células aracnoideas meningoteliales presentes en las granulaciones de Pacchioni o granulaciones aracnoideas, que son protrusiones de la membrana aracnoidea hacia el interior de los senos duros a través de orificios en la

duramadre. Fueron descritos por primera vez como un tipo específico de tumor por el cirujano francés Antonie Louis en 1774; posteriormente, Cushing designa el término meningioma (1). Corresponden a tumores predominantemente benignos de crecimiento lento, y buen pronóstico en general. Estos tumores de base dural pueden provocar morbilidad, presentándose con una variedad de síntomas dependientes de la ubicación (2).

En el pasado, estos tumores eran difíciles de diagnosticar con base en la historia o presentación clínica. Sin embargo, con el avance en técnicas de neuroimagen en resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TAC), ha sido posible una detección más amplia y oportuna. Pero cabe destacar que su diagnóstico definitivo es histopatológico (2,3,4). El presente artículo pretende brindar una visión actualizada general sobre los meningiomas. Se abordarán la evaluación general, los hallazgos clínicos, el pronóstico y el tratamiento actualizado basados en las guías de la Asociación Europea de Neuro-oncología (EANO) y otras estrategias propuestas por organismos pertinentes. Asimismo, debido a los recientes esfuerzos en el campo biomolecular, se detallarán las bases citogenéticas de los meningiomas, así como su correlación con la clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus cifras en inglés).

METODOLOGÍA

Para la revisión del presente artículo, se obtuvo información del tema en discusión de las siguientes bases de datos: Retrieval System Online (MEDLINE/ PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, DynaMed, y de la plataforma virtual de UpToDate.

Se utilizaron referencias de los años 2017 al 2022, con el fin de presentar información actualizada y completa sobre el tema. Los artículos seleccionados, en su mayoría, correspondieron artículos en idioma inglés, con unos pocos en español. Se utilizaron para la búsqueda palabras o frases en inglés y español como: "meningioma", "evaluación de meningiomas", "spinal meningiomas" y "meningiomas diagnosis and treatment". Asimismo, se realizó análisis y lectura de cada referencia, y se substrajo la información que se consideró relevante, explicativa y actualizada sobre los diferentes apartados en esta revisión.

EPIDEMIOLOGÍA

Los meningiomas comprenden el 36,6% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC), según lo informado por histología, y el 53,2% de los tumores primarios del SNC no malignos en los Estados Unidos (5). La tasa de incidencia en pacientes mayores de 40 años es de 18,69/100 000, y en los de 0 a 19 años es de 0,16/100 000. La incidencia de meningiomas aumenta progresivamente con la edad, con una mediana al diagnóstico de 65 años (3). Por lo tanto, son infrecuentes en población pediátrica, ya que comprenden menos del 3% de los tumores cerebrales pediátricos, y solo de 1,5% a 1,8% de todas las neoplasias intracraneales pediátricas (6).

Los meningiomas benignos y malignos son más comunes en mujeres, con tasas de incidencia de 2,33 y 1,12, respectivamente (2). También fueron más frecuentes en personas de raza negra que en personas de raza blanca, con tasas de incidencia de 1,18 y 1,52, respectivamente. Asimismo, la mayoría de los meningiomas corresponden a tumores de ubicación intracraneal (79,8%), mientras que solo un 7-12% se encuentran a

nivel de médula espinal, siendo la columna torácica el sitio principal de afección (2,3,7). En cuanto a la localización intracraneal, las tres localizaciones más frecuentes corresponden a la base del cráneo (43–51%), la convexidad cerebral (20-37%) y a nivel parasagital (3-22%). A nivel de base craneal, el sitio más común corresponde a nivel esfenoidal y de fosa craneana media (9-36%). Las localizaciones menos infrecuentes abarcan sitios a nivel orbital (<1-2%), a nivel interventricular (1-5%) y localizaciones ectópicas (<1%) (2).

FACTORES DE RIESGO

Radiación ionizante

Es el único factor de riesgo ambiental identificado para el meningioma, con riesgos informados que varían de 6 a 10 veces más en la incidencia. Una dosis de solo 1–2 Gy en la cabeza administrada durante la infancia puede provocar un aumento de 9,5 veces en la incidencia de meningiomas [AQ1] (2).

Predisposición genética

Una predisposición genética al meningioma se ha identificado en pacientes con neurofibromatosis tipo 2 y schwannomatosis. Aproximadamente la mitad de las personas con neurofibromatosis tipo 2 poseen múltiples meningiomas. Pacientes con múltiples neoplasias endocrina tipo 1 (MEN1) también tienen un mayor riesgo de meningioma, aunque en tasas más bajas en comparación con la neurofibromatosis (3).

Obesidad

Un alto índice de masa corporal (IMC) es un factor de riesgo establecido para muchos

tipos de cánceres, y en varios estudios de gran envergadura se ha observado una mayor prevalencia de meningiomas en personas obesas. Sin embargo, no queda clara la relación entre la obesidad y los meningiomas (3).

Hormonas femeninas

Los meningiomas son más frecuentes en las mujeres, lo cual se llega a correlacionar con las hormonas femeninas. Los receptores de progesterona y andrógenos están presentes en aproximadamente 2/3 de los pacientes, mientras que los receptores de estrógeno se han identificado en aproximadamente el 10% de los casos (3).

Citogenética

Se ha demostrado repetidamente que la inestabilidad cromosómica es una de las más frecuentes alteraciones moleculares para la recidiva tumoral y el pronóstico. La acumulación de aberraciones citogenéticas se correlaciona con el aumento de los grados y la agresividad del tumor. Por ejemplo: las mutaciones del promotor de *TERT* están asociadas con grados más altos de meningioma y con recurrencia temprana, pueden ser una herramienta útil para asistir en la clasificación del meningioma (2,3).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de neoplasias siempre ha representado un reto para gran cantidad de profesionales de la salud. Aunque la biopsia de la lesión es el método para realizar el diagnóstico definitivo, siempre se debe realizar de forma inicial una valoración sistemática con una adecuada historia clínica y examen físico (EF) del paciente (5). Una vez que se ha orientado y correlacionado el cuadro clínico, se realizan

estudios de imágenes. Durante la toma de historia clínica, es importante en el cuestionario tomar en cuenta los factores de riesgo previamente descritos, así como la toma de historia heredofamiliar en busca de los síndromes hereditarios (como la neurofibromatosis tipo 2). El EF suele ser normal en la mayoría de pacientes, ocasionalmente se puede palpar alguna masa a nivel craneal en los casos de hiperostosis severa o gran compromiso óseo (2). La resonancia magnética (RM) es el estudio de elección para el diagnóstico y seguimiento del meningioma (5,8). En pacientes en los que no se logre realizar la RM, o esta esté contraindicada, se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) con medio de contraste. Asimismo, debido a la fuerte expresión del subtipo 2 del receptor de somatostatina (SSTR2), la tomografía por emisión de positrones (PET- scan) es una herramienta útil adicional diagnóstica para delimitar el tejido sano alrededor del meningioma (2,8). Este estudio funciona por medio de ligandos de somatostatina como el DOTATOC (octeótrido DOTA-Tyr3) (8). En la RM los meningiomas tienden a ser hipo- a isointensos, en contraste con la corteza cerebral en secuencia T1, e hiperintensos posterior a la administración de gadolinio en la secuencia T2 (1). Típicamente, se pueden observar lesiones con bordes homogéneos y bien delimitados (5). Aunque no exclusivo de los meningiomas, hasta en 72% de los meningiomas se presenta la denominada “cola dural”. Esta representa una captación de duramadre engrosada, relacionándose con infiltración tumoral o con engrosamiento reactivo de la duramadre; hallazgo de suma utilidad para diferenciar a los meningiomas de otros tumores extra-axiales (1,2,6). En la **figura 1** se aprecia dicho signo en la modalidad de RM. En las variedades

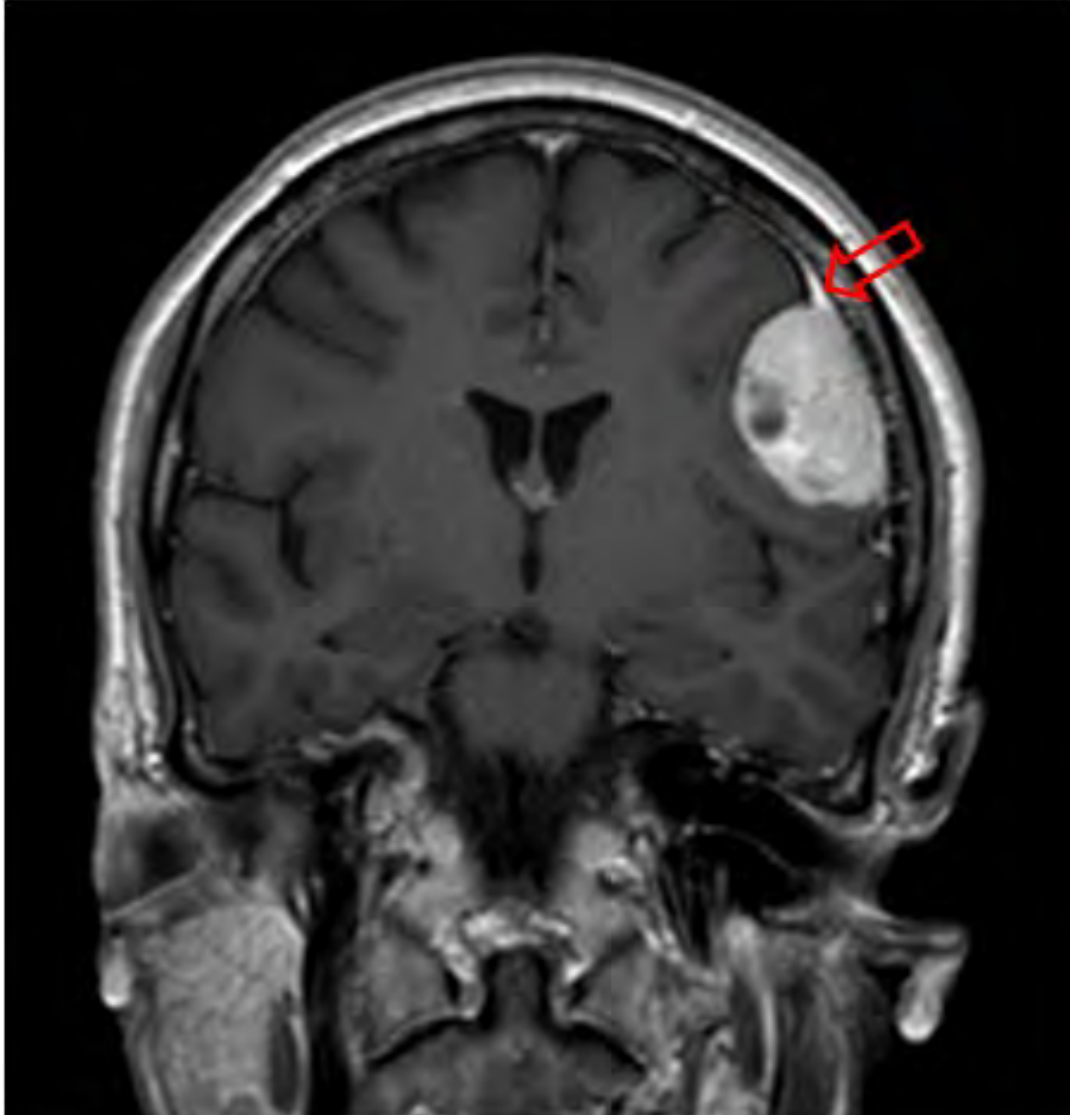
atípicas y malignas, tiende a haber áreas necróticas, hemorrágicas y quísticas que le confieren a la heterogénea, y los límites de separación con el parénquima circundante suelen ser menos definidos (1).

En el caso del TAC, el meningioma típico muestra una masa hiperdensa de morfología hemisférica, redondeada o lobulada, de contornos bien definidos, que alcanza la superficie de la duramadre, que suele presentar un engrosamiento en la porción que contacta con el tumor (cola dural). El TAC es más sensible para detectar hiperostosis (indicador de benignidad), calcificaciones intratumorales y el crecimiento tumoral interóseo, en comparación con la RM (1,2,3).

Como se mencionó anteriormente, el diagnóstico definitivo de meningioma se confirma con la toma de biopsia con posterior estudio histopatológico, donde se pueden observar frecuentemente formaciones esféricas de células meningoteliales llamadas “verticilios”, que se mineralizan formando los cuerpos de psammoma, que son láminas o muestras patognomónicas de meningioma (5).

En cuanto a diagnósticos diferenciales, entre las posibles afecciones a nivel dural y subdural que pueden simular a los meningiomas, se encuentran en general otras neoplasias primarias, metástasis y enfermedades granulomatosas. Estas incluyen: linfomas, plasmacitoma, carcinoma metastásico, neoplasias melanocíticas, gliosarcoma, sarcoidosis y granulomatosis con poliangeitis e infecciones como tuberculosis. Datos de neuroimágenes atípicas, como edema excesivo o desproporcional, extenso compromiso óseo o invasión a nivel cerebral o de leptomeninge, son algunas de los hallazgos que deben generar sospecha de otros diagnósticos alternativos (3).

Figura 1. Imagen de meningioma en resonancia magnética. La flecha denota el signo de “cola dural”.



Fuente: Dominio Público. Obtenida de Meningioma.

http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Contrast_enhanced_meningioma.jpg

CLASIFICACIÓN DE ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Los meningiomas se clasifican de manera estandarizada de acuerdo con el sistema de grados de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) (comúnmente llamada “WHO”, por sus siglas en inglés). La clasificación se basa en criterios histológicos, y las guías WHO más recientes corresponden a las guías del año 2016. Dicha clasificación

identifica tres grados histológicos, subdivididos en 15 subtipos (2,3,4). De estos subtipos, nueve pertenecen al grado I, en el grado II se encuentran dos subtipos, y un subtipo se encuentra en el grado III (4). Asimismo, este sistema correlaciona el riesgo de recurrencia y supervivencia según el grado, orientando al pronóstico, a la recurrencia y a posibles estrategias terapéuticas que serán posteriormente mencionadas (2). Los grados esencialmente se determinan tomando en consideración índice mitótico, invasión a otros tejidos y características histológicas específicas de la muestra obtenida. Tomando lo anterior en consideración, y como se mencionó, existen tres grados:

- Grado WHO I: corresponde al grado de mejor pronóstico y el de mayor prevalencia (80,5%). Tiende a ubicarse sobre todo a nivel de base de cráneo (1,3,4).
- Grado WHO II: corresponde al 17,7% de todos los meningiomas (2). Se caracteriza por incluir subtipos morfológicos específicos (células claras y meningiomas cordoides), aumento de actividad mitótica o la presencia de invasión cerebral.
- Grado WHO III, tipificado como maligno: representa el 1,7% de todos los meningiomas. Este tiende a tener un curso agresivo, con características similares a carcinomas, sarcomas o melanomas. Histológicamente, se caracteriza por presentar una alta tasa mitótica (≥ 20 mitosis por cada 10 campos de alto poder) (2,3).

Los grados II y III tienen mayor probabilidad de localizarse a nivel de la convexidad

cerebral, parasagitalmente a nivel falcino y en la región interventricular (2). En cuanto al pronóstico y a la recurrencia, en general, los grados WHO II y III presentan mayor tendencia de invasión a tejidos, menores tasas de supervivencia, y mayores tasas de recurrencia local posterior a tratamiento.

En términos generales, la recurrencia posterior a resección quirúrgica de los grados I II y III corresponde a 25, 30-50, y 50-94 por ciento, respectivamente. Cabe mencionar que, aunque el grado WHO III sea considerado maligno, la metástasis a distancia es excepcionalmente infrecuente, siendo la recurrencia local el principal desafío, requiriendo otras medidas terapéuticas aparte de la cirugía y pudiendo incluso ocasionar la muerte (3).

Para fines prácticos, en el presente artículo, al referirse o mencionar “grados”, es en directa referencia a los tres grados de la clasificación de la OMS para meningiomas.

ESTRATIFICACIÓN MOLECULAR

Recientemente, la última actualización de la OMS o WHO, llegó a un consenso sobre la incorporación de hallazgos moleculares al diagnóstico de algunos tumores cerebrales, como en el caso de gliomas; sin embargo, no ha sucedido en el caso de los meningiomas aún. No obstante, sí existe evidencia contundente de ciertos patrones moleculares y alteraciones citogenéticas que se correlacionan con el pronóstico y o el hallazgo de patrones que predominan según el grado WHO. La inestabilidad cromosómica ha demostrado ser una de las alteraciones moleculares más frecuentes presentes relacionado a recurrencia y pronóstico de los tumores (2).

La acumulación de aberraciones citogenéticas correlaciona con mayor grado tumoral y agresividad de este. A mayor

grado de meningioma (atípico y anaplásico), este correlaciona con un aumento en la complejidad del perfil citogenético, comparado a los perfiles de tumores de menor grado. Asimismo, la cantidad de aberraciones genéticas se ha correlacionado fuertemente con el aumento de riesgo de recurrencia (2,9).

La primera alteración genética, y la más frecuentemente documentada en los meningiomas, corresponde a la delección del cromosoma 22q y otros alelos del gen NF2; presenta hasta en un 80% de los tumores (2,5). La frecuencia de esta anomalía incrementa según el grado WHO, esta se encuentra presente en un 50% de tumores benignos (grado I) y alrededor de 75-78% de los meningiomas anaplásicos (gGrado II). A excepción de esta variante, los meningiomas grado I son típicamente estables en términos citogenéticos (2).

La segunda anomalía genética más frecuentemente documentada corresponde a la delección cromosomal del brazo 1p. Esta anomalía se asocia a la progresión tumoral y al aumento de recurrencia en tumores de alto grado. Ocurre en un 13 a 26% en meningiomas grado I, en un 40-76% en el grado II y hasta un 70-100% en el grado III. Los genes implicados en la delección de este brazo cromosómico incluyen: TP73, CDKN2C, RAD54, EPB41, GADD45A y ALPL (2,4,9).

La pérdida del cromosoma 14q es la tercera anomalía más frecuente, esta es predictiva en factores como progresión tumoral, mayor tasa de recurrencia y asociada a tumores de mayor grado. Los genes, mayoritariamente inactivados, corresponden al gen familiar NDRG tipo 2 (NDRG2) y el gen materno 3 (MEG3), los cuales se han ligado a un pronóstico desfavorable. La codelección de 1p y 14q

corresponden a un factor de mal pronóstico independientemente del tipo de grado, asociado a comportamiento agresivo y rápida progresión (2,9).

Otras menciones de relevancia sobre aberraciones genéticas corresponden a: delección de 6q,10 y 18q, así como la adición de copias de 1q, 9q, 12q, 15q, 17q y 20q (2,9). La delección del cromosoma 9q, se asocia fuertemente a malignidad y tumores anaplásicos, siendo factor pronóstico de baja supervivencia y prognosis desfavorable. Este brazo genético alberga importantes genes reguladores de apoptosis, como el factor 2A y 2B de inhibidores de ciclina dependientes de kinasa (CDKN2A y CDKN2B) (9).

Como ya se mencionó, es posible correlacionar alteraciones genéticas con los grados WHO y sus subtipos histológicos correspondientes. Alrededor de 40% de meningiomas esporádicos carecen de mutación NF2. En el caso de los meningiomas grado I, además de alteraciones NF2, se han detectado múltiples alteraciones, con tasas de frecuencia como se indica a continuación: AKT1 (20%), SMO (en hasta 11%), KLF4 (alrededor de 28%), PIK3CA (7%), y TRAF7 (hasta un 40%). Las mutaciones AKT1/TRAF7 que usualmente ocurren en conjunto, se encuentran frecuentemente en el subtipo meningoendotelial, particularmente en la localización basal craneal. Las alteraciones tipo AKT1 y SMO, al relacionarse a dicho grado, se consideran marcadores de bajo riesgo de recurrencia. En el caso de los meningiomas grado II, en un 97% de los meningiomas de células claras se almacenan mutaciones tipo SMARCE1 (4).

Las alteraciones promotoras TERT merecen mención especial, debido a evidencia substancial como marcador de alto riesgo de

recurrencia, y se consideran como factor independiente de los criterios WHO si se encuentran presente. Es posible el hallazgo de estas en alrededor de 6,4% en todos los meningiomas, y en un 1,7%, 5,7% y 20% en los tumores de grados I, II y III respectivamente. Estas mutaciones pueden evolucionar progresivamente, y estar limitadas en localizaciones focales a nivel del tumor, requiriendo de una muestra considerable de ADN (2,4).

La información e investigación sobre los perfiles moleculares, especialmente el número de copias según alteración y mutaciones genéticas, sugiere una posible clasificación a futuro. En dicha clasificación se integrarían los diferentes subtipos histológicos de los grados WHO, a perfiles moleculares específicos.

En la **tabla 1** se identifican las principales alteraciones citogenéticas relacionadas a los distintos subtipos histológicos y se identifican las tasas de recurrencia según el grado WHO, así como su frecuencia de presentación. Esfuerzos en el ámbito biogenético corresponden a áreas de potencial investigativo terapéutico, en donde pudiese existir terapia dirigida a los distintos patrones citogenéticos (2-4,9).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se han identificado distintas localizaciones de aparición de los meningiomas. Principalmente van a crecer dentro del cráneo, en su gran mayoría, en las regiones cercanas a las prolongaciones de la duramadre, donde se incluyen los senos venosos, la hoz del cerebro y el tentorio del cerebelo.

Otras zonas menos comunes de aparición son el plexo coroides, la vaina del nervio óptico y en sitios extradurales (3).

La presentación clínica de los meningiomas es inespecífica, ya que va a depender de la

localización del tumor, y al ser tumores de crecimiento lento, la mayoría de las veces se presentan inicialmente de forma asintomática (3).

El síntoma más común corresponde a la cefalea (36,7%). Esta es de tipo tensional en su gran mayoría (80%), de extensión bifrontal con predominio del lado de la lesión, mayoritariamente nocturna (2,10). Aproximadamente, 30% de los pacientes que presentan meningiomas de localización intracraneal presentan convulsiones, y se ha determinado que el riesgo es mayor cuando son tumores que no se encuentran localizados en la base del cráneo y en los tumores que presentan edema peritumoral. Los déficits focales son dependientes de la localización tumoral.

Las principales alteraciones focales son (3):

- pérdida de la audición (ángulo ponto cerebeloso)
- anosmia (surco olfatorio, cresta esfenoidal).

La funcionalidad cognitiva puede estar comprometida. Este compromiso involucra los dominios de la memoria, atención y funciones ejecutivas (4). Los distintos cambios en el comportamiento habitual del paciente; por ejemplo, la apatía se puede observar en meningiomas o tumores de gran tamaño que se localizan en la región subfrontal, en la cresta del esfenoides o meningiomas intraventriculares (3). Asimismo, los meningiomas parasagiales que crecen en la hoz del cerebro y que comprimen la región motora pueden llevar a debilidad en ambos miembros inferiores sin que exista ninguna alteración de la médula espinal. La hidrocefalia obstructiva ocurre principalmente por meningiomas de gran tamaño que se localizan en la fosa craneal posterior, y se manifiesta clínicamente con

Tabla 1. Clasificación WHO de Meningiomas, tasas de recurrencia y correlación con patrones genéticos

	Descripción	Subtipos histológicos	Patrón molecular asociado
GRADO I Frec. de: 80-85% R: 25 %	<ul style="list-style-type: none"> Bajo índice mitótico: <4 por CAP. Ausencia de invasión cerebral. 9 subtipos histológicos. 	1. Meningoendotelial	TRAF7, AKT1, SMO, PIK3CA, POLR2A
		2. Fibroso	NF2 (del 22q)
		3. Transicional	NF2, PIK3CA, AKT1
		4. Psammomatoso	NF2 (del 22q)
		5. Angiomatoso	NF2 (copia 5)
		6. Microcítico	NF2 (copia 5)
		7. Secretor	KLF4, TRAF7
		8. Linfoplasmático	-----
		9. Metaplásico	-----
GRADO II Frec. de: 15-20% R:30-50%	Rango mitótico entre 4-19 por CAP, o invasión cerebral o alguna de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Necrosis geográfica o espontánea. Crecimiento sin patrón. Nucleolo prominente. Alta celularidad. Alto cociente de núcleo/citoplasma en células pequeñas. 	1. Atípico	NF2 (del 1p, del 22q), TRAF7, AKT1, TERT
		2. Células claras	SMARCE1
		3. Cordoide	NF2 (del 2p)
GRADO III Frec. de: 1-2% R:50-99%	<ul style="list-style-type: none"> Índice mitótico >20 por CAP. Anaplasias (sarcoma, carcinoma o histología similar a melanoma). 	1. Anaplásico	NF2, TERT

Fuente: Elaboración propia, fundamentada en la información obtenida de: Biomedicines 2021, UpToDate 2022 y Nuero Oncol. 2021 (2,3,4).
 Abreviaciones: WHO= World Health Organization; CAP= campo de alto poder; Frec.= Frecuencia; R= recurrencia



papiledema y cefaleas de predominio matutino (3).

Notablemente, en la valoración clínica de pacientes con cualquier alteración visual o cualquier signo de neuropatía no explicable, debe incluirse dentro de los principales diagnósticos el meningioma u otras causas de compresión del nervio y tracto óptico. Específicamente, las principales alteraciones visuales son: defectos en los campos visuales, atrofia del nervio óptico en uno de los ojos y papiledema en el ojo contralateral (llamado Síndrome Foster Kennedy), pérdida progresiva de la visión, debilidad y alteración de los movimientos extraoculares (3).

En cuanto a los tumores de localización espinal, la sintomatología suele debutar 12-14 meses posterior al diagnóstico. El dolor corresponde a al síntoma principal, este puede ser radicular, local o funicular. La afectación de esfínteres está presente en 15-50% de los casos.

TRATAMIENTO

El tratamiento para los meningiomas es altamente individualizado. Abarca una combinación de estrategias que incluyen: observación, resección quirúrgica, radioterapia, y en rara vez quimioterapia. Gracias a recientes avances en neurocirugía, neuroimágenes y neuroanestesia, los pacientes están experimentando resultados más duraderos y, en general, mejores tasas de supervivencia (2). El siguiente apartado detalla las diferentes estrategias y la conducta clínica recomendada a seguir según escenario, con base predominantemente en las guías de la Asociación Europea de Neuro-oncología (EANO) y algunas recomendaciones de la

NCNN (The National Comprehensive Cancer Network).

Posterior al diagnóstico, la estrategia de “observación” es la recomendada en meningiomas pequeños (diámetro ≤ 3 cm) y asintomáticos. Esta estrategia se basa en el seguimiento y la vigilancia del tumor con estudios de neuroimagen, siendo la RM el método de elección. Se recomienda su realización 6 meses posterior al diagnóstico. Seguidamente, si el paciente se encuentra asintomático, se deberá realizar RM de manera anual durante 5 años y posteriormente cada 2 años, en caso de permanecer asintomático o si no hay cambios (2).

La resección quirúrgica corresponde al pilar fundamental de tratamiento en los pacientes con sintomatología, crecimiento tumoral substancial o en los casos en los que por ubicación se determina la necesidad de resección para evitar complicaciones en caso de crecimiento tumoral (2,4). El objetivo es la extirpación completa, con baja morbilidad y preservación de la función neurológica (2,6). Además, es importante la obtención de tejido para el diagnóstico histopatológico. La localización neuroanatómica dicta el abordaje quirúrgico. Los meningiomas ubicados en la convexidad son relativamente sencillos de reseccionar. Los meningiomas parasagittales, a pesar de su localización más superficial, son más complejos de reseccionar, debido a que usualmente invaden al seno sagital. Los tumores en la base del cráneo, a pesar de usualmente ser benignos (grado I), requieren de técnicas más avanzadas para evitar retracción cerebral excesiva e injuria. Existen varios principios universales empleados en la cirugía de estos tumores (5). Si es posible, en numerosas ocasiones se procede a la embolización preoperatoria de las ramas meníngeas, lo que permite una

manipulación quirúrgica más exangüe y con mejor visión de los planos y estructuras a respetar (6). Seguidamente, para tumores firmes y calcificados que son usualmente reducidos de manera central, se disecan las cápsulas del tumor de la superficial cerebral, nervios craneales y neurovasculatura. Usualmente, se identifica un plano aracnoidal en la superficie tumoral, el cual se diseca con el fin de proteger la piamadre y la neurovasculatura de sufrir alguna relación (5). A manera general, se utilizan tecnologías para facilitar su extirpación (microcirugía, aspirador ultrasónico, coagulación bipolar (6). Para los meningiomas a nivel espinal, los mismos principios quirúrgicos aplican; sin embargo, el papel de la RT es limitado (11).

La graduación de Simpson (Simpson I-V) es el sistema más frecuentemente empleado para describir la extensión de la resección quirúrgica y su correlación con las tasas de recurrencia según el grado histológico. Esta se detallará más adelante, pero en términos generales, el grado de resección se determina mediante neuroimágenes postoperatoria y el criterio del neurocirujano (2,4).

La radioterapia (RT) se recomienda generalmente en los meningiomas luego de una cirugía inicial (adyuvante), o como tratamiento único en los tumores irreseccables. Asimismo, se recomienda posterior a resección de un meningioma maligno (grado III), sin importar el grado de resección adquirido. En tumores grado I o II con resección subtotal y en el escenario de recurrencia de un tumor previamente disecado, también es recomendado el uso de RT (1,3,12). Como es bien conocido, la radiación ionizante ejerce su efecto letal mediante la apoptosis celular (12). Existen distintas técnicas que se han desarrollado, como la radiocirugía estereotáctica (RTS), la

radioterapia fraccionada (RTF) y la radioterapia con intensidad modulada (IMRT); sin embargo, no existe evidencia de cuál es superior a la otra, y se requiere de ciertas características tumorales para el empleo de estas técnicas (6,13,14).

La RTS es una alternativa importante para dos tipos de meningiomas: aquellos de pequeño volumen situados en áreas críticas o de mayor dificultad para el acceso quirúrgico, y como una alternativa complementaria para los meningiomas resecados parcialmente (6,13).

En ambos casos, el criterio de tratamiento estriba en que los tumores posean <3 cm de diámetro o 10 cm³ en volumen. La RTF permite, mediante el fraccionamiento, una mejor protección de los tejidos vecinos, por lo que está indicada para meningiomas del nervio óptico o adyacentes a la vía óptica. Para los pacientes que no son candidatos a la cirugía, o en el caso de resección subtotal, estudios retrospectivos publicados en últimos 3 años han confirmado que las guías EANO otorgan una Clase III en evidencia, con recomendaciones B y C en el uso de RTF. La IMRT se ha empleado en meningiomas complejos de la base craneal (6).

En cuanto a dosis, en los tumores grado I, posterior a resección subtotal (Simpson IV), o en caso de recurrencia posterior a la resección, se podría recomendar RTS o RTF. En caso de RTS, se recomienda una dosis de 12-16 Gy (fracción única), y en el caso de RTF, se recomienda una dosis de 50-55 Gy (dada en 1,8-2,0 Gy por fracción). Incluso después de obtener un grado Simpson I de resección, los meningiomas grados II y III tienen alto riesgo de recurrencia (30-40% y 50-80%), después de 5 años, respectivamente. Por lo tanto, la RT adyuvante es una estrategia inicialmente

empleada posterior a la cirugía en estos tumores. En estos casos, sí es preferible la RTF, por encima de la RTS. La evidencia sobre RT en los tumores grado II con resección subtotal no es contundente, sin embargo, se recomienda una dosis de RTF de 54-60 Gy (dado en 1,8-2,0 Gy por fracción). En el caso de los tumores malignos (III grado), los estudios sugieren que la utilización de 60 Gy es necesaria para alcanzar un control local duradero, esto sin importar el grado resección alcanzado (2,13).

No existe un consenso sobre el esquema de vigilancia con RM posterior a tratamiento en los grados II y III. Sin embargo, la NCCN recomienda seguimiento para los tumores atípicos a los 6-12 meses durante 5 años y posteriormente cada 3-5 años. Para los tumores malignos, se recomienda realizar RM cada 3-6 meses durante 5 años; posteriormente, cada 6-12 meses (13).

Para los pacientes que desarrollan meningiomas recurrentes o progresivos, que no responden a cirugía y RT, se tratan de manera paliativa con terapia sistémica.

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 han mostrado ninguna o muy poca actividad en el tratamiento de estos tumores (1). Las guías EANO no especifican ninguna recomendación en especial. La NCCN recomienda el uso de α -IFN, agonistas de somatostatina, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF); sin embargo, la eficacia es altamente limitada (2,3).

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 (1). Los meningiomas se caracterizan por tener un crecimiento lineal lento, de aproximadamente 2,4 mm/año en el caso de los meningiomas asintomáticos. Un tercio de todos los meningiomas no experimentan ningún crecimiento, y un 25% de los que sí experimentan crecimiento tienen un crecimiento exponencial. Dichas características le competen a los meningiomas su naturaleza mayoritariamente benigna (2).

Los dos factores principales de pronóstico corresponden a la determinación de grado WHO y a la extensión de la resección quirúrgica que se logre adquirir. La graduación de Simpson (Simpson I-V) se sigue utilizando para describir la extensión de la resección quirúrgica. En estos grados se correlacionan los grados de la OMS con el grado de extensión de resección, que se determina mediante neuroimagen y según criterio del neurocirujano, con la tasa de recurrencia esperada para el grado (1,2,15). En la **tabla 2** se detallan dichos grados.

Además del grado histológico per se, los principales factores de riesgo reportados con peores resultados son: resección subtotal, tumores de gran tamaño, invasión ósea, localización fuera de la convexidad cerebral (tumores infratentoriales) (13).

Los tumores grado III suelen ser 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. La tasa mitótica

Tabla 2. Grados Simpson. Extensión de la resección quirúrgica y porcentaje de recurrencia.

Grado	Subtipos histológicos	Recurrencia (%)
Grado I	Resección completa, incluida la inserción dural y el hueso anormal.	9%
Grado II	Resección completa, con coagulación de la inserción dural.	19%
Grado III	Resección completa, sin resección o coagulación de la inserción dural.	29%
Grado IV	Resección subtotal.	44%

Fuente: Tabla obtenida de Rev. Fac. Med. (Méx.) 2018. (1)

elevada es un factor pronóstico significativo, esto conduce a una supervivencia más corta en comparación con los pacientes con tumores grado I y II. Las tasas de supervivencia promedio para el grado I se estiman a 10 años, a 11,5 años para el grado II y 2,7 años para el grado III (16,17).

Cabe mencionar que la metástasis es una complicación altamente infrecuente, que ocurre en <0,1%, y usualmente en tumores Grado III. Los principales sitios de metástasis corresponden a pulmón (60%) y pleura, seguido de hígado y ganglios linfáticos (2).

CONCLUSIÓN

Los meningiomas corresponden a neoplasias del SNC mayoritariamente benignas. Su caracterización benigna se atribuye a que la mayoría corresponden a un bajo grado histológico (grado WHO I), el cual posee baja tasas de recurrencias, mejores alternativas terapéuticas y mejores tasas de supervivencia. No obstante, no hay que omitir que los grados II y III presentan un pronóstico más reservado, y pocos tratamientos disponibles.

A pesar de ser el tumor intracraneal más común, existen pocas guías sobre su manejo en general, siendo las guías EANO y las recomendaciones de la NCCN las pocas guías disponibles. Estas se fundamentan en los grados WHO para las recomendaciones de estrategias terapéuticas. Estas son enfáticas en brindar manejo expectante a los tumores asintomáticos y de grado I. Además, recalcan la importancia de intentar adquirir la mayor resección tumoral posible (sin comprometer funcionalidad) en los tumores sintomáticos, atípicos o malignos, esto con el fin de disminuir la tasa de recurrencia, y mejorar el pronóstico general en estos pacientes.

La RT corresponde a la estrategia principal para tumores de alto grado, casos de recidiva o en caso de resección subtotal. Cabe destacar que, a pesar de que la mayoría de meningiomas corresponden a meningiomas grado I (benignos), estos característicamente presentan una localización craneal basal, lo cual es un factor desafiante neuroquirúrgicamente. Afortunadamente, avances en el área de neurocirugía, con el empleo de distintas

técnicas, han mejorado la accesibilidad y las tasas de recurrencia de estos tumores. Técnicas como RTF y la RTS han permitido alcanzar mejores resultados y representan una estrategia prometedora para los meningiomas de bajo tamaño y que se encuentran en áreas de difícil acceso quirúrgico.

El papel de la neuroimagen (RM) es, sin duda alguna, esencial en el diagnóstico inicial y el manejo de los meningiomas. Es vital una detallada historia heredo-familiar y de otros factores de riesgo relacionados, además de los hallazgos característicos de imagen, para poder determinar la presencia de un meningioma. La “cola dural” constituye un hallazgo particularmente útil para la diferenciación de otros tumores extra-axiales. Asimismo, el rol de la RM se enfatiza aún más, al ser el estudio de elección por las guías para el seguimiento observacional y postquirúrgico de estos tumores y son vitalidad para determinar los grados Simpson.

Finalmente, el campo de la biogenética y los avances moleculares en los últimos años corresponden un esfuerzo de digno de reconocimiento, que se espera que sea incluido en las futuras clasificaciones WHO, ya que las características moleculares de los meningiomas ofrecen profusas implicaciones en los meningiomas, permitiendo una mejor tipificación y el posible desarrollo de terapias sistémicas o radiológicas individualizadas a estos perfiles moleculares.

REFERENCIAS

1. Pérez Castro y Vázquez JA, Díaz Echevarría A, Barrios Calyecac DY, Lara Moctezuma L. Presentación de un meningioma con síntomas iniciales oftalmológicos. Rev. Fac. Med. (Méx.) [Internet]. Octubre, 2018. [Citado el 27 de abril del 2022]; 61(5):32-43. Disponible a partir de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_ar_text&pid=S0026-17422018000500032&lng=es
2. Ogasawara C, Philbrick BD, Adamson DC. Meningioma: A Review of Epidemiology, Pathology, Diagnosis, Treatment, and Future Directions. Biomedicine 2021. [Internet] [cited Apr 05, 2022] Doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine9030319>
3. Park K. Epidemiology, Pathology, clinical features, and diagnosis of meningioma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [Internet] June, 2022 [cited Apr 24, 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-clinical-features-and-diagnosis-of-meningioma>
4. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. Neuro Oncol [Internet]. 2021[cited May 03, 22];23(11):1821–34. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noab150>
5. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. Future Oncol [Internet]. 2018[cited Apr 20, 2022];14(21):2161–77. Doi: <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2018-0006>
6. Álvarez Pinzón AM. Evaluación clínica de meningioma intraventricular: reporte de caso paciente pediátrico y paciente adulto. Rev Med [Internet]. 2017 [cited Apr 24, 2022];25(1):78–86. Doi: <http://dx.doi.org/10.18359/rmed.2923>
7. DiGiorgio AM, Virk MS, Mummaneni PV. Spinal meningiomas. Handb Clin Neurol [Internet]. 2020 [citado el 24 de abril del 22];170:251–6. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00045-8>
8. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseider S, Kickingereder P, von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. Neuro Oncol [Internet]. 2017 [cited Apr 01, 2022];19(12):1588–98. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nox101>
9. Lee YS, Lee YS. Molecular characteristics of meningiomas. J Pathol Transl Med [Internet]. 2020 [cited May 02, 2022];54(1):45–63. Doi: <http://dx.doi.org/10.4132/jptm.2019.11.05>
10. Shih H, Park K. Management of atypical and malignant (WHO Grade 2 and 3) meningioma. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021. [Internet]. Oct 01, 2021 [cited Apr 01, 2022]. Available from : <https://www.uptodate.com/contents/management-of-atypical-and-malignant-who-grade-2-and-3-meningioma>

11. Eric T Wong, Julian K Wu, Overview of the clinical features and diagnosis of braintumors in adults. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. [Internet]. Dec 07, 2021 [cited Apr 29 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-features-and-diagnosis-of-brain-tumors-in-adults>
12. Apostolov G, Kehayov I, Kitov B. Clinical aspects of spinal meningiomas: A review. Folia Med (Plovdiv) [Internet]. 2021 [cited May 02, 2022];63(1):24–9. Doi: <http://dx.doi.org/10.3897/folmed.63.e52967>
13. Pinzi V, Bisogno I, Prada F, Ciusani E, Fariselli L. Radiotherapy of meningioma: a treatment in need of radiobiological research. Int J Radiat Biol [Internet]. 2018 [cited May 02, 2022];94(7):621–7. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/09553002.2018.1478157>
14. Park JK, Shih H. Management of known or presumed benign (WHO grade 1) meningioma. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate Waltham, MA, 2021. [Internet] [cited Apr 01, 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-known-or-presumed-benign-who-grade-1-meningioma>
15. Pikis S, Bunevicius A, Sheehan J. Outcomes from treatment of asymptomatic skull base meningioma with stereotactic radiosurgery. Acta Neurochir (Wien) [Internet]. 2021 [cited May 03, 2022];163(1):83–8. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-020-04648-4>
16. Ajler P, Beltrame S, Massa D, Tramontano J, Baccanelli M, Yampolsky C. Relevancia de los grados de Simpson en la resección de meningiomas grado I. Surg Neurol Int [Internet]. 2017;8(3):5 [citado el 02 de mayo, 2022]. Doi: http://dx.doi.org/10.4103/sni.sni_84_17
17. Rae-Grant A, Erlich Alan MD. Meningiomas, Complications and Prognosis. EBSCO Information Services, Dynamed. [Internet]. June, 2021 [cited May 04, 2022]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/meningioma>