



TESIS DOCTORAL

**TRATAMIENTO DE MENINGIOMAS  
DE BASE DE CRÁNEO CON  
RADIOCIRUGÍA EN DÓISIS ÚNICA  
MEDIANTE ACELERADOR LINEAL**

**Isabel María Ortiz García**

**Dirección:**  
**Dr. José Expósito Hernández**  
**Dr. Gonzalo Olivares Granados**



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**



# **UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública.**

**TESIS DOCTORAL**

## **TRATAMIENTO DE MENINGIOMAS DE BASE DE CRÁNEO CON RADIOCIRUGÍA EN DOSIS ÚNICA MEDIANTE ACELERADOR LINEAL**

Isabel María Ortiz García

**DIRECCIÓN**

Dr. José Expósito Hernández  
Dr. Gonzalo Olivares Granados

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Isabel María Ortiz García  
ISBN: 978-84-1195-255-2  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/90830>



# **TRATAMIENTO DE MENINGIOMAS DE BASE DE CRÁNEO CON RADIOCIRUGÍA EN DOSIS ÚNICA MEDIANTE ACELERADOR LINEAL**

Tesis presentada para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Lda. Isabel María Ortiz García.

El Prof. D. José Expósito Hernández, Titular Dto. Radiología y M. Física de la Fac. Medicina Granada y, Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de la Nieves de Granada, y el Prof. D. Gonzalo Olivares Granados, Jefe de Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Virgen de la Nieves de Granada.

CERTIFICAN:

Que Dña. Isabel María Ortiz García, licenciada en medicina, ha realizado bajo su dirección de tesis el trabajo presentado, titulado *Tratamiento de meningiomas de base de cráneo con radiocirugía en dosis única mediante acelerador lineal*, que constituye la memoria para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Garantizamos al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis. Hasta donde nuestros conocimientos alcanzan en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada, a 25 de enero de 2024.

Fdo. Dr. D. José Expósito Hernández

Fdo. Dr. D. Gonzalo Olivares Granados

Doctoranda, Dña. Isabel M. Ortiz García

**A mis padres.  
A Justo, Andrés y Alberto.**



## AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral no habría sido posible sin la participación de las tres personas fundamentales que me brindaron su ayuda en su desarrollo. Por tanto, no tengo duda de que esta tesis está dedicada a ellas con mi más sincero agradecimiento:

Gonzalo Olivares Granados, director de esta tesis. Indudablemente, la idea de este estudio y la motivación para comenzar a desarrollarlo, es toda suya. Sin su ayuda en la evolución del proyecto y su respaldo ante los obstáculos que fueron surgiendo durante del camino, finalizarlo no habría sido posible. Gracias por creer en mí desde el principio. No solo en el desarrollo de esta tesis doctoral, sino también en todos los aspectos de mi trayectoria profesional en el campo de la Neurocirugía. Agradezco sinceramente las enseñanzas que has compartido conmigo, tu papel ejemplar y la confianza que has depositado siempre en mí, la cual me ha permitido crecer y llegar hasta aquí.

Ana María Jorques Infante, por ser mi referente personal y profesional. Tu dedicación, compromiso, y aptitud han sido una fuente constante de inspiración para mí a lo largo de estos años. Tu guía y apoyo han sido fundamentales en mi crecimiento y desarrollo. Gracias por tu paciencia, gracias por tantas huellas que me han convertido en la neurocirujana que a día de hoy soy.

José Expósito Hernández, director y pilar fundamental de este proyecto. Quiero expresar mi profundo agradecimiento por ser el motor y la guía de este estudio. Tu constante ayuda ha sido crucial, especialmente en los momentos en que los demás nos encontrábamos perdidos. Gracias por poder contar en cualquier momento con tu apoyo y orientación.

A todos los miembros de la Unidad de Radiocirugía del Hospital Universitario Virgen las Nieves, sin su trabajo diario en estos años el desarrollo de esta tesis no hubiera sido posible. En especial a Juan Luis Osorio Ceballos jefe de Servicio Radiofísica por su ayuda y revisión de los parámetros físicos de los tratamientos.

A Rosa M.<sup>a</sup> Ríos-Pelegrina neuropatóloga, por su trabajo en la obtención de las muestras histológicas presentes en esta tesis. Siempre has brindado tu ayuda de manera desinteresada, incluso cuando el tiempo era limitado.

A Manuela Expósito Ruiz y María del Carmen Olvera Porcel por su ayuda a lo largo de estos años en el análisis estadístico.

A Carlos García de los Ríos, mi amigo. Un ejemplo como persona en este trabajo tan complicado que es ser médico. Seguramente sea el médico internista con más conocimientos sobre radiocirugía y meningiomas. Gracias por seguir esta tesis de cerca, que difícil y largo se nos ha hecho el camino, pero que bien lo hemos pasado recorriéndolo.

Gracias a mi familia en Granada, Javi, Aarón, Cristina, Fran, María y Rocío. Por vuestra ayuda, por cada historia, por haber construido aquí mi casa y mi felicidad.

A mis padres por entregar su vida por mí. Me habéis convertido en la persona que soy a través del ejemplo, el cariño, la perseverancia, el esfuerzo, y el amor. Gracias un día más, soy plenamente consciente de la suerte que tengo por poder contar siempre con vosotros. Gracias también por vuestra ayuda en este proyecto.

A Andrés la nueva luz de mi vida, a ti que me has hecho conocer el amor incondicional. Eres sin duda la alegría de nuestra vida, el motivo por el que todo cobra sentido. Desde que estas aquí nos has hecho dar lo mejor de nosotros mismos, descubrir que siempre podemos más y conocer el verdadero esfuerzo. Gracias a ti he descubierto que sentir no tiene límites, que la felicidad existe y puedo vivirla todos los días.

A Justo mi compañero de vida. Gracias por elegirme para recorrer el camino de tu mano. Sin duda de no ser por ti, hoy no estaríamos aquí, y esta tesis doctoral nunca se hubiera terminado. Gracias por tu apoyo, tu comprensión y tu tiempo. Gracias por poder disfrutar la vida a tu lado, consigues que sea extraordinaria.

# ÍNDICE

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

|                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Radiocirugía Estereotáctica .....</b>                                   | <b>2</b>  |
| <b>1.1 Concepto de Radiocirugía .....</b>                                     | <b>2</b>  |
| <b>1.2 Sistemas de localización .....</b>                                     | <b>2</b>  |
| 1.2.1 Marcos estereotáticos .....                                             | 2         |
| 1.2.2 Sistemas sin marco estereotático .....                                  | 3         |
| <b>1.3 Radiaciones ionizantes.....</b>                                        | <b>5</b>  |
| 1.3.1 Radiación gamma y Gamma Knife .....                                     | 8         |
| 1.3.2 Rayos X y el acelerador lineal.....                                     | 11        |
| 1.3.3 Protones.....                                                           | 15        |
| <b>1.4 Relación dosis volumen .....</b>                                       | <b>16</b> |
| <b>1.5 Radiobiología.....</b>                                                 | <b>19</b> |
| 1.5.1 Respuesta del sistema nervioso central a la radiación .....             | 21        |
| <b>2. Meningiomas .....</b>                                                   | <b>23</b> |
| <b>2.1 Marco histórico .....</b>                                              | <b>23</b> |
| <b>2.2 Definición y epidemiología.....</b>                                    | <b>25</b> |
| <b>2.3 Histopatología .....</b>                                               | <b>27</b> |
| <b>2.4 Etiología y consideraciones moleculares.....</b>                       | <b>35</b> |
| <b>2.5 Factores exógenos implicados en el desarrollo de meningiomas .....</b> | <b>39</b> |
| 2.5.1 Radiaciones ionizantes .....                                            | 39        |
| 2.5.2 Tabaco .....                                                            | 40        |
| 2.5.3 Traumatismo craneoencefálico .....                                      | 40        |
| 2.5.4 Hormonal.....                                                           | 41        |
| 2.5.5 Campos electromagnéticos de radiofrecuencia .....                       | 41        |
| <b>2.6 Diagnóstico .....</b>                                                  | <b>42</b> |
| 2.6.1 Cola dural .....                                                        | 45        |
| 2.6.2 Hiperostosis ósea.....                                                  | 46        |
| 2.6.3 Edema cerebral.....                                                     | 46        |
| <b>2.7 Historia natural.....</b>                                              | <b>46</b> |
| <b>2.8 Decisión de tratamiento en meningiomas .....</b>                       | <b>48</b> |
| 2.8.1 Manejo conservador .....                                                | 48        |
| 2.8.2 Tratamiento quirúrgico.....                                             | 52        |
| 2.8.3 Tratamientos basados en la radioterapia .....                           | 56        |

## CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

## CAPÍTULO III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b>1. Hipótesis.....</b>       | <b>70</b> |
| <b>2. Objetivos.....</b>       | <b>70</b> |
| 2.1 Objetivo principal.....    | 70        |
| 2.2 Objetivos secundarios..... | 70        |

## **CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

|                                                                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Recursos humanos y bibliográficos .....</b>                                                                  | <b>72</b> |
| <b>1.1 Recursos humanos .....</b>                                                                                  | <b>72</b> |
| 1.1.2 Área de referencia .....                                                                                     | 72        |
| <b>1.2 Recursos bibliográficos .....</b>                                                                           | <b>72</b> |
| 1.2.1 Fuentes primarias .....                                                                                      | 72        |
| 1.2.2 Fuentes secundarias.....                                                                                     | 72        |
| <b>2. Tipo de estudio .....</b>                                                                                    | <b>73</b> |
| 2.1 Diseño del estudio .....                                                                                       | 73        |
| <b>3. Consideraciones éticas .....</b>                                                                             | <b>73</b> |
| <b>4. Población diana .....</b>                                                                                    | <b>73</b> |
| Población elegible.....                                                                                            | 73        |
| <b>5. Criterios de inclusión.....</b>                                                                              | <b>73</b> |
| <b>6. Criterios de exclusión. ....</b>                                                                             | <b>74</b> |
| <b>7. Tamaño muestral. ....</b>                                                                                    | <b>74</b> |
| <b>8. Variables .....</b>                                                                                          | <b>75</b> |
| <b>8.1 Variables previas a la administración del tratamiento con radiocirugía .....</b>                            | <b>75</b> |
| 8.1.1 Parámetros demográficos .....                                                                                | 75        |
| 8.1.2 Parámetros clínicos .....                                                                                    | 75        |
| 8.1.3 Parámetros radiológicos .....                                                                                | 76        |
| <b>8.2 Variables relacionadas con administración del tratamiento con radiocirugía el día del tratamiento .....</b> | <b>76</b> |
| 8.2.1 Parámetros radiológicos .....                                                                                | 76        |
| 8.2.2 Parámetros físicos .....                                                                                     | 76        |
| 8.2.3 Parámetros de calidad de tratamiento.....                                                                    | 77        |
| <b>8.3 Variables posteriores a la administración tratamiento con radiocirugía.....</b>                             | <b>77</b> |
| 8.3.1 Parámetros radiológicos .....                                                                                | 77        |
| 8.3.2 Parámetros clínicos .....                                                                                    | 77        |
| 8.3.3 Complicaciones .....                                                                                         | 77        |
| <b>9. Recogida de datos.....</b>                                                                                   | <b>78</b> |
| <b>10. Sistema de administración de radiocirugía .....</b>                                                         | <b>78</b> |
| <b>11. Criterios de control de tamaño tumoral .....</b>                                                            | <b>79</b> |

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| 11.1 Fracaso del tratamiento .....                     | 79        |
| 11.2 Criterio de control .....                         | 79        |
| <b>12. Análisis estadístico .....</b>                  | <b>80</b> |
| 12.1 Análisis descriptivo de la muestra.....           | 80        |
| 12.2 Análisis de supervivencia .....                   | 80        |
| 12.3 Creación de modelo de representación binaria..... | 80        |
| 12.4 Análisis inferencial bivariante .....             | 80        |
| 12.5 Análisis de regresión y multivariante .....       | 80        |

## **CAPÍTULO V. RESULTADOS**

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Análisis descriptivo .....</b>              | <b>83</b> |
| 1.1 Características demográficas.....             | 83        |
| 1.2 Características clínicas .....                | 83        |
| 1.3 Cirugía previa a la radiocirugía .....        | 84        |
| 1.4 Características tumorales .....               | 85        |
| 1.4.1 Volumen .....                               | 85        |
| 1.4.2 Localización .....                          | 85        |
| 1.5 Dosimetría .....                              | 86        |
| <b>2. Análisis de supervivencia .....</b>         | <b>88</b> |
| <b>3. Evaluación del control tumoral .....</b>    | <b>92</b> |
| <b>4. Evaluación de resultados clínicos .....</b> | <b>96</b> |
| <b>5. Evaluación de complicaciones.....</b>       | <b>98</b> |

## **CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN**

|                                                                                                                  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1. Control del crecimiento tumoral tras el tratamiento con radiocirugía y sus factores relacionados .....</b> | <b>105</b> |
| <b>2. Evolución sintomática tras el tratamiento con radiocirugía y sus factores relacionados .....</b>           | <b>110</b> |
| <b>3. Seguridad del tratamiento con radiocirugía y sus factores relacionados .....</b>                           | <b>112</b> |
| <b>4. Impacto clínico y asistencial.....</b>                                                                     | <b>117</b> |
| <b>5. Fortalezas del estudio. ....</b>                                                                           | <b>117</b> |
| <b>6. Limitaciones del estudio. ....</b>                                                                         | <b>118</b> |
| <b>7. Futuras líneas de trabajo.....</b>                                                                         | <b>118</b> |

## **CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES**

## **CAPÍTULO VIII. BIBLIOGRAFÍA**

## **CAPÍTULO IX. ANEXOS**

|                                                                                                         |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1. Aprobación del estudio por el Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía.....</b> | <b>138</b> |
| <b>2. Copia íntegra del trabajo publicado .....</b>                                                     | <b>141</b> |

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

APC: ángulo pontocerebeloso

CBTRUS: Registro Central de Tumores Cerebrales de los Estados Unidos

CTV: *Clinical target volume* (volumen objetivo clínico)

DEB: Dosis Equivalente Biológica

GK: Gamma Knife

Gy: Gray

GTV: *Gross tumor volume* (volumen tumoral macroscópico)

hRCF: Radiocirugía estereotáctica hipofraccionada

KPS: escala de Karnofsky

LC: líquido cefalorraquídeo

LINAC: Acelerador lineal

NF2: neurofibromatosis tipo 2

OR: Odds Ratio

OMS: Organización Mundial de la Salud

PC: Par craneal

PPCC: Pares craneales

PTV: *Planning treatment volume* (volumen de tratamiento planificado)

RC: Radiocirugía estereotáctica

RM: Resonancia magnética

ROC: *Receiver Operating Characteristic* (Característica Operativa del Receptor)

RTEF: Radioterapia estereotáctica fraccionada

RT: Radioterapia

SLP: supervivencia libre de progresión

SNC: sistema nervioso central

TAC: tomografía axial computerizada

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor* (factor de crecimiento endotelial)

# CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

# 1. Radiocirugía Estereotáctica

## 1.1 Concepto de Radiocirugía

Lars Leksell (1907-1986), cirujano y profesor de neurocirugía sueco en el Instituto Karolinska de Estocolmo, introdujo la radiocirugía estereotáctica (RC) en 1951 como una modalidad terapéutica. La RC emplea radiación ionizante en dosis única, dirigida de forma estereotáctica y con gran precisión sobre un volumen de tejido bien definido. Leksell diseñó el primer sistema con el que administrar esta modalidad de tratamiento, el Gamma Knife (GK), con el fin de tratar las lesiones inaccesibles quirúrgicamente. A él se le atribuye la primera definición de RC: *“Radiocirugía consiste en liberar en una única fracción, una dosis alta de radiación, sobre un volumen intracraneal, pequeño y críticamente localizado, a través de un cráneo intacto”*<sup>1</sup>.

En 2007 el Grupo de trabajo de RC estereotáctica en el Congreso Nacional de Neurocirugía de EE. UU acordó una definición unificada de RC como *“una disciplina distinta que utiliza radiación ionizante generada externamente para inactivar o erradicar un objetivo definido en la cabeza o en la columna sin la necesidad de hacer una incisión. El objetivo se delimita mediante imágenes estereotácticas de alta resolución. La RC se lleva a cabo típicamente en una única sesión, aunque engloba hasta un máximo de cinco sesiones. Esta técnica implica el uso de un sistema de guía estereotáctica firmemente integrado con otra tecnología de inmovilización”*<sup>2</sup>.

En conclusión, la RC consiste en la aplicación de radiación a dosis altas, de manera precisa y conformada en un volumen cerebral específico, delimitado mediante pruebas de imagen y situado en el espacio con exactitud en relación con el foco que genera la radiación. Un tratamiento radioquirúrgico excelente es aquel que utiliza un equipo con gran precisión mecánica, administra una dosis de manera exacta y homogénea y asegura la protección de los tejidos sanos circundantes al objetivo. Es una técnica muy exigente en cuanto a los conocimientos de neuroanatomía y en cuanto a la calidad de los sistemas de imagen sobre los que se diseña el tratamiento<sup>1,3</sup>.

## 1.2 Sistemas de localización

La RC administra altas dosis de radiación a un objetivo concreto que debe ser situado de manera precisa en el espacio, asegurando que la totalidad de la radiación alcanza ese blanco predefinido sin dañar las estructuras adyacentes. Para ello, la lesión a tratar se localiza mediante técnicas de imagen en condiciones estereotácticas, junto con la inmovilización del cráneo del paciente y la localización de la diana de tratamiento mediante un sistema de fijación y referencia.

### 1.2.1 Marcos estereotácticos

El primero en idear un sistema de fijación basado en un marco de estereotaxia fue Henry Clark (fisiólogo, ingeniero y cirujano) a principios del siglo XX para estudios en animales (ilustración

1a). No se utilizó en humanos hasta la década de los cuarenta, cuando se comercializó el marco desarrollado por Spiegel y Wycis. Prácticamente de forma simultánea, en 1947, Lars Leksell introdujo el marco estereotáctico que lleva su nombre y sigue utilizándose en la actualidad con el sistema Gamma Knife (GK). El marco de Leksell consta de una base y un arco móvil. Este diseño permite al operador colocar el objetivo en el centro del arco y acceder al objetivo desde varios ángulos mediante su triangulación. Leksell acopló un tubo de rayos X al marco estereotáctico para poder confirmar la dirección de una sonda (o guía de biopsia) durante un tratamiento, y de este modo, identificarla trayectoria con mayor facilidad y seguridad. Leksell desarrolló este concepto inicial con idea final de usar una fuente de radiación colimada, en lugar de una sonda física, para permitir administrar radioterapia (RT) en un objetivo isocéntrico. Al observar la evolución del marco de Leksell, se puede apreciar claramente cómo se desarrolló el campo de la RC estereotáctica.

Winston y Lutz fueron los primeros en adaptar un acelerador lineal (LINAC) para el tratamiento con RC en 1986, lo que permitió el inicio de una nueva era en este campo. En 1992, se desarrolló el primer marco estereotáxico reposicionable, diseñado por Gill-Thomas-Cosman, lo que posibilitó el fraccionamiento de la radiación y abrió la puerta a la radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF).

Los marcos estereotácticos fijos se anclan al cráneo mediante cuatro puntos que se atornillan al cráneo después de administrar anestesia local, asegurando así la inmovilidad del sistema. Estos marcos incorporan un sistema de localización radiopaco con marcas milimetradas, que facilita la precisa ubicación del objeto de tratamiento en un sistema de coordenadas cartesianas (x, y, z) (x, y, z). Estos sistemas de localización, también conocidos como fiduciales, presentan una configuración en “N o Z”, compuesta por tres puntos radiopacos incrustados en las barras del marco. Cada corte adquirido en el TAC (tomografía axial computerizada) incluye tres puntos fiduciales como referencia, de los cuales dos son fijos y uno va avanzando con los cortes del TAC. Por lo tanto, la separación de este punto móvil con respecto a los otros dos puntos fijos permite calcular la coordenada del punto z en cada corte mediante una fórmula geométrica. En la ilustración 3 se presenta la representación gráfica del marco de Brown-Robert-Wells que es el empleado en nuestro centro. La precisión de los sistemas fijos es muy elevada, convirtiéndose en el método más ampliamente utilizado en la actualidad<sup>3,4</sup>.

### **1.2.2 Sistemas sin marco estereotáxico**

Este tipo de dispositivos de inmovilización no invasiva se fabrican en material termoplástico que se adapta a la anatomía del paciente y adquiere rigidez para garantizar la reproducibilidad del procedimiento. A la máscara termoplástica se le añade una guía estereotáxica externa. La precisión en el tratamiento no se basa en un sistema rígido anclado al cráneo, sino en un sistema guiado por imagen mediante rayos X. Esto requiere de un sistema de radioterapia guiada por imagen, una mesa de tratamiento con seis grados de libertad y un sistema de verificación de posicionamiento intrafracción. Este sistema de verificación de posicionamiento mide las desviaciones de translación y rotación, corrigiéndolas con una mesa móvil, lo que proporciona alta seguridad y el control del proceso necesarios en los sistemas sin marco<sup>4</sup>.

En los últimos años, ha existido un gran debate sobre si el uso de marco estereotáxico es superior, igual o inferior a los sistemas sin marco. Existen numerosos artículos que evalúan ambas posibilidades. Las ventajas de los procedimientos sin marco son los siguientes<sup>5</sup>:

- La máscara no tiene pines de fijación por lo que, en general, tiene una buena tolerancia a pesar de que exige una fijación con mayor presión.
- Permite procedimientos repetidos a lo largo de aproximadamente una semana. Después de este tiempo, es necesario aumentarla presión, situación intolerable para los pacientes, lo que requiere realizar una nueva máscara en tratamientos prolongados.
- Se realiza un registro continuo durante la administración del tratamiento que verifica la correcta posición del paciente.
- Es útil en pacientes intervenidos mediante una craneotomía bifrontal, donde no se puede emplear un sistema de fijación con pines.
- Requiere una planificación previa, lo que puede reducir el tiempo de tratamiento y mejorar la calidad de la planificación.

Por otro lado, cuenta con las siguientes desventajas<sup>5</sup>:

- Mayor probabilidad de error al aplicar el tratamiento. Aunque este es un tema debatido, existen estudios que tratan de demostrar la seguridad de la máscara igualándola a la fiabilidad del marco. Dependiendo del equipo, los márgenes de error son muy variables, con desviaciones entre 0,3 mm a 0,64 mm.
- La duración del tratamiento es mayor, ya que requiere varios pasos como el endurecimiento de la máscara (10 min) y las verificaciones de posición (20 min), sumados al tiempo de tratamiento. En un caso ideal sin movimiento, el tiempo de tratamiento no desciende de 60 minutos.
- La necesidad de realizar tratamientos en menor tiempo puede llevar a una planificación inadecuada o a la selección de dosis menor para reducir el tiempo de la máscara.
- La máscara no es adecuada para blancos en ubicaciones extremas, muy anteriores o posteriores en la bóveda craneal.
- En casos de pacientes obesos o con abdomen prominente, puede ser imposible el tratamiento ya que el sistema no puede detectar los marcadores fiduciales a cada lado de la cabeza del paciente.

El avance de la tecnología aplicada a las técnicas radioquirúrgicas, la existencia de equipos cada día más precisos y la posibilidad de administración de tratamientos sin marco ha dado lugar a la aparición de múltiples centros en España que bajo la denominación de “RC”, administran tratamientos inadecuados o arriesgados para los pacientes. Por esto, es crucial conocer las diferencias, indicaciones, así como ventajas e inconvenientes que pueden ofrecer las diferentes técnicas. A día de hoy, los tratamientos basados en un sistema de fijación con marco proporcionan una mayor precisión y seguridad, siendo la elección preferida a la hora de tratar tumores de la base del cráneo y otras lesiones próximas a estructuras críticas, malformaciones arteriovenosas, y en procedimientos funcionales como RC del trigémino y del tálamo<sup>5</sup>.

### 1.3 Radiaciones ionizantes

La radiación ionizante es cualquier radiación electromagnética o de partículas que posee suficiente energía para eliminar un electrón de un átomo, generando iones al atravesar la materia. El fotón, partícula elemental de las radiaciones electromagnéticas, se convierte en radiación ionizante al alcanzar una energía específica. Los fotones de alta energía son los más comúnmente utilizados en tratamientos médicos. Dependiendo de su nivel energético, los fotones reciben diferentes denominaciones dentro del espectro electromagnético: ondas de radio, infrarrojos, luz visible, ultravioleta y rayos X (ilustración 1). La energía que transportan estas radiaciones se mide en electrón-voltios, equivalen a una cantidad extremadamente

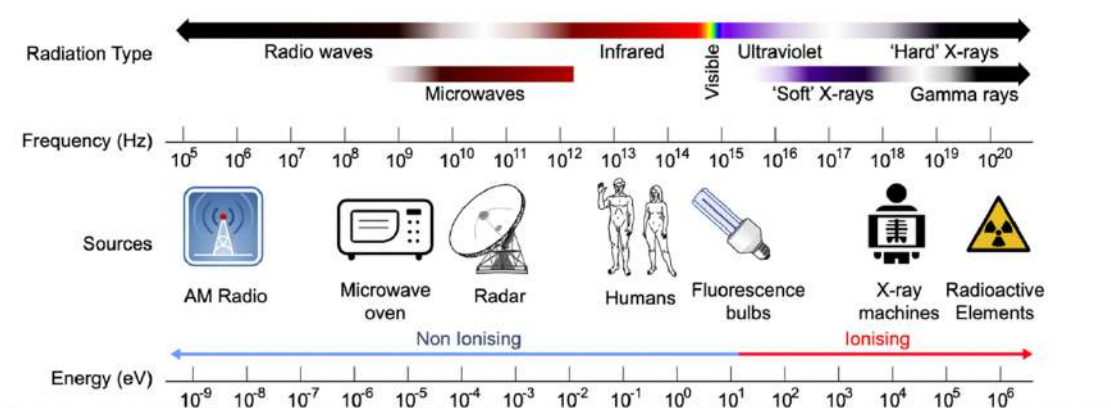


Ilustración 1. Representación del espectro electromagnético formado por fotones de distinta energía. Las radiaciones ionizantes se encuentran por encima de los  $10^2$  eV. Los fotones empleados para el tratamiento con RC comúnmente superan los  $10^6$  eV. Imagen: "Espectro electromagnético con fuentes" de Dinksbumf, Inductiveload, NASA licencia CC BY-SA 3.0."

pequeña de energía ( $1,6 \times 10^{-12}$  ergios). Por este motivo, se acostumbra emplear múltiplos como keV (kilo electrón-voltios) o MeV (mega electrón-voltios). El espectro electromagnético clasifica las diferentes radiaciones según su frecuencia y longitud de onda. Aquellas utilizadas en medicina requieren longitudes de onda inferiores a  $10^{-10}$  metros y frecuencias superiores a  $10^{18-20}$  hertzios, características que les otorgan la capacidad de ionizar el medio que atraviesan<sup>4</sup>.

El uso de la radiación en medicina se basa en la capacidad de ciertos tipos de radiación para interactuar, ionizando los tejidos vivos y generando una respuesta biológica. Para lograrlo, estas radiaciones necesitan tener suficiente energía para desplazar un electrón de un átomo, dejándolo en un estado iónico. El empleo de la radiación abarca una amplia gama de aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. Las radiaciones más utilizadas con fines médicos son: los rayos X, los rayos gamma y los electrones acelerados. En tratamientos, los haces de radiación afectan el ADN de las células, ya sea causando daño directo o induciendo ionización en el medio intracelular. La efectividad de la RT depende de la cantidad de radiación absorbida por el tejido objetivo en comparación con el tejido sano circundante.

Las radiaciones ionizantes se clasifican en dos categorías principales: corpusculares y electromagnéticas:

1. Radiaciones Corpusculares: Estas radiaciones consisten en partículas atómicas o subatómicas con carga eléctrica que pueden causar ionización al interactuar con la materia. Algunos ejemplos de radiaciones corpusculares incluyen:

- a. Partículas Alfa: Son núcleos de helio que consisten en dos protones y dos neutrones. Tienen baja penetración y pueden ser detenidas fácilmente por materiales como una hoja de papel.
- b. Partículas Beta: Son electrones (beta negativa) o positrones (beta positiva) de alta energía emitidos por un núcleo radiactivo. Tienen una penetración mayor que las partículas alfa y pueden detenerse con mayor dificultad, por ejemplo, por láminas de aluminio o plástico.
- c. Protones, Neutrones y Iones Pesados: Otras partículas subatómicas que pueden tener efectos ionizantes y suelen tener una mayor capacidad de penetración dependiendo de su energía.

2. Radiaciones Electromagnéticas: Consisten en un flujo de energía que se propaga a través de ondas electromagnéticas. La partícula mínima de energía electromagnética es el fotón, tienen un cuanto de energía, una masa igual a cero, no posee carga y viaja a una velocidad constante. Algunos ejemplos de radiaciones electromagnéticas son:

- a. Rayos X: Formados por fotones tienen la capacidad de penetrar materiales, como tejidos humanos, para crear imágenes diagnósticas.
- b. Rayos Gamma: Son ondas electromagnéticas de alta energía emitidas por núcleos radiactivos en procesos de desintegración. Tienen alta penetración y pueden ser detenidos por materiales densos, como plomo o concreto.

### *Depósito de dosis*

La absorción de energía tiene lugar mediante la interacción del haz de radiación con el tejido a nivel atómico. La interacción de los fotones con la materia es un proceso aleatorio e impredecible. Se identifican tres tipos de interacciones que ocurren al atravesar un material el haz de radiación<sup>4</sup>:

1. **Absorción fotoeléctrica:** El material receptor absorbe un fotón de rayos X, lo que provoca la expulsión de un electrón de una capa del átomo, dejando el átomo ionizado. Este átomo ionizado regresa a su estado neutro emitiendo un rayo X, conocido como rayo X característico del átomo. La absorción fotoeléctrica ocurre principalmente a bajas energías de fotones y en materiales de alto número atómico. Estos efectos permiten su aplicación en diagnóstico médico. Cuando un electrón acelerado atraviesa el campo eléctrico del núcleo, sufre una desviación y una pérdida abrupta de energía, que se convierte en un fotón de frenado o bremsstrahlung que genera calor. Este fenómeno es común en medios compuestos por átomos con gran masa y carga, como los metales pesados (molibdeno o tungsteno). En el caso del agua,

la probabilidad de esta interacción se vuelve insignificante una vez que la energía del fotón supera los 100 keV. Dado que las energías efectivas de los haces de fotones del Gamma Knife y el acelerador lineal están en el orden de los MeV, el efecto de la absorción fotoeléctrica no es significativo en la RC.

2. **Dispersión de Compton:** La dispersión de Compton sucede cuando un fotón choca con la materia y transfiere parte de su energía a un electrón. Si la energía transferida es suficiente, el electrón puede excitarse o ser liberado del átomo. El fotón original cambia su dirección, creando un nuevo camino conocido como fotón de retroceso. La cantidad de energía transferida al electrón es la diferencia entre las energías del fotón original y el fotón de retroceso. La orientación del fotón de retroceso determina su energía: si se desvía  $180^\circ$ , su energía es mínima; si se dispersa en la misma dirección que el fotón original, conserva su energía. Los electrones Compton pueden generar ionización secundaria. La dispersión de Compton es la interacción más significativa de los fotones usados en RC, representando aproximadamente el 50% de las interacciones en energías entre 25 keV y el 100% en energías entre 100 keV y 2 MeV en tejidos biológicos.

3. **Producción de pares:** En la producción de pares, la energía del fotón incidente se absorbe completamente en el medio y se crea un electrón y su antipartícula, un electrón positivo llamado positrón. Este fenómeno solo ocurre con fotones de alta energía. Los positrones, con una vida corta, se aniquilan creando dos fotones de 0,51 MeV cada uno. Este fenómeno, que se produce con baja frecuencia en RC, es el proceso mayoritario cuando los fotones de alta energía atraviesan materiales densos, es decir, de alto número atómico.

Cuando los fotones atraviesan un medio, existen diferentes probabilidades de que ocurran estas interacciones mencionadas y de que pierdan parte o la totalidad de su energía. La cantidad de energía absorbida por el medio en una unidad de masa, durante la interacción con un haz de radiación, se conoce como dosis de radiación. La unidad de medida para la dosis de radiación es el Gray (Gy), equivalente a J/kg (julios por kilogramo). En esta medida, el julio representa una unidad de energía, siendo la cantidad de trabajo realizado por una fuerza constante de un newton en un metro de longitud en la misma dirección de la fuerza. Es la energía necesaria aproximada para levantar 1 kg a una altura de 1 m en la superficie terrestre, considerando una aceleración gravitatoria de  $10 \text{ m/s}^2$ <sup>6</sup>.

Cuando un fotón atraviesa un medio transfiere una parte de su energía cinética al electrón contra el que impacta. Este electrón se desplaza una cierta distancia y deposita su energía en el medio. Si el fotón aún tiene energía cinética después de la primera interacción (como en la dispersión de Compton), puede viajar e interactuar en otro electrón y causar otra transmisión de energía. Esta segunda interacción es independiente de la primera interacción, por lo tanto, es posible una tercera y una cuarta, etc. Así tenemos dos tipos de dosis: la dosis primaria, que es la energía absorbida en la primera interacción y la dosis dispersa, la energía absorbida de los fotones dispersos. Al irradiar un paciente con el haz de fotones este interactúa depositando energía en los tejidos. El objetivo de los tratamientos con RT es lesionar el tejido tumoral con la suficiente transmisión de energía, minimizando al máximo la que alcanza al tejido sano. El

éxito del tratamiento depende de la dosis administrada al tejido tumoral y las complicaciones dependen de la cantidad de dosis administrada a los tejidos adyacentes<sup>7</sup>.

### *Transferencia lineal de energía*

Las radiaciones ionizantes se pueden clasificar en dos categorías según su transferencia lineal de energía (LET por sus siglas en inglés):

1. Radiaciones de Alta Transferencia Lineal de Energía (Alto LET): Estas radiaciones depositan grandes cantidades de energía a lo largo de trayectorias cortas en los tejidos. Tienen una alta capacidad para ionizar la materia y causar daño biológico más concentrado en una zona específica. Ejemplos de radiaciones de alto LET son las partículas alfa, protones y algunos iones pesados. Tienen una efectividad alta en la RT debido a su capacidad para dañar selectivamente las células cancerígenas.
2. Radiaciones de Baja Transferencia Lineal de Energía (Bajo LET): Estas radiaciones depositan su energía de manera más dispersa a lo largo de trayectorias más largas en los tejidos. Tienen menos capacidad para ionizar la materia y suelen afectar un área más extensa en los tejidos. Ejemplos de radiaciones de bajo LET son los rayos X y gamma. Son comúnmente utilizados en la radiología diagnóstica y en la RT externa para tratar tumores profundos.

Existen diversas fuentes de radiaciones ionizantes. Los rayos X se producen mediante la aceleración de electrones y su colisión con materiales como el tungsteno, aprovechando la radiación de frenado. Por otro lado, los rayos gamma se originan a partir de átomos inestables (isótopos radiactivos) que, de manera natural o artificial, liberan energía en forma de rayos gamma, como es el caso del  $\text{Co}^{60}$  y otros isótopos. En el contexto de la RC, las fuentes de producción de radiación presentan diferencias particulares que se describen a continuación <sup>3,4</sup>.

#### **1.3.1 Radiación gamma y Gamma Knife**

El GK es una unidad especializada en administrar RC mediante rayos gamma. Estos rayos, forma de radiación ionizante, se generan a partir de una fuente de Cobalto 60 ( $\text{Co}^{60}$ ) radioactivo, generando una energía de 1,25 MeV (rango 1,17-1,33 MeV) en haces convergentes que se enfocan en el objetivo del tratamiento. Cada fuente contribuye con una dosis clínicamente insignificante a lo largo de la línea del haz. Sin embargo, cuando múltiples líneas convergen en el foco del objetivo, la dosis alcanza niveles terapéuticos, mientras que en el tejido circundante se mantiene por debajo de los límites de tolerancia. Durante la desintegración radiactiva del  $\text{Co}^{60}$ , se emiten principalmente partículas beta-1 con una energía máxima de 0,31 MeV. Esto lleva a su transformación en níquel 60 excitado, liberando rápidamente su energía al producir dos rayos gamma de 1.17 MeV y 1.33 MeV en cascada. Un haz de tratamiento del Gamma Knife puede contener fotones de diferentes energías, entre 1,17 y 1,33 MeV. Finalmente, el  $\text{Co}^{60}$  se descompone en níquel no radiactivo. La vida media del  $\text{Co}^{60}$ , es decir, el tiempo necesario para que el material radiactivo pierda la mitad de su radiactividad por descomposición, es de 5,26 años. Al final de su vida media, solo queda el

50% del material radiactivo original. Esto, implica que el tiempo de tratamiento después de 5 años es el doble del requerido al instalar el equipo. La fuente del Gamma Knife debe reemplazarse después de cierto período para evitar una prolongación excesiva del tiempo de tratamiento <sup>4</sup>.

Los modelos actuales de GK cuentan con 201 fuentes de  $\text{Co}^{60}$  dispuestas en el interior de un casco de forma cóncava (ilustración 2). El haz de fotones generado por estas fuentes atraviesa un segundo casco, en el que se disponen 201 colimadores circulares de diferentes diámetros (4, 8, 14 y 18 mm), permitiendo la generación de haces de radiación dirigidos hacia el isocentro. Los haces, tras atravesar los colimadores circulares, convergen en un punto central objetivo (isocentro) donde se forma la isodosia de radiación esférica y concéntrica. El número de isocentros empleados es variable y depende del tamaño, forma y localización de la diana (oscila entre 8-12 por lesión). Desde el punto de vista dosimétrico, presentan el inconveniente de que para el tratamiento de lesiones anatómicamente irregulares se necesitan varios

isocentros para cubrir la lesión. Dando como resultado zonas de solapamiento de dosis en las intersecciones de las esferas, así como zonas de baja dosis en los márgenes de las esferas, generando un tratamiento no homogéneo e irregular. Por esta razón, se prescribe una isodosia del 50 %. Esta técnica de tratamiento se denomina 'técnica isocéntrica'. En ella, los isocentros van generando esferas de radiación y su superposición engloba el objeto del tratamiento. Es la técnica de tratamiento ideal de RC en el caso de blancos esféricos. El número de isocentros varía en función de la conformación anatómica del blanco, oscilando entre 8 y 12 por paciente <sup>1,4</sup>. En las ilustraciones 3 y 4 se muestra un plan de tratamiento para un meningioma de hiato tentorial en la que se aprecian las líneas de isodosia. En la ilustración 5, se muestra el histograma de dosis volumen de la misma planificación.

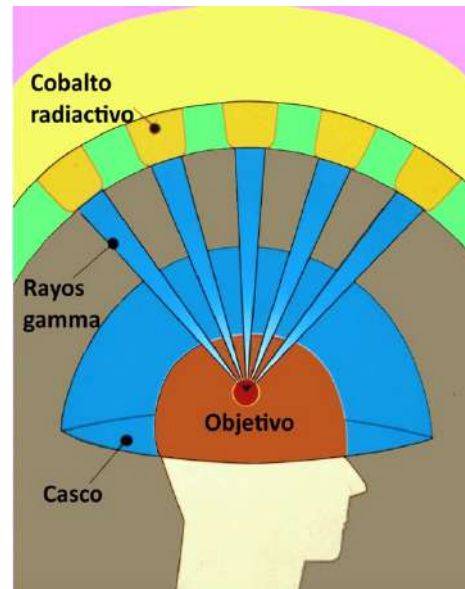


Ilustración 2. Esquema de GK. Fuente "Gamma Knife Graphic-es" de NCR Ortisa licencia CC BY-SA 4.0.

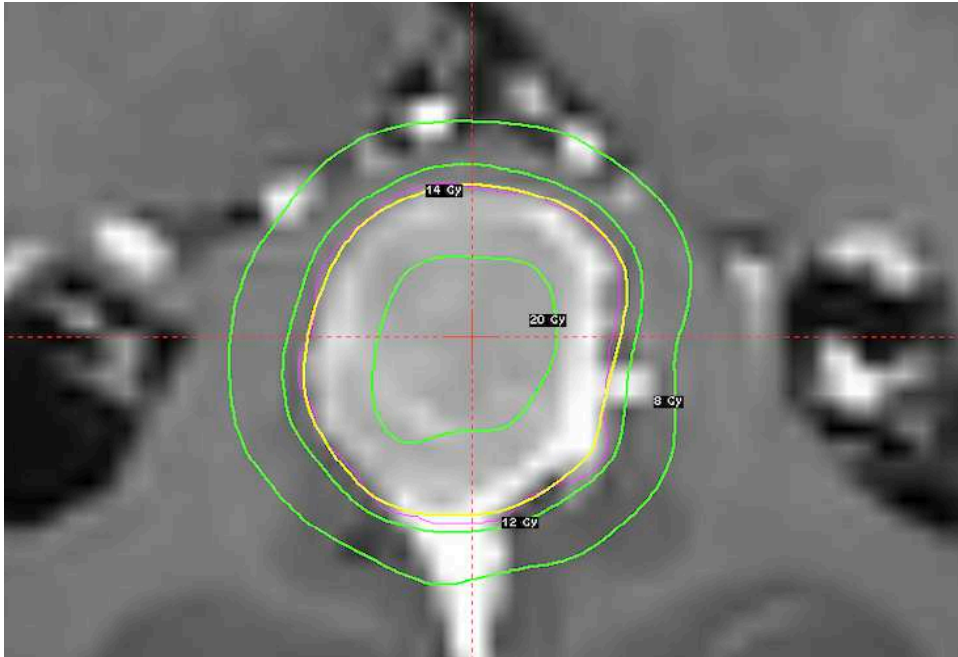


Ilustración 3. Plan de tratamiento con GK de meningioma de hiato tentorial. Visión en plano axial, mostramos líneas de isodosis en plan de tratamiento. Línea amarilla: dosis prescrita 14 Gy. Línea verde central interior: línea de isodosis de 20 Gy en la que existe solapamiento de dosis por la suma de isocentros. Línea rosa: delimitación del meningioma. En el exterior de la lesión, la línea de isodosis del 50% de 12 Gy y línea de isodosis del 30% de 8Gy.



Ilustración 4. Plan de tratamiento con GK de meningioma de hiato tentorial. Visión en plano sagital, mostramos líneas de isodosis en plan de tratamiento. Line amarilla: dosis prescrita 14 Gy. Línea verde central: línea de isodosis de 20 Gy en la que existe solapamiento de dosis por la suma de isocentros. Línea rosa delimitación del meningioma. En el exterior de la lesión, la línea de isodosis del 50% de 12 Gy y línea de isodosis del 30% de 8Gy. Órganos de riesgo delimitados en naranja (nervio óptico) y rojo (troncoencéfalo).

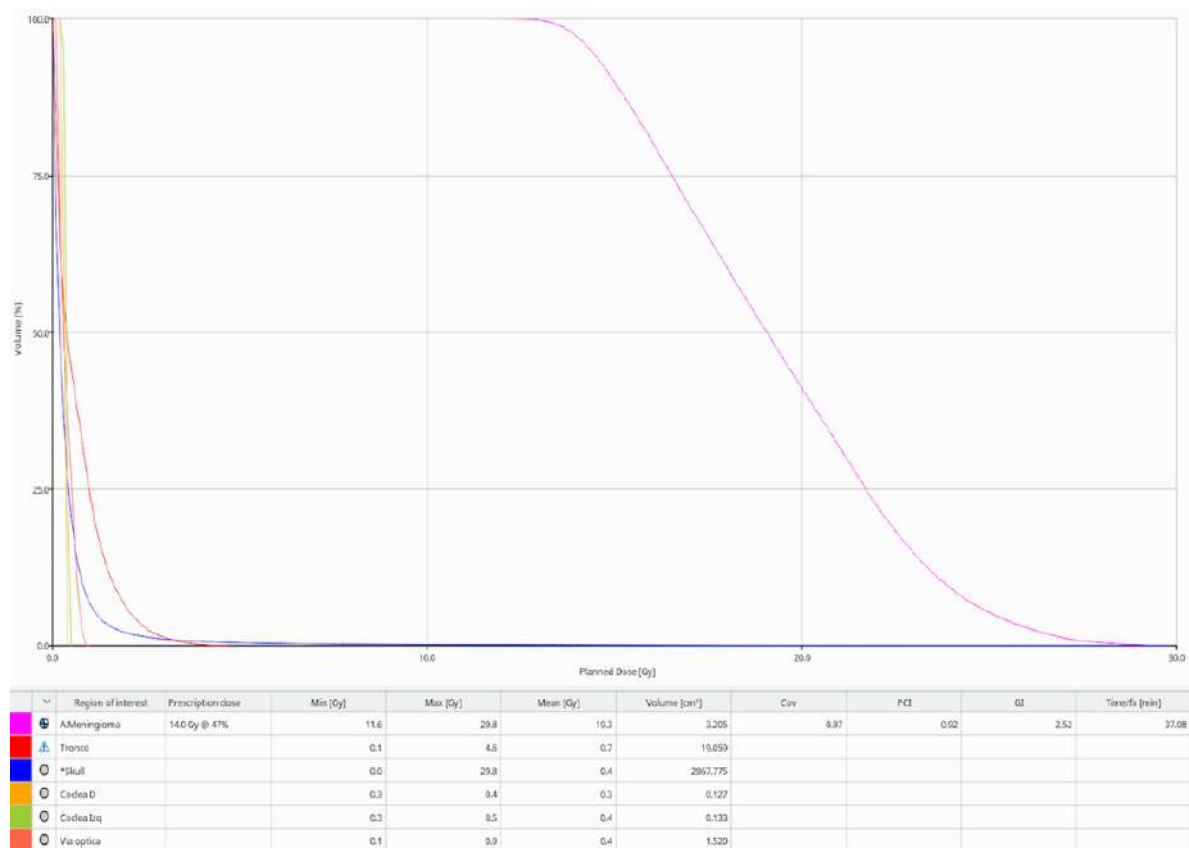


Ilustración 5. Plan de tratamiento con GK de meningioma de hiato tentorial. Histograma dosis volumen. Línea rosa hace referencia al meningioma tratado, apreciamos la caída de dosis de radiación del GK. En la tabla inferior los parámetros de tratamiento del meningioma: dosis prescrita 14 Gy, dosis mínima 11,6 Gy, dosis máxima 29,8 Gy, dosis media 19,3 Gy, volumen de la lesión 3,2 cm<sup>3</sup>, cobertura 0,97 e índice de Paddick 0,92. Y los parámetros de radiación recibida por órganos diana, tronco, cóclea derecha e izquierda, y vía óptica.

### 1.3.2 Rayos X y el acelerador lineal

Cuando los electrones están en movimiento e interactúan con un material pueden generar radiación en forma de rayos X, transformando su energía cinética en energía electromagnética. Este principio se emplea en los aceleradores lineales (LINAC) para obtener rayos X. Se induce a los electrones a adquirir velocidad y luego se los hace colisionar contra un objetivo para generar rayos X. La cantidad de partículas de rayos X producida aumenta a medida que se incrementa la energía cinética de los electrones incidentes. Los electrones se aceleran gracias a las diferencias de potencial en los tubos de los dispositivos de diagnóstico, alcanzando varios cientos de keV. En el mecanismo de aceleración de un acelerador lineal, se emplea tecnología de microondas para impulsar electrones a través de un tubo lineal, conocido como tubo acelerador. Que posteriormente, colisionan con un objetivo para generar un haz de rayos X.

Para una energía dada de electrones, la producción de rayos X puede incrementarse utilizando un material objetivo con un número atómico más alto (número Z); normalmente se utilizan tungsteno y oro. Los electrones acelerados colisionan con el blanco de tungsteno, experimentando una rápida desaceleración que conduce a la producción de rayos X.

Si bien los rayos X se producen en todas las direcciones, los de alta energía son generados en la dirección en la que el electrón impacta (ilustración 6). Por tanto, en un LINAC, se observa una mayor intensidad de fotones en el área cercana a la línea central que sigue la dirección del electrón incidente.

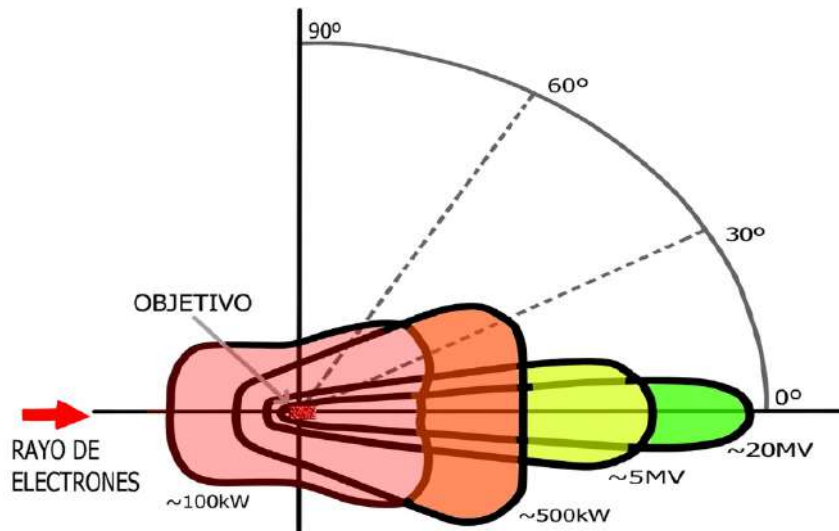


Ilustración 6. Esquema sobre la distribución angular de emisión de rayos X bremsstrahlung alrededor de un objetivo. Se aprecia la incidencia de energía cinética de un haz de electrones de menos de 100keV, los rayos X se emiten de forma relativamente uniforme en todas direcciones. A medida que aumenta la energía cinética del haz de electrones, la dirección de la emisión de rayos X se incrementa hacia adelante.

En los aceleradores lineales, los electrones generalmente se aceleran hasta el rango de energía de 4 a 25 MeV, siendo el electrón de 6 MeV el más utilizado para generar rayos X para la RC. Cuando un electrón produce un fotón, este puede tener cualquier energía entre cero y la misma que la del electrón incidente. El haz de fotones producido por un haz de electrones de 6 MeV puede tener un espectro de energía de 0 a 6 MeV<sup>4</sup>.

Una vez generado el haz de rayos X, este atraviesa el colimador primario, fabricado de tungsteno, que cuenta con una abertura circular por la cual el haz de fotones pasa para formar un campo de radiación. La función principal del colimador primario es generar un haz de fotones paralelos con una dirección única hacia un objetivo específico. Para garantizar una intensidad uniforme del haz de fotones a lo largo del campo de tratamiento, se emplea un filtro cónico conocido como filtro aplanador. La cantidad de radiación producida por el acelerador lineal se monitorea mediante una cámara de ionización. Esta cámara no solo controla la cantidad de radiación administrada al paciente, sino que también verifica y regula la uniformidad de la radiación administrada. Posteriormente, el haz de fotones atraviesa un colimador secundario. Mientras que el colimador primario establece la apertura máxima del campo de radiación, el colimador secundario define un campo de tratamiento real al delinear un campo rectangular que se ajusta al tratamiento específico de cada paciente en la RT

convencional (ilustración 7). Tanto en RT externa convencional como en radiocirugía, se añade un tercer colimador formado por múltiples láminas que consiguen cerrar el campo de tratamiento para asemejarlo al volumen de la lesión definida. En el caso de radiocirugía estas

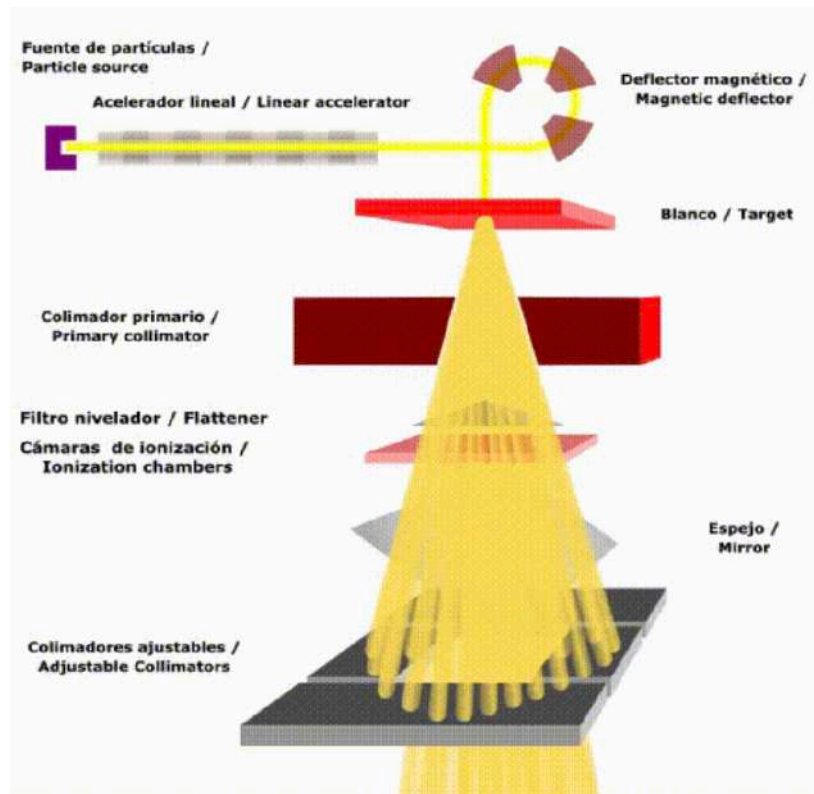


Ilustración 7. Esquema del cabezal del LINAC. Inicialmente los electrones golpean el blanco para generar el haz de rayos X mediante el proceso bremsstrahlung. El colimador primario colima el haz de rayos X. El haz de rayos X es aplanado por el filtro (nivelador/aplanador). Atraviesa la cámara de iones y, finalmente, se colima nuevamente en el colimador secundario. En RC se agregaría un tercer colimador (circular o micromultilámina). Imagen” Medical Linac Animation” licencia CC BY-SA 4.0.”

láminas son de muy pequeño grosor (micromultiláminas) permitiendo adaptarse a volúmenes pequeños de tratamiento

A diferencia de las unidades GK, en el LINAC se genera un solo haz de radiación que puede ser posicionado de diversas formas hasta lograr la planificación deseada. La mayoría de las plataformas LINAC no son dinámicas, por lo que la cabeza del paciente permanece fija en la mesa, mientras que el LINAC se mueve alrededor del paciente para delimitar la zona de tratamiento. La sección móvil del acelerador lineal, conocida como "gantry" (cuya traducción sería "brazo"), gira en un único plano alrededor de un eje horizontal, y el uso de arcos móviles ayuda a minimizar la dosis de radiación en los tejidos circundantes (ilustración 8). Las áreas de entrada y salida de la radiación son múltiples alrededor del cráneo del paciente, permitiendo así distribuir la dosis recibida en un amplio volumen de tejido sano <sup>1</sup>.

En el acelerador lineal, la planificación puede realizarse empleando colimadores circulares o multiláminas. En el caso de los colimadores circulares, el gantry del acelerador gira para generar distintos haces de entrada, con tamaños que varían entre 5 y 35 mm, formando una suma de isocentros. Este sistema resulta especialmente útil para volúmenes muy pequeños, como en el caso de la RC funcional en la neuralgia del trigémino o para lesiones

esféricas. Sin embargo, al igual que los isocentros solapados en el Gamma Knife, los colimadores circulares en el acelerador lineal presentan el problema de solapamiento de dosis.

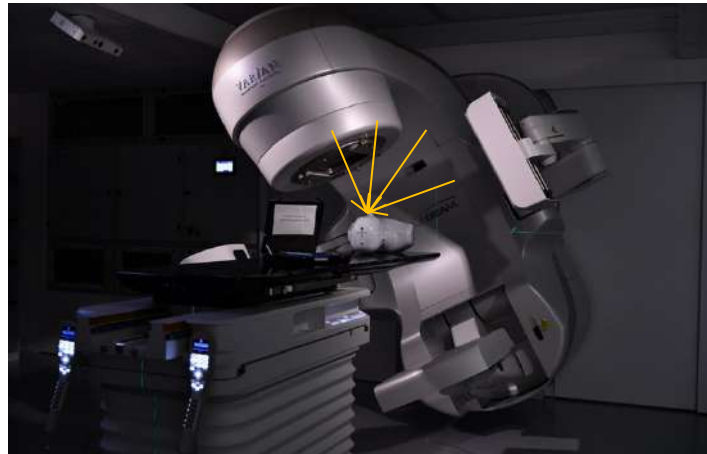


Ilustración 8. LINAC en el que se aprecia la rotación del gantry alrededor del objetivo de tratamiento, emite distintos haces de radiación que confluyen en el isocentro de tratamiento. El haz de radiación se representa por la flecha amarilla. Fuente: Recorrido por las instalaciones de Linac (05010917)" de IAEA Imagebank licencia CC BY 2.0.

Los colimadores de micromultiláminas (ilustración 9) son un sistema en el que las láminas tienen una anchura de 2 o 2,5 mm, lo que permite generar haces de radiación adaptados a nuestro objetivo de tratamiento. Cuando se utilizan de manera dinámica, se administra la radiación con una forma ajustada y una energía variable en cada punto de giro del gantry. Esto posibilita lograr una buena conformidad y una distribución homogénea de dosis en un único

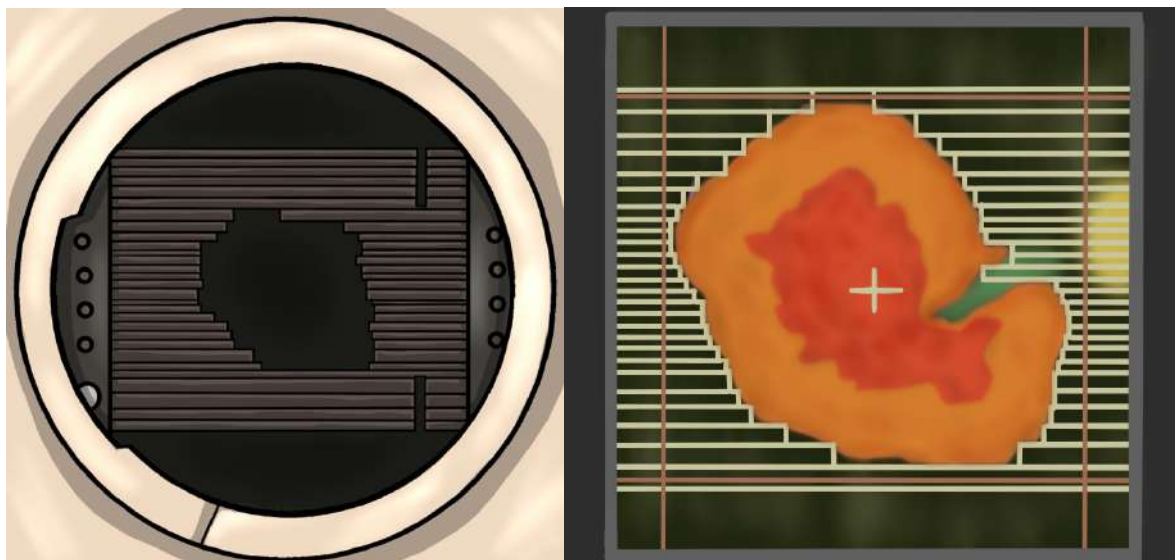


Ilustración 9. Imagen izquierda, colimador micromultilámina. Imagen derecha, campo de tratamiento generado por el colimador micromultilámina.

isocentro. En otras palabras, la línea de isodosis que cubre la lesión se acerca al 100%, manteniéndose siempre por encima del 70%<sup>3</sup>.

### 1.3.3 Protones

Los tratamientos basados en protones utilizan radiación ionizante basada en partículas pesadas cargadas positivamente llamadas protones. Los haces de protones clínicos se producen inyectando átomos de hidrógeno que han perdido su electrón en una estructura de aceleración llamada ciclotrón. Estos protones se aceleran mediante campos eléctricos hasta alcanzar la energía deseada. Mientras que la dosis de radiación depositada por los fotones disminuye exponencialmente con la profundidad de penetración, la dosis de radiación depositada por los protones aumenta muy lentamente durante aproximadamente los primeros tres cuartos del recorrido, a continuación aumenta bruscamente alcanzando su valor máximo antes de caer rápidamente a cero. La profundidad a la que los protones depositan la energía máxima se llama pico de Bragg (ilustración 10)<sup>8</sup>. La posición del pico está en proporción a la energía del haz de protones, por lo que para el rango de los protones de 230 MeV es de aproximadamente 33 cm, lo que es suficiente para penetrar cualquier parte del cuerpo. El rango típico de la energía de los protones utilizada en la RC es de 70 a 150 MeV (4 a 15 cm de profundidad). El volumen del tejido tumoral suele ser más grueso que el ancho de los picos de Bragg, por lo tanto, el rango del haz de protones debe ser modulado para ampliar el pico. Este fenómeno del pico de Bragg hace que este sistema sea ideal para tratar lesiones cercanas a órganos críticos o ciertos tumores pediátricos, evitando irradiar los tejidos adyacentes. Sin embargo, en la actualidad, el

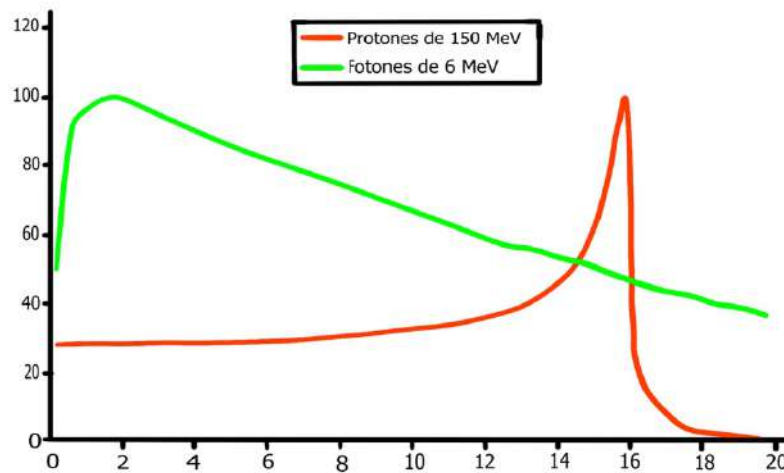


Ilustración 10 Línea roja dosis de radiación depositada por los protones, inicialmente constante hasta alcanzar cierta profundidad, donde aumenta y luego cae bruscamente (pico de Bragg). Línea verde dosis de radiación depositada por fotones, caída exponencial con la profundidad.

alto coste de los ciclotrones y la complejidad de su manejo limitan esta técnica a muy pocos centros.<sup>4</sup>

#### 1.4 Relación dosis volumen

En RC, la relación entre la dosis y el volumen resulta ser el factor de mayor relevancia al evaluar el riesgo de efectos adversos derivados del tratamiento. A diferencia de la RTEF, donde el volumen no se considera al determinar la dosis de prescripción, en la RC este se convierte en un parámetro de importancia fundamental. Se han llevado a cabo diversos estudios con el propósito de establecer la dosis tolerable para volúmenes diana específicos. El estudio RTOG 9005<sup>9</sup>, realizado por el Grupo de Oncología Radioterápica en el año 2000, estableció que la dosis máxima tolerada en una única fracción para lesiones malignas, como gliomas y metástasis cerebrales, variaba en función del tamaño del tumor. Definieron que, para lesiones menores de 20 mm de diámetro, la dosis máxima era de 24 Gy; para lesiones de 21 a 30 mm se aceptaba un máximo de 18 Gy; y para dianas con diámetros superiores a 31 mm, no se recomendaba superar los 15 Gy. Sin embargo, en lesiones que excedieran este diámetro, por lo general, no se considera el tratamiento con RC en una sola dosis. El aumento tanto de la dosis como del volumen de tratamiento incrementa la probabilidad de ocasionar lesiones graves en un período más corto. El riesgo de toxicidad derivada de la radiación, expresada en cambios radiológicos asintomáticos o en radionecrosis con repercusión clínica, aumenta si el volumen expuesto (cerebro normal y masa tumoral) supera los 5-10 cm<sup>3</sup> a una dosis mayor de 12 Gy<sup>10</sup>.

En el contexto de la RT, la dosis de radiación que se prescribe para cada tumor se determina considerando los siguientes volúmenes<sup>4</sup>:

1. "Gross Tumor Volume" (GTV): Se define trazando el contorno de la masa tumoral utilizando las técnicas de neuroimagen disponibles, como la resonancia magnética (RM). Este volumen representa exclusivamente la totalidad del tumor.
2. "Clinical Target Volume" (CTV): Incluye el volumen del GTV y la extensión microscópica de la enfermedad que se encuentra más allá de la definición proporcionada por las imágenes. La delimitación de este volumen depende del comportamiento específico de cada tumor.
3. "Planning Treatment Volume" (PTV): Es similar al CTV, pero el PTV puede ser ligeramente mayor, ya que abarca áreas que técnicamente no pueden evitarse al irradiar para asegurar que la totalidad del CTV reciba la dosis óptima de tratamiento. El PTV se planifica de manera individualizada, teniendo en cuenta el tipo de tumor y las estructuras circundantes que podrían estar en riesgo.

En el proceso de planificación del tratamiento con RC, el equipo multidisciplinario responsable del procedimiento delinea inicialmente el área a tratar y los órganos circundantes de riesgo utilizando software específico. Entre estos órganos, el sistema nervioso central (SNC) es particularmente sensible a los efectos tardíos de la radiación, por lo que se limita la dosis que

reciben estructuras críticas como el nervio óptico, el quiasma y el tronco encefálico, lo cual es crucial en la planificación del tratamiento.

Los volúmenes de tratamiento y las estructuras críticas se manejan como entidades tridimensionales. Estos volúmenes, a los cuales se les asignan los isocentros para el tratamiento, representan el punto donde convergen los haces de radiación. La distribución de la dosis en el isocentro generalmente tiene forma circular u ovalada, y se utilizan diferentes tamaños de colimadores para crear la planificación de dosis en distintos sistemas. En general, cuando el área a tratar es pequeña y tiene una forma esférica, un solo isocentro puede ser suficiente, lo que simplifica la planificación del tratamiento. Sin embargo, a medida que el área a tratar es más grande o irregular, se necesitará más de un isocentro con LINAC, y en Gamma Knife, a partir de cierto diámetro, se requerirán múltiples isocentros <sup>11</sup>.

Una vez definidos el volumen y los isocentros, se lleva a cabo el cálculo de las líneas de isodosi. Estas líneas unen los puntos del área que recibe la misma dosis de radiación, muestran la disminución de la dosis a medida que nos alejamos del blanco. Es fundamental asegurar que la lesión y sus bordes estén adecuadamente cubiertos por una línea de isodosi que garantice la dosis adecuada para tratar el tumor (ilustración 12). La dosis máxima debe estar en el centro del objetivo, mientras que en sus límites comienza a disminuir rápidamente para reducir la toxicidad en las áreas circundantes <sup>3</sup>. El histograma de dosis volumen (DVH) representa gráficamente la dosis acumulada en función del volumen para áreas específicas de interés, como el área de tratamiento, la cóclea, el nervio óptico, el tronco del encéfalo, entre otros. Cada línea de isodosi se puede visualizar en forma de histograma (ilustración 11). Aunque el DVH no proporciona información espacial, resulta una herramienta valiosa para evaluar la eficacia de la irradiación en relación con el riesgo de toxicidad asociado al tratamiento. En RC, el DVH del área de tratamiento generalmente muestra una pendiente gradual en dosis altas. En este contexto, la relación entre la dosis administrada y el volumen irradiado es el parámetro más importante para comprender el riesgo potencial de toxicidad del tratamiento <sup>4</sup>.

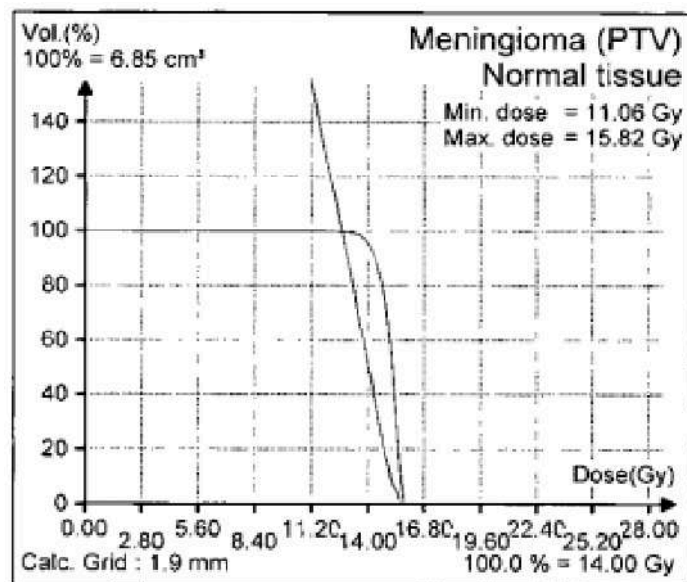


Ilustración 11. Histograma de dosis-volumen (DVH) del tratamiento del meningioma de peñasco de la ilustración 11. PTV definido de 6,85 cm<sup>3</sup>, dosis de tratamiento prescrita 14 Gy. El volumen acumulado (eje de ordenadas) se relaciona con la dosis (eje de abscisas). En este caso el 95% del volumen del objetivo recibirá una dosis igual o superior a la prescrita, 14 Gy. Software de planificación BrainScan Imagen propia: Unidad de Radiocirugía Hospital Universitario Virgen de las

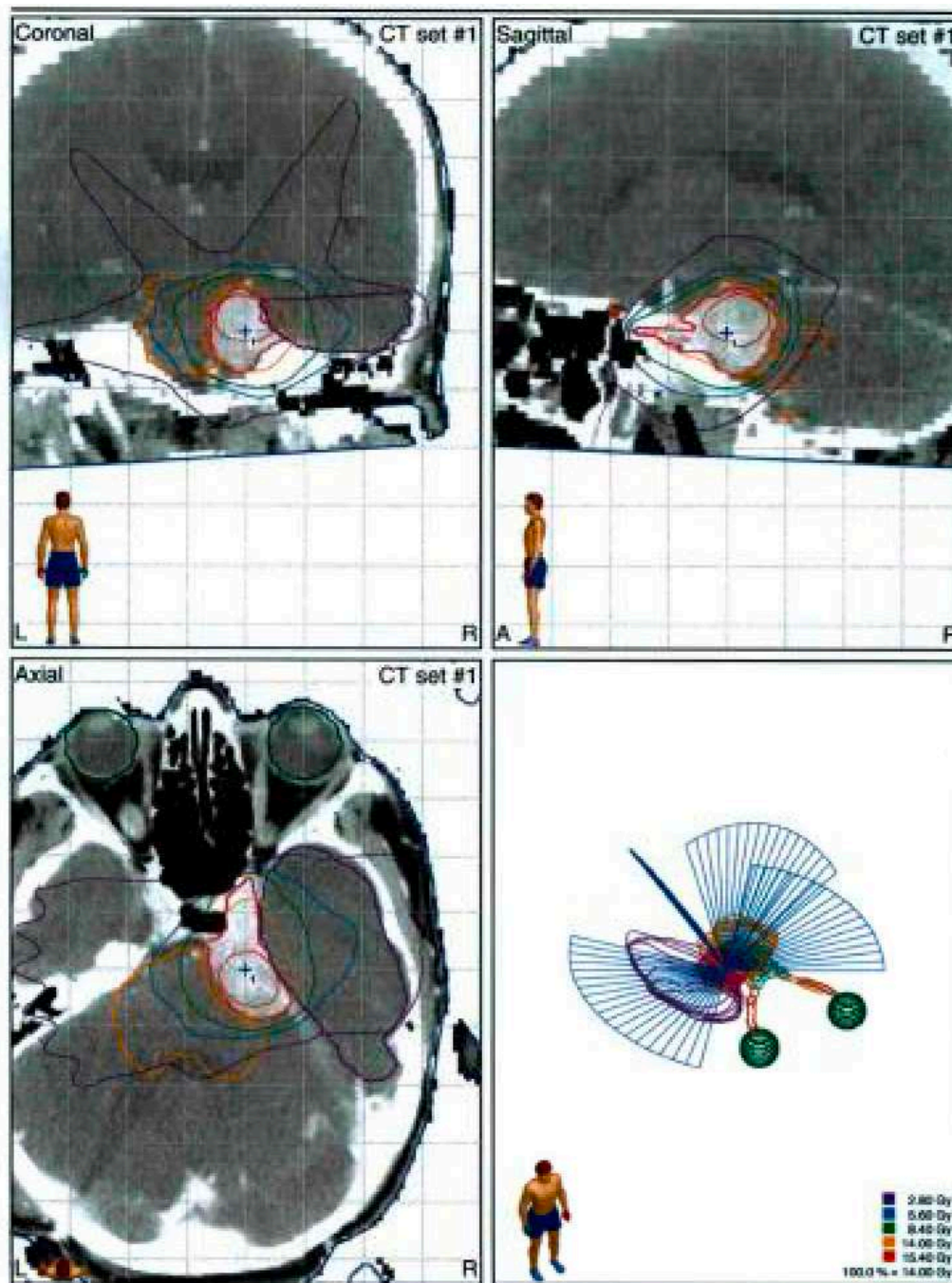


Ilustración 12. Líneas de isodosis en valor absoluto en el plano coronal, sagital y axial de TAC en la planificación de tratamiento de un meningioma de peñasco de temporal. En rojo la línea de isodosis de 15Gy, amarillo línea de isodosis 14Gy, verde línea de isodosis 8 Gy, azul línea de isodosis 5Gy y morado línea de isodosis 2 Gy. Se aprecia en las imágenes de TAC y en la reconstrucción 3D (inferior derecha) en azul la entrada de los cuatro arcos, los órganos diana, tronco encéfalo, quiasma, nervios ópticos delimitados en naranja, y globos oculares en verde. Software de planificación BrainScan.

## 1.5 Radiobiología

La radiobiología trata de comprender cómo las radiaciones ionizantes impactan la materia viva. Los efectos de la RT tanto en el tumor como en los tejidos sanos resultan de la interacción física de los fotones o protones con los átomos de los tejidos que atraviesan. Estos efectos se pueden dividir en tres grupos principales<sup>12-14</sup> :

1. Efectos físicos: Resultan de la interacción de la radiación con los electrones de los átomos, lo que provoca ionización y excitación en ellos, cuando impactan directamente en las moléculas de ADN.
2. Efectos químicos: La radiación influye en las moléculas de agua, generando radicales libres y la fragmentación molecular del agua. Estos radicales son inestables y, al unirse al oxígeno en células oxigenadas, aumentan su longevidad y su potencial dañino pudiendo afectar al ADN celular de forma indirecta.
3. Efectos biológicos: La radiación causa daño celular que desencadena efectos secundarios por daño en células sanas y puede llevar al desarrollo de neoplasias debido a mutaciones en células somáticas. La interacción de la radiación con el ADN cromosómico provoca roturas en una o ambas cadenas del ADN, activando mecanismos de reparación celular. Sin embargo, aunque muchas células son reparadas, otras, mueren durante la división celular, al perder su capacidad reproductiva. También puede ocurrir la muerte celular a través de la apoptosis. En tejidos con una rápida tasa de recambio celular, como las células cancerosas, el daño se manifiesta rápidamente.

La energía de la radiación está relacionada con el daño en el ADN: mayores niveles de energía generan más ionizaciones, pero penetran menos en los tejidos. Las radiaciones de baja transferencia lineal de energía, como rayos X y gamma, depositan menos energía y penetran más, causando menos efectos biológicos. Por otro lado, las radiaciones de alta transferencia lineal de energía, como los protones, depositan mucha energía en distancias cortas, lo que genera un mayor efecto biológico, una reparación más deficiente y una menor supervivencia celular. Estas radiaciones son ideales ya que causan un daño máximo con mínimos efectos en los tejidos cercanos.

Existen diversos modelos que intentan explicar el efecto de diferentes dosis en los distintos tipos de tejido. El más conocido es el modelo lineal cuadrático. Según este modelo la muerte celular debida a la radiación ocurre a través de dos mecanismos<sup>4,15</sup>:

1. Daño directo al ADN: La exposición del tejido a dosis altas de radiación causa un daño directo al ADN. Esta lesión irreversible y letal impide la división celular, conocida como componente  $\alpha$ .

2. Daño celular indirecto: Resulta de la interacción de las partículas con el ambiente celular. Estas partículas interactúan con las moléculas de agua, generando un daño indirecto al ADN. Estas lesiones, denominadas subletales, pueden ser reparadas entre cada sesión de tratamiento, pero si se acumulan pueden provocar la muerte celular. Este proceso se define como componente  $\beta$ .

Un concepto crítico para entender la radiobiología de la RC es la relación  $\alpha / \beta$ . Cada tipo de tejido tiene una relación  $\alpha / \beta$  medible que refleja la supervivencia de las células en relación con la dosis de radiación. Esta relación  $\alpha / \beta$  es clave para determinar la Dosis Equivalente Biológica (DEB), que permite comparar diferentes esquemas de fraccionamiento de radiación. Se utiliza la siguiente fórmula:  $DEB = nD (1 + D / \alpha / \beta)$ , donde  $n$  es el número de fracciones y  $D$  es la dosis por fracción<sup>16</sup>.

La relación entre estos componentes es el índice  $\alpha / \beta$  de un tejido, siendo el componente  $\alpha$  proporcional a la dosis de radiación y el  $\beta$  proporcional al cuadrado de la misma. Este coeficiente expresa la dosis en la que estos dos componentes de muerte celular son iguales. Sirve para conocer cuánto tejido o tumor se ve afectado por la dosis de radiación administrada en cada fracción. En base a este parámetro los tejidos se clasifican en:

1. Tejidos de respuesta temprana, con un índice  $\alpha / \beta$  alto, aproximadamente de 10Gy. Son tejidos radiosensibles con una alta tasa de replicación celular y un alto número de células en división. Sobre ellos se produce un efecto letal alto y disponen de baja capacidad de reparación celular, como el tejido tumoral maligno. Son tejidos sobre los que se puede plantear un tratamiento en dosis única o fraccionada.

2. Tejidos de respuesta tardía, con índice  $\alpha / \beta$  bajo, de entorno a 2Gy. Suelen tener escasa capacidad de replicación celular, pocas células en división y buenos mecanismos de reparación celular. El tejido del SNC tiene un  $\alpha/\beta$  bajo, al igual que los tumores benignos o de bajo grado, con un cociente  $\alpha / \beta$  de 2.<sup>17</sup> Los meningiomas y neurinomas son tumores con índice  $\alpha/\beta$  bajo, en meningiomas se establece entorno a los 3,3 Gy y en neurinomas 1,2 Gy<sup>18</sup>. Una baja relación  $\alpha/\beta$  es característica de tejidos que responden tardíamente. Que se traduce en un mayor DEB para cualquier fracción única de radiación. Esto significa que tumores benignos como los meningiomas pueden recibir una dosis más baja de radiación, pero tener el mismo efecto biológico que una fracción única más alta dirigida a un tumor maligno. Los esquemas de fraccionamiento son menos importantes en meningiomas porque tanto el cerebro como el tumor tienen propiedades de respuesta tardía similares, y, por lo tanto, no hay diferencia biológica en  $\alpha / \beta$ . Además, la naturaleza conformada de la RC, junto con el claro límite entre el tumor y el cerebro, permite que el alto DEB de una sola dosis se restrinja al tumor. Siendo los tumores óptimos para tratarse en dosis única<sup>16</sup>.

Las estrategias actuales de planificación de tratamiento tienden a reducir el número de sesiones aumentando la dosis de radiación administrada en cada una, como se ve en el hipofraccionamiento y, en su extremo, en la RC de dosis única. Estas estrategias no solo logran

altas tasas de control tumoral, superiores a las del tratamiento estándar fraccionado, debido no solo a la alta dosis de radiación, sino también a los cambios biológicos adicionales en el tejido.

La RC de dosis única induce la ruptura del ADN, pero también provoca un daño adicional basado en <sup>19</sup>:

1. Daño al endotelio: dosis superiores a 5 Gy afectan a las células endoteliales de los vasos sanguíneos provocando fenómenos de trombosis e isquemia, lo que aumenta el efecto dañino de la radiación. La pérdida y la proliferación anómala de estas células conducen a la obstrucción de los vasos y a la pérdida de capilares.
2. Daño vascular: dosis superiores a 10 Gy reducen la perfusión sanguínea en el tumor, lo que lleva a su muerte por falta de oxígeno. Las arterias de diferentes tamaños sufren diversos cambios, desde fibrosis hasta acumulación de células derivadas de macrófagos, lo que afecta la estructura y función de los vasos sanguíneos <sup>19</sup>.
3. Estimulación del sistema inmunológico: las altas dosis de radiación también generan una respuesta inmunológica, que fortalece la inmunidad contra el tumor.

Estos efectos han dirigido la tendencia actual en RT hacia el uso de dosis más altas en menos sesiones siempre que sea factible técnicamente. Los avances tecnológicos y la seguridad de los dispositivos de RT están haciendo que estos tratamientos sean cada vez más viables <sup>12,15</sup>.

### **1.5.1 Respuesta del sistema nervioso central a la radiación**

Lars Leksell fue pionero en las investigaciones sobre el efecto de la radiación a altas dosis en el SNC. La fisiopatología de las lesiones producidas por la radiación no se encuentra completamente esclarecida dada la dificultad para la obtención de muestras histológicas de tejido de pacientes. Es un proceso complejo en el que intervienen componentes celulares y vasculares, se desarrolla a lo largo del tiempo y finaliza en una necrosis celular.

Inicialmente las investigaciones se realizaron en animales, obteniendo resultados pobres dadas las diferencias a la radiosensibilidad que existen entre las diferentes especies. Así, por ejemplo, los roedores toleran una dosis de radiación mucho más alta que los humanos. Los efectos biológicos obtenidos en humanos con una dosis de radiación a 2 Gy, se encuentran en ratones con dosis de 10 Gy<sup>20</sup>. Una de las primeras conclusiones extraídas a partir de modelos animales es que la respuesta histológica depende tanto de la dosis de radiación como del tiempo transcurrido después de la irradiación. Calvo et al.<sup>21</sup> utilizaron un modelo de rata para mostrar que la respuesta del cerebro a la radiación depende de la dosis e inferir que a medida que la dosis aumenta, el tiempo que transcurre hasta que aparecen los efectos de la radiación se reduce y a su vez existe menos variabilidad en el tiempo de respuesta. Gobbel et al.<sup>22</sup> también realizaron estudios en ratas demostrando que una dosis de 2 Gy inducía cambios apoptóticos en las neuronas corticales, pero necesitaron dosis únicas de hasta 32 Gy para inducir la apoptosis en los astrocitos. Estos datos ayudaron a conocer que las distintas clases de células

del parénquima cerebral responden de forma diferente a las dosis de radiación por lo que la respuesta a la RTEF será distinta a la respuesta a la RC en dosis única. Entre la década de 1960 con Leksell y la de 1990 con Kamriyo varios investigadores realizan trabajos en roedores, cabras y gatos sometidos a tratamientos con dosis altas de radiación entre 75-380 Gy y valorando la respuesta del SNC a la misma. Descubrieron que la respuesta varía en función de la dosis y el tiempo transcurrido, por ejemplo, tratando con 125Gy mediante LINAC el cerebro de los gatos, la sustancia blanca sufre un edema con hemorragias puntiformes en tres semanas; a las seis semanas zonas de necrosis sin cavitación; a partir de las dieciocho semanas, cavitación con hipervascularidad; y a partir de las sesenta semanas una astrocitosis reactiva. Sometiendo a ratas a la exposición a la radiación mediante GK y realizando un ascenso de dosis, apreciaron que aquellos animales tratados con 50 Gy presentaban cambios en los astrocitos a los tres meses y vasodilatación en la zona tratada al año, si tener zonas de necrosis; aquellas que recibieron 75 Gy mostraron necrosis a los 4 meses; y en los animales que recibieron 120 Gy tuvieron se encontraron cambios en los astrocitos a los 3 días y necrosis a las 4 semanas<sup>23</sup>.

Después de estos primeros estudios en animales, se realizaron estudios histológicos sobre la respuesta del SNC en pacientes que habían sido tratados con RC. Wennerstrand y Ungerstedt<sup>24</sup> realizaron talamotomías funcionales mediante RC con GK a dosis de 180 a 250 Gy a pacientes con dolor incoercible con tumores malignos. En los estudios anatomopatológicos encontraron las 3 semanas lesiones necróticas uniformes con vasos trombosados y hemorragias. A partir de los 7 meses del tratamiento encontraron un aumento de la vascularización alrededor de la lesión con una ligera proliferación fibrosa.

En estudios realizados tras tratamientos con RC en dosis única con dosis de 20 Gy, los primeros cambios son debidos a una alteración de la barrera hematoencefálica, aparecen entre la 2ª y 4ª semana del tratamiento. El tratamiento conlleva un aumento de la trasudación con paso de factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias que acaban afectando a las células astrocitarias de forma directa. Posteriormente se produce la muerte celular por apoptosis de aquellas células más radiosensibles, las que conforman el endotelio vascular y los oligodendrocitos. Los mecanismos de reparación vascular acaban generando telangiectasias, trombosis, necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos, degeneración hialina y expresión de moléculas de adhesión. Estos cambios llevan a la oclusión del vaso o bien a la rotura de la pared generando pequeñas hemorragias. Estos cambios se desarrollan lentamente y no son evidentes hasta 12 a 14 meses después del tratamiento. En dosis superiores a los 25 Gy, la sustancia blanca desarrolla una serie de cambios que van desde la desmielinización hasta la mielomalacia, habitualmente a partir de los 12 meses tras el tratamiento. La respuesta del SNC a la radiación ocurre de forma lenta y gradual<sup>23</sup>.

## 2. Meningiomas

### 2.1 Marco histórico

La historia de los meningiomas ha intrigado a profesionales médicos y cirujanos a lo largo de los siglos. Estas neoplasias, conocidas por su tendencia a engrosar la bóveda craneal, han dejado una marca duradera en cráneos humanos antiguos, especialmente en hallazgos arqueológicos como los bien conservados cráneos incas en los Andes peruanos, que revelan signos clásicos de hiperostosis asociada a los meningiomas <sup>25</sup>.

El primer relato moderno sobre un meningioma se atribuye a Felix Plater. Nacido en Suiza en 1536, y educado en Montpellier. Plater describió un caso en 1557 que involucraba a un noble llamado Caspar Bonecurtius, quien presentaba un meningioma con síntomas físicos y psiquiátricos progresivos. La autopsia reveló un tumor carnoso y redondeado, del tamaño de una manzana mediana, conectado a venas y cubierto por una membrana. Su descripción detallada marcó el primer registro claro de un meningioma encapsulado <sup>26</sup>.

El término “*meningioma*” fue acuñado por Harvey Cushing en 1922 para describir esta neoplasia de las meninges cerebrales, aunque, a lo largo de la historia, numerosos cirujanos y patólogos han empleado diversas nomenclaturas para esta enfermedad. Desde “*tumeurs fongueuses de la dure-mère*” de Antoine Louis hasta “*tumor mieloide*” de Sir James Paget y “*psammoma*” de Virchow, la terminología ha evolucionado significativamente. Cushing buscó simplificar esta diversidad de nombres y propuso “*meningioma*” como una designación tisular, neutral y general para estas neoplasias. <sup>27,28</sup>

A lo largo del tiempo se han propuesto distintos esquemas de clasificación para los meningiomas, desde los intentos iniciales de clasificación de Virchow en 1863 hasta esquemas posteriores desarrollados por Engert, Oberling, Globus, Russell, Rubinstein y otros. La clasificación actualmente aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha revisado periódicamente y se utiliza ampliamente en la práctica clínica actual <sup>29,30</sup>.

La historia de la comprensión y tratamiento de los meningiomas es rica y diversa en logros médicos significativos a lo largo de los siglos. Antonius Pacchioni, en 1705, ya describió las granulaciones aracnoideas vinculándolas a los ganglios linfáticos <sup>31</sup>. Sin embargo, la conexión entre estas granulaciones y los tumores meníngeos no se hizo evidente hasta décadas después.

En 1846, Rainey <sup>32</sup> sugirió que estas granulaciones tenían su origen en la leptomeninge, una idea que fue respaldada por Luschka, Ludwig Meyer, Key y Retzius; no obstante, la asociación con los tumores meníngeos pasó desapercibida hasta que, en 1864, John Cleland describió dos tumores duros. Estos tumores, situados en áreas específicas del cerebro, pudieron ser separados de la duramadre durante una disección, lo que los llevó a ser identificados correctamente como tumores vellosos de la aracnoides <sup>33</sup>.

Hubo debates y teorías competidoras sobre el origen de estos tumores propuestas por médicos destacados; pero no fue hasta 1915, cuando Cushing y Weed confirmaron que surgían de las células capsulares aracnoideas, que la teoría de Cleland fue ampliamente aceptada<sup>34</sup>.

En cuanto a los primeros intentos quirúrgicos, en 1743, Heister trató quirúrgicamente un meningioma con resultados desafortunados debido a una infección postoperatoria<sup>27</sup>. En 1847, Zanolini realizó la primera extracción exitosa de un meningioma, utilizando métodos quirúrgicos que reflejaban la práctica de la época<sup>35</sup>.

A medida que avanzaba el siglo XIX, Sir William McEwen logró extirpar con éxito un meningioma en Glasgow, marcando el primer procedimiento exitoso en el norte de Europa. Pero la operación que más destacó fue la realizada por Francesco Durante en 1885, al reseccionar completamente un meningioma complejo con una notable recuperación del paciente; publicada y reconocida en reuniones médicas internacionales<sup>36</sup>.

Harvey Cushing, una figura destacada en la historia de la neurocirugía, realizó contribuciones significativas a la resección quirúrgica de los meningiomas (ilustración 13). Graduado de la Facultad de Medicina de Harvard en 1895, se unió al servicio quirúrgico de Halsted en el Hospital Johns Hopkins de Baltimore y más tarde en 1912, se convirtió en Profesor de Cirugía en Harvard. Uno de sus pacientes más famosos fue el General Leonard Wood, Jefe de Estado Mayor del Ejército de los Estados Unidos, que consultó a Cushing debido a ataques jacksonianos en el lado izquierdo en 1909. Cushing llevó a cabo una operación en dos etapas para extirpar el meningioma parasagital derecho de Wood. Tras la operación, Wood se recuperó exitosamente y continuó su carrera política. Sin embargo, en 1927, Wood buscó ayuda nuevamente por síntomas severos en el lado izquierdo. Trágicamente, después de una reintervención, Wood sufrió una hemorragia intraventricular y falleció horas después. Estos eventos, que involucraron a un prominente paciente y cirujano, ilustran tanto los éxitos como los riesgos de la neurocirugía en esa época<sup>27,34</sup>.



Ilustración 11. Harvey Cushing. Imagen de la "Biografía de Harvey Williams Cushing" licencia CC BY 4.0.

Los avances en los resultados de la neurocirugía en los albores del siglo XX se atribuyen a mejoras en la técnica quirúrgica, la implementación de los principios antisépticos de Lister y una mayor precisión en la localización del tumor<sup>29</sup>. Las aportaciones de Cushing fueron fundamentales para el progreso de la cirugía intracraneal de los meningiomas y para el avance global de la neurocirugía. En 1922, Cushing concluyó su conferencia Cavendish diciendo<sup>27</sup>:

*“Hoy en día, no hay nada en todo el ámbito de la cirugía que sea más gratificante que la exitosa extirpación de un meningioma con una recuperación funcional perfecta posterior. Especialmente si previamente se ha realizado un diagnóstico patológico correcto. Es cierto que las dificultades son considerablemente grandes, a veces insuperables, y aunque las decepciones todavía son muchas, otra generación de cirujanos neurológicos indudablemente verá cómo se superan en gran medida.”*

## 2.2 Definición y epidemiología

Los meningiomas representan un grupo de neoplasias originadas a partir de las células capilares aracnoideas y muestran una amplia variedad de aspectos morfológicos. Pueden encontrarse a lo largo de todo el neuroeje siendo la ubicación intracraneal la más frecuente. Representan el 38,3% de todos los tumores del SNC (gráficos 1 y 2) y el 2,8% en la población pediátrica<sup>30</sup>. La mayoría de los meningiomas (80,6%) se localizan en las meninges cerebrales, un 4,2% en las meninges espinales y aproximadamente un 14,5% no tenían una ubicación específica en el informe de notificación de caso<sup>37</sup>.

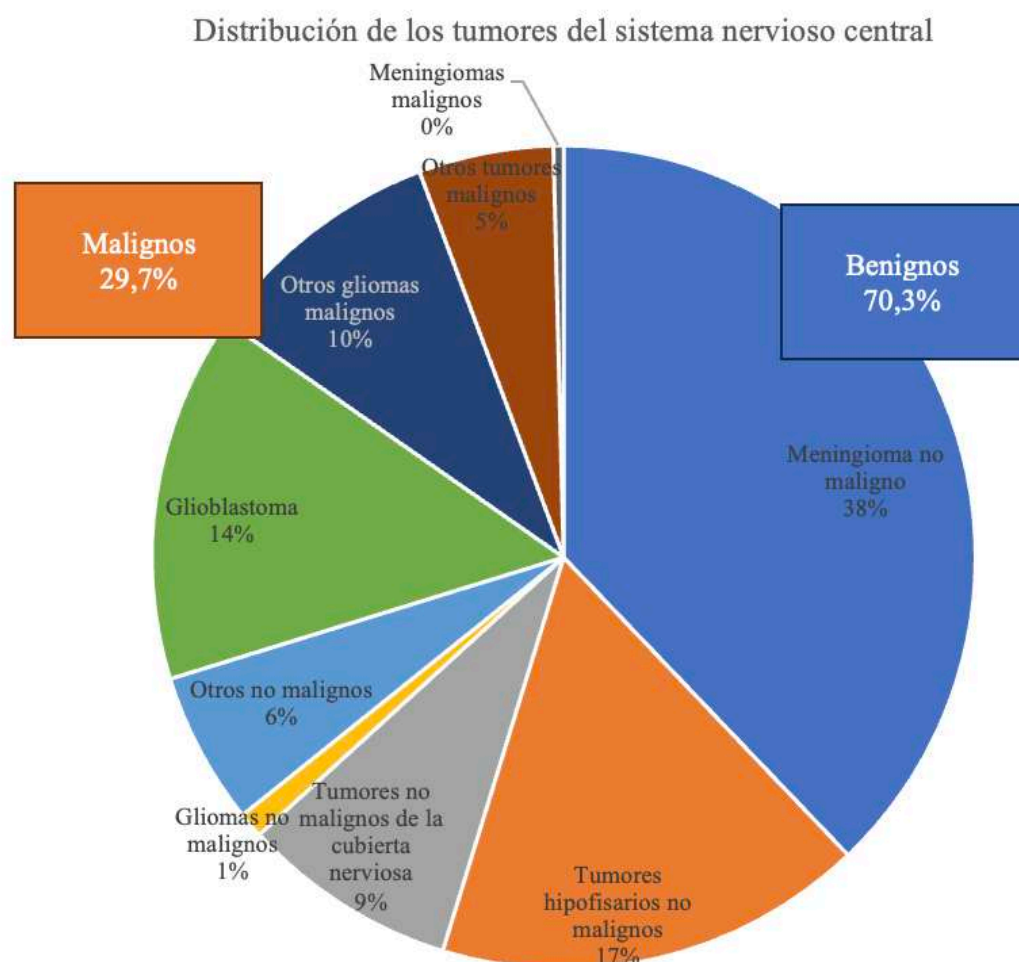


Gráfico 1. Distribución de tumores cerebrales primarios y otros tumores del SNC según su comportamiento. Informe estadístico CBTRUS<sup>37</sup>.

Los meningiomas son los tumores primarios del SNC más frecuentes y representan aproximadamente un tercio de todos los tumores primarios del cerebro y la médula espinal. Según el Registro Central de Tumores Cerebrales en los Estados Unidos (CBTRUS), la incidencia de meningiomas en personas mayores de 40 años se sitúa en alrededor de 18,69 por cada 100.000 individuos, mientras que en aquellos de 0 a 19 años es considerablemente menor, alrededor de 0,16 por cada 100.000. Esta enfermedad tiende a aumentar gradualmente con la edad, situándose la mediana de diagnóstico alrededor de los 65 años. La tasa de incidencia varía según la raza, los afroamericanos quienes presentan una incidencia 1,2 veces mayor que los estadounidenses de raza blanca<sup>38</sup>.

En España se estima una incidencia en la población general de meningiomas en torno a 1,2 casos por cada 100.000 personas. Estos tumores se detectan en aproximadamente entre el 0,9% y el 1% de los estudios de RM cerebral en la población general, siendo uno de los hallazgos incidentales más frecuentes. Además, estudios de autopsias indican que la prevalencia

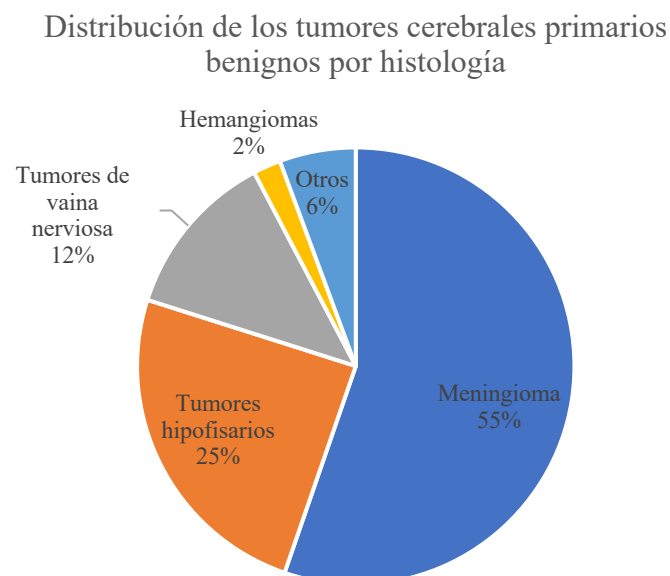


Gráfico 2. Distribución de los tumores primarios benignos en función de su histología. Informe estadístico CBTRUS<sup>37</sup>.

poblacional se sitúa entre el 2% y el 3%, una cifra que se equipara a otras neoplasias comunes<sup>39</sup>.

Los meningiomas son raros en niños, excepto en aquellos con síndromes hereditarios como la schwannomatosis relacionada con la NF2 o la RT terapéutica previa.

Los meningiomas son más comunes en mujeres, con una relación mujer/hombre de aproximadamente dos o tres a uno. En el caso de los meningiomas espinales la relación mujer-hombre es aún mayor, aproximadamente nueve a uno. Esta predominancia femenina es más alta en adultos de mediana edad (de 35 a 54 años) y es menos pronunciada o no existe en

aquellos con meningiomas atípicos o anaplásicos, niños y aquellos con meningiomas inducidos por radiación<sup>37</sup>.

Según estudios poblacionales sobre meningiomas catalogados según la clasificación de la OMS, el 80,3% correspondió al grado I, el 17,9% al grado II y el 1,6% al grado III. En centros hospitalarios, especialmente en instalaciones de atención terciaria, se ha observado una proporción mayor de tumores clasificados como grado 2 y 3.

La supervivencia a diez años para los pacientes diagnosticados con meningioma de grado I de la OMS se estima en un 87,4%; sin embargo, la edad juega un papel significativo en esta estadística: los adolescentes y adultos jóvenes presentan una supervivencia relativa a los diez años del 94,5%, en contraste con el 81,2% en adultos de 40 años o más. Por otro lado, para los meningiomas de grado III de la OMS, la supervivencia relativa a los diez años se sitúa en el 59,6%. De igual forma, la edad impacta notablemente en este escenario: la supervivencia relativa a los diez años alcanza el 74,2% en personas de 20 a 44 años, mientras que en la población de 75 años o más disminuye considerablemente a un 40.8%<sup>37</sup>.

## 2.3 Histopatología

Los meningiomas son categorizados según su histología de acuerdo con la clasificación de la OMS. Esta clasificación agrupa a los meningiomas en tres grados, considerando criterios de agresividad, y reconoce quince variedades histológicas distintas. Dichos meningiomas, según su grado, se dividen en grado I (benignos), grado II (atípicos) y grado III (malignos o anaplásicos). La clasificación histológica se lleva a cabo evaluando la puntuación en diversos marcadores histopatológicos, aunque es común que un mismo meningioma desarrolle más de una variedad fenotípica. De acuerdo con el grado, se identifican los siguientes subgrupos histológicos<sup>30</sup>:

### *Subtipos histológicos en meningiomas de grado I:*

1. Meningotelial: la variante meningotelial es muy frecuente y se distingue por lóbulos de células tumorales de tamaño medio con una apariencia epitelioide, separados por septos colágenos. En el pasado se usaba el término "meningioma sincitial" debido a sus bordes celulares poco definidos. A veces, se pueden detectar células atípicas, pero no tienen impacto significativo en el pronóstico (ilustración 12).
2. Fibroso: esta variante presenta fascículos cruzados con un patrón estoriforme, exhibiendo células fusiformes similares a fibroblastos. Esta variante tiende a mostrar un depósito notable de colágeno (ilustración 13).
3. Transicional: la variante transicional, la más común, está constituida por una combinación de las variedades meningotelial y fibrosa. Sus remolinos están claramente definidos, a menudo asociados con cuerpos psamomatosos (ilustración 14 y 15).

4. Psamomatoso: esta variante es frecuente en la médula espinal de mujeres mayores. Los cuerpos psamomatosos, que constituyen más de la mitad del tumor, con el tiempo tienden a agruparse en calcificaciones que pueden llegar a cubrir las células meningoteliales (ilustración 16 y 17).
5. Angiomatoso: se caracteriza por la presencia de células meningiomatosas entremezcladas con numerosos vasos sanguíneos pequeños o medianos, que constituyen más del 50% del volumen total del tumor. Estos vasos pueden tener paredes finas o gruesas, y a menudo muestran signos de hialinización. Aunque se pueden observar células tumorales con atipia nuclear degenerativa, la gran mayoría de los casos son benignos. Es importante distinguir el meningioma angiomatoso del tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma, que en el pasado se denominaba meningioma angioblástico y puede presentar un comportamiento más agresivo (ilustración 18 y 19).
6. Microquístico: se caracteriza por células neoplásicas con procesos finos y alargados, dispuestos sobre un fondo similar a una telaraña debido a la acumulación de líquido claro entre las células. A menudo muestran atipia nuclear degenerativa y ocasionalmente presentan una alta vascularización (ilustración 20).
7. Secreto: presenta pseudo-cuerpos psamomatosos, que son su característica morfológica distintiva. Estos pseudo-cuerpos consisten en lúmenes intracelulares que contienen secreciones eosinofílicas positivas para el ácido periódico de Schiff (PAS-positivas) (ilustración 20 y 21), así como positividad para el antígeno carcinoembrionario (CEA). Este fenómeno puede atribuirse a un nivel avanzado de diferenciación epitelial y las células circundantes suelen reaccionar positivamente a la citoqueratina. La forma pura de este tipo es poco común y generalmente se desarrolla dentro de un meningioma meningotelial o de transición. Los meningiomas secreto pueden tener relevancia clínica particular, ya que con mayor frecuencia pueden causar edema grave en comparación con otras variantes.
8. Metaplásico: la variante metaplásica de los meningiomas, a pesar de conservar las características inmunohistoquímicas y ultraestructurales de las células meningoteliales, puede mostrar áreas de tejido cartilaginoso, óseo, lipomatoso, mixoide y xantomatoso, ya sea de forma independiente o en combinación (ilustración 22).

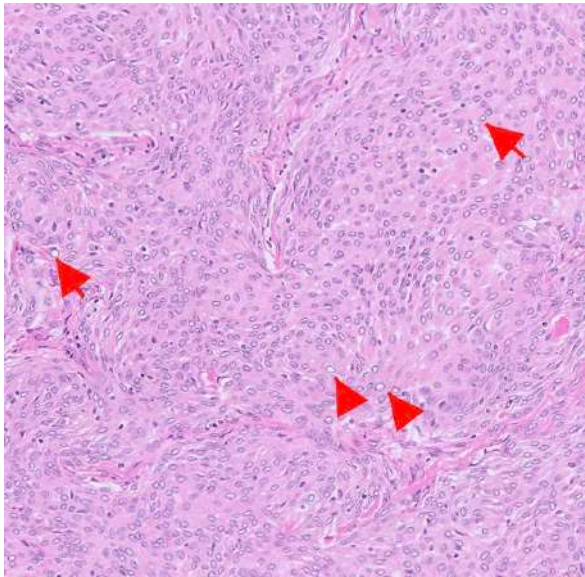


Ilustración 12. Meningioma meningotelial. Presenta un patrón de crecimiento sincitial con bordes citoplasmáticos inapreciables, aclaramiento nuclear y pseudoinclusiones (flechas rojas). Tinción con hematoxilina y eosina, aumento x10.

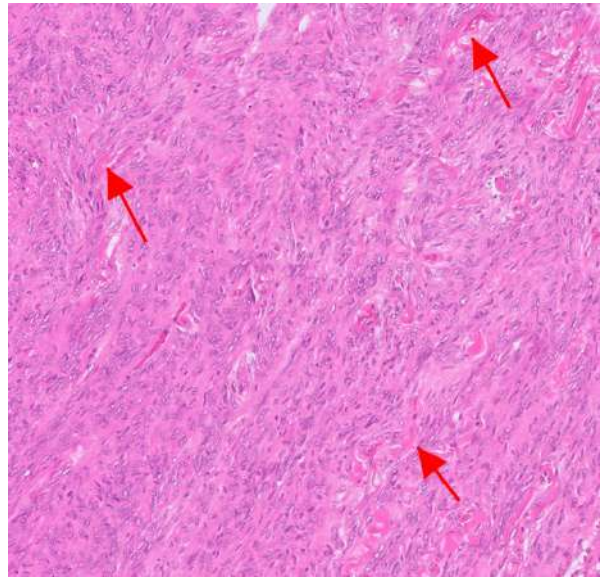


Ilustración 13. Meningioma fibroso. Esta neoplasia está compuesta por haces paralelos de células fusiformes sobre una matriz rica en colágeno (flechas rojas). Tinción con hematoxilina y eosina, aumento x10.

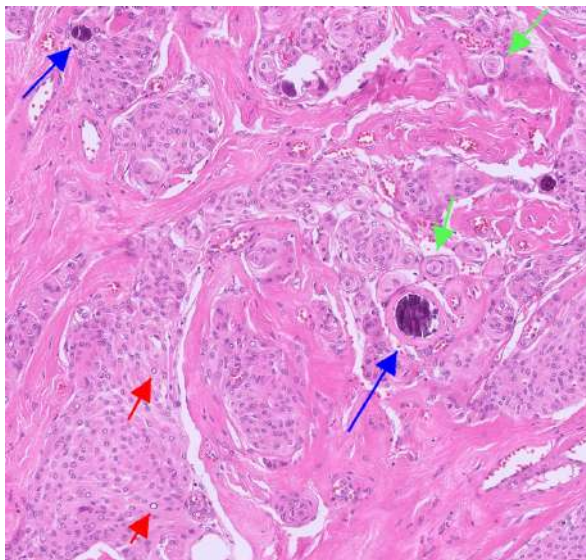


Ilustración 14. Meningioma transicional. Variante histológica que contiene patrones meningoteliales, fibrosos y características de transición. Áreas meningoteliales con pseudoinclusiones (flechas rojas), cuerpos de psamoma (flechas azules) y zonas de organización en ovillo (flecha verde). Tinción con hematoxilina y eosina, aumento 10x.

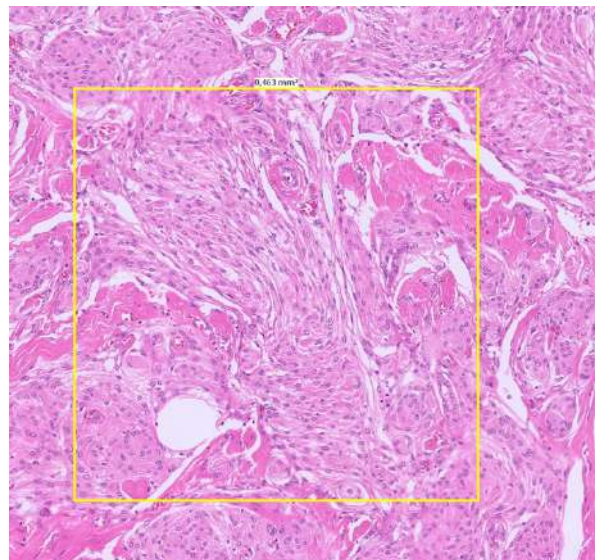


Ilustración 15. Meningioma transicional. Áreas de celularidad fusiforme que corresponden a un patrón fibroso. Tinción con hematoxilina y eosina, aumento de 10x.

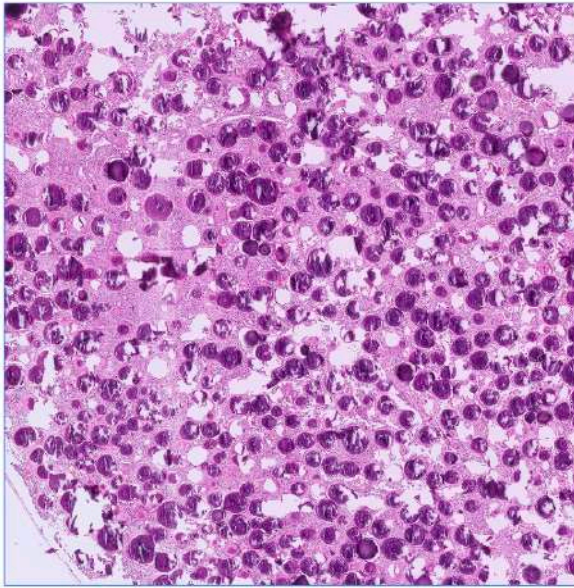


Ilustración 16. Meningioma psamomatoso. Tinción con hematoxilina y eosina, aumento x2.

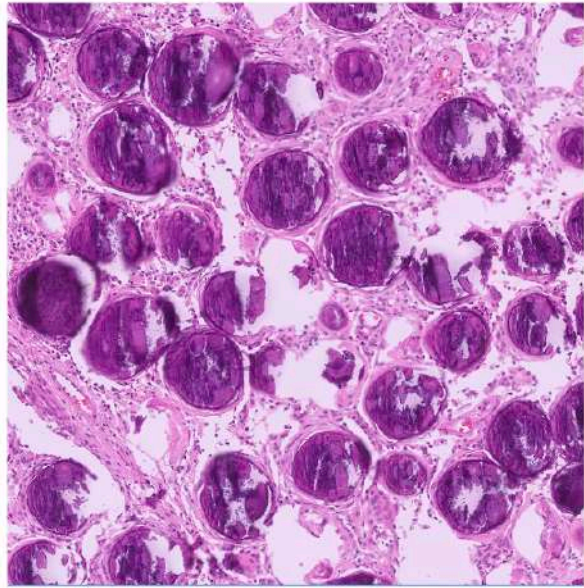


Ilustración 17. Meningioma psamomatoso. Destaca la prevalencia de cuerpos de psamoma frente a las células tumorales. Tinción con hematoxilina y eosina, aumento x10.

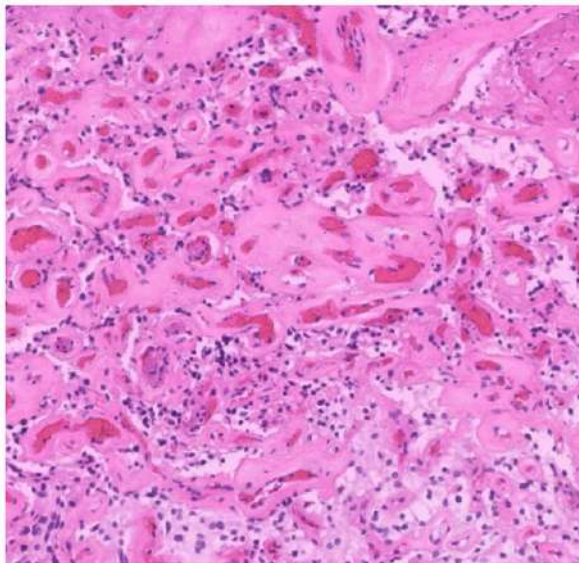


Ilustración 18. Meningioma angiomatoso. Presenta vasos sanguíneos de pared gruesa con eritrocitos en su interior. Estos predominan sobre las células tumorales. Tinción con hematoxilina y eosina, aumento x10.

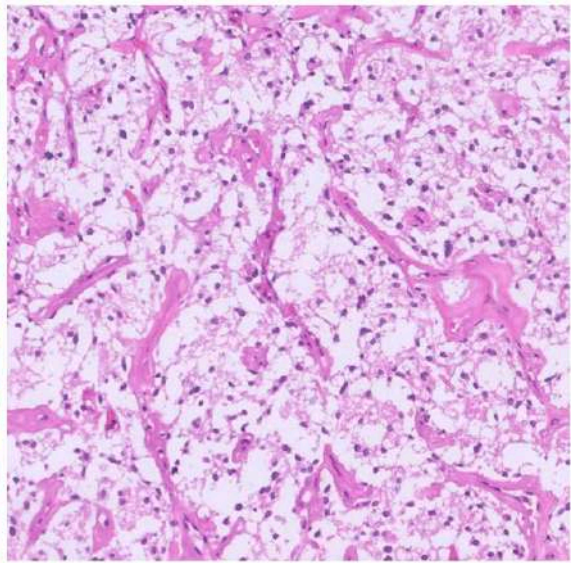


Ilustración 19. Meningioma angiomatoso. Se aprecian las paredes de los vasos sanguíneos entrelazados con las células meningoteliales. Tinción con hematoxilina y eosina, aumento x10.

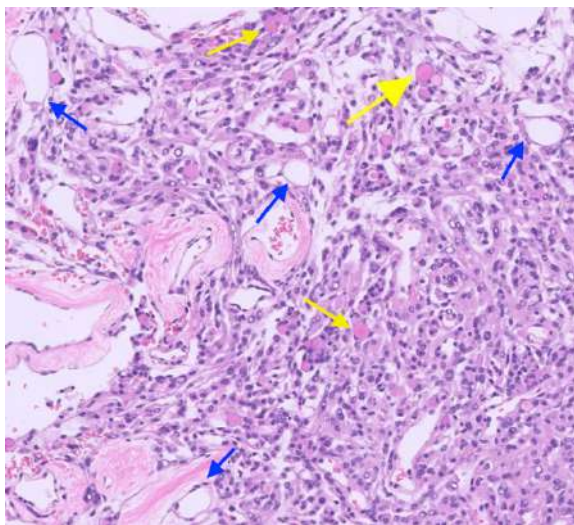


Ilustración 20. Meningioma con áreas microquísticas (flechas azules) y áreas de meningioma secretor (flechas amarillas). Tinción hematoxilina y eosina, aumento x10.

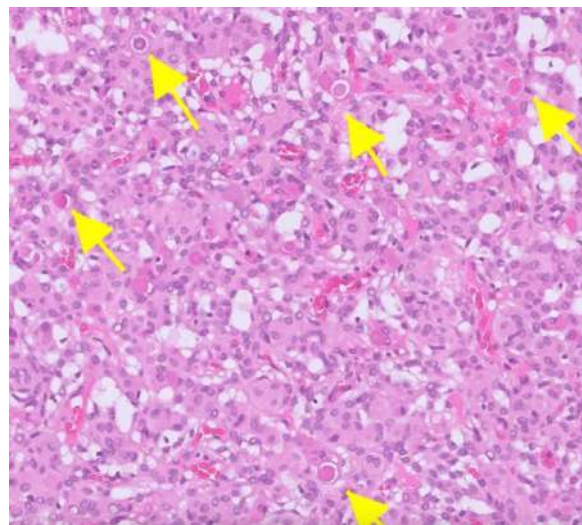


Ilustración 21. Meningioma secretor. Pseudo-cuerpos psamomatosos (flechas a amarillas). Tinción hematoxilina y eosina, aumento x10.

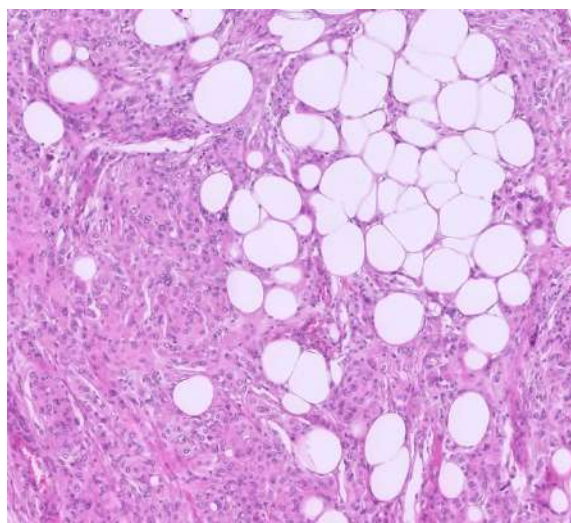


Ilustración 22. Meningioma metaplásico. Celularidad tipo meningeal con metaplasia lipomatosa. Tinción hematoxilina y eosina, aumento x10.

### *Subtipos histológicos en meningiomas de grado II:*

1. Atípico: a pesar del nombre, la atipia celular no es una característica diagnóstica. El diagnóstico se realiza cuando se cumple uno de los tres criterios principales:
  - a. Índice mitótico alto ( $\geq 4$  mitosis/10 CPM).
  - b. Invasión cerebral (presencia de protrusiones irregulares en forma de lengua de las células tumorales que infiltran el parénquima, sin la interposición de leptomeninges) en meningiomas que, por lo demás, parecen benignos (ilustración 23 y 24).

c. Al menos tres de los cinco parámetros morfológicos (arquitectura en láminas, presencia de células pequeñas con alta relación núcleo/citoplasma, hipercelularidad, nucleolos prominentes y necrosis espontánea).

2. Cordoide: se caracteriza por su semejanza con el cordoma, un tumor óseo, mostrando cintas o cordones de células epiteloideas a fusiformes dispuestas en una matriz mucosa basofílica (ilustración 25). A menudo, también presenta células "fisalifóreas" espumosas o vacuoladas. Este tipo de variante pura es poco común y suele estar intercalado con tejido más típico de meningioma. Se ha observado que la presencia de un patrón cordoide bien desarrollado puede asociarse con un comportamiento más agresivo.

3. De células claras: se compone típicamente de láminas de células poligonales con aspecto claro debido a la acumulación de glucógeno citoplasmático, visible a través de la tinción positiva para el PAS diastasa (ilustración 26). A menudo, carece de formaciones psamomatosas y remolinos. Una característica destacada es la deposición de colágeno alrededor de los vasos sanguíneos y en el espacio intersticial, lo que, en algunos casos, puede resultar en grandes áreas acelulares de hialinización o colágeno tipo amianto.

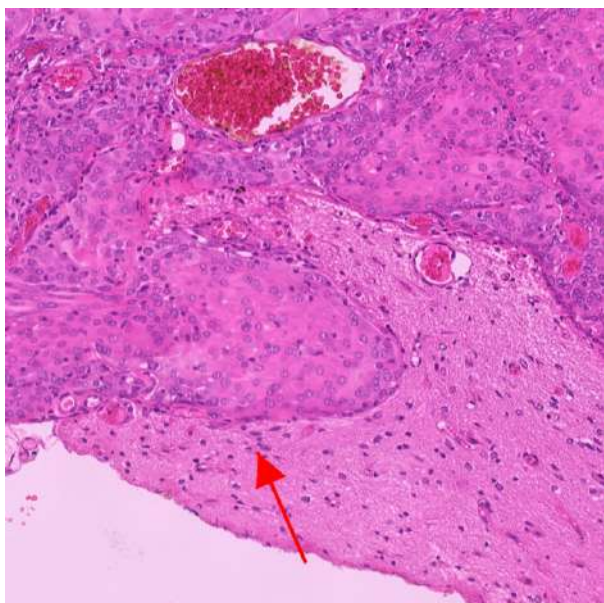


Ilustración 23. Meningioma atípico. Invasión cerebral. Protuberancias irregulares en forma de lengua de células tumorales (flecha roja). Tinción de hematoxilina y eosina, aumento de 10x.

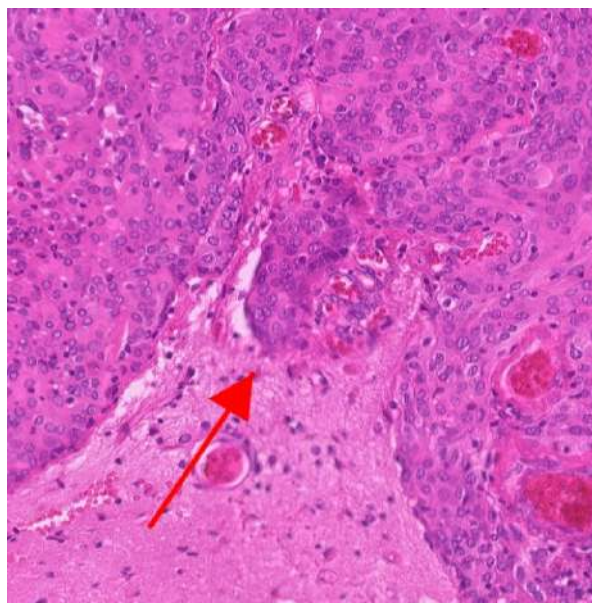


Ilustración 24. Meningioma atípico. Invasión cerebral. Protuberancias irregulares en forma de lengua de células tumorales (flecha roja). Tinción de hematoxilina y eosina, aumento de 10x.

### *Subtipos histológicos en meningiomas de grado III:*

1. Anaplásico (maligno): presenta citología maligna, similar a carcinomas, melanomas o sarcomas de alto grado, y/o una actividad mitótica elevada ( $\geq 20$  mitosis/10 CPM). Para confirmar la naturaleza meningoetelial de las células neoplásicas, se requiere una historia de meningioma o apoyo diagnóstico adicional, como inmunohistoquímica, ultraestructural o

genética en casos con distribución difusa. Las características diagnósticas incluyen necrosis geográfica y un índice de proliferación Ki67 superior al 20% (ilustración 27).

2. Papilar: se caracteriza por un patrón pseudopapilar predominante, con células tumorales epiteloides descohesionadas y disposición perivascular. Estos rasgos suelen acompañarse de otras características de anaplasia (ilustración 28 y 29). El diagnóstico de meningioma papilar se confirma cuando el patrón arquitectónico predomina (> 50%).

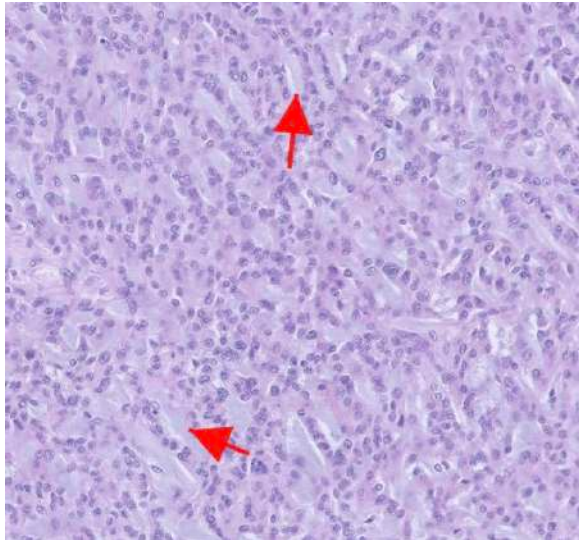


Ilustración 25. Meningioma cordoide. Células epiteloides con patrón de cordones y estroma mixoide (flechas rojas) 1 Tinción hematoxilina y eosina, aumento x10.

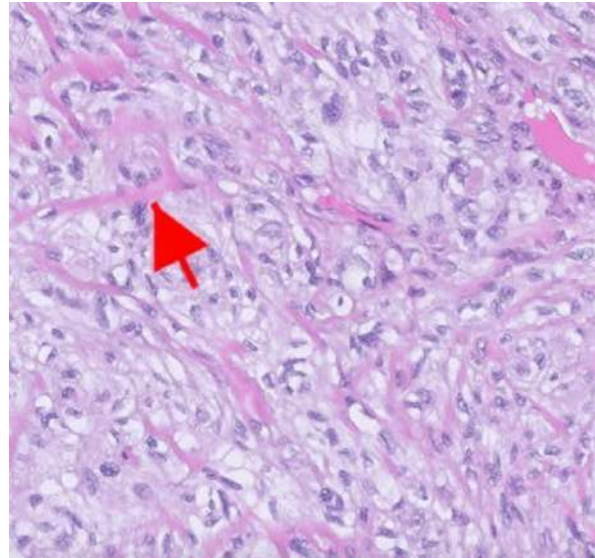


Ilustración 26. Meningioma de células claras. Células desde redondeadas a poligonales con citoplasma claro rico en glucógeno, presentan un crecimiento sin patrón definido. Colágeno perivascular e intersticial (flecha roja). Tinción hematoxilina y eosina, aumento x10.

3. Rabdoide: las células neoplásicas muestran núcleos excéntricos, cromatina abierta, nucleolo prominente y una inclusión eosinofílica paranuclear. Esta morfología debe constituir más de la mitad del tumor. Si aparece de manera focal, la neoplasia se clasifica como no específica. La mayoría de los meningiomas rabdoides también muestran otras características malignas, como alto índice mitótico, necrosis y anaplasia. A veces, se puede observar una combinación con arquitectura papilar.

Además, existen variantes morfológicas poco reconocidas, como los meningiomas con características oncócicas, mucinosas, esclerosantes, esclerosantes con remolinos y la expresión de proteína fibrilar ácida glial (GFAP), así como otros con inclusiones

granulofilamentosas. Estas variantes son poco comunes y no están completamente reconocidas debido a su rareza.

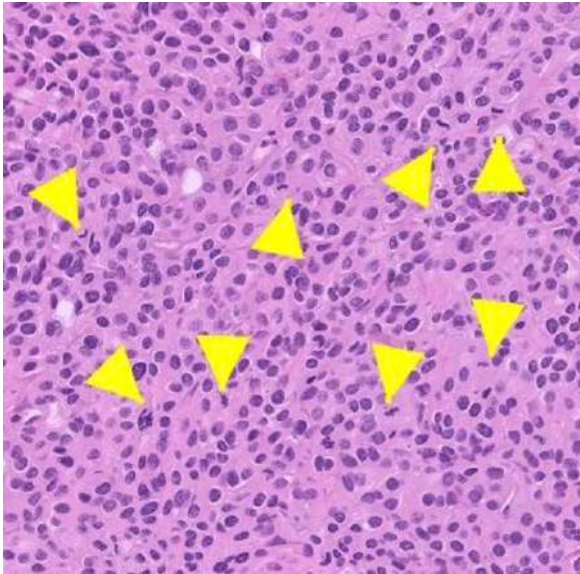


Ilustración 27. Meningioma anaplásico. Células en fase de mitosis (flecha amarilla). Tinción hematoxilina y eosina, aumento x10.

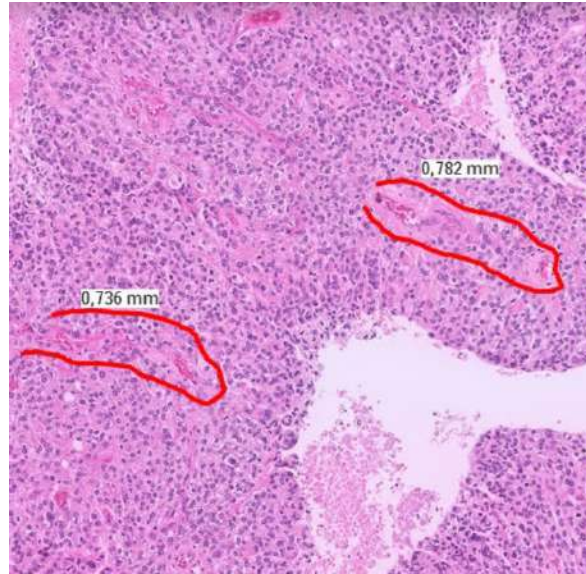


Ilustración 28. Meningioma papilar. Células tumorales compactas alrededor de finos ejes fibrovasculares (rojo). Tinción hematoxilina y eosina, aumento x10.

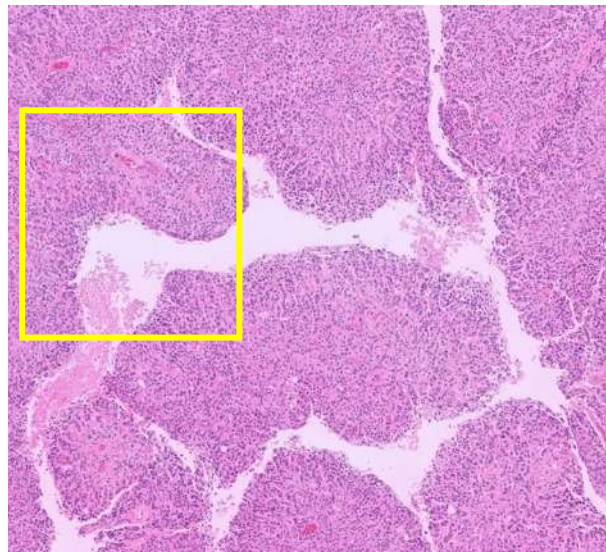


Ilustración 29. Meningioma papilar. Patrón de crecimiento papilar. La ilustración 30 se corresponde con el recuadro amarillo Tinción hematoxilina y eosina, aumento x5.

Hasta la fecha, el diagnóstico y tratamiento de los meningiomas se ha fundamentado en su clasificación histológica; sin embargo, su fiabilidad en la era del diagnóstico molecular es objeto de un extenso debate. Dentro de cada grado, los meningiomas muestran una notable heterogeneidad, especialmente cuando los criterios de clasificación son menos estrictos, como la invasión cerebral o los aspectos histológicos celulares en lugar del recuento mitótico. Esta variabilidad se atribuye al sesgo interobservador que puede influir según el patólogo que

analice la lesión. Un estudio realizado por un grupo de oncólogos radioterápicos revela discrepancias del 20% en la identificación del número de eventos mitóticos y un 26,7% en la descripción de la hiper celularidad<sup>40</sup>. Además, los subtipos histológicos están asociados con perfiles genéticos, que se explorarán a continuación. Cada vez más autores se esfuerzan por identificar marcadores genéticos que puedan definir los distintos tipos de meningiomas basados en su perfil molecular, con el fin de establecer una clasificación que integre datos histológicos y biológicos. Esto permitirá estudiar la relación genética con su comportamiento, pronóstico y abrirá el camino hacia nuevas dianas terapéuticas<sup>41-44</sup>.

Es relevante destacar el estudio de Sahm et al.<sup>45</sup> quienes llevaron a cabo un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó 497 meningiomas. Encontraron que estos tumores pueden ser categorizados en seis grupos distintos según la metilación del ADN; cada grupo con patrones mutacionales, citogenéticos y de expresión génica diferentes. Como resultado, identificaron que estos grupos son más precisos en la predicción del riesgo de progresión que la clasificación de la OMS. Del mismo modo, fueron capaces de identificar aquellos con menor riesgo de recurrencia dentro del grado II. Estos hallazgos son valiosos para evaluar la necesidad de tratamientos adicionales o la viabilidad de un seguimiento más cercano.

## 2.4 Etiología y consideraciones moleculares

La etiología de los meningiomas aún no está completamente identificada. En líneas generales, se considera que derivan de células aracnoideas, lo que les confiere un origen neuroectodérmico. Las similitudes histológicas entre las células meningiomatosas y las neuroectodérmicas respaldan esta teoría<sup>46</sup>. Como hemos observado, histológicamente, los meningiomas se dividen en distintos subtipos que presentan patrones similares a las células aracnoideas, abarcando desde células meníngeas hasta fibroblastos. Aún no está claro si provienen de una única célula pluripotencial que da origen a los diversos subtipos o si cada subtipo se origina de una célula aracnoidea específica. Los estudios genéticos sugieren que la formación de los meningiomas es un proceso dinámico, mientras que su clasificación histológica solo refleja el comportamiento del tumor en un momento específico<sup>47</sup>.

En el caso de tumores cerebrales como gliomas o tumores embrionarios, el diagnóstico molecular es fundamental. Sin embargo, en el caso de los meningiomas, aún no se han obtenido datos concluyentes sobre la importancia pronóstica del genotipo. A pesar de esto, se ha llevado a cabo una extensa investigación genética en estos tumores. La aberración genética más frecuente en los meningiomas es la pérdida monosómica del cromosoma 22 (presente en el 49% de los meningiomas de grado I y en el 85% de los de grado II). Se han identificado numerosas pérdidas cromosómicas adicionales, y se ha relacionado el aumento de su frecuencia con un incremento en el grado histológico. Por ejemplo, se han observado pérdidas en los cromosomas 14q (60%) y 1p (55%) en los meningiomas de grado II. En los de grado III, se informa de pérdidas aún más extensas, como 18q en un 75%, 6q en un 63%, 10q en un 63%, 11p en un 50%, 7p en un 38%, y 4p en un 38%, además de las pérdidas ya mencionadas de 22 (75%), 1p (75%), y 14q (38%)<sup>48</sup>. Parece que hay una serie de eventos moleculares encadenados

que comienzan con la pérdida del cromosoma 22, considerado el evento inicial al que se suman otros cambios. La pérdida del cromosoma 1p parece ser un hito crucial que impulsa la progresión del tumor a un grado superior.

Los meningiomas pueden manifestarse de forma esporádica o estar asociados a síndromes familiares como la neurofibromatosis tipo 2 (NF2) y la meningiomatosis múltiple. El gen de la neurofibromatosis tipo 2 (NF2), ubicado en el cromosoma 22, está involucrado en esta enfermedad y se encuentra mutado en aproximadamente el 40% al 60% de los meningiomas esporádicos, siendo la mutación genética más común en estos tumores. Esta mutación implica la inactivación del locus NF2, que codifica el supresor de tumores merlina en el cromosoma 22q. La merlina es una proteína citoplasmática con funciones de supresión tumoral. Su inactivación promueve la proliferación celular, causa alteraciones en el citoesqueleto, reduce la apoptosis y aumenta la adhesión a la matriz extracelular<sup>42,43</sup>.

Los dos principales grupos de mecanismos moleculares relacionados con la génesis de los meningiomas son<sup>46,48</sup>:

1. **Meningiomas NF2:** Este grupo es el más común. Los meningiomas fibrosos son en su mayoría del tipo NF2; y, aproximadamente el 34% de estos son de grado II y III.
2. **Meningiomas no NF2:** Estos abarcan seis subgrupos principales:
  - 2.1. TRAF7/AKT1: Presentan mutaciones en TRAF7 y AKT1, sin afectación de otros genes. Los subtipos histológicos meningoepitelial y de transición son los más frecuentes. La mayoría se encuentran en ACF y MCF (75%) y tienden a ser benignos.
  - 2.2. TRAF7/KLF4: Meningiomas con mutaciones en TRAF7 y KLF4, siendo el subtipo histológico más característico el secretor. Siempre son tumores de grado I según la OMS.
  - 2.3. Gen SMO: Muestran las mutaciones más frecuentes (L412F y W535L) del receptor de la familia Smoothed Frizzled, activando la vía de señalización Hedgehog asociada con la proliferación celular. Pueden asociarse con la pérdida concomitante de NF2 y suelen ser benignos.
  - 2.4. Otros: Mutaciones en TRAF7, AKT1, KLF4 y/o PIK3CA. La mayoría de los casos son de grado I.
  - 2.5. Complejo: Se da cuando se cumplen dos criterios, como mutaciones en TRAF7, AKT1, KLF4 y/o PIK3CA y aberración de NF2. Histológicamente, se encuentra entre el tipo NF2 y los meningiomas benignos.
  - 2.6. Ninguno: Sin mutaciones en los seis genes mencionados o pérdida de NF2.

Se han observado asociaciones específicas entre la pérdida de CDKN2A y CDKN2B y la progresión a meningiomas de grado III. Además, ciertas aberraciones se relacionan con tipos histológicos específicos<sup>49</sup>:

1. La pérdida heredada de SMARCE1 causa meningiomas claros celulares pediátricos y familiares.
2. La mutación BRAF V660E se ha identificado en casos de meningiomas rabdoides.

3. La polisomía de los cromosomas 5, 13 y 20 se ha descrito en meningiomas angiomatosos.
4. Las mutaciones puntuales (C228T y C250T) en el promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) conducen a una activación de la transcripción de TERT, lo que se asocia estadísticamente con un tiempo más corto hasta la progresión en los meningiomas.

Es interesante cómo los estudios recientes vinculan las mutaciones con la ubicación del tumor y su pronóstico. Los meningiomas que presentan mutaciones no NF2 tienden a ser generalmente benignos, mantienen una estabilidad cromosómica y se localizan en áreas más mediales de la base del cráneo. Por otro lado, aquellos meningiomas con mutaciones en NF2 o con la pérdida del cromosoma 22 tienden a mostrar una mayor probabilidad de inestabilidad genómica, lo que puede llevar a características atípicas. Estos tumores suelen localizarse en la convexidad, la hoz cerebral y los hemisferios cerebelosos. Este hallazgo sugiere una correlación entre la genética subyacente y la localización del tumor, lo cual puede tener implicaciones significativas en términos de pronóstico y manejo clínico<sup>43,44</sup>.

Los estudios han establecido relaciones entre el origen embriológico de las meninges, los diagnósticos anatomopatológicos y las anomalías genéticas en los meningiomas. En términos generales, se han observado las siguientes correlaciones (ver ilustración 30)<sup>50-53</sup>:

1. Elementos derivados de la cresta neural: Estas áreas incluyen la meninge de la base del cráneo lateral (como el ala del esfenoides), la convexidad anterior a la sutura coronal, la hoz del cerebro y la tienda del cerebelo. Los tumores localizados en áreas de origen de la cresta neural se han asociado con diagnósticos anatomopatológicos de meningiomas fibrosos y de grado II según la OMS.
2. Elementos derivados del mesodermo paraaxial: Aquí se sitúan las meninges de la base del cráneo central y la convexidad posterior a la sutura coronal. La base anterior del cráneo, sin una delimitación clara, se origina de una zona de transición entre el mesodermo paraaxial y la cresta neural. Aquellos tumores ubicados en áreas de origen del mesodermo paraaxial están relacionados con meningiomas meningoteliales.
3. Elementos derivados del mesodermo dorsal: Se refiere a la base posterior del cráneo.

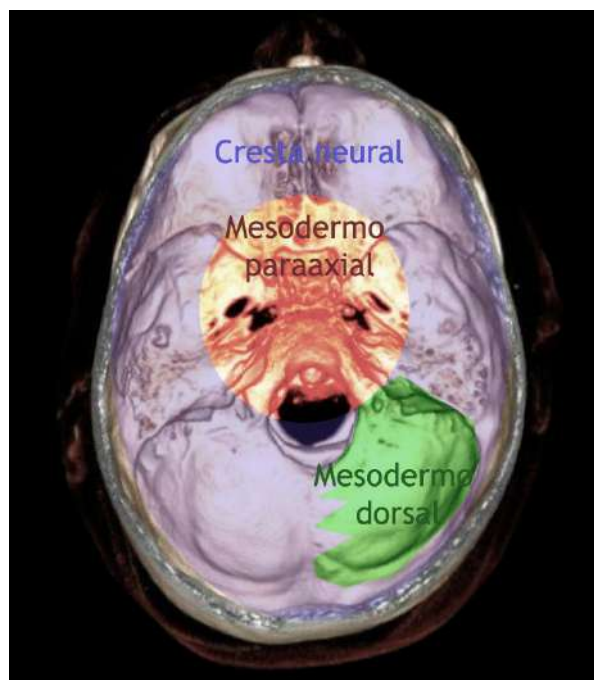


Ilustración 20. Origen embriológico de las meninges.

Por otro lado, respecto a las anomalías genéticas (tabla 1) (ilustración 31) <sup>44,50</sup>:

- Meningiomas meningoteliales (mesodermo paraaxial): Estos tumores muestran con mayor frecuencia mutaciones en AKT1, KLF4, SMO o POLR2A.
- Meningiomas fibrosos (cresta neural o mesodermo dorsal): Estos meningiomas predominantemente desarrollan mutaciones en NF2 o experimentan pérdida de 22q.

| Alteración genética | Localización del meningioma más frecuente | Tipo histológico                |
|---------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| NF2                 | Base de cráneo lateral y posterior        | Fibroso, transicional y atípico |
| AKT1, P13K          | Base de cráneo anterior y media           | Meningotelial                   |
| SMO                 | Surco olfatorio                           | Meningotelial                   |
| TRAF7/KLF4          | Fosa media                                | Meningotelial, secretor         |
| POL2RA              | Tubérculo selar                           | Meningotelial                   |

**Tabla 1.** Alteraciones genéticas en meningiomas de base de cráneo.

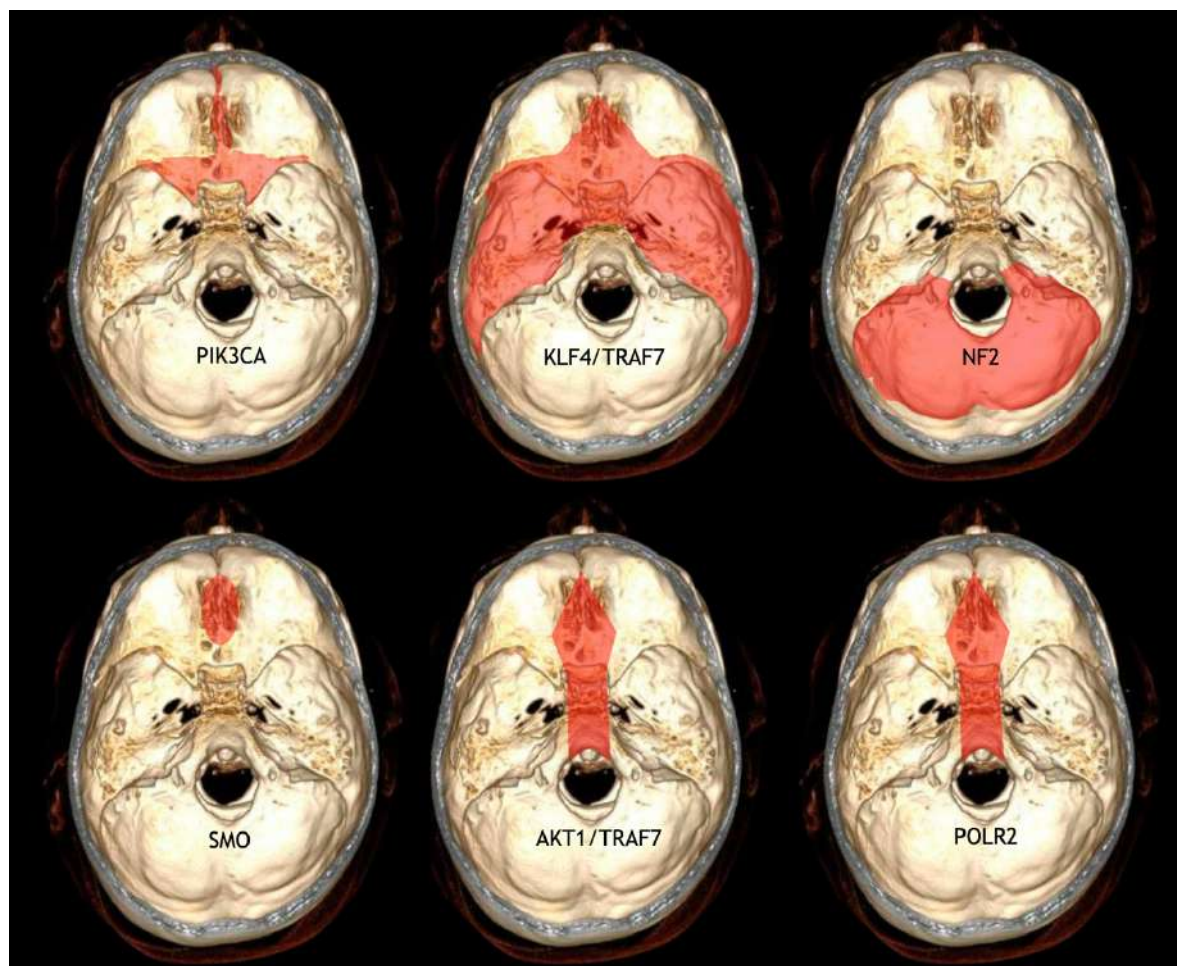


Ilustración 31. Ubicación de los meningiomas en función de las mutaciones genéticas más frecuentes.

Estos hallazgos sugieren una correlación entre el origen embriológico de las meninges y las características anatomopatológicas y genéticas de los meningiomas. Por este motivo en nuestro estudio realizamos una división de los meningiomas de base de cráneo en subgrupos basados en estos tres orígenes embrionarios que podría aportar una perspectiva novedosa en la

investigación y el tratamiento de estos tumores. Identificar cómo la etiología embriológica se relaciona con la respuesta al tratamiento puede ser crucial para personalizar y mejorar las estrategias terapéuticas. Al estudiar cómo estos subgrupos responden a distintos enfoques terapéuticos, podrían descubrirse patrones que indiquen la efectividad de ciertas terapias en función del origen embrionario de los meningiomas. Esto podría tener un impacto significativo en la forma en que se aborda el tratamiento, permitiendo una atención más precisa y específica para cada tipo de tumor.

## **2.5 Factores exógenos implicados en el desarrollo de meningiomas**

Ciertos meningiomas intracraneales pueden estar vinculados a síndromes genéticos o presentarse en contextos familiares, aunque la gran mayoría se desarrolla de manera esporádica. Se ha observado asociación entre algunos factores ambientales, como la exposición a radiación ionizante, y la aparición de estos tumores. La relación causal entre la radiación ionizante y los meningiomas se respalda con sólidas pruebas, evidenciadas en estudios con sobrevivientes de explosiones nucleares, pacientes con antecedentes de cáncer en la infancia y aquellos tratados con RT para tiña capitis<sup>54</sup>.

Además, se ha identificado una influencia directa de las hormonas sexuales femeninas en el crecimiento de los meningiomas. Es importante indagar específicamente sobre la ingesta de hormonas exógenas, especialmente progestágenos, al evaluar a pacientes recién diagnosticados con meningiomas. En algunos casos, la interrupción de la terapia hormonal puede ser la única intervención necesaria en el manejo de estos tumores.

Otros factores discutidos que podrían influir en el desarrollo de los meningiomas incluyen los campos electromagnéticos de radiofrecuencia, como los emitidos por teléfonos móviles, la obesidad y la exposición al hierro.

### **2.5.1 Radiaciones ionizantes**

La relación entre la exposición a radiaciones ionizantes y el riesgo de desarrollar tumores en el SNC es un fenómeno conocido en la actualidad. No obstante, durante la primera mitad del siglo XX, se consideraba que el tejido neural era resistente a la radiación, lo que llevó a una exposición común a altas dosis de radiación X<sup>54</sup>. En esa época, varios estudios confirmaron esta asociación, destacando análisis de tumores en Hiroshima y Nagasaki, donde se observó una mayor incidencia de schwannomas, meningiomas y gliomas entre los sobrevivientes o descendientes en áreas cercanas a las explosiones nucleares<sup>54,55</sup>.

Los meningiomas inducidos por radiación también tienden a ser más agresivos, con mayor riesgo de recurrencia y transformación a grados más altos en comparación con los meningiomas espontáneos. La radiación ionizante, en dosis moderadas o altas, es el factor de riesgo más sólido y reconocido para el desarrollo de meningiomas intracraneales. Estudios con supervivientes de exposiciones a radiación, como las bombas atómicas, pacientes previamente

irradiados por tiña capitis o supervivientes de cáncer infantil, respaldan firmemente esta relación causal.

Por ejemplo, dos de los estudios más importantes sobre supervivientes de cáncer infantil, el Estudio de Supervivientes de Cáncer Infantil de Estados Unidos <sup>56</sup> y el Estudio de Supervivientes de Cáncer Infantil de Gran Bretaña <sup>57</sup>, informaron un aumento significativo en la tasa de tumores malignos secundarios, incluyendo meningiomas intracraneales. El riesgo de desarrollar un meningioma después de la radiación estaba relacionado con la dosis recibida, mostrando un riesgo relativo considerablemente mayor en aquellos expuestos a dosis de al menos 40 Gy en comparación con los no expuestos.

Estudios como el de la Duración de la Vida de los Supervivientes de la Bomba Atómica en Japón<sup>58</sup>, también sugieren una asociación entre la exposición a la radiación y el riesgo de meningiomas, aunque no alcanzó significación estadística. Otro estudio relevante, Cohorte de Tiña Capitis de Israel<sup>59</sup>, comparó a individuos irradiados en la década de 1950 por una afección cutánea con cohortes no expuestas, demostrando un riesgo significativamente mayor de desarrollar meningiomas benignos en aquellos expuestos a radiación craneal.

Los meningiomas asociados con exposición previa a la radiación difieren de los espontáneos en aspectos como la edad de presentación, la multiplicidad, la agresividad clínica y la tasa de recurrencia. Por ejemplo, la tasa de recurrencia en meningiomas inducidos por radiación puede alcanzar el 25,6%, y se observa una mayor frecuencia de recurrencias múltiples en este subgrupo particular <sup>54</sup>.

### **2.5.2 Tabaco**

La asociación entre los meningiomas y el tabaco ha sido objeto de extensos estudios, con investigaciones que presentan posturas a favor y en contra. Un metaanálisis, publicado en 2012 por Zuoxu Fan et al.<sup>60</sup> basado en ocho estudios, aborda estas incertidumbres. Este análisis arroja una estimación general no significativa del riesgo, registrando un índice de 0,95 ( $p = 0,32$ ) para el desarrollo de meningiomas en individuos con antecedentes de tabaquismo. No se establece una asociación entre el tabaquismo actual o pasado y el desarrollo de meningiomas, ni se evidencia tal conexión en mujeres fumadoras. Sin embargo, parece existir una tendencia a asociar el hábito de fumar con un mayor riesgo de meningiomas en hombres.

### **2.5.3 Traumatismo craneoencefálico**

A pesar de que se ha planteado el traumatismo craneoencefálico como un posible factor de riesgo desde el siglo XIX, los resultados de los estudios realizados presentan hallazgos tanto favorables como desfavorables. Estas investigaciones no han logrado establecer conclusiones definitivas sobre la relación entre el traumatismo craneoencefálico y el riesgo de meningiomas. En muchos casos, se considera que estos estudios pueden verse afectados por un sesgo de selección, lo que dificulta llegar a una conclusión contundente sobre esta posible asociación <sup>61</sup>.

#### **2.5.4 Hormonal**

Un aspecto crucial en el manejo de los meningiomas intracraneales es el impacto de los tratamientos hormonales. Estudios epidemiológicos han revelado una asociación débil o nula entre los meningiomas y la terapia de reemplazo hormonal o el uso de anticonceptivos orales. Sin embargo, se ha identificado una conexión significativa entre el uso prolongado de agentes progestacionales de alta dosis y la aparición de meningiomas. Específicamente, se ha constatado que numerosos individuos tratados a largo plazo con acetato de ciproterona (ACP) presentaron uno o múltiples meningiomas, mayormente localizados en la base del cráneo anterior. Notablemente, estos meningiomas mostraron estabilización o disminución tras la interrupción del tratamiento. El ACP, recetado principalmente en Europa (particularmente en España y Francia) y en menor medida en algunos países latinoamericanos y asiáticos, no está disponible en Estados Unidos debido a riesgos de efectos secundarios hepáticos. La prescripción de ACP suele vincularse a indicaciones como manifestaciones de hiperandrogenismo, observadas en el síndrome de ovario poliquístico, hirsutismo, acné y alopecia, además de su uso menos frecuente como anticonceptivo alternativo. Diversos estudios han establecido una correlación entre la duración del tratamiento con ACP y la aparición de meningiomas, así como la asociación entre el uso de ACP y la presencia de múltiples meningiomas. Hallazgos similares han sido descritos posteriormente por varios investigadores <sup>62</sup>.

Por otro lado, la incidencia de meningiomas incidentales es 3,29 veces mayor en mujeres entre 35 y 54 años, mientras que en menores de 20 años la incidencia es similar en ambos sexos <sup>38</sup>. Estos patrones demuestran la existencia de un componente hormonal, corroborado por estudios como el de Claus E.B. et al. <sup>63</sup> quienes, a través de un estudio de casos y controles con más de dos mil pacientes, identificaron un mayor riesgo de meningiomas en mujeres con mayor índice de masa corporal y el uso de anticonceptivos orales en mujeres premenopáusicas. La lactancia materna, por otro lado, demostró ser un factor protector. No se encontró relación con la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas. Esta relación también se evidencia en hombres con obesidad, mostrando un mayor riesgo de desarrollar meningiomas con un índice de masa corporal elevado, asociado a la producción endógena de estrógenos en el tejido adiposo. <sup>64</sup> Esto se deduce de la presencia de receptores hormonales (estrógenos, progesterona y andrógenos) en algunos meningiomas <sup>63</sup>.

Debido a la relevancia de este tema, en nuestro estudio nos planteamos como objetivo secundario evaluar y determinar la posible influencia del estado hormonal en la respuesta al tratamiento con RC. Estudiaremos a mujeres premenopáusicas, su respuesta terapéutica y el control del crecimiento de los meningiomas tratados con esta técnica.

#### **2.5.5 Campos electromagnéticos de radiofrecuencia**

El creciente uso de teléfonos móviles en nuestras actividades diarias ha suscitado inquietudes sobre posibles efectos adversos en la salud, particularmente en relación con el desarrollo de tumores en el SNC, incluyendo gliomas, schwannomas y meningiomas. Algunos estudios han

demostrado que la emisión de radiofrecuencia no ionizante de los dispositivos móviles puede generar un ligero aumento en la temperatura de los tejidos cerebrales y órganos adyacentes; sin embargo, análisis epidemiológicos de gran escala han arrojado resultados contradictorios; y, hasta el momento, no se ha establecido una relación causal clara <sup>65</sup>.

Los primeros estudios sobre este tema, realizados en Suecia, proporcionaron cierta evidencia de una posible asociación. Uno de los análisis más recientes en esta línea investigativa fue un estudio conjunto de dos investigaciones de casos y controles, que abarcaban períodos entre 1997 y 2003, y entre 2007 y 2009, sobre pacientes diagnosticados con meningioma <sup>66</sup>. Los resultados indicaron un riesgo elevado de desarrollar meningiomas entre aquellos usuarios intensivos de teléfonos móviles e inalámbricos, particularmente en el cuartil más alto de uso acumulado (más de 1,486 horas de uso de teléfonos inalámbricos), con una odds ratio (OR) de 1,3 (intervalo de confianza del 95%; 1,1 a 1,6). Aunque el riesgo aumentó ligeramente con la latencia, este resultado no alcanzó significación estadística. El Estudio Nacional Danés siguió una cohorte de 420.095 individuos que adquirieron contratos de teléfonos móviles entre 1982 y 1995, comparándolos con el resto de la población adulta danesa. Los seguimientos posteriores en 1996, 2002 y 2007 a través de registros nacionales no evidenciaron un incremento general en el riesgo de tumores del SNC. De hecho, se describió una reducción del 22% en el riesgo de desarrollar meningiomas en hombres usuarios, mientras que este riesgo no varió en mujeres <sup>67</sup>.

El estudio INTERPHONE<sup>68</sup>, una investigación internacional de casos y controles, llegó a conclusiones similares; aunque con matices. Entrevistando a 2.425 pacientes con meningioma, 2.765 con glioma y 7.658 sujetos de control, no se encontró evidencia convincente de un aumento en el riesgo de glioma o meningioma asociado al uso de teléfonos móviles. Sin embargo, se sugirió un incremento del riesgo de glioma en niveles de exposición más altos, específicamente para exposiciones ipsilaterales y gliomas del lóbulo temporal. Se documentaron sugerencias similares para meningiomas, aunque con un nivel de significación estadística más tenue.

En 2011, basándose en los estudios disponibles en ese momento, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) catalogó los campos electromagnéticos de radiofrecuencia como "grupo 2B" o "posibles" carcinógenos. Recientemente, algunos expertos han abogado por reclasificar estos campos como "grupo 2A" ("probables") carcinógenos, destacando la necesidad de una evaluación continua en esta área <sup>69</sup>.

## 2.6 Diagnóstico

La prueba de elección para diagnosticar y monitorizar a los meningiomas es la RM, ya que brindan la mejor capacidad para distinguir estos tumores y permiten evaluar si se encuentran dentro o fuera del tejido cerebral. En casos en los que los pacientes no puedan realizar una RM, el TAC con contraste puede servir para el diagnóstico. El TAC también proporciona información sobre la presencia de calcificaciones y los cambios en el cráneo donde se sitúa el tumor. Los meningiomas generalmente son masas bien delimitadas y externas con una

superficie irregular, se conectan a la duramadre adyacente, tienen una base amplia y crecen hacia el tejido cerebral circundante. Algunos meningiomas pueden crecer de manera invasiva en la duramadre, generando una base extensa de inserción y un engrosamiento en la duramadre misma, conocidos como meningiomas en placa. Con mayor frecuencia se encuentran en la convexidad del cráneo o en la unión del ala menor del esfenoides con el cuerpo del mismo <sup>70</sup>.

A continuación, analizaremos las secuencias de RM y las características típicas que suelen presentarse en un meningioma <sup>70-72</sup>:

1. **Secuencias ponderadas en T1 sin contraste:** La mayoría de los meningiomas, aproximadamente entre el 60% y el 90%, tienen una señal similar a la del tejido cerebral. Sin embargo, en algunos casos, entre el 10% y el 40%, pueden aparecer como zonas más oscuras que la materia gris (específicamente los subtipos fibrosos y psamomatosos).
2. **Secuencias ponderadas en T1 con contraste:** Revela un rápido, intenso y homogéneo realce en los meningiomas. Ocasionalmente, pueden mostrar áreas de calcificación o zonas de necrosis central que no se realzan. Esto se observa especialmente en los meningiomas de grado II y III según la clasificación de la OMS, donde pueden surgir áreas centrales con contenido necrótico, quístico o hemorrágico, resultando en una señal irregular. Estos tumores de mayor grado tienden a presentar una delimitación poco clara con el tejido cerebral circundante. La secuencia T1 con contraste es de suma importancia tanto para la identificación precisa del tumor, como en el caso de los meningiomas en placa, donde se evidencian engrosamientos asimétricos de las láminas durales, como para la planificación de estrategias terapéuticas.
3. **Secuencias ponderadas en T2:** Por lo general, muestran un comportamiento isoíntenso en comparación con la sustancia gris cerebral; no obstante, en un porcentaje de casos (35-40%), pueden manifestarse como hiperíntensos. Este descubrimiento suele asociarse con una consistencia más blanda o una mayor vascularización, lo que ocurre comúnmente en variantes como los meningiomas microquísticos, secretores, cordoides y angiomatosos. En

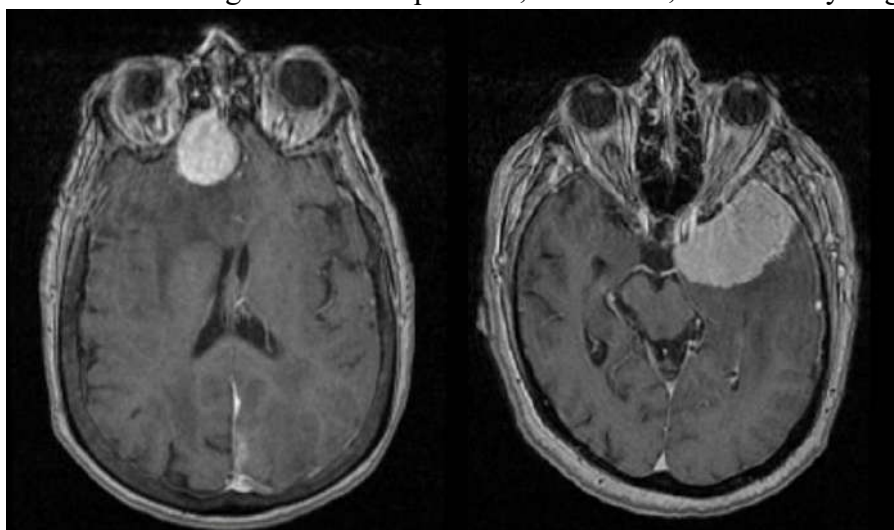


Ilustración 32. Secuencias ponderadas en T1 con contraste: Imagen izquierda meningioma de cresta galli base de cráneo anterior. Imagen derecha meningioma de ala mayor de esfenoides fosa media.

contraste, solo un 10-15% de los meningiomas se presentan hipointensos en la secuencia T2, indicando una consistencia más dura y un contenido fibroso o calcificado.

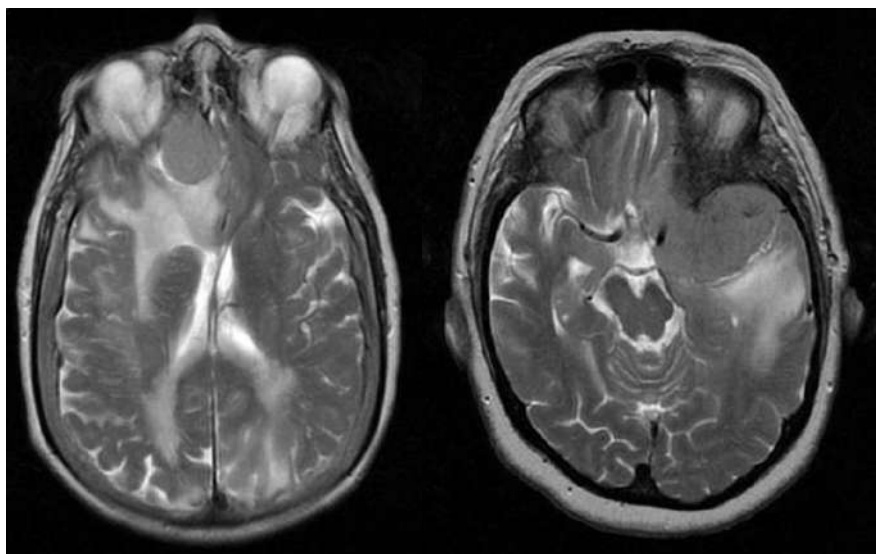


Ilustración 33. Secuencias ponderadas en T2: Imagen izquierda meningioma de cresta galli - base de cráneo anterior. Imagen derecha meningioma de ala mayor de esfenoides fosa media. En ambos casos se aprecia el edema cerebral colindante.

4. **Secuencias de difusión DWI / ADC (*"Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging / Apparent Diffusion Coefficient"*)**: La restricción en la difusión suele reflejar la densidad celular. Aunque se puede observar restricción en los grados II y III de la OMS, no proporciona una correlación fiable con el grado histológico.

5. **Espectroscopia**: Aunque no se utiliza habitualmente en la evaluación de meningiomas, desempeña un papel crucial en casos dudosos para realizar un correcto diagnóstico diferencial. Los meningiomas se caracterizan por un pico elevado de colina seguido de niveles menores de alanina, presentando un cociente elevado de glutamina/glutamato y colina, con ausencia de N-acetilaspartato y creatina. Los valores espectroscópicos no tienen una correlación clara con el grado histológico.

6. **Secuencias de perfusión**: Estas secuencias brindan detalles sobre la vascularización del meningioma. Medir el volumen sanguíneo cerebral relativo máximo y los valores del tiempo medio relativo de realce en el edema peritumoral es un parámetro útil para discernir el grado histológico antes de la cirugía.

7. **Angioresonancia magnética**: En muchos casos, se requiere completar el estudio con una Angio-RM para evaluar trombosis venosas, aportes arteriales de gran calibre o la presencia de vasos transitantes. Esta exploración es especialmente útil en tumores adyacentes a senos venosos, dado que los meningiomas tienden a crecer lentamente, lo que puede invadir la luz vascular y reducir su calibre, generando estenosis crónicas o incluso su completa obstrucción. Este examen desempeña un papel fundamental al determinar la viabilidad de realizar una

resección completa, que incluya los senos duros, o bien optar por una resección parcial si los senos aún mantienen su flujo <sup>73</sup>.

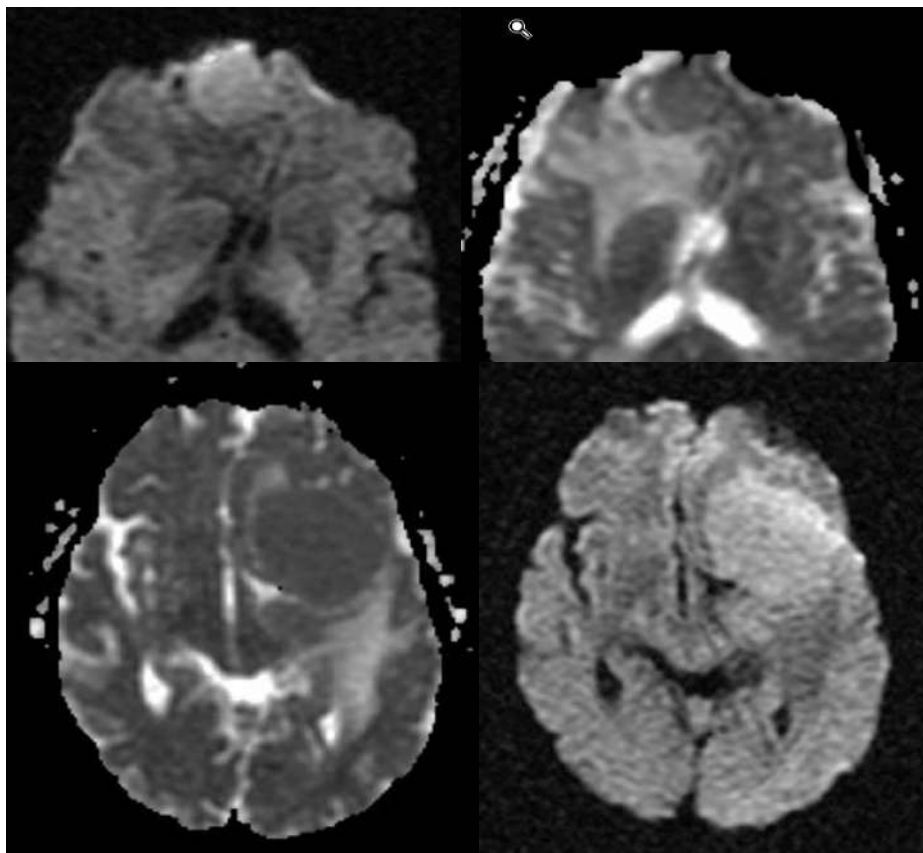


Ilustración 24. Secuencias de difusión y mapa ADC: Imagen superior izquierda meningioma de cresta galli en secuencia de difusión, a la derecha su mapa ADC. Imagen inferior izquierda mapa ADC de meningioma de ala mayor de esfenoides a la derecha su secuencia de difusión.

### 2.6.1 Cola dural

Más de la mitad de los meningiomas muestran un realce dural en su base, conocido como "cola dural", que, aunque no es específico, es altamente característico. Se han realizado estudios histológicos en esta estructura para esclarecer si este realce se debe a la infiltración tumoral o a cambios reactivos en el tejido adyacente. Estos cambios comprenden la proliferación del tejido vecino debido a una mayor vascularización, lo que ocasiona hiperemia y un aumento de la permeabilidad capilar, generando inflamación dural<sup>73-75</sup>. Qi et al.<sup>75</sup> llevaron a cabo un amplio estudio histológico en 179 pacientes con meningiomas de la convexidad, descubriendo que el 88,3% de estas "colas durales" contenían células tumorales. Además, el 95% de estas células se localizaban dentro de un radio de 2,5 cm desde la base tumoral, sin evidencias significativas de diferencias entre tumores benignos y malignos. En general, hay consenso en que la "cola dural" es un tejido dural con alta vascularización, ocasionalmente con agrupaciones de células de meningioma. Esta situación plantea la interrogante sobre la necesidad de extirpar la cola dural durante la cirugía o incluirla en el área de tratamiento con RT.

### 2.6.2 Hiperostosis ósea

La presencia de una zona de hiperostosis en el hueso adyacente al implante del meningioma varía, registrándose entre el 25% y el 75% de los casos, siendo más común en meningiomas corticales o en el ala del esfenoides. Estudios histológicos de esta región han demostrado la existencia de células tumorales que invaden el hueso. En aquellos casos sin hiperostosis, esta invasión no es tan evidente. Goyal et al.<sup>76</sup> estudiaron la existencia de células tumorales en el hueso adyacente, encontrándolas en el 23,3% de los casos intervenidos; de estos, el 88% presentaba hiperostosis en las imágenes preoperatorias. Pieper et al.<sup>77</sup> realizaron un estudio similar en 51 meningiomas de la base del cráneo, donde el 68,6% mostró invasión ósea confirmada por histología. Del total de meningiomas con invasión histológica, el 71,4% mostró hiperostosis en el TAC, y el 28,5% mostró un hueso normal en la imagen. También señalaron que el 96% de las hiperostosis confirmaron invasión histológica. La resección quirúrgica de la hiperostosis, tiene implicaciones pronósticas en términos de la probabilidad de recurrencia<sup>78</sup>.

### 2.6.3 Edema cerebral

En la RM de muchos meningiomas es frecuente observar edema cerebral, presente en aproximadamente entre el 40% y el 60% de los casos sintomáticos. Este edema se visualiza como un halo hipointenso en las secuencias T1 y una marcada hiperintensidad en las secuencias T2, extendiéndose hacia el parénquima cerebral adyacente al tumor. Se han evaluado diversos factores para comprender su mecanismo de formación: la edad y el sexo no parecen influir en su aparición, pero sí se ha establecido una relación con la ubicación del tumor (especialmente en la base craneal anterior y temporal) y con su tamaño, ya que un mayor tamaño provoca una mayor compresión del parénquima circundante. Otras teorías sugieren que la invasión de los senos venosos podría generar una congestión vascular retrógrada. Sin embargo, se ha observado que los tumores clasificados como grado III según la OMS tienen una mayor incidencia de edema, independientemente de su ubicación y tamaño. Por lo tanto, aunque estos factores puedan influir en su aparición, existen otros elementos clave:

- El edema peritumoral se correlaciona con la invasión del tumor en el tejido adyacente (cada centímetro de edema aumenta el riesgo de invasión en un 20%)<sup>79</sup> y con un índice MIB-1 elevado (indicador de alta proliferación celular)<sup>80</sup>.
- Se plantea que el mecanismo fisiopatológico fundamental que desencadena el edema podría basarse en un proceso angiogénico vinculado a la secreción de VEGF (factor de crecimiento endotelial) por parte del tumor y al incremento del flujo sanguíneo pial<sup>73,81</sup>.

## 2.7 Historia natural

Los meningiomas son los tumores intracraneales benignos más frecuentes. Con la generalización de estudios de imagen, la incidencia de diagnósticos incidentales está en aumento: se estima que alrededor del 2,5% de los meningiomas se diagnostican casualmente mediante resonancias magnéticas<sup>82</sup>. Por lo general, estos tumores son pequeños y no causan

síntomas, lo que lleva a considerar la vigilancia mediante exámenes de imagen regulares como enfoque inicial. La vigilancia ayuda a reducir el riesgo asociado con procedimientos invasivos innecesarios, no obstante, optamos por el tratamiento cuando observamos un crecimiento durante el seguimiento o la aparición de síntomas causados por el tumor.

Este manejo clínico ha motivado numerosos estudios orientados a comprender la evolución natural de los meningiomas. El objetivo principal es identificar de forma precisa a los pacientes que podrían ser seguidos sin intervención y a aquellos con mayor probabilidad de experimentar crecimiento y síntomas, lo cual podría requerir tratamiento. Además, se busca determinar qué tipo de tratamiento sería más adecuado en estos casos.

Durante el seguimiento, un porcentaje de meningiomas, que varía entre el 33% y el 49%, experimenta crecimiento durante los primeros 5 años posteriores al diagnóstico<sup>83-85</sup>. Estudios como el de Sughure et al.<sup>83</sup> en el que examinaron 357 meningiomas incidentales durante un seguimiento medio de cuatro años y medio, descubrieron que entorno al 24% de los tumores experimentaron crecimiento. Yano et al.<sup>86</sup> en un estudio de 67 meningiomas seguidos durante 5 años, observaron un crecimiento en el 37,3% de los casos, a un ritmo de 1,9 mm/año. Además, el 16,4% de estos casos con crecimiento mostraron síntomas asociados. La presencia de hiperintensidad T2 en las resonancias magnéticas se relacionó con el crecimiento, mientras que la presencia de calcificaciones se asoció con la ausencia del mismo.

Estos hallazgos se reflejaron en estudios similares, como el llevado a cabo por Niiro y sus colaboradores<sup>87</sup>, donde se observó que el 35% de los 40 meningiomas incidentales estudiados durante un seguimiento promedio de 3,2 años mostraron crecimiento, y el 12,5% de estos casos manifestaron síntomas. Sus datos mostraban que, en un tamaño mayor a 3 cm, la hiperintensidad T2 y el sexo masculino estaban relacionados con un crecimiento rápido, mientras que la presencia de calcificaciones se asoció con un crecimiento más lento.

El estudio de Oya y su equipo<sup>88</sup>, incluyó 273 meningiomas incidentales con un seguimiento medio de 3,8 años, registró un crecimiento mayor de 2 mm en el diámetro en el 44% de los casos, con una tasa de crecimiento de 0,68 cm<sup>3</sup>/año. Factores como la edad menor a 60 años, la hiperintensidad T2 y un tamaño tumoral superior a 2,5 cm al diagnóstico se relacionaron con el aumento del tamaño del tumor, mientras que la presencia de calcificaciones vuelve a presentarse como factor protector.

Los estudios sobre la historia natural de los meningiomas son limitados en número, tamaño de muestra y duración del seguimiento, lo que afecta su validez. Es crucial continuar investigando en esta área para obtener datos más sólidos y comprender mejor la evolución de estos tumores. En un metaanálisis realizado por Nakasu et al.<sup>85</sup> recopilaron datos de 27 trabajos que destacaron la relación entre ciertos factores clínicos y radiológicos con el crecimiento de los meningiomas. Ser menor edad al diagnóstico y el sexo masculino se asociaron con mayor probabilidad de crecimiento. Además, la hiperintensidad en las secuencias T2 de la RM se correlacionó con el crecimiento tumoral, mientras que la presencia de calcificaciones y la baja señal en T2 se

asociaron con la ausencia de crecimiento. Sin embargo, el tamaño inicial del tumor y el edema perifocal no mostraron influencia en el riesgo de crecimiento.

También es crucial considerar los factores que pueden influir en la velocidad de crecimiento. Se ha observado que pacientes menores de 60 años, tumores de tamaño menor o igual a 4 cm<sup>3</sup>, la ausencia de calcificaciones y la hiperintensidad de señal en T2 se relacionan con una mayor velocidad de crecimiento.

La ubicación del meningioma desempeña un papel básico en su evolución. Por ejemplo, los meningiomas de la base del cráneo, debido a su localización anatómica cercana a estructuras vitales y su acceso quirúrgico complejo, presentan diferencias clínicas significativas en comparación con los meningiomas de la convexidad. Sin embargo, existen pocos estudios específicos sobre la historia natural de los meningiomas de la base del cráneo. Bindal et al.<sup>84</sup>, realizaron seguimiento en 40 casos de meningiomas petroclivales durante aproximadamente 6,5 años, y encontraron cierto crecimiento tumoral en el 58% de los casos, con progresión clínica en un número significativo de pacientes. En otros estudios, como el de Van Havenbergh et al.<sup>89</sup> quienes siguieron a 21 pacientes con meningiomas petroclivales durante casi 7 años. Observaron crecimiento tumoral radiológico en el 76% de los casos. Dentro del total de los que experimentaron crecimiento, en el 63% de los hubo clínico sintomático.

Estos datos resaltan la necesidad de establecer estrategias de seguimiento y tratamiento, comparando las tasas de progresión, recurrencia tumoral, evolución sintomática y calidad de vida en función de las diferentes modalidades de tratamiento y la evolución natural de la enfermedad.

## **2.8 Decisión de tratamiento en meningiomas**

### **2.8.1 Manejo conservador**

El enfoque de tratamiento de primera línea en meningiomas se encuentra en pleno debate. Se debe considerar el seguimiento si la situación clínica del paciente y las características del tumor lo permiten. El tratamiento conservador se encuentra aceptado en los meningiomas diagnosticados incidentalmente, que no causan síntomas ni una compresión grave de estructuras neurales adyacentes<sup>90</sup>. Con todo, no existen guías sistematizadas que ofrezcan recomendaciones sobre qué tumores incidentales deben recibir tratamiento y cuáles pueden ser seguidos en función del riesgo.

A pesar de la falta de evidencia de clase I o II que respalde el enfoque conservador, este ha sido objeto de estudio en múltiples series retrospectivas y revisiones que validan este concepto (nivel de evidencia III, recomendación nivel C), como se detallará a continuación<sup>91</sup>.

El enfoque conservador reduce el número de pacientes sometidos a tratamiento, lo que ayuda a evitar los riesgos asociados a la cirugía o la radiación durante el mayor tiempo posible. Existe una comprensión limitada sobre la cinética de crecimiento de los meningiomas: la mayoría son

de grado I, según la clasificación de la OMS, lo que sugiere un crecimiento lento, aunque las tasas de crecimiento individuales, como hemos visto, varían significativamente. A lo largo del curso clínico de un mismo tumor, la velocidad de crecimiento no es constante y puede experimentar fluctuaciones.

La evidencia actual indica que, al igual que otras neoplasias, los meningiomas se desarrollan y progresan debido a la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos, como consecuencia, es plausible concluir que la tasa de crecimiento puede ser mayor con un aumento en la malignidad. Las estrategias conservadoras se fundamentan en la historia natural de los tumores. Por ejemplo, como se ha reflejado en “Historia Natural” el 33% y el 49% de los meningiomas experimentan un incremento en su diámetro de 1 a 3 mm durante los primeros 5 años después del diagnóstico<sup>83-85</sup>. Por consiguiente, se puede llevar a cabo un seguimiento por RM para detectar y tratar exclusivamente aquellos tumores que muestran signos de crecimiento.

| Parámetro                          | Puntuación | Probabilidad de crecimiento tumoral rápido |
|------------------------------------|------------|--------------------------------------------|
| <b>Diámetro tumoral (cm)</b>       |            | Puntuación                                 |
| ≤ 2,5(aprox. 8,2 cm <sup>3</sup> ) | 0          | 0                                          |
| >2,5 a ≤ 4                         | 3          | 1                                          |
| >4 (aprox. 33,5 cm <sup>3</sup> )  | 6          | 2                                          |
| <b>Calcificación</b>               |            | 3                                          |
| Presente                           | 0          | 4                                          |
| Ausente                            | 2          | 5                                          |
| <b>Edema peritumoral</b>           |            | 6                                          |
| Presente                           | 1          | 7                                          |
| Ausente                            | 0          | 8                                          |
| <b>Visión en T2w-RM</b>            |            | 9                                          |
| Hipointenso                        | 0          | 10                                         |
| Hiperintenso                       | 2          | 11                                         |

**Tabla 2.** “El sistema de puntuación de meningiomas intracraneales de Asan (AIMSS) “.

No obstante, esta estrategia no está exenta de riesgos, ya que el crecimiento tumoral puede presentarse meses antes del siguiente control por RM. Al adoptar este planteamiento, se asumen tres riesgos principales: la falta de un diagnóstico histológico, la aparición de nuevos síntomas y la posibilidad de superar el umbral adecuado para el tratamiento con RC. Los márgenes de tratamiento son cruciales para determinar la viabilidad del tratamiento con RC, dado que excederlos reduciría las opciones disponibles para el paciente. Por otro lado, en el caso de la cirugía, un incremento en el tamaño del tumor podría complicar el abordaje y la resección, lo que aumentaría la morbilidad<sup>83,92</sup>.

El sistema de puntuación de meningiomas intracraneales de Asan (AIMSS) (tabla 2), propuesto por Lee et al.<sup>92</sup> es un método validado que utiliza una escala ponderada para medir el riesgo de crecimiento de los meningiomas. Este sistema se basa en la integración de la historia natural de los tumores y en factores predictores de riesgo previamente discutidos, como el volumen tumoral, la presencia de calcificaciones, el edema peritumoral y la señal en imágenes de RM en secuencias T2.

El análisis realizado reveló que los meningiomas considerados de crecimiento rápido, identificados por una velocidad de crecimiento  $\geq 2 \text{ cm}^3/\text{año}$ , exhibieron una tasa de crecimiento sustancialmente superior, aproximadamente de  $7,3 \text{ cm}^3/\text{año}$ , en contraste con aquellos de crecimiento lento, que presentaron una tasa de crecimiento promedio de  $0,4 \text{ cm}^3/\text{año}$ .

Posteriormente, los mismos autores en un segundo estudio, examinaron los factores asociados con el fracaso del tratamiento conservador en meningiomas de crecimiento lento <sup>93</sup>. Utilizando el sistema de puntuación AIMSS y evaluaron el riesgo de fracaso del tratamiento conservador en 77 pacientes durante un seguimiento promedio de aproximadamente cuatro años. Obtuvieron que los meningiomas de  $\geq 2,5 \text{ cm}$  con puntuación de 6 en el AIMSS presentaban un mayor riesgo de fracaso de tratamiento conservador.

Estos estudios respaldan la utilidad del sistema AIMSS para predecir el riesgo de crecimiento y fracaso del tratamiento conservador en meningiomas intracraneales, brindando una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas en cuanto al manejo y seguimiento.

El seguimiento de los meningiomas conlleva un riesgo significativo de desarrollo de nuevos síntomas, estimado entre el 20% y el 42% en tumores mayores de  $2 \text{ cm}$  <sup>83,85</sup>. Nakasu et al. <sup>85</sup> dividieron el volumen tumoral en dos grupos: aquellos con un diámetro medio mayor a  $2,2 \text{ cm}$  (equivalente a  $4 \text{ cm}^3$ ) y aquellos con un diámetro medio menor a  $1 \text{ cm}$ . En un seguimiento medio de 4,5 años, el 20% de los tumores con un diámetro mayor a  $2,2 \text{ cm}$  desarrollaron síntomas, comparado con el 10% en los tumores de diámetro menor a  $1 \text{ cm}$ . Estudiaron los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de síntomas, obteniendo significación estadística con un mayor volumen tumoral, el sexo masculino y el edema perilesional.

En otro estudio realizado por Sughrue et al. <sup>83</sup> encontraron que solo el 2% de los meningiomas con diámetro menor a  $2 \text{ cm}$  desarrollaron síntomas nuevos en los años posteriores al diagnóstico, mientras que este riesgo aumentó al 42% en los tumores con un diámetro inicial de  $2 \text{ cm}$ . Además, la ubicación del tumor también juega un papel crucial en la tasa de progresión de síntomas, siendo particularmente notable en los meningiomas del seno cavernoso, donde el 61% mostró progresión sintomática en un período promedio de 4,6 años.

La localización del tumor juega un papel crucial en la estrategia de tratamiento. En meningiomas de la convexidad cerebral, aumentos significativos de volumen pueden no suponer síntomas clínicos inmediatos. En cambio, en tumores de base de cráneo, dada la proximidad a estructuras fundamentales las pequeñas variaciones en el tamaño pueden desencadenar síntomas incapacitantes, aumentar la complejidad de la cirugía o incrementar la toxicidad del tratamiento con radiocirugía <sup>83</sup>. Por ello, en estos casos, es preferible un enfoque de tratamiento precoz ante cualquier indicio de potencial crecimiento <sup>92</sup>. En un estudio multicéntrico reciente Mantziaris et al. <sup>94</sup> comparan las dos posibilidades: la opción de seguimiento y de tratamiento con RC. La investigación incluyó a 417 pacientes y tras igualar grupos por la edad, volumen del tumor y seguimiento, incluyeron 110 pacientes en cada categoría. El control del tamaño tumoral se logró en el 98.2% de los pacientes tratados con RC

y en el 61.8% de los pacientes en seguimiento. La RC demostró un control local superior del tumor en comparación con la vigilancia activa (HR=0,01, IC del 95% = 0,002–0,13,  $p<0,001$ ). En la cohorte de RC, tres pacientes (2,7%) experimentaron deterioro neurológico, mientras que en la cohorte de vigilancia activa fueron seis pacientes (5,5%). Un paciente (0,9%) tratado con RC y 11 pacientes (10%) en la cohorte de vigilancia activa requirieron cirugía para tratar su meningioma durante el seguimiento. Por lo que concluyen que la RC podría considerarse como una opción inicial de tratamiento para los meningiomas de base del cráneo asintomáticos, debido a que muestra mejores tasas de mejor control local en comparación con la vigilancia activa y lo hace con tasas bajas de complicaciones.

En resumen, la vigilancia es una opción apropiada para pacientes asintomáticos con meningiomas incidentales, considerando la edad del paciente, su estado funcional y la ubicación del tumor. Se recomienda descartar la actitud conservadora en ciertos casos, en tumores mayores de  $\geq 4$  cm de diámetro, tumores  $\geq 2,5$  cm con una tasa de crecimiento  $\geq 1$  cm<sup>3</sup> al año y tumores  $< 2,5$  cm con una tasa de crecimiento inicial de  $\geq 20\%$  al año. En los meningiomas de base de cráneo con crecimiento detectado o potencial capacidad de crecimiento (basada en los factores de riesgo) y en los meningiomas del seno cavernoso (con alto riesgo de progresión sintomática), la actitud conservadora de entrada puede no ser apropiada<sup>83,92</sup>, resumen en tabla 3.

| <b>Indicación de tratamiento en meningiomas</b> |                                                             |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Tamaño tumoral</b>                           | $\geq 4$ cm de diámetro                                     |
| <b>Tasa de crecimiento</b>                      | $\geq 1$ cm <sup>3</sup> al año en tumores de $\geq 2,5$ cm |
|                                                 | $\geq 20\%$ al año en tumores de $< 2,5$ cm                 |
| <b>Ubicación en base de cráneo</b>              | Cualquier crecimiento detectado                             |
|                                                 | Factores de riesgo de crecimiento tumoral                   |
|                                                 | Seno cavernoso                                              |

**Tabla 3.** Resumen de recomendaciones de tratamiento en meningiomas.

La vigilancia es adecuada en tumores pequeños, pacientes de mayor edad y aquellos con comorbilidades significativas o una esperanza de vida limitada. En pacientes jóvenes y relativamente saludables, se considera un umbral más bajo para indicar la intervención terapéutica debido a la expectativa de que la progresión del tumor requerirá tratamiento a lo largo de su vida<sup>95</sup>.

En cuanto a la estrategia de seguimiento, existen recomendaciones sólidas establecidas por la Asociación Europea de Neuro-Oncología<sup>96</sup>, basadas en el consenso de expertos. Estos recomiendan realizar el primer control seis meses después del diagnóstico inicial y, si el paciente permanece asintomático, realizar controles anuales durante los primeros cinco años. Posteriormente, se recomienda realizar controles cada dos años y que el paciente continúe bajo seguimiento. Se aconseja medir el volumen tumoral en lugar de usar medidas planas para una evaluación más precisa.

### 2.8.2 Tratamiento quirúrgico

La cirugía consigue la resolución inmediata del efecto masa, permite obtener un diagnóstico histológico y en muchos casos la resección completa del tumor. La cirugía es el tratamiento de elección en aquellos casos de meningiomas sintomáticos o en los que se aprecia crecimiento radiológico alcanzando cierto volumen (nivel de evidencia II, nivel de recomendación B)<sup>91</sup>. El objetivo principal consiste en llevar a cabo la resección completa del tumor, así como eliminar cualquier adhesión dural adyacente o hueso involucrado, con el fin de minimizar la morbilidad neurológica y alcanzar el control local a largo plazo o incluso la curación. Pero la decisión de llevarlo a cabo, de cara a realizar una estimación correcta del beneficio que puede lograrse con la cirugía, debe basarse en la historia clínica del paciente, la gravedad y repercusión de los síntomas, la evolución natural del meningioma y el riesgo quirúrgico.

La evidencia de la eficacia de la cirugía como único tratamiento de los meningiomas se obtiene principalmente de series de casos procedentes de instituciones individuales. Los informes históricos sobre resultados neuroquirúrgicos se han centrado principalmente en tasas de recurrencia tumoral, complicaciones y mortalidad <sup>97</sup>. Reconociendo que los llamados meningiomas benignos volvían a crecer a pesar de una cirugía aparentemente satisfactoria. En 1957 Simpson et al.<sup>78</sup> describieron un sistema de clasificación para definir el riesgo de recurrencia después de la cirugía basado en la evaluación intraoperatoria del cirujano sobre la extensión de la resección. Surge de la necesidad de poder evaluar la calidad de la cirugía; y definir los resultados de forma homogénea para que pudieran ser comparados. Los llamados grados de Simpson, (tabla 4) están basados en la extensión de la resección quirúrgica definida por el cirujano y su relación con la tasa de recurrencia del tumor en meningiomas grado I de la OMS.

| Grado de Simpson | Definición                                                                   | Recurrencia (%) |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| I                | Resección completa incluyendo duramadre y hueso adyacente                    | 9               |
| II               | Resección completa con coagulación de la duramadre                           | 19              |
| III              | Resección completa sin coagulación ni resección de duramadre afecta ni hueso | 29              |
| IV               | Resección subtotal                                                           | 44              |
| V                | Descompresión con biopsia                                                    |                 |

**Tabla 4. Clasificación de Simpson. Extensión de la resección quirúrgica del meningioma.**

Simpson demostró que la incidencia de las recurrencias aumenta significativamente a medida que la resección incluye menos elementos, óseos, dures, y posteriormente la influencia del resto tumoral. También apreciamos que en muchas ocasiones el mejor tratamiento quirúrgico, Simpson I, no exime de la posibilidad de recurrencias en el futuro ya que cuenta con tasas de recurrencia del 9%. En estudios recientes, en los que las técnicas quirúrgicas han evolucionado y mejorado, encontramos unas tasas generales de recurrencia en los grados de Simpson I, II, III y IV del 5%, 22%, 31% y 35%, respectivamente<sup>98</sup>. En el caso de los meningiomas grado II y grado III su comportamiento es más agresivo, con mayores tasas de la recurrencia que

fluctúan entre el 29%-52% y 50%-94%, respectivamente<sup>99</sup>. En los casos de meningiomas grado II y III de la OMS la cirugía es la primera opción de tratamiento, y en todos los casos que sea posible debe procurarse una resección Simpson grado I (nivel de evidencia III, nivel de recomendación B) <sup>91</sup>.

La localización anatómica del meningioma influye fuertemente en el resultado quirúrgico (tabla 5). Aquellos ubicados en la base de cráneo continúan suponiendo un reto en neuroquirúrgico dado que son regiones de difícil acceso en comparación con la convexidad cerebral y hoz. En esta ubicación los tumores se encuentran en íntima relación con estructuras vitales (pares craneales (PPCC), carótida, nervio óptico y troncoencéfalo), pudiendo encontrar infiltración de las paredes de los senos venosos o invasión de la base del cráneo adyacente. Todas las técnicas de neurocirugía moderna, microcirugía y navegación, los nuevos avances en el desarrollo de los abordajes endoscópicos transnasales mínimamente invasivos, avances anestésicos en terapias antiedema y anticonvulsivantes, han permitido acceder a tumores que previamente eran considerados irresecables. Aun así, la morbilidad y la mortalidad siguen siendo altas, oscilando entre el 12,5-28% y el 2-13,5% respectivamente <sup>100-104</sup>. Esta dificultad técnica genera una limitación a la hora de plantear una resección completa en estos tumores, por lo que la resección parcial es más frecuente en meningiomas de base de cráneo. En la tabla 5 se encuentran recogidos los resultados quirúrgicos en función de las diferentes localizaciones anatómicas. Las tasas de resección total (Simpson I- III) oscilan entre el 41%-64% en meningiomas de base de cráneo, frente al 78%-91% de meningiomas de convexidad<sup>105</sup>.

| Ubicación                | Resección completa (%) | Mortalidad quirúrgica (%) | Morbilidad transitoria (%) | Morbilidad Permanente (%) | Tasa de recuerencias (%)                |
|--------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Surco Olfatorio</b>   | 70-100                 | 0-15                      |                            |                           | 0-41,8 (10 años)<br>16-27 (25 años)     |
| <b>Tubérculo selar</b>   | 64-98                  | 0-8,7                     |                            | 11,4-35                   | 1,4-24,2 (3-10 años)<br>27-41 (25 años) |
| <b>Ala de esfenoides</b> |                        |                           |                            |                           | 25-33 (10 años)<br>50 (25años)          |
| <b>Clinoides</b>         | 59-90,7                | 0-24                      | 18,6-26,7                  | 4,7-6,7                   | 60-100 (10 años)<br>72-100 (25 años)    |
| <b>Seno Cavernoso</b>    | 3-89                   | 0-12                      | 5-61                       |                           | 10-15                                   |
| <b>Hoz</b>               | 58,9-92,6              | 0-2,7                     | 2,7-26,4                   |                           | 7,2-24                                  |
| <b>Petroclival</b>       | 35-79                  | 0-10                      | 11-39                      |                           |                                         |
| <b>Tentorial</b>         | 77-91                  | 0-3,7                     | 16-55                      |                           | 0-26                                    |
| <b>Falcotentorial</b>    | 70-90                  | 0-23                      | 14-29                      |                           |                                         |
| <b>Foramen magno</b>     | 72-96                  | 4-16,6                    | 27-40                      | 4,5-21,5                  | 4-11                                    |

**Tabla 5.** Resultados de la cirugía de meningiomas en relación con su ubicación <sup>100-109</sup>.

En la literatura publicada la tasa general de progresión en el grupo de base de cráneo se encuentra en torno al 17-53%, mientras que en el grupo de convexidad es de 19,7%. Si

estudiamos la probabilidad de recurrencia en función del grado de resección en meningiomas de base de cráneo obtenemos una probabilidad de recidiva de 13-14.5% tras una resección total (Simpson I-III), 19-31,8% tras resección subtotal (Simpson IV) y 53,3% tras la resección parcial (Simpson V).<sup>100,110</sup> Lo que traduce unas tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3, 5 y 10 años del 78%, 56-60% y 45% en tumores de base de base de cráneo frente a 90%, 69-80% y 53% de meningiomas de convexidad.

El tiempo medio hasta la recurrencia también es menor en tumores de base de cráneo donde las recidivas se encuentran a los 2,7 años, frente a los 4,7 años en los tumores de convexidad. Si se estudian las SLP en un grupo homogéneo con tumores con resección grado II no existen diferencias en la incidencia de recurrencia. Es importante mencionar que una vez que se producen las recidivas se encuentran mayores tasas de transformación a grado II y III de la OMS en tumores de convexidad 36%, mientras que tan solo el 5% de las recidivas de base de cráneo cambian de grado. En estos estudios, después de la resección quirúrgica inicial, no se observaron diferencias entre ambos grupos en la proporción de tumores de grado I de la OMS ni en el índice Ki-67. Sin embargo, se registraron índices de MIB-1 aumentados en los meningiomas de convexidad (2,60%) en comparación con los de la base del cráneo (1,35%). Este hallazgo sugiere que los meningiomas de convexidad pueden presentar una biología más agresiva<sup>101,105,111,112</sup>.

Teniendo en cuenta la complejidad del tratamiento quirúrgico en meningiomas de base de cráneo se han intentado desarrollar algunos sistemas predictivos para evaluar la rentabilidad de la cirugía. El primero de ellos lo realiza el grupo estadounidense de Levine Z.<sup>113</sup> en 1999. Clasifican los meningiomas de la base del cráneo en función de la resección quirúrgica prevista y la clínica del paciente (tabla 6). Una vez que los tumores fueron clasificados en grupos, se observó que aquellos de grado inferior se correlacionaron con una mayor probabilidad de

| <b>Factores que constituyen la escala.</b>                              |                               |                        |                          |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------------|
| <b>Categoría</b>                                                        | <b>Variable</b>               | <b>Presencia</b>       | <b>Ausencia</b>          | <b>Puntuación prevista</b>               |
| <b>Historia</b>                                                         | RT previa                     | 1                      | 0                        | 0-1                                      |
| <b>Estudios de imagen</b>                                               | Vasos encapsulados            | 1                      | 0                        | 0-2                                      |
|                                                                         | Afectación de múltiples fosas | 1                      | 0                        |                                          |
| <b>Exploración Física</b>                                               | Parálisis III PC              | 1                      | 0                        | 1-3                                      |
|                                                                         | Parálisis V PC                | 1                      | 0                        |                                          |
|                                                                         | Parálisis VI PC               | 1                      | 0                        |                                          |
| <b>Total</b>                                                            |                               |                        |                          | 0-6                                      |
| <b>Escala de resección de Levine/ Grado correspondiente/ Resultados</b> |                               |                        |                          |                                          |
| <b>Puntuación prevista</b>                                              | <b>Grado de resección</b>     | <b>Resección total</b> | <b>Resección parcial</b> | <b>Reducción de puntuación media KPS</b> |
| <b>0</b>                                                                | 0                             | 90%                    | 10%                      | 7 puntos                                 |
| <b>1-2</b>                                                              | I                             | 60%                    | 40%                      | 9 puntos                                 |
| <b>3-4</b>                                                              | II                            | 40%                    | 60%                      | 13 puntos                                |
| <b>5-6</b>                                                              | III                           | 12,5%                  | 87,5%                    | 20 puntos                                |

**Tabla 6.** Escala de Levine Z.

resección total y mejores resultados clínicos en la escala de Karnofsky (KPS), que es la forma estándar de medir la capacidad de los pacientes con cáncer para llevar a cabo tareas rutinarias. (tabla 7).

| <b>Puntuación</b> |                                                                                         |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>100</b>        | Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.                                          |
| <b>90</b>         | Capaz de llevar a cabo una actividad normal, pero con signos o síntomas leves.          |
| <b>80</b>         | Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.                 |
| <b>70</b>         | Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.     |
| <b>60</b>         | Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades. |
| <b>50</b>         | Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.                                |
| <b>40</b>         | Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.                                        |
| <b>30</b>         | Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.           |
| <b>20</b>         | Muy gravemente enfermo, necesita taratamiento activo.                                   |
| <b>10</b>         | Moribundo irreversible.                                                                 |
| <b>0</b>          | Fallecido.                                                                              |

**Tabla 7.** Escala de Karnofsky.

Posteriormente Morales et al.<sup>114</sup> publicaron otro sistema de gradación más sencillo y reproducible. Preoperatoriamente se dividen los tumores en tres grupos:

- Tipo 1: meningiomas de la base del cráneo que no afectan a PC o arterias.
- Tipo 2: meningiomas de la base del cráneo que afectan a un PC y hasta dos arterias principales.
- Tipo 3: meningiomas de la base del cráneo que afectan dos o más PC craneales y varias arterias.

En los pacientes con tumores tipo 1, la tasa de resección completa se encuentra en el 98,3%, con una probabilidad del 96,5% de alcanzar 70 puntos en la escala de KPS. En los pacientes con tumores tipo 2, la tasa de resección completa disminuye al 83% y la probabilidad de alcanzar un KPS de 70 fue del 70%. En los tipos 3, la tasa de resección completa se reduce al 43% y la probabilidad de alcanzar KPS 70 es del 60%.

Estas clasificaciones nos permiten realizar una valoración preoperatoria estandarizada y sencilla, nos orientan sobre las posibilidades de realizar una resección completa y de aproximar el pronóstico de la cirugía. Estos datos facilitan la toma de decisiones en el cirujano, permiten valorar todas las alternativas disponibles y optar por aquel tratamiento que aporte mayor beneficio global. Por otro lado, mejora la comunicación médico paciente ya que los datos objetivos facilitan la transmisión de la información y ayudan a tomar una decisión razonada.

Actualmente es necesario evaluar el resultado quirúrgico con una prueba de imagen de control que confirme el grado de Simpson estimado por el cirujano. Se encuentra indicado realizar una RM postoperatoria precoz en las primeras 48h tras la intervención o después de 2 meses para evitar confusión con los cambios postquirúrgicos<sup>91</sup>. El tipo de seguimiento que se realiza no se encuentra estandarizado. Una vez confirmado el grado anatomopatológico, es correcto

realizar el seguimiento de un meningioma grado I resecado de forma completa mediante seguimiento anual durante los primeros cinco años y posteriormente cada dos años. En caso de resecciones incompletas puede hacerse un seguimiento más estrecho con RM a los 6 y 12 meses, y posteriormente continuar con controles anuales. En el caso de los tumores grado II y III de la OMS es necesario realizar un seguimiento cada tres o seis meses durante cinco años, y posteriormente con periodicidad anual, para detectar precozmente aquellos casos de recidivas. Para realizar un seguimiento correcto la última RM debe ser comparada con la primera RM postquirúrgica y medir los tumores mediante volumetría en lugar de emplear dimensiones planas<sup>96</sup>.

### **2.8.3 Tratamientos basados en la radioterapia**

La RT externa se emplea en el tratamiento de los meningiomas desde hace más de cincuenta años, desempeñando un importante papel en el tratamiento de meningiomas resecados de forma incompleta. Sin embargo, hasta hace poco, la evidencia que respalda la RT para el meningioma se basaba en gran medida en datos retrospectivos de instituciones individuales. De hecho, las opciones de tratamiento con RT para el meningioma son diversas, y no existen ensayos aleatorios que comparen diferentes modalidades de RT. En consecuencia, la técnica de RT se individualiza y depende del tamaño del meningioma, su proximidad a estructuras críticas y de haber recibido RT previa<sup>97</sup>.

#### *2.8.3.1 Evolución del papel de la radioterapia en el tratamiento del meningioma*

En la década de 1950, Simpson propuso que la RTEF podía considerarse después de una resección subtotal (RST)<sup>78</sup>. Sin embargo, en la década de 1960, varios investigadores informaron de la reducción del tumor después de la RT, pero aparecieron complicaciones relacionadas con la radiación y la toxicidad tardía. Posteriormente, en las décadas de 1970 y 1980, surgieron series retrospectivas con un seguimiento a largo plazo y concluyeron que la RTEF mejoraba el control local para los meningiomas con resección incompleta y recurrente. Además, en las décadas de 1990 y principios de 2000, varios estudios encontraron un control tumoral eficaz con RTEF primaria como tratamiento inicial<sup>97</sup>.

Para los meningiomas grado I de la OMS ubicados en áreas de difícil acceso quirúrgico, la resección subtotal seguida de RT adyuvante puede reducir la morbilidad, preservar la función y ofrecer un mejor control a largo plazo del tumor. Esta combinación de técnicas es aplicable en todas las regiones cerebrales; aunque se emplea con mayor frecuencia en la base del cráneo, particularmente en áreas de mayor complejidad, como los meningiomas en el seno cavernoso y la región petroclival. Muchos de estos tumores, a veces considerados irresecables, no son aptos para cirugía o se prefiere un enfoque menos invasivo debido a la situación clínica del paciente. Este escenario cada vez es más frecuente debido al envejecimiento de la población y al aumento de la incidencia de esta patología en grupos de mayor edad con un mayor riesgo quirúrgico, lo que plantea la opción tratamiento con técnicas de RT como primera alternativa<sup>37</sup>. Por otro lado, tras una cirugía de resección incompleta, el riesgo de recurrencia de los meningiomas es considerable. Después de una resección Simpson I-III, las tasas de recurrencia

a los 5, 10 y 15 años son del 7%, 20% y 32%, respectivamente. Esta tasa de recurrencia local aumenta notablemente al 47% en 5 años en el caso de resecciones subtotales<sup>98,101,111</sup>. Por lo tanto, es crucial considerar el complemento del tratamiento quirúrgico con RT para prevenir recurrencias o como terapia tras su reaparición. El objetivo del tratamiento es lograr un control local a largo plazo del tumor, utilizando la SLP como medida.

La radiación es altamente efectiva en el manejo de los meningiomas en la base del cráneo y los datos a largo plazo indican claramente un control tumoral en más del 80% de los pacientes después de 10 años, con una incidencia aceptable de complicaciones. Las técnicas estereotácticas (RC y RTEF) ofrecen una irradiación más localizada en comparación con la RT convencional y tienen el potencial de reducir el riesgo de morbilidad inducida por la radiación a largo plazo. Actualmente, la RC y la RTEF representan las modalidades de tratamiento más comunes de irradiación para los meningiomas en la base del cráneo, brindando tasas comparativamente altas de control tumoral a largo plazo con una morbilidad baja. La elección de la técnica estereotáctica debería basarse en las características del tumor. La RC generalmente es adecuada solo para pacientes seleccionados, mientras que en RTEF no hay restricción en cuanto al tamaño y la ubicación del meningioma.<sup>12</sup>

Debido al potencial de crecimiento lento de los meningiomas, la superioridad de las técnicas individuales debe confirmarse en estudios prospectivos y metodológicamente rigurosos con un seguimiento apropiado de 10 a 20 años<sup>85</sup>.

### *2.8.3.2 Radiocirugía*

Los inicios de la RC se remontan a hace más de siete décadas. Las técnicas y tecnologías empleadas en los tratamientos han experimentado notables avances, no obstante, sus principios esenciales permanecen constantes. En el año 2006, el American College of Radiology y la American Society for Radiation Oncology publicaron las directrices prácticas destinadas a la ejecución de la RC. En este documento se enfatizó la necesidad de realizar un trabajo multidisciplinar entre neurocirujanos, oncólogos radioterapeutas y físicos médicos, con el propósito de optimizar la calidad y la eficacia de la RC.<sup>115</sup>

Posteriormente en 2007 el Grupo de Trabajo de RC, comité conjunto conformado por la American Association of Neurologic Surgeons y el Congress of Neurologic Surgeons en colaboración con la American Society for Radiation Oncology, estableció una distinción clara entre la RC y la RTEF. Esta misma entidad definió la RC como un procedimiento comúnmente llevado a cabo en un número limitado de sesiones, normalmente una y hasta un máximo de cinco, utilizando un dispositivo guía estereotáctica con un sistema de fijación rígido, otras tecnologías de inmovilización y/o sistemas de guía de imágenes. En 2014 se publica el “Informe del Comité de Estandarización de la Sociedad Internacional Leksell Gamma Knife”<sup>116</sup> para la favorecer la estandarización de la terminología en RC estereotáctica, definen que para considerarse un tratamiento de RC debe cumplir:

- Un objetivo cuyo margen y posición en el espacio puedan delinearse radiológicamente, verificarse e inmovilizarse o compensarse cualquier movimiento mecánicamente, en tiempo real, con una precisión de 1 mm.
- Un sistema de guía estereotáxica que permita la emisión de la radiación con precisión submilimétrica.
- La capacidad de planificar el tratamiento con suficiente precisión, conformidad y selectividad para evitar tejido sano adyacente.

En la RC, la radiación ionizante empleada es mayoritariamente radiación gamma, usualmente emitida por el isótopo radiactivo Cobalto 60, o bien, electrones acelerados provenientes de LINAC<sup>117</sup>.

Los meningiomas son tumores favorables para el tratamiento con RC ya que con frecuencia son de pequeño tamaño al diagnóstico, están bien delimitados y no suelen invadir el cerebro adyacente por lo que se pueden definir con gran precisión en la RM. Como hemos visto el objetivo principal del tratamiento con RC es lograr el control tumoral a largo plazo, preservando la función de las estructuras nerviosas colindantes, con una mínima morbilidad y el mejor resultado funcional a largo plazo. Muchos meningiomas de base de cráneo pueden tratarse con RC evitando el riesgo que conlleva la cirugía abierta en cuanto a lesión vascular, lesión de PPCC y tronco encéfalo<sup>90,93,118,119</sup>. Dada la dificultad de lograr una resección completa en estos tumores la RC primaria como alternativa a la resección ha ganado favor en los últimos años.

Las tasas de control tumoral publicadas para meningiomas de grado I de la OMS son altas, oscilan entre el 86 al 100% a los 5 años y del 83 al 95% a los 10 años<sup>120-125</sup>. Este control tumoral es comparable al de una resección quirúrgica completa con resección dural (grado 1 de Simpson) con el beneficio adicional de una baja toxicidad. Estudiado por Pollock y sus colaboradores<sup>124</sup> quienes llevaron a cabo una comparación entre la RC primaria y la resección quirúrgica en casos de meningiomas, independientemente de su ubicación. Encontraron que las tasas de control tumoral a los 3 y 7 años con la RC primaria fueron equiparables a las obtenidas mediante la resección quirúrgica de grado I según la escala de Simpson. En los casos de resecciones incompletas, catalogadas como grados II-IV de Simpson, se observó que la RC ofrecía una mejor tasa de supervivencia sin progresión a los 3 y 7 años en comparación con la cirugía. Dentro de los estudios sobre RC la mayoría se basan en cohortes retrospectivas con duraciones de seguimiento media de menos de 5 años, aquellos que tienen un control tumoral a largo plazo son escasos. En la tabla 8 recopilamos las principales series de RC sobre el tratamiento de meningiomas de base de cráneo grado I de la OMS con seguimiento a largo plazo y sus resultados.

En el tratamiento de meningiomas en general Kondziolka et al.<sup>126</sup> presentaron los resultados de seguimiento de pacientes tratados con RC a lo largo de 10 años, obteniendo una tasa de control tumoral del 95%. No obstante, esta cifra cayó al 89% en 10 años al incorporar el crecimiento adyacente o en el margen del sitio primario, denominándolo “*recurrencia fuera del campo*”. Por otra parte, Santacrose et al.<sup>127</sup> en una de las series más largas del tratamiento

de meningiomas intracraneales con un estudio en 2012 con 4565 pacientes informan de una supervivencia sin progresión tumoral del 88.6% al cabo de 10 años.

| <b>Autor y fecha</b>                         | <b>Loc</b> | <b>Mod</b> | <b>N</b> | <b>Vol</b> | <b>Seg</b> | <b>DP</b> | <b>SLP</b>                        | <b>EAR</b>                                    |
|----------------------------------------------|------------|------------|----------|------------|------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Deinsberger et al.<sup>128</sup> 2004</b> | BC         | LINAC      | 37       | 5,9        | 66         | 14,6      | 95,8% (5 años)                    | 5,4%<br>Neuropatía PC                         |
| <b>Kreil et al.<sup>129</sup> 2005</b>       | BC         | GK         | 200      | 6,5        | 95         | 12        | 97,2% (10 años)                   | 2,5%                                          |
| <b>Iwai et al.<sup>130</sup> 2008</b>        | BC         | GK         | 108      | 8,1        | 86         | 12        | 83% (10 años)                     | 6%                                            |
| <b>Kimball et al.<sup>131</sup> 2009</b>     | SC         | LINAC      | 55       | 5,9        | 50         | 12,8      | 100% (5 años)<br>98% (10 años)    | 3,5%                                          |
| <b>Skeie et al.<sup>132</sup> 2010</b>       | SC         | GK         | 100      | 7,3        | 82         | 12,4      | 94% (5 años)<br>92% (10 años)     | 2% Neuropatía<br>óptica.                      |
| <b>Flannery et al.<sup>133</sup> 2010</b>    | PC         | GK         | 168      | 6,1        | 64         | 13        | 97% (5 años)<br>94% (10 años)     | 8% EAR<br>2% Hidrocefalia                     |
| <b>Spiegelmann et al.<sup>134</sup> 2010</b> | SC         | LINAC      | 102      | 7,2        | 68         | 13,5      | 98% (5 años)                      | 7,8%                                          |
| <b>Starke et al.<sup>135</sup> 2011</b>      | FP         | GK         | 152      | 5,7        | 84         | 14        | 96% (5 años)<br>78% (10 años)     | 5,3 % EAR<br>2% Hidrocefalia                  |
| <b>Williams et al.<sup>136</sup> 2011</b>    | PS         | GK         | 138      | 7,5        | 75         | 13,7      | 95,4% (5 años)<br>69% (10 años)   | 10%<br>Neuropatías PC                         |
| <b>Santacroce et al.<sup>127</sup> 2012</b>  | BC         | GK         | 356      | 4,8        | 63         | 14        | 95,9% (5 años)<br>90,1% (10 años) | 16,9%                                         |
| <b>Starke et al.<sup>118</sup> 2012</b>      | BC         | GK         | 255      | 5          | 78         | 14        | 96% (5 años)<br>79% (10 años)     | 8,25%<br>Neuropatía PC<br>2% otros            |
| <b>Pollock et al.<sup>137</sup> 2013</b>     | SC         | GK         | 115      | 9,3        | 89         | 16        | 99% (5 años)<br>93% (10 años)     | 12%                                           |
| <b>Starke et al.<sup>138</sup> 2014</b>      | PC         | GK         | 254      | 7,8        | 71         | 13,4      | 93% (5 años)<br>84% (10 años)     | 2,8%<br>Hidrocefalia<br>6,4%<br>Neuropatía PC |

|                                               |     |       |     |     |     |      |                                                      |                                                     |
|-----------------------------------------------|-----|-------|-----|-----|-----|------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Sheehan et al.<sup>139</sup> 2014</b>      | PS  | GK    | 763 | 6,7 | 66  | 13   | 95% (5 años)<br>82% (10 años)                        | 9,6%<br>Neuropatías PC<br>1,8%<br>Endocrinopatía    |
| <b>Park et al.<sup>140</sup> 2014</b>         | APC | GK    | 74  | 3   | 40  | 13   | 98% (3 años)<br>95% (5 años)                         | 9,4%                                                |
| <b>Cohen-Inbar et al.<sup>141</sup> 2016</b>  | BC  | GK    | 135 | 4,7 | 102 | 15   | 100% (5 años)<br>95,4% (10 años)<br>68,8% (15 años)  | 14,8%<br>Neuropatía PC<br>3,7% Edema<br>sintomático |
| <b>Patibandla et al.<sup>93</sup> 2017</b>    | BC  | GK    | 219 | 4,9 | 66  | 14   | 88,9 % (6 años)<br>79,9% (8 años)<br>76,2% (10 años) | 23,2%                                               |
| <b>Cohen- Inbar et al.<sup>142</sup> 2018</b> | PS  | GK    | 189 | 5,6 | 71  | 14   | 95,2% (6 años)<br>84,8% (10 años)<br>82,5% (15 años) | 2,6%<br>Neuropatía PC                               |
| <b>Faramand et al.<sup>143</sup> 2019</b>     | BC  | GK    | 150 | 8,1 | 75  | 13   | 95% (5 años)<br>90% (10 años)                        | 10%                                                 |
| <b>Azar et al.<sup>144</sup> 2019</b>         | APC | GK    | 93  | 6   | 31  | 13,6 | 96% (3 años)                                         | 4,3% Edema<br>sintomático                           |
| <b>Pou et al.<sup>145</sup> 2019</b>          | TU  | LINAC | 69  | 4,4 | 128 | 16   | 93,3% (5 años)<br>78% (10 años)                      | 9%                                                  |
| <b>Rueß et al.<sup>146</sup> 2020</b>         | SC  | LINAC | 116 | 5,7 | 55  | 12,6 | 98% (5 años)<br>90% (10 años)                        | 10,3%                                               |
| <b>Bunevicius et al.<sup>147</sup> 2021</b>   | CL  | GK    | 207 | 8   | 51  | 12   | 95% (5 años)<br>89% (10 años)                        | 12,5%                                               |
| <b>Pikis et al.<sup>148</sup> 2022</b>        | BC  | GK    | 37  | 4   | 58  | 14   | 100% (5 años)                                        | 2,75%                                               |
| <b>Umekawa et al.<sup>149</sup> 2022</b>      | SC  | GK    | 91  | 5,2 | 89  | 16   | 96% (5 años)<br>87% (10 años)                        | 11% Neuropatía<br>PC                                |
| <b>Ortiz et al. 2023</b>                      | BC  | LINAC | 241 | 3,2 | 102 | 14   | 97% (5 años)<br>90% (10 años)<br>85,7 % (14 años)    | 6,2%                                                |

**Tabla 8.** Principales series de RC sobre el tratamiento de meningiomas de base de cráneo grado I de la OMS. Loc, localización; Mod, modalidad; N, número de casos; Vol, mediana de volumen en cm<sup>3</sup>; Seg, mediana de seguimiento en meses; DP, mediana de dosis prescrita en Gy; SLP, supervivencia libre de progresión; EAR, efectos adversos a la radiación; BC, base de cráneo; SC, seno cavernoso; PC, petroclivales; FP, fosa posterior; PS, paraselares; APC, ángulo pontocerebeloso; TU, todas las ubicaciones craneales; CL, clinoides; N, número de casos; Vol., mediana de volumen en cm<sup>3</sup>; Seg., Mediana de seguimiento en meses; DP. Mediana de dosis prescrita en Gy; SLP. Supervivencia libre de progresión; EAR. Efectos adversos a la radiación.

## Indicación de radiocirugía estereotáctica

Las indicaciones del tratamiento con RC son las siguientes (tabla 9):

1. Tratamiento adyuvante tras cirugía de resección parcial o subtotal: permite el control del tumor y reduce el riesgo de recurrencia (nivel de evidencia IV, nivel de recomendación C)<sup>91</sup>.
2. Uso como tratamiento primario en meningiomas: situaciones en las que la intervención quirúrgica no es factible o idónea.
3. Tratamiento en casos de recurrencia: para tratar casos en los que el tumor vuelve a manifestarse<sup>90</sup>.

Para ser candidato a recibir tratamiento con RC en dosis única, el diámetro tumoral debe ser menor de 3 cm o tener un volumen inferior a 10 cm<sup>3</sup>, con una distancia suficiente a órganos de riesgo. Esto permite administrar una dosis efectiva de 12-16 Gy sobre el tumor sin exceder las dosis toleradas por estructuras radiosensibles adyacentes<sup>12,150</sup>.

| <b>Radiocirugía primaria</b>   | <b>Resección quirúrgica</b> |
|--------------------------------|-----------------------------|
| <b>Pequeño volumen tumoral</b> | Gran volumen tumoral        |
| <b>Edad avanzada</b>           | Paciente joven              |
| <b>Mayores comorbilidades</b>  | Compresión de nervio óptico |
|                                | Efecto masa sintomático     |

**Tabla 9.** Factores que favorecen a la elección de tratamiento en meningiomas de base de cráneo.

El primer paso crucial para garantizar un tratamiento con RC efectivo es seleccionar adecuadamente al paciente. No se recomienda el tratamiento con RC para lesiones de gran tamaño sintomáticas, en las que la intervención quirúrgica es preferible para reducir el efecto de masa. Tampoco se considera adecuado el uso de RC en pacientes de edad avanzada con meningiomas incidentales detectados en pruebas de imagen, en estos casos se sugiere un seguimiento continuo. Una vez seleccionado el caso, el segundo paso es evaluar detenidamente la planificación final del tratamiento y confirmar que cumple con criterios clave: la dosis administrada es terapéuticamente eficaz, el volumen tumoral es adecuado para el tratamiento, la dosis recibida por órganos de riesgo está dentro de límites de seguridad, la imagen en RM es consistente con el diagnóstico de la lesión y, por último, el procedimiento se alinea con los objetivos de tratamiento del paciente<sup>123</sup>.

Los meningiomas de la base del cráneo suelen presentar características propicias para la RC. A menudo, estos tumores son de tamaño reducido al momento del diagnóstico, poseen márgenes bien definidos en imágenes radiográficas, su crecimiento desplaza el tejido cerebral en lugar de infiltrarlo y, en algunos casos, el suministro de sangre dural puede incluirse en la dosis de radiación para lograr la obliteración de estos vasos nutricios<sup>128</sup>. No obstante, es crucial considerar los riesgos asociados con el tratamiento, especialmente la proximidad a órganos críticos que podría dar lugar a complicaciones. Por ejemplo, la ubicación cercana al nervio

óptico y al quiasma puede complicar el tratamiento de los meningiomas en la base del cráneo anterior, mientras que la cercanía al tronco encefálico y a los PPCC puede impactar el tratamiento de lesiones en la fosa posterior. Por ello, es fundamental evaluar detalladamente los resultados de la RC para comprender completamente el equilibrio entre riesgos y beneficios en comparación con la observación o la cirugía. A continuación, las ilustraciones 25, 26 y 27 presentan ejemplos de tratamientos de meningiomas en la base del cráneo realizados en nuestro centro.

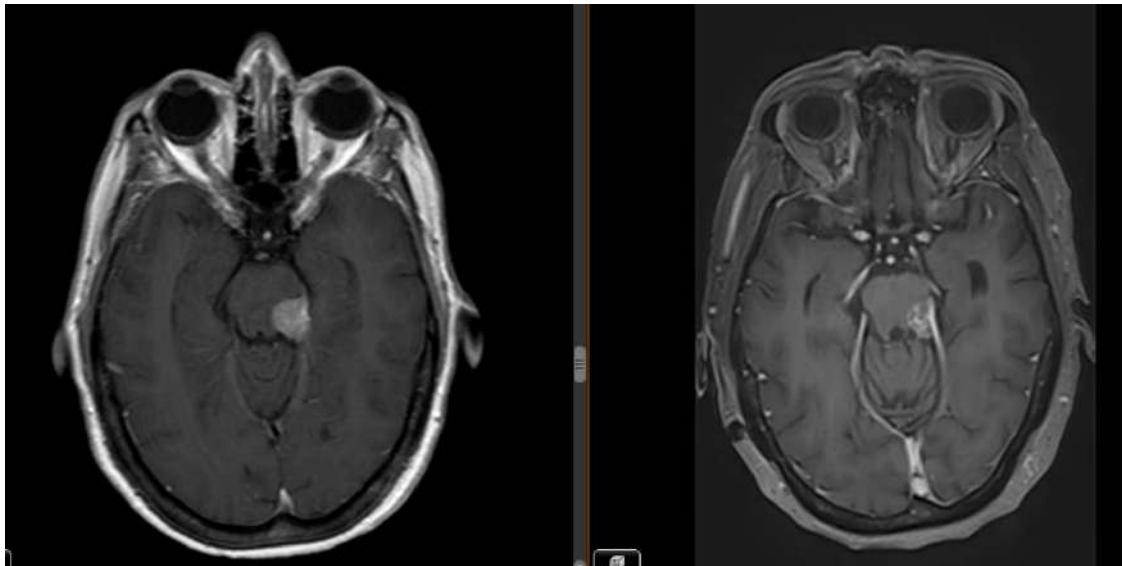


Ilustración 25. Mujer de 64 años que tras clínica inestabilidad de la marcha y mareo se diagnostica de meningioma de hiato tentorial. Se administró una dosis de cobertura de 14 Gy. En la imagen de la izquierda apreciamos el meningioma ubicado en margen tentorial izquierdo el día del tratamiento en 2015, imagen derecha RM de control realizada al año del tratamiento en la que se aprecia necrosis central y reducción del tamaño tumoral.

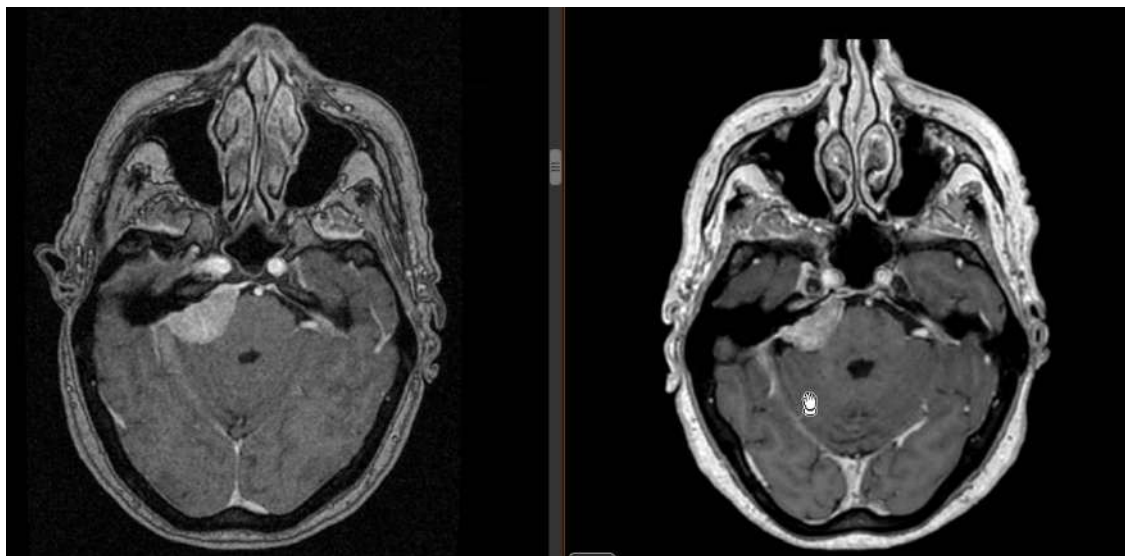


Ilustración 26. Mujer de 67 años que tras clínica de hipoacusia progresiva se diagnostica de meningioma de APC. Se administró una dosis de cobertura de 14 Gy. En la imagen de la izquierda apreciamos el meningioma el día del tratamiento en 2014, imagen derecha RM de control realizada 5 años más tarde en la que se aprecia la reducción del tamaño tumoral.

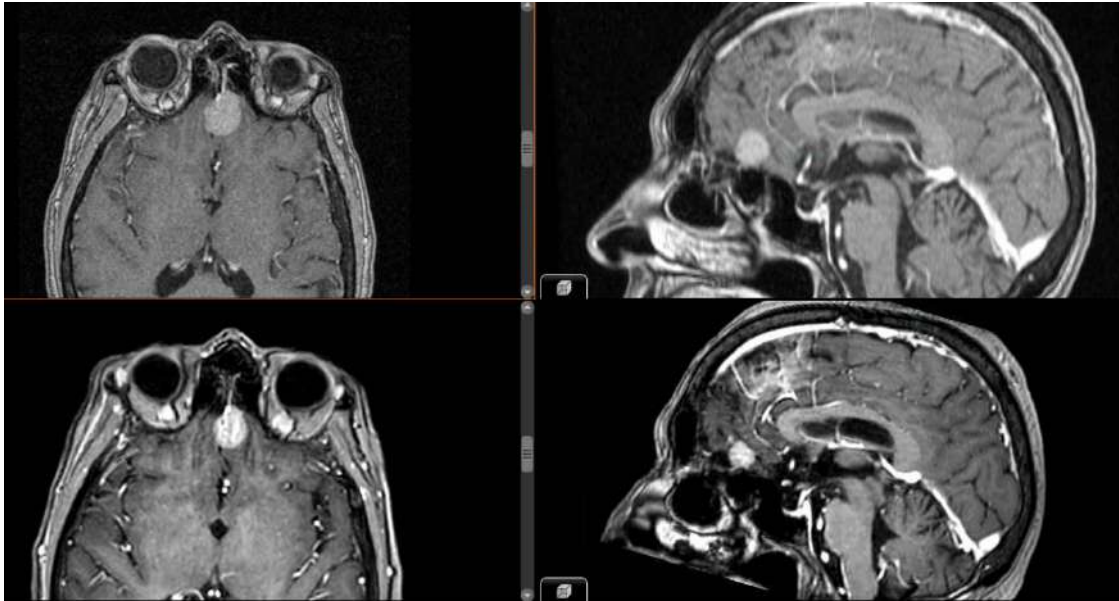


Ilustración 27. Mujer de 69 años con diagnóstico incidental de meningioma de surco olfatorio, tras actitud conservadora y seguimiento por RM durante 3 años se detecta crecimiento. Se realiza tratamiento con RC empleando una dosis de cobertura de 14 Gy. En las imágenes superiores se presenta el meningioma en plano axial y sagital ubicado en el surco olfatorio. En las imágenes inferiores se muestra la RM de control a los dos años del tratamiento donde se aprecia reducción del volumen tumoral.

### Parámetros del tratamiento

Los meningiomas se consideran tumores radioresistentes, con un cociente  $\alpha / \beta$  aproximado de 3,3 Gy, similar al tejido cerebral que posee un valor de 2Gy<sup>17,18</sup>. La dosis óptima de tratamiento puede ajustarse en función del tamaño del tumor y las dosis recibidas por estructuras adyacentes. En la práctica actual, la dosis de prescripción para meningiomas grado I de la OMS oscila entre 12 y 16 Gy. Dosificaciones inferiores a 12 Gy se han asociado con una menor tasa de control tumoral, mientras que dosis superiores a 16 Gy pueden aumentar las complicaciones, como radionecrosis y neuropatías, sin mejorar significativamente el control tumoral<sup>122,123</sup>. Algunos expertos sugieren adaptar la dosis en función del tamaño del meningioma, con dosis menores a 18 Gy para tumores menores de 1 cm, 16 Gy para diámetros tumorales entre 1 y 3 cm, y de 12 a 14 Gy para diámetros de 3 cm<sup>90</sup>. En general, la dosis media utilizada en la mayoría de estudios, incluyendo nuestro centro, se sitúa entre 13 y 14 Gy<sup>62,93,118,135,151</sup>.

Para pacientes con meningiomas grado II y III de la OMS, las dosis de radiación suelen ser más altas si no han recibido previamente RT y si el volumen tumoral es menor a 10 cm<sup>3</sup><sup>125</sup>. El riesgo de toxicidad en el tratamiento con RC de meningiomas de la base del cráneo varía según factores como la dosis máxima, la dosis total por fracción y el volumen de tejido cerebral irradiado. Es esencial ajustar la dosis prescrita en tumores cercanos a estructuras sensibles a la radiación, evitando tanto dosificaciones excesivas que puedan causar efectos adversos como dosis insuficientes que no logren controlar el tumor. En la tabla X se detallan las dosis máximas

de radiación recomendadas tanto para RC en dosis única como para RTEF, así como los efectos adversos más comunes cuando se supera el umbral de dosis <sup>12,143,150</sup>.

Los PPCC presentan distintas tolerancias a la radiación. Por ejemplo, los nervios sensitivos, como el óptico y el quiasma, no toleran dosis superiores a 8-10 Gy, recomendándose mantener una distancia de seguridad de 2-3 mm con el tumor a irradiar y limitar la porción del nervio expuesta a radiación a 2-4 mm<sup>3</sup>. Por otro lado, nervios motores como el III PC pueden tolerar dosis mayores a 20 Gy. El umbral de tolerancia del nervio trigémino se establece en 19 Gy para evitar neuropatías, mientras que para el séptimo y octavo par craneal (PC) se recomienda no superar los 12 Gy <sup>152</sup>.

El número de isocentros necesarios para un tratamiento conformado depende de la morfología del meningioma, que suele ser irregular, especialmente en la cola dural o en tratamientos posteriores a la cirugía. En la RC a través de LINAC, se emplea generalmente un solo isocentro, perfilando el haz de radiación mediante colimadores para evitar la superposición de dosis y el aumento de la dosis máxima resultante de esa superposición.

#### *2.8.3.3 Radioterapia estereotáxica fraccionada*

A diferencia de la RC la RTEF divide la dosis total de radiación en varias sesiones o fracciones (más de cinco) que se administran durante un período de tiempo prolongado, generalmente durante varias semanas. El objetivo de la RTEF es dañar las células tumorales mientras se minimiza el daño a los tejidos sanos circundantes. Al administrar la radiación en fracciones, se permite que los tejidos normales tengan tiempo para recuperarse entre las sesiones de tratamiento, lo que ayuda a reducir los efectos secundarios y las complicaciones <sup>153</sup>.

El objetivo de la RTEF es mejorar la tasa de control tumoral en aquellos meningiomas grado I de la OMS no susceptibles de tratamiento con RC en dosis única dado el volumen tumoral y la proximidad de estructuras radiosensibles. Al igual que la RC, la RTEF puede emplearse como tratamiento primario o como adyuvancia a la cirugía. En comparación con la RT convencional reduce el volumen de cerebro irradiado a dosis altas disminuyendo los efectos secundarios, y aumenta la precisión del tratamiento mejorando su eficacia. Con respecto a la RC, su esquema de fraccionamiento permite administrar altas dosis de radiación a meningiomas próximos estructuras radiosensibles cuyo tratamiento en dosis única generaría complicaciones relacionadas con el exceso de dosis tolerada <sup>153</sup>. Los esquemas de fraccionamiento de RT externa convencional para el tratamiento de meningiomas emplean dosis de 50 a 55 Gy en 25 a 33 fracciones diarias de 1,67 a 2,0 Gy. En general 54 Gy a 1,8-2 Gy por fracción (nivel de evidencia III, nivel de recomendación B) <sup>91,150</sup>. Dosis por debajo de los 50 Gy se asocian con peores tasas de control tumoral. El tratamiento RTEF tiene una tasa de control tumoral que oscila entre el 94%-98% en una media de 5 años, con una SLP entorno al 90% a los 5 años y del 80%-90% a los 10 años <sup>153,154</sup>. El riesgo de efectos secundarios es muy bajo siempre que las dosis de radiación se encuentren por debajo de los 55 Gy con menos de 2 Gy por fracción.

Actualmente la tendencia del fraccionamiento de dosis va encaminada a disminuir al máximo el número de fracciones para reducir la duración del tratamiento, por lo que actualmente existen nuevos protocolos de radiocirugía hipofraccionada (hRCF), como alternativa a la RC en dosis única y a la RTEF convencional. El hipofraccionamiento consiste en administrar de 18 a 25 Gy en 2 a 5 fracciones. La tasa de control tumoral y los efectos secundarios son comparables a la RTEF convencional. Recomiendan el uso de la RTEF en meningiomas de base de cráneo que afectan al nervio óptico o en aquellos casos en los que el volumen tumoral supera los 20 cm<sup>3</sup>. Aquellos tumores que no afectan a la vía óptica cuyo volumen se encuentra por debajo de los 20 cm<sup>3</sup> se pueden tratar de forma segura con hRCF con dosis de 25 Gy en 5 fracciones<sup>154</sup>. Aquellos estudios que comparan los resultados del tratamiento con RC en dosis única, con la RTEF e hRCF no encuentran diferencias en la SLP entre ellos, por lo que las tres modalidades de tratamiento se consideran comparables<sup>155-157</sup>. Huang S. et al.<sup>158</sup> comparan la RC en dosis única con 12-16 Gy y el hipofraccionamiento con 7 Gy / fracción / día durante tres días consecutivos hasta alcanzar una dosis de 21 Gy en su estudio con 245 tumores. Obtienen tasas de control entre los grupos RC e hRCF local similares, a los 2 años (96,86% versus 100%, respectivamente; p = 0,175), 5 años (94,76% versus 97,56%, respectivamente; p = 0,373), y 10 años (74,40% versus 91,46%, respectivamente; p = 0,204). Concluyendo que ambos tratamientos son igual de eficaces para el tratamiento del meningiomas.

En el tratamiento de meningiomas grado II y grado III de la OMS, la cirugía es la primera opción de tratamiento, pero dado que el diagnóstico de grado II implica un mayor riesgo de recurrencia varios estudios intentan aclarar la función de la RT adyuvante tras la resección total macroscópica. Hasta ahora la evidencia indicaba que el tratamiento con RT adyuvante es fundamental en caso de meningiomas grado II con resecciones incompletas o en grado III<sup>30</sup>. Actualmente el Grupo de Oncología de Radioterapia<sup>159</sup> desarrolla un ensayo clínico en el que los resultados de la fase II ya se encuentran publicados y parecen esclarecedores. Plantean tres grupos de riesgo, dentro del grupo dos incluyen meningiomas grado II de la OMS recién diagnosticados tratados con resección macroscópica total (grados de Simpson I-III) o meningioma de grado I de la OMS recidivante con cualquier extensión de resección. Los pacientes son tratados con RTEF mediante 54Gy en 30 fracciones y se comparan con una cohorte histórica de control que no recibió tratamiento. Los resultados preliminares a los 3 años muestran una SLP del 93,8% en aquellos pacientes tratados con RTEF en comparación con una SLP control del 70% en el grupo resección quirúrgica exclusiva. En los casos en los que la resección del meningioma con resultado grado II de la OMS sea incompleta, debe considerarse la RT adyuvante (54-60 Gy administrados en 1,8-2 Gy por fracción) con un nivel de evidencia III, nivel de recomendación C. En casos de progresión, se debe administrar RT si aún no realizado después de la cirugía inicial, con o sin segunda cirugía (nivel de evidencia III, nivel de recomendación C). En el caso del meningioma grado III, la resección quirúrgica debe ser lo más radical y amplia posible (nivel de evidencia III, nivel de recomendación C) e independientemente del grado de resección conseguido es necesario aplicar RT complementaria adyuvante mediante técnica fraccionada con una dosis de al menos 54 Gy en fracciones de 1,8-2Gy (evidencia nivel III, nivel de recomendación B). A la hora de aplicar el tratamiento complementario con RT en un meningioma grado II o III de la OMS la preferencia se inclina a la administración del tratamiento mediante RTEF en vez de con RC en dosis única,

aunque los resultados que ofrecen son similares, dado que se considera que pueden existir células tumorales a mayor distancia y la disposición del tumor irregular es preferible abarcar volúmenes de tratamiento más amplios para asegurar la cobertura completa de la zona<sup>91</sup>.

#### *2.8.3.4 Respuesta de los meningiomas a la radiación*

La RC es un tratamiento muy eficaz en pacientes con meningiomas grado I de la OMS, ya que son lesiones bien delimitadas y rara vez infiltrantes. Por ello, se puede realizar una planificación que permite administrar tratamientos a altas dosis de radiación y una caída pronunciada de dosis que no afecte a los tejidos críticos colindantes. Como hemos visto el índice  $\alpha / \beta$  de los meningiomas es bajo, ya que son tumores benignos, este oscila entre el 3,3-3,7Gy<sup>160</sup>, por lo tanto, se engloban dentro de los tejidos de respuesta tardía, además se encuentran rodeados de un tejido sano también de respuesta tardía, el efecto radiobiológico va a ser similar en ambos, como consecuencia, la respuesta será mejor si se tratan mediante dosis única alta<sup>12</sup>. Es probable que la eficacia del tratamiento sea el resultado de una combinación de la pérdida de la capacidad de replicación celular de las células tumorales por el daño en el ADN sumado a la hialinización vascular, que desemboca en una fibrosis y necrosis del tejido. La evaluación anatomopatológica de meningiomas grado I de la OMS tratados con RC mostraron zonas de inflamación, desmielinización, y cambios quísticos en aquellas muestras que realizaban en la RM con contraste. Frente a zonas de necrosis, edema, vasculopatía y gliosis reactiva en aquellas muestras tomadas de zonas que no captaban contraste en la RM<sup>15,161</sup>.

## **CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La presente tesis doctoral surge de la necesidad de identificar alternativas efectivas para el tratamiento de los meningiomas en la base del cráneo. El diagnóstico cada vez más temprano de estos tumores, gracias a la aparición y estandarización de la imagen de RM, ha puesto al alcance de cualquier profesional médico la detección de lesiones cerebrales, lo que ha ocasionado un incremento constante en la prevalencia de esta enfermedad.

Hasta hace algunos años, la cirugía era la principal opción terapéutica. En 1743, L. Heister en Helmstead, Alemania, fue el primero en realizar la extirpación quirúrgica de un meningioma. A pesar de los avances técnicos en áreas como la microcirugía, la neurofisiología y la anestesia, así como las diversas técnicas quirúrgicas disponibles, la resección completa del tumor sigue siendo un desafío significativo para los neurocirujanos altamente capacitados. Los tumores ubicados en esta región representan un desafío en términos de abordaje quirúrgico debido a su compleja ubicación y proximidad a estructuras neurovasculares vitales. La resección total de estos tumores puede resultar difícil de lograr sin causar daños a las estructuras circundantes, lo que conlleva una morbilidad significativa para los pacientes.

En 1951, L. Leksell introdujo la RC estereotáctica, que se ha convertido en una opción terapéutica menos invasiva y con menores efectos secundarios. Esta técnica, considerada como una forma de cirugía debido a la administración de una dosis alta y precisa de radiación focalizada en el tumor, permite la destrucción selectiva de las células tumorales sin dañar el tejido circundante. Este enfoque mínimamente invasivo ofrece la ventaja de evitar la cirugía tradicional, reduciendo así el riesgo asociado y los efectos secundarios.

A pesar de los avances en la RC, persisten incógnitas en cuanto a la eficacia y seguridad del tratamiento cuando se emplea para abordar una patología específica como los meningiomas, particularmente cuando se localizan en áreas arriesgadas, como es el caso de la base del cráneo. Esta tesis doctoral pretende aportar datos sobre esta técnica al evaluar y comparar los resultados de la RC en pacientes con meningiomas en la base del cráneo, analizando tasas de control local del tumor, SLP, evolución sintomática y morbilidad post-tratamiento.

El objetivo primordial de esta investigación es determinar si la RC puede constituir una alternativa segura y efectiva para el tratamiento de los meningiomas en la base del cráneo, en comparación con la cirugía convencional. Además, se pretende identificar factores pronósticos que puedan influir en los resultados del tratamiento con RC y establecer pautas claras para la selección apropiada de pacientes candidatos a este enfoque.

La relevancia de este estudio reside en su potencial para mejorar el manejo de los meningiomas en la base del cráneo, proporcionando información precisa sobre los resultados de la RC. Los hallazgos de este estudio podrían tener implicaciones clínicas significativas, ayudando a los profesionales a tomar decisiones fundamentadas sobre el tratamiento más adecuado para sus pacientes. Asimismo, se espera que este trabajo sienta las bases para futuras investigaciones en este campo y contribuya al avance del conocimiento médico en general.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **1. Hipótesis**

1. El tratamiento con radiocirugía en dosis única mediante acelerador lineal en los meningiomas de base de cráneo consigue controlar el crecimiento tumoral a largo plazo.
2. El tratamiento con radiocirugía en dosis única mediante acelerador lineal en los meningiomas de base de cráneo es seguro a largo plazo.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo principal**

Analizar la efectividad del tratamiento mediante radiocirugía en dosis única en meningiomas en la base del cráneo, en base a los siguientes propósitos:

- 1.1. Evaluar el control del crecimiento tumoral tras el tratamiento y determinar sus factores asociados.
- 1.2. Analizar la evolución sintomática tras el tratamiento y determinar qué variables pueden influir en el resultado clínico.
- 1.3. Evaluar la seguridad del tratamiento con radiocirugía en dosis única y determinar sus factores asociados.

### **2.2 Objetivos secundarios**

1. Determinar el perfil del paciente tratado con radiocirugía en nuestra muestra actual.
2. Valorar si el momento en el que se administra el tratamiento con radiocirugía en pacientes operados influye en el control tumoral.
3. Establecer si el volumen tumoral actúa como predictor de respuesta al tratamiento.
4. Evaluar si el estado hormonal en mujeres premenopáusicas influye en el control del tamaño tumoral tras el tratamiento con radiocirugía.
5. Identificar factores relacionados con complicaciones específicas como neuralgia del trigémino, hipoacusia y edema en pacientes tratados con esta técnica.

## CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODOS

## **1. Recursos humanos y bibliográficos**

### **1.1 Recursos humanos**

La recogida de datos y recopilación de la base de datos fue realizada por un único investigador. El análisis estadístico de los datos fue realizado por la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Edificio Licinio de la Fuente. C/ Dr. Azpitarte, 4, Planta 5ª. CP 18012 Granada) inicialmente el estudio fue trabajado por Manuela Expósito Ruiz y posteriormente por María del Carmen Olvera Porcel, siendo quien finalmente extrajo los resultados definitivos.

#### **1.1.2 Área de referencia**

La unidad de radiocirugía del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada engloba el servicio de Neurocirugía y Oncología Radioterápica como Unidades de Gestión Clínica responsables. Las especialidades que componen la unidad y que establecen la indicación de tratamiento mediante comité son: Neurocirugía, Oncología Radioterápica, Radiofísica y Neuroradiología. Con más de 5500 pacientes tratados desde el inicio de su actividad en 1996, la Unidad de Radiocirugía es unidad de referencia en Andalucía además de ser uno de los centros públicos con mayor experiencia en el territorio nacional. Nuestra unidad desde el año 1996 ha administrado tratamientos mediante una unidad de acelerador lineal y desde el año 2022 con una unidad de Gamma Knife.

### **1.2 Recursos bibliográficos**

#### **1.2.1 Fuentes primarias**

PubMed, UpToDate, Refworks, Mendeley, libros publicados (biblioteca).

Palabras clave utilizadas para la búsqueda bibliográfica: meningioma, skull base meningioma, convexity meningioma, epidemiology meningiomas, histopathology meningiomas, meningioma related factors, history meningiomas, radiosurgery, single dose radiosurgery, fractionated external radiotherapy meningiomas, gamma knife radiosurgery, linac radiosurgery, linac radiosurgery skull base meningiomas, gamma knife radiosurgery skull base meningiomas, radiosurgery complications skull base meningiomas, toxicity radiosurgery skull base meningiomas, neuropathies radiosurgery skull base meningiomas, meningiomas surgery, meningiomas surgical treatment, skull base meningiomas surgery, morbidity, mortality, safety, meningiomas radiosurgery parameters, meningiomas radiosurgery dosimetry.

#### **1.2.2 Fuentes secundarias**

Opiniones de expertos, tesis doctorales.

## **2. Tipo de estudio**

Estudio descriptivo, longitudinal o de seguimiento, retrospectivo.

### **2.1 Diseño del estudio**

Con el fin de alcanzar los objetivos primarios y secundarios, se llevó a cabo un estudio retrospectivo en un único centro. Se analizó de manera consecutiva la base de datos de nuestro centro desde el año 2001 hasta 2016, enfocándonos en la selección de meningiomas tratados con RC en dosis única en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves. La elección de este período específico, que se inicia en 2001, se fundamenta en la disponibilidad de imágenes de resonancia magnética digitalizadas, lo que permitió realizar mediciones de los volúmenes tumorales. La fecha de finalización de la recopilación de datos se estableció en el año 2016, con el propósito de garantizar un seguimiento mínimo de cinco años a los pacientes y obtener así conclusiones y resultados a largo plazo. Los datos de los pacientes se registraron manualmente en una base de datos.

## **3. Consideraciones éticas**

El desarrollo del estudio se ha realizado siguiendo las Guías de Buena Práctica Clínica, de acuerdo con el diseño del protocolo inicial del estudio y ajustándose a las regulaciones legales actuales. Se garantiza en todo momento el cumplimiento y concordancia con la Declaración de Helsinki en el área de los derechos de los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité de ética de la investigación Biomédica de la provincia de Granada (CEIM/CEI Granada) con fecha del 28/10/2021 (anexo I).

## **4. Población diana**

Todo individuo tratado mediante radiocirugía en dosis única en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves con diagnóstico de meningioma entre los años 2001 y 2016. Para el acceso a la historia clínica de los pacientes procedentes de todas las provincias de Andalucía empleamos el sistema de información asistencial del Sistema Andaluz de Salud, “Diraya”.

### **Población elegible**

Todo sujeto perteneciente a la población diana que cumpla los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

## **5. Criterios de inclusión**

1. Ubicación en la base del cráneo: surco olfatorio, planum esfenoidal, seno cavernoso, ala esfenoidal, clinoides, tubérculo o silla turca, clivus, peñasco del temporal, APC y tentorio.

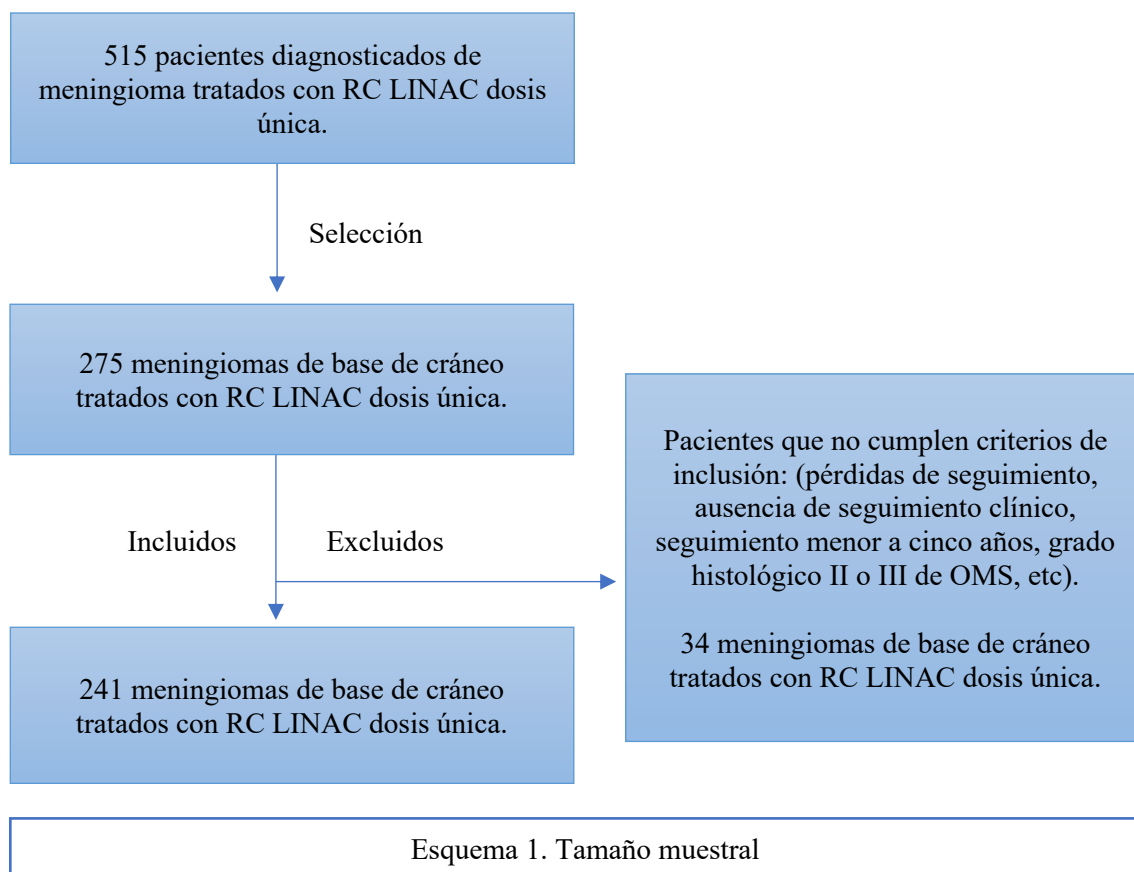
2. En aquellos meningiomas que han recibido cirugía previa: Grado histológico I según la Organización Mundial de la Salud.
3. En aquellos tumores no tratados que reciben RC como primera línea: presencia de lesiones con características típicas de Grado I de la OMS en imágenes de resonancia magnética (tumor dural con realce homogéneo, cola dural, hiperostosis subyacente).
4. Seguimiento clínico y radiológico superior o igual a cinco años.
5. Ausencia de radioterapia previa.

## **6. Criterios de exclusión.**

1. Ubicación del meningioma en convexidad u hoz cerebral.
2. En aquellos meningiomas que han recibido cirugía previa: Grado histológico II o III de la OMS.
3. En aquellos tumores no tratados que reciben RC como primera línea: signos de malignidad en RM o cáncer metastásico.
4. Seguimiento clínico y radiológico menor a cinco años.

## **7. Tamaño muestral.**

Tras realizar la revisión de la base de datos de nuestro centro entre los años 2001 y 2016, obtuvimos un total de 515 meningiomas tratados con RC en dosis única en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Se realizó un primer análisis de aquellos clasificados como meningiomas de base de cráneo a través de las pruebas de imagen realizadas el día del tratamiento. Seleccionamos un total de 275 pacientes diagnosticados de meningioma de base de cráneo tratados con RC. A este grupo de pacientes se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, obteniéndose 241 casos que cumplían los requisitos para ser incluidos en este estudio (esquema 1).



## 8. Variables

Podemos dividir las variables del estudio según la administración del tratamiento en tres grupos: variables previas a la administración de la radiocirugía, variables relacionadas con la administración del tratamiento, variables posteriores a la administración del tratamiento.

### 8.1 Variables previas a la administración del tratamiento con radiocirugía

#### 8.1.1 Parámetros demográficos

- Fecha de nacimiento
- Edad (años)
- Sexo

#### 8.1.2 Parámetros clínicos

- Síntomas al diagnóstico: Si/No
- Síntomas que condiciona el tumor en el paciente. Subclasificación según el tipo de síntoma:
  1. Cefalea
  2. Mareo
  3. Inestabilidad de la marcha

4. Crisis epilépticas
  5. Anosmia
  6. Deterioro visual
  7. Diplopía
  8. Disfunción sensorial trigeminal
  9. Alteración de movilidad facial
  10. Pérdida de audición
  11. Disfunción de pares craneales bajos
- Cirugía previa: Si/No
  - Fecha de la cirugía
  - Estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica (grado histológico según la clasificación de la OMS).

### **8.1.3 Parámetros radiológicos**

- Ubicación del meningioma dentro de la base de cráneo:
  1. Surco olfatorio
  2. Ala de esfenoides
  3. Clinoides
  4. Paraselar
  5. Seno cavernoso
  6. Petroclival
  7. APC
  8. Tentorial
- Clasificación del meningioma según el origen embriológico de las meninges<sup>50-52</sup>.
  1. Grupo 1: mesodermo paraaxial (relacionado con mutaciones: AKT1, SMO, KLF4 o POLR2A): surco olfatorio, ala de esfenoides, clinoidales, paraselares, seno cavernoso y petroclivales.
  2. Grupo 2: mesodermo dorsal (mutaciones: NF2 o una pérdida de 22q): APC
  3. Grupo 3: cresta neural (mutaciones: NF2 o una pérdida de 22q): tentoriales.

## **8.2 Variables relacionadas con administración del tratamiento con radiocirugía el día del tratamiento**

### **8.2.1 Parámetros radiológicos**

- Volumen del tumor (cm<sup>3</sup>)

### **8.2.2 Parámetros físicos**

- Fecha de la administración del tratamiento
- Volumen de tratamiento planificado (PTV) (cm<sup>3</sup>)
- Dosis de cobertura (Gray, Gy): isodosis del 80%
- Dosis prescrita (Gy): dosis prescrita al isocentro.

- Dosis máxima (Gy)
- Número de isocentros
- Número de arcos

### 8.2.3 Parámetros de calidad de tratamiento

- Índice de Cobertura, se define como la proporción del volumen objetivo que abarca el volumen de isodosis prescrita. Se refiere a la isodosis objetivo en relación con la isodosis prescrita. Si la línea de isodosis que corresponde al 90% de la dosis prescrita abarca completamente el objetivo, el plan se considera conforme al protocolo. En casos donde menos del 90% pero más del 80% de la dosis prescrita cubre plenamente el objetivo, se considera que el plan presenta una desviación menor<sup>116</sup>.

- Índice de homogeneidad, es la relación entre la dosis máxima y la isodosis de prescripción<sup>116</sup>.

Selectividad: se define como la proporción entre la radiación absorbida por el tejido blanco y la radiación absorbida por el tejido normal circundante. Su fórmula es el volumen del objetivo cubierto por la isodosis periférica dividido por el volumen total de isodosis periférica. Un valor ideal de selectividad podría ser  $> 0,9$ <sup>116</sup>.

- Índice de conformidad (fórmula de Paddick), este valor es la cobertura multiplicada por el Índice de Selectividad. Donde la cobertura del objetivo se define en como la proporción del volumen objetivo que está abarcada por el volumen de isodosis prescrita. Un plan perfecto tiene una puntuación de 1, mientras que los planes reales tienen una puntuación  $< 1$ . Un valor ideal para la conformidad del PCI podría ser  $> 0.85$ <sup>116</sup>.

- Dosis máxima de radiación recibida por el nervio óptico (Gy)
- Dosis máxima de radiación recibida por el quiasma (Gy)
- Dosis máxima de radiación recibida por el tronco encéfalo (Gy)

## 8.3 Variables posteriores a la administración tratamiento con radiocirugía

### 8.3.1 Parámetros radiológicos

- Crecimiento: Si/No
- Fecha de ultima resonancia con volumen tumoral estable
- Fecha de resonancia en la que se detecta el crecimiento
- Volumen tumoral a fecha de detección de crecimiento (cm<sup>3</sup>)
- Fecha fin de seguimiento
- Volumen tumoral a fecha fin de seguimiento (cm<sup>3</sup>)

### 8.3.2 Parámetros clínicos

- Evolución sintomática respecto a la situación previa al tratamiento: Mejoría / estabilidad / deterioro.

### 8.3.3 Complicaciones

El efecto adverso secundario a la radiación (EAR) se define como la aparición de nuevos síntomas o signos neurológicos sin un cambio medible en el volumen del tumor. Estos efectos suelen estar asociados con cambios reactivos peritumorales detectables en la resonancia magnética en secuencias como T2.

- Aparición de complicaciones: Si/No
- Tipo de complicación: evento transitorio (edema peritumoral sintomático o crisis epiléptica, evento permanente (neuropatía inducida por radiación: pérdida de audición, neuralgia del trigémino, deterioro visual, disfunción de pares craneales oculomotores o paresia facial).
- Subclasificación en tres variables, las complicaciones más frecuentes: neuralgia del trigémino, pérdida de audición o edema peritumoral sintomático.
- Fecha de diagnóstico de la complicación.
- Tratamiento de la complicación recibido: no tratamiento/ tratamiento médico /tratamiento quirúrgico.

## **9. Recogida de datos**

Se realizó una base de datos que incluía todas las variables anteriores. Se introdujeron los valores de forma manual en una tabla Excel previamente diseñada.

Para la recogida de datos se accedió a las historias clínicas a través del software “Diraya” que permite el acceso a su historia y a la historia clínica en papel digitalizada previa a la aparición del mismo. Para la evaluación de las imágenes digitales, la toma de medidas de las mismas y la revisión de la información asociada se utilizó el programa “Carestream”, disponible en el centro.

Se realiza la revisión de historias clínicas y de imagen de acuerdo al seguimiento establecido de meningiomas tratados con radiocirugía. El seguimiento clínico y radiológico se realizó a los 3 meses del tratamiento, a los 6 meses, anualmente durante los primeros 5 años y posteriormente transcurridos los primeros cinco años el seguimiento es bianual. El protocolo de seguimiento incluye, al menos, una resonancia magnética con y sin contraste en esa fecha y una exploración neurológica, con registro de los nuevos signos y síntomas. En nuestra base de datos se registra la evolución clínica del paciente, la evolución radiológica del tumor tratado y las complicaciones clínicas y radiológicas derivadas del tratamiento.

## **10. Sistema de administración de radiocirugía**

El sistema utilizado para la administración de radiocirugía ha sido el LINAC, pero la tecnología empleada ha ido evolucionando a lo largo de los años. Desde octubre de 1996 a noviembre de 2003 se utilizó el Acelerador Saturno Radionics con fotones de 6 MeV, que empleaba un sistema de colimación mediante conos circulares hasta el año 2000, fecha en la que se comenzó a utilizar el colimador micromultilamina. El planificador utilizado hasta el año 2000 fue el sistema X-Knife de Radionic y posteriormente a la actualidad el software de Brainlab. A partir

de noviembre de 2003 y hasta la fecha final de recogida de datos (2016), el acelerador lineal utilizado fue el Varian Clinac 600 con fotones de 6MeV en un principio, y poco después el Clinac 2100 con la misma energía, estos emplean el mismo sistema de colimación micromultilamina M3 de Brainlab empleado desde el año 2000, planificador BSCAN mediante arcos dinámicos, con adaptación continua a lo largo de todo el arco de tratamiento del micromultilamina a la forma de la lesión que queremos tratar.

Para la administración del tratamiento, al paciente se le realiza el mismo día o muy próximo a la fecha, RM con gadolinio, de cortes de 1,5 mm y con secuencias de contraste T1, T2 y supresión de grasa. Estos sistemas LINAC requieren la fijación de la cabeza del paciente con un marco de estereotaxia (en nuestro caso el modelo CRW de Integra) para la administración del tratamiento. El marco se coloca previa inyección de anestesia local en los cuatro puntos de fijación al cráneo. Posteriormente se realiza un TAC de cráneo en condiciones de estereotaxia con el marco. Y ambos estudios realizados son transferidos a la estación de trabajo y procesadas.

La planificación se lleva a cabo en la estación de planificación utilizando los referidos softwares (Radionic y Brainlab). En primer lugar, se realiza la fusión de imágenes (TAC y RM craneal). El neuroradiólogo define el contorno del tumor (volumen del tumor macroscópico [GTV]) este se traza en secuencias post-contraste de resonancia magnética T1, obteniendo su volumen y definiendo los órganos en riesgo (por ejemplo, tronco encefálico, nervios ópticos y quiasma). Posteriormente se planifica el tratamiento por un equipo multidisciplinar formado por oncólogos radioterapeutas, neurocirujanos y físicos. El GTV se amplía en 1 mm para obtener el volumen de tratamiento planificado (PTV). Se establece el número de isocentros (habitualmente uno) y el número de arcos. En función de ellos se extraen las líneas de isodosis e histogramas (ilustraciones 11 y 12). Si el plan es correcto, el tratamiento es firmado por los tres especialistas y administrado. Una vez finalizado se retira el marco y el paciente es dado de alta el mismo día.

## 11. Criterios de control de tamaño tumoral

### 11.1 Fracaso del tratamiento

1. **Progresión tumoral:** la progresión tumoral y por tanto el fracaso del tratamiento con radiocirugía, se definió como el incremento del  $\geq 20\%$  en el volumen tumoral inicial detectado a lo largo del seguimiento y mantenido a fecha fin del seguimiento.

### 11.2 Criterio de control

1. **Estabilidad tumoral:** un tumor estable se definió como aquellos con  $< 19\%$  de cambios en el volumen al final del seguimiento respecto al volumen tumoral el día del tratamiento con RC.

**2. Reducción tumoral:** la reducción del tamaño tumoral se define como la reducción del  $\geq 20\%$  del volumen tumoral inicial (día del tratamiento), detectado a lo largo del seguimiento y mantenido a fecha fin del seguimiento.

Los estudios publicados que realizan análisis de fracaso del tratamiento radioquirúrgico con medición de volúmenes utilizan definiciones de este concepto en rangos de  $\geq 25\%$  al  $\geq 10\%$ <sup>133,135,136,138,142,143,162</sup>. Establecemos el punto de corte en cambios  $\geq 20\%$  del volumen tumoral inicial, para que la definición no se vea afectada por variaciones de medición producidas por el observador que la realiza. También es necesario que este cambio se mantenga en el tiempo y no sea fruto de un efecto transitorio producido por la radiación.

## **12. Análisis estadístico**

### **12.1 Análisis descriptivo de la muestra**

Se realizó un análisis estadístico descriptivo en el que los datos cuantitativos se expresaron como media y desviación estándar para las variables distribuidas normalmente y mediana y rango intercuartílico para las variables no distribuidas normalmente. Los datos cualitativos se expresaron como frecuencias y porcentajes.

### **12.2 Análisis de supervivencia**

Se ha realizado un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier para estimar la SLP a los 5 años, 10 años y 14 años. Se evalúa la SLP en función de su relación con las variables: cirugía previa y localización del tumor; esta asociación se mide mediante el test de Log-Rank.

### **12.3 Creación de modelo de representación binaria**

Construcción de una curva “Receiver Operating Characteristic” (ROC) para evaluar la capacidad predictiva de la variable volumen tumoral para predecir crecimiento.

### **12.4 Análisis inferencial bivalente**

Se evaluó la asociación bivariada entre las variables cualitativas mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Para el análisis de variables cuantitativas, se utilizó la prueba t de Student para aquellas con distribución normal, mientras que se aplicó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Wilcoxon para evaluar la asociación entre variables no paramétricas.

### **12.5 Análisis de regresión y multivariante**

Por un lado, la asociación de cada una de las variables independientes con respecto a la progresión del tumor se expresó como la Hazard Ratio cruda (HRc). Además, se construyó un modelo de regresión Cox univariado y multivariado calculando la Hazard Ratio ajustada (HRa).

Por otro lado, se calcularon regresiones logísticas bivariadas y multivariadas, así como regresiones logísticas multinomiales para valorar la relación de las variables con el deterioro sintomático y la aparición de los efectos adversos.

En todos los casos, las variables candidatas para el modelo multivariado fueron aquellas con  $p \leq 0.200$  en el análisis bivariado. Las variables fueron excluidas del modelo de regresión multivariada final en función de los resultados de la prueba de razón de verosimilitud. Se obtuvo un intervalo de confianza (IC) del 95% para ORc/HRc y ORa/HRa. Además, se realizó un diagnóstico de regresión para cada modelo de regresión. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se empleó el programa estadístico Stata versión 16.

## **CAPÍTULO V: RESULTADOS**

## 1. Análisis descriptivo

En este apartado veremos un análisis descriptivo y gráfico de las principales variables objeto de estudio en nuestro trabajo como objetivo secundario 1. El resumen del análisis estadístico de todas las variables incluidas se encuentra en la tabla 10.

### 1.1 Características demográficas

En la Unidad de Radiocirugía del Hospital Universitario Virgen de las nieves se trataron un total de 275 pacientes diagnosticados de meningioma de base de cráneo entre los años 2001 y 2016, de los cuales se incluyen en nuestro estudio un total de 241 pacientes. Del total 185 son mujeres (76,76%) y 56 son hombres (23,24%), con una edad media de 57,4 años (desviación estándar (SD) 12,36). Se excluyen del estudio 34 meningiomas que no cumplen el seguimiento clínico y radiológico mínimo de 5 años (gráficos 3 y 4).

Se realiza un seguimiento medio de 109,35 meses (SD 39,71).

**Distribución por sexo**

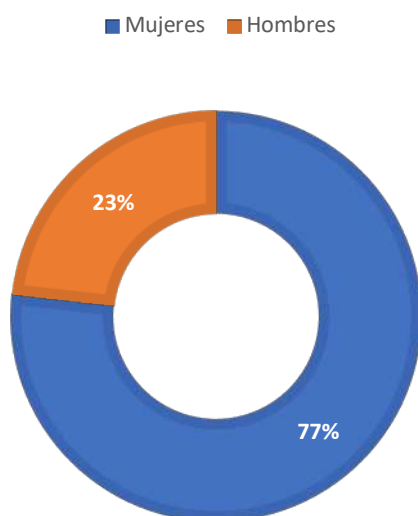


Gráfico 3. Distribución por sexo de la muestra.

**Características demográficas**

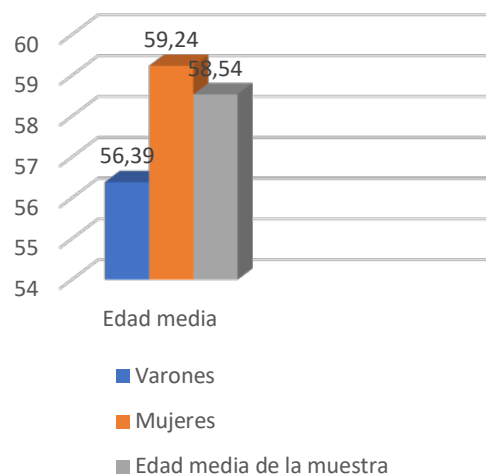


Gráfico 4. Edad media de la muestra y distribución por sexo.

### 1.2 Características clínicas

En el momento diagnóstico del meningioma el 59,75% de los pacientes (n=144) presentaban síntomas clínicos (gráfico 5). Y el 40,25% (n=97) de ellos se encontraban asintomáticos. La clínica predominante fue la cefalea en 46 pacientes (29,8%), seguida de la disfunción sensorial trigeminal en 32 casos (22,8%), y en tercer lugar la visión doble en 13 casos (14,6%) (gráfico 6) (tabla 10).

### Síntomas al diagnóstico

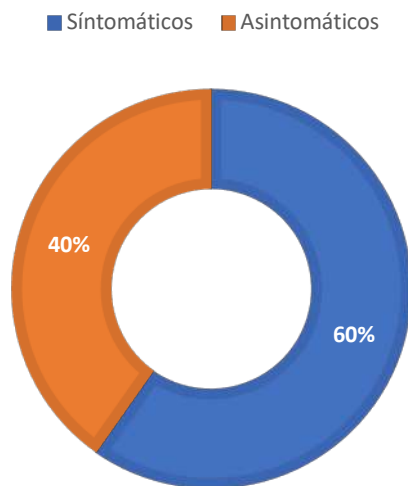


Gráfico 5. Pacientes sintomáticos al diagnóstico.

### Síntomas presentes al diagnóstico

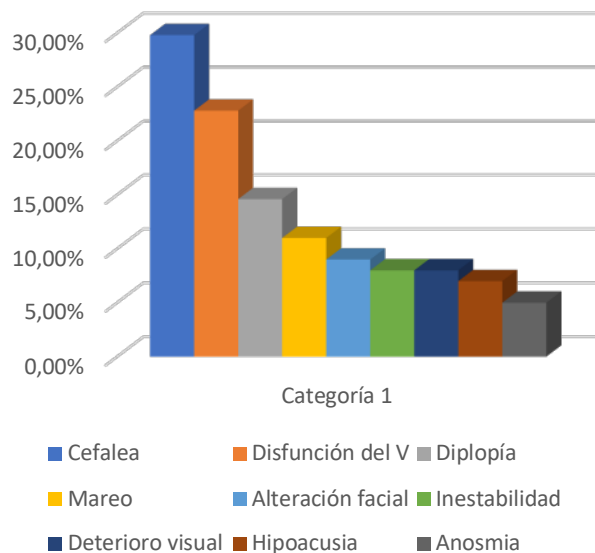


Gráfico 6. Clasificación de síntomas presentes en los pacientes al diagnóstico.

## 1.3 Cirugía previa a la radiocirugía

La radiocirugía se administró como tratamiento primario en el 68,05% (n=164) de los casos. El 31,95% (n=77) de los pacientes fueron operados en primera instancia, y tratados con

### Tratamiento único / combinado

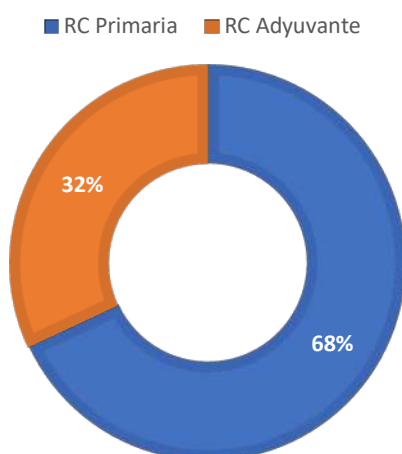


Gráfico 7. Pacientes que reciben tratamiento con radiocirugía primario frente a aquellos en los que el tratamiento es combinado con cirugía en primera instancia y radiocirugía posterior.

radiocirugía de forma adyuvante (gráfico 7). El intervalo medio entre la cirugía y la radiocirugía fue de 39,9 meses (64.8).

## 1.4 Características tumorales

### 1.4.1 Volumen

El volumen tumoral medio el día del tratamiento fue de 4,08 cm<sup>3</sup> (3,69cm<sup>3</sup>). Del total de meningiomas tratados, 174 tumores (72,18%) tenían un volumen inferior a 4 cm<sup>3</sup>, 93 (38,58%) entre 4 y 10 cm<sup>3</sup>, y 16 casos (6,63%) con volumen superior a 10 cm<sup>3</sup> (gráfico 8).

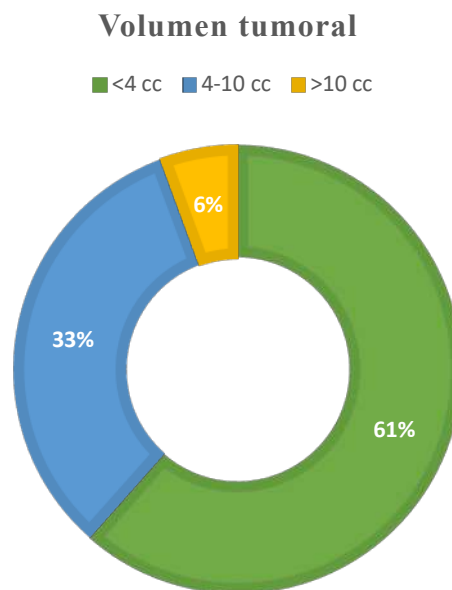


Gráfico 8. Volumen tumoral del meningioma previo tratamiento.

### 1.4.2 Localización

Teniendo en cuenta su ubicación, 131 meningiomas (54,36%) se clasificaron dentro del grupo 1, que engloba a aquellos tumores derivados del mesodermo paraaxial: 14 (5,80%) meningiomas del surco olfatorio, 15 (6,22%) de ala de esfenoides, 4 (1,65%) de clinoides, 4 (1,65%) paraselares, 40 (16,59%) en la región del seno cavernoso, y 54 (22,40%) petroclivales. El grupo 2, aquellos meningiomas derivados del mesodermo dorsal, engloba un total de 75 pacientes (31,12%) todos aquellos ubicados en el APC. Por último, el grupo 3, tumores derivados de la cresta neural, lo forman 35 pacientes (14,52%) todos ellos con meningiomas localizados en tentorio (gráfico 9).

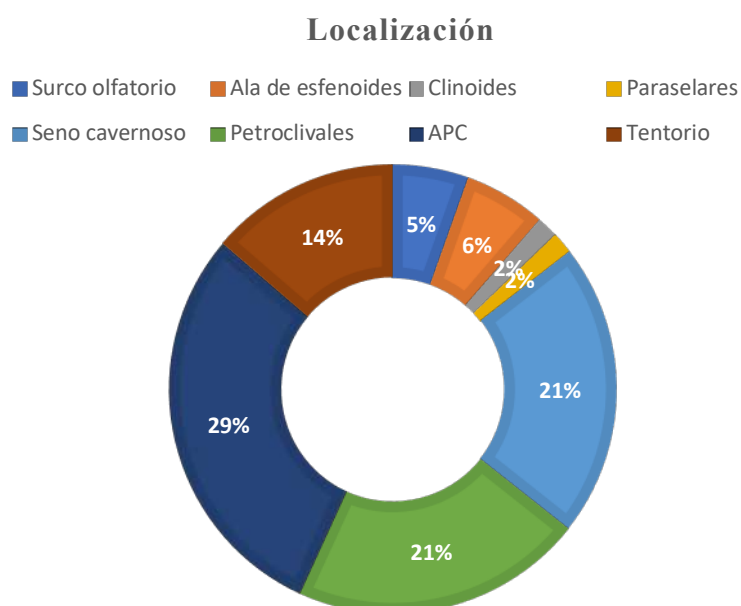


Gráfico 9. Ubicación anatómica de los meningiomas de base de cráneo incluidos en el estudio.

## 1.5 Dosimetría

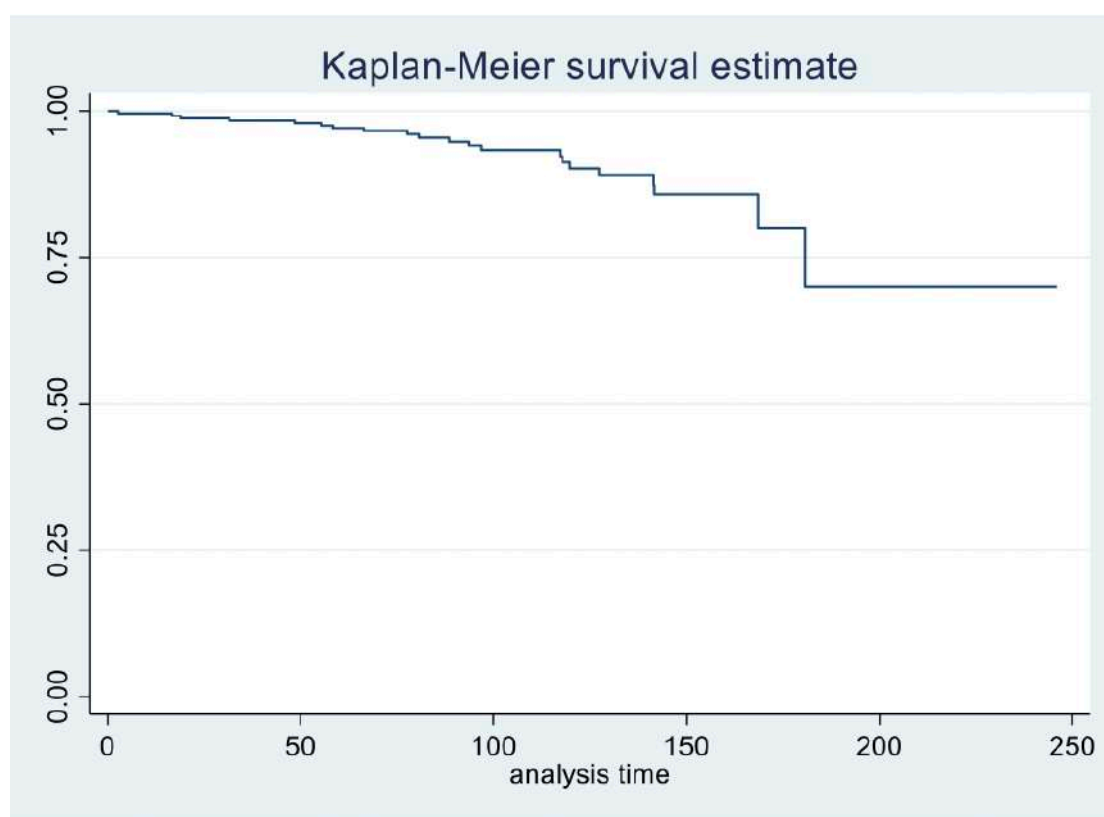
La mediana (rango intercuartílico) del volumen de tratamiento planificado (PTV) fue de 4,6 cm<sup>3</sup> (5,2). La dosis de tratamiento se establece de forma individualizada en función del volumen del meningioma, la dosis válida para que el tratamiento sea eficaz (12- 16Gy), la ubicación teniendo en cuenta proximidad a órganos de riesgo y el número de isocentros. Se pueden emplear dosis menores para volumen mayores próximos a órganos críticos con el objetivo de minimizar las complicaciones. En nuestro centro los meningiomas se intentan tratar con dosis de cobertura de 14 Gy, ya que dosis menores a 12 Gy no aseguran el control tumoral, y dosis superiores a 16Gy presentan elevando número de efectos adversos sin mejorar la tasa de control tumoral. La media de la dosis prescrita fue de 15,31 Gy (0,47). La media de la dosis de cobertura fue de 13,97 Gy (0,29) con un índice de cobertura del 95 % (0,11). La distribución de la dosis de cobertura fue la siguiente: 2 meningiomas (0,82%) fueron tratados con 12 Gy, 9 casos (3,73%) fueron tratados con 13 Gy, 225 meningiomas (93,36%) fueron tratados con 14 Gy, 4 casos (1,65%) se trataron con 15 Gy, 1 paciente (0,41%) se trató con 16Gy.

La media de la dosis máxima fue de 15,62 Gy (0,49). La mayoría de los tratamientos incluyeron un isocentro y cuatro arcos. En 238 pacientes (98,35%) se realizó la planificación con un solo isocentro, en tres pacientes (1,24%) se precisaron dos isocentros, y un (0,41%) paciente tres isocentros. En el histograma la relación dosis volumen (DVH) obtiene un valor medio del 91% (0,075). El tratamiento se administró con índice de conformidad de Paddick con media de 0,56 (0,11), un índice de homogeneidad medio de 1,00 (0,14) y una selectividad media de 0,61 (0,11). La media de la dosis máxima de radiación fue de 3,25 Gy (3,52) para el nervio óptico, 3,73Gy (3,02) para el quiasma óptico y 8,36 Gy (5,58) para el tronco del encéfalo. Datos recogidos en la tabla 10.

|                                                                    |                              |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Variables cuantitativas:</b>                                    |                              |
| <i>mediana (rango intercuartílico)-media (desviación estándar)</i> |                              |
| Edad                                                               | 59 (18) – 57,4 (12,36)       |
| Tiempo de seguimiento                                              | 102 (62,2) – 109,35 (39,71)  |
| Volumen tumoral (cm <sup>3</sup> )                                 | 3.2 (3.52) – 4,08 (3,69)     |
| Parámetros dosimétricos:                                           |                              |
| PTV (cm <sup>3</sup> )                                             | 4,6 (5,2) – 6,44 (5,88)      |
| Dosis máxima (Gy)                                                  | 15.6 (0.42) – 15,62 (0,49)   |
| Dosis de cobertura (Gy)                                            | 14 (0) – 13,97 (0,29)        |
| Dosis prescrita (Gy)                                               | 15.31 (0.5) – 15,31 (0,47)   |
| Numero de isocentros                                               | 1 (0) – 1,02 (0,18)          |
| Índice de Cobertura (%)                                            | 95 (0.10) – 91 (0,075)       |
| Índice de Paddick                                                  | 0.55 (0.15) – 0,56 (0,11)    |
| Índice de Homogeneidad                                             | 1.01 (0.01) – 1,00 (0,14)    |
| Selectividad                                                       | 0.61 (0.18) – 0,61 (0,11)    |
| Dosis max. N.óptico                                                | 1,68 Gy (4,62) – 3,25 (3,52) |
| Dosis max. quiasma                                                 | 2,6 Gy (5,3) - 3,73 (3,02)   |
| Dosis max. troncoencéfalo                                          | 9,3 Gy (11,48) – 8,36 (5,58) |
| <b>Variables cualitativas n (%)</b>                                |                              |
| Mujeres                                                            | 185 (76.6)                   |
| Presencia de síntomas previos                                      | 144 (59,75)                  |
| Cirugía previa                                                     | 77 (31,95)                   |
| Ubicación del tumor:                                               |                              |
| Grupo 1                                                            | 75 (31,12)                   |
| Surco olfatorio                                                    | 14 (5.8)                     |
| Ala de esfenoides                                                  | 15 (6.2)                     |
| Clinoides                                                          | 4 (1.65)                     |
| Paraselares                                                        | 4 (1.65)                     |
| Seno cavernoso                                                     | 40 (16.59)                   |
| Petroclivales                                                      | 54 (22.4)                    |
| Grupo 2                                                            | 75 (31.12)                   |
| Ángulo Pontocerebeloso                                             | 75 (31.12)                   |
| Grupo 3                                                            | 35 (14.52)                   |
| Tentorio                                                           | 35 (14.52)                   |
| Síntomas clínicos pretratamiento                                   |                              |
| Cefalea                                                            | 28.8 (46)                    |
| Mareo                                                              | 8.6 (11)                     |
| Inestabilidad de la marcha                                         | 4.8 (8)                      |
| Crisis                                                             | 2.1 (4)                      |
| Anosmia                                                            | 2.7 (5)                      |
| Deterioro visual                                                   | 4.3 (8)                      |
| Diplopía                                                           | 14.6 (13)                    |
| Disfunción trigeminal sensorial                                    | 22.8 (32)                    |
| Alteración de movilidad facial                                     | 4.8 (9)                      |
| Pérdida de audición                                                | 5.4 (7)                      |
| Disfunción de pares craneales bajos                                | 0.5 (1)                      |
| <b>Tabla 10.</b> Análisis descriptivo                              |                              |

## 2. Análisis de supervivencia

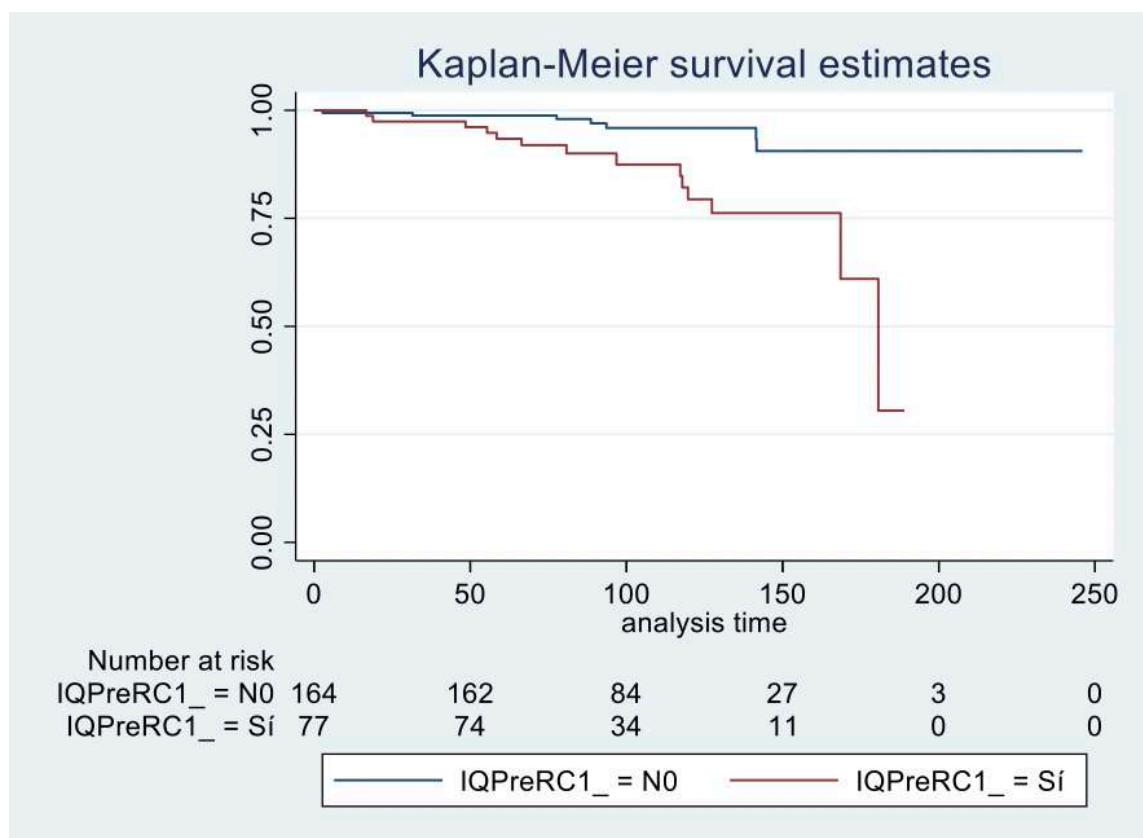
La tasa de supervivencia al final del seguimiento fue del 96,6% (n=233); tres de los ocho no supervivientes (3,31%) murieron por la progresión del meningioma tratado. La tasa de SLP después de la RC estimada por el método Kaplan-Meier fue del 97,07 %, 90,1 % y 85,7 % a los 5, 10 y 14 años, respectivamente (grafico 10).



| Tiempo en meses | Tiempo en años | Función de supervivencia | Error std. | [Intervalo de confianza 95%] |        |
|-----------------|----------------|--------------------------|------------|------------------------------|--------|
| 60              | 5              | 0,9707                   | 0,0109     | 0,9395                       | 0,9859 |
| 120             | 10             | 0,9019                   | 0,0251     | 0,8392                       | 0,9410 |
| 168             | 14             | 0,8575                   | 0,0348     | 0,7728                       | 0,9124 |

**Gráfico 10.** Estimación de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier para toda la muestra

La cirugía previa influye de forma desfavorable en la SLP ( $p < 0,001$ , prueba chi-cuadrado de Pearson), siendo del 98,7% a los 5 años, del 95,9% a los 10 años y del 90,5% a los 14 años en pacientes no operados previamente frente a 93,4%. a los 5 años, el 79,4% a los 10 años y el 76,2% a los 14 años en aquellos con cirugía previa (grafico 11).

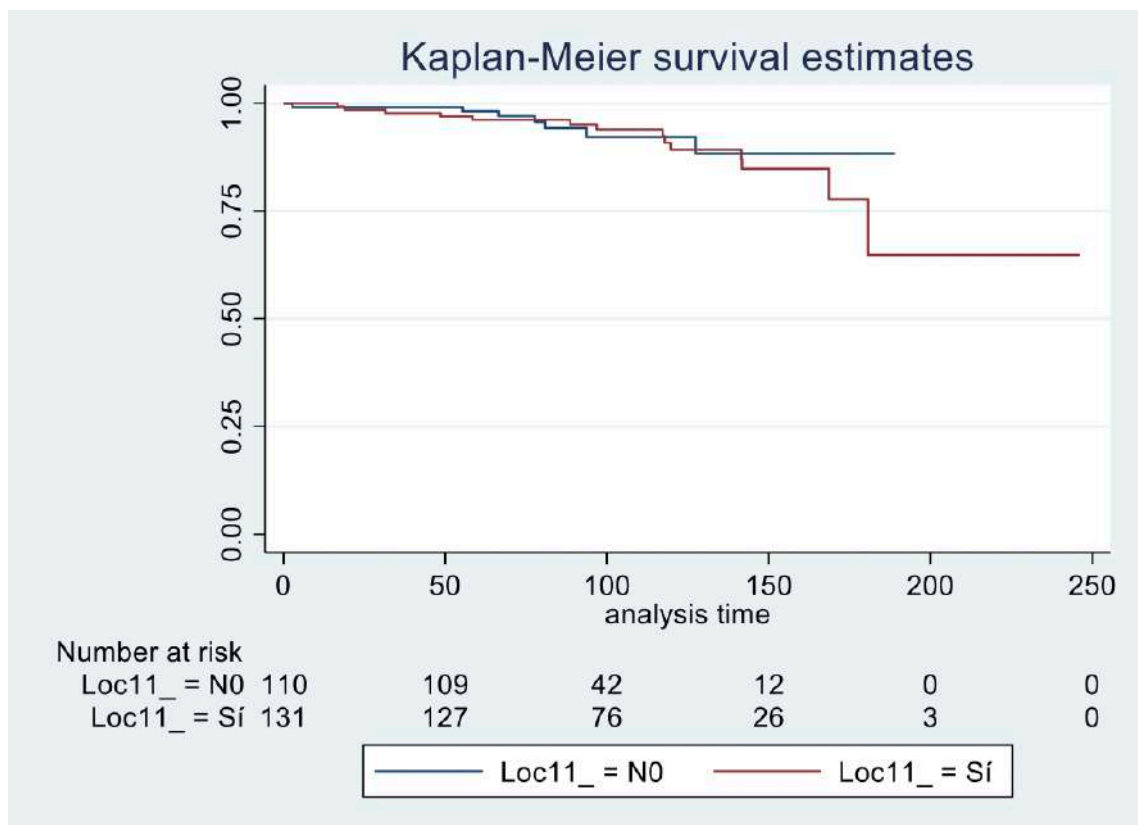


|            | Tiempo en meses | Tiempo en años | Función de supervivencia | Error std. | [Intervalo de confianza 95%] |        |
|------------|-----------------|----------------|--------------------------|------------|------------------------------|--------|
| No cirugía | 60              | 5              | 0,9878                   | 0,0086     | 0,9521                       | 0,9969 |
|            | 120             | 10             | 0,9591                   | 0,0185     | 0,9020                       | 0,9832 |
|            | 168             | 14             | 0,9058                   | 0,0406     | 0,7865                       | 0,9601 |
| Sí cirugía | 60              | 5              | 0,9341                   | 0,0285     | 0,8489                       | 0,9721 |
|            | 120             | 10             | 0,7941                   | 0,0593     | 0,6473                       | 0,8849 |
|            | 168             | 14             | 0,7623                   | 0,0649     | 0,6055                       | 0,8635 |

**Gráfico 11.** Estimación de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier con división de la muestra en dos grupos: línea azul pacientes que no reciben cirugía, línea roja pacientes que sí reciben cirugía previa al tratamiento con RC.

La ubicación del tumor en función de la división por grupos embriológicos no influye de forma estadísticamente significativa en la SLP:

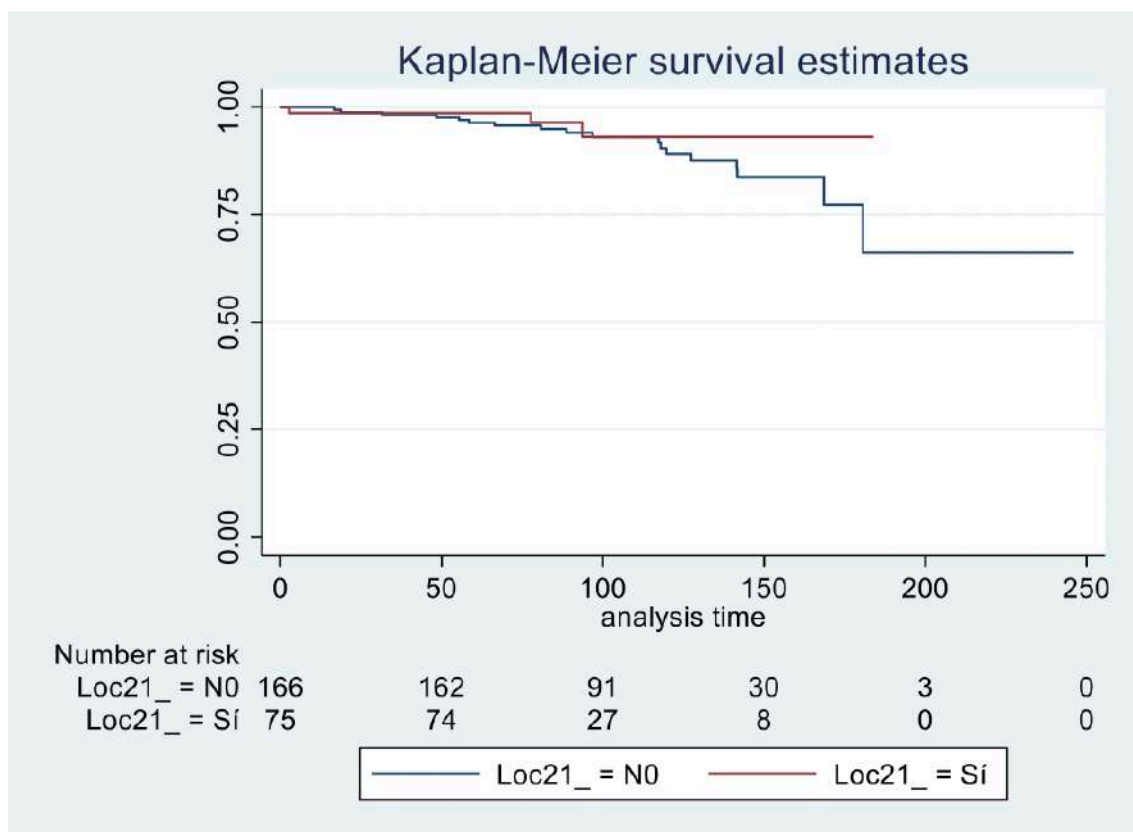
1. Para la **ubicación en el grupo 1** (tumores derivados del mesodermo paraaxial) la SLP ( $p=0,7032$ , prueba chi-cuadrado de Pearson), fue de del 96,1% a los 5 años, del 89,2% a los 10 años y del 84,7% a los 14 años mientras que en aquellos pacientes con tumores ubicados en grupo 2 y 3 (derivados de mesodermo dorsal y cresta neural) fue de 98,1%. a los 5 años, el 92,1% a los 10 años y el 88,3% a los 14 años (grafico 12).



|                       | Tiempo en<br>meses | Tiempo en<br>años | Función de<br>supervivencia | Error std. | [Intervalo de confianza<br>95%] |        |
|-----------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|--------|
| <b>No<br/>grupo 1</b> | 60                 | 5                 | 0,9816                      | 0,0129     | 0,9283                          | 0,9954 |
|                       | 120                | 10                | 0,9217                      | 0,0324     | 0,8273                          | 0,9655 |
|                       | 168                | 14                | 0,8832                      | 0,0487     | 0,7433                          | 0,9494 |
| <b>Si grupo<br/>1</b> | 60                 | 5                 | 0,9616                      | 0,0168     | 0,9103                          | 0,9839 |
|                       | 120                | 10                | 0,8925                      | 0,0340     | 0,8032                          | 0,9427 |
|                       | 168                | 14                | 0,8479                      | 0,0446     | 0,7348                          | 0,9154 |

**Gráfico 12.** Estimación de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier con división de la muestra en dos grupos: línea azul pacientes pertenecientes al grupo 1, línea roja pacientes no pertenecientes al grupo 1 (es decir, grupos 2 y 3).

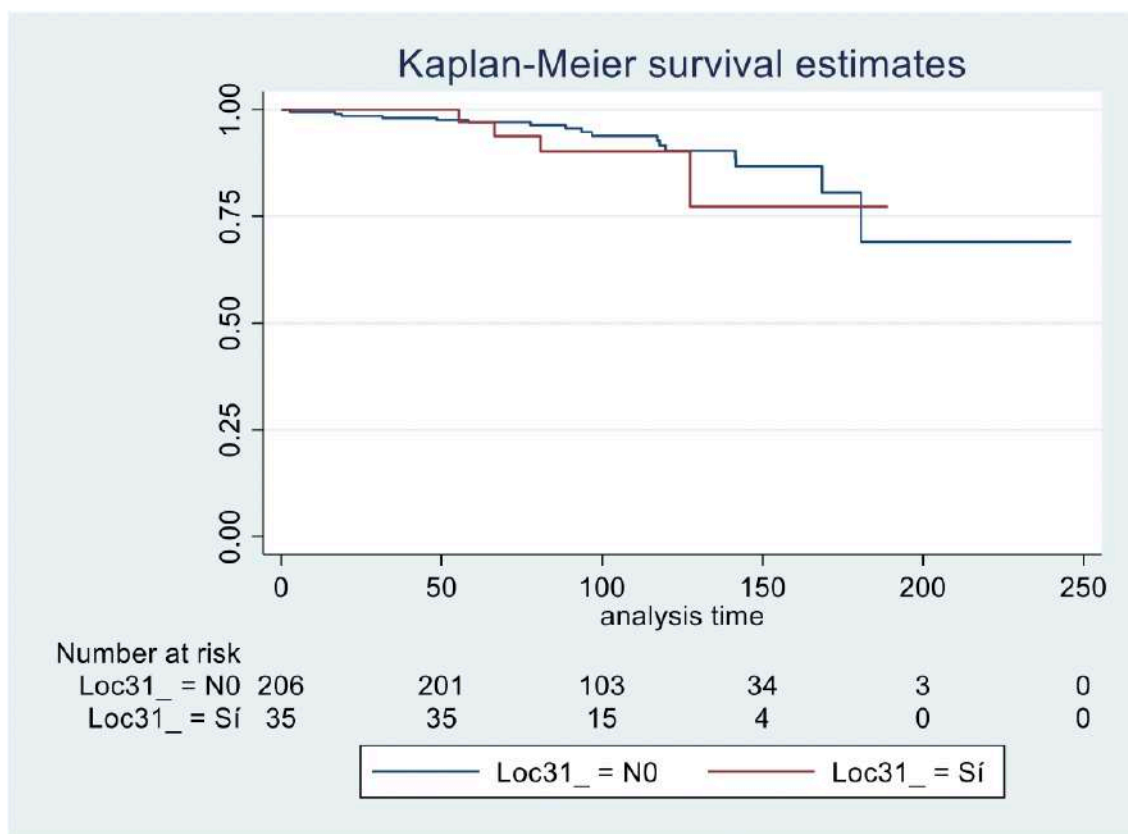
2. Para la **ubicación en el grupo 2** (tumores derivados del mesodermo dorsal) la SLP ( $p=0,2666$ , prueba chi-cuadrado de Pearson), fue de del 98,6% a los 5 años, del 93,1% a los 10 años y del 93,1% a los 14 años mientras que en aquellos pacientes con tumores ubicados en grupo 1 y 3 (derivados de mesodermo paraaxial y cresta neural) fue de 96,3%. a los 5 años, el 89,1% a los 10 años y el 83,6% a los 14 años (grafico 13).



|            | Tiempo en meses | Tiempo en años | Función de supervivencia | Error std. | [Intervalo de confianza 95%] |        |
|------------|-----------------|----------------|--------------------------|------------|------------------------------|--------|
| No grupo 2 | 60              | 5              | 0,9636                   | 0,0146     | 0,9207                       | 0,9835 |
|            | 120             | 10             | 0,8911                   | 0,0305     | 0,8137                       | 0,9375 |
|            | 168             | 14             | 0,8368                   | 0,0419     | 0,7342                       | 0,9023 |
| Si grupo 2 | 60              | 5              | 0,9867                   | 0,0132     | 0,9091                       | 0,9981 |
|            | 120             | 10             | 0,9310                   | 0,0410     | 0,7873                       | 0,9788 |
|            | 168             | 14             | 0,9310                   | 0,0410     | 0,7873                       | 0,9788 |

**Gráfico 13.** Estimación de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier con división de la muestra en dos grupos: línea azul pacientes pertenecientes al grupo 2, línea roja pacientes no pertenecientes al grupo 2 (es decir, grupos 1 y 3).

3. Para la **ubicación en el grupo 3** (tumores derivados de la cresta neural) la SLP ( $p=0,3777$ , prueba chi-cuadrado de Pearson), fue de del 97,06% a los 5 años, del 90,2% a los 10 años y del 77,3% a los 14 años mientras que en aquellos pacientes con tumores ubicados en grupo 1 y 2 (derivados de mesodermo paraaxial y dorsal) fue de 97,07% a los 5 años, el 90,3% a los 10 años y el 86,7% a los 14 años (grafico 14).



|            | Tiempo en meses | Tiempo en años | Función de supervivencia | Error std. | [Intervalo de confianza 95%] |        |
|------------|-----------------|----------------|--------------------------|------------|------------------------------|--------|
| No grupo 3 | 60              | 5              | 0,9707                   | 0,0118     | 0,9359                       | 0,9867 |
|            | 120             | 10             | 0,9039                   | 0,0273     | 0,8342                       | 0,9453 |
|            | 168             | 14             | 0,8677                   | 0,0362     | 0,7768                       | 0,9234 |
| Si grupo 3 | 60              | 5              | 0,9706                   | 0,0290     | 0,8090                       | 0,9958 |
|            | 120             | 10             | 0,9021                   | 0,0540     | 0,7250                       | 0,9676 |
|            | 168             | 14             | 0,7733                   | 0,1280     | 0,4034                       | 0,9298 |

**Gráfico 14.** Estimación de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier con división de la muestra en dos grupos: línea azul pacientes pertenecientes al grupo 3, línea roja pacientes no pertenecientes al grupo 3 (es decir, grupos 1 y 2).

### 3. Evaluación del control tumoral

Llevamos a cabo el análisis de nuestro objetivo principal 1.1, que consiste en evaluar el control del crecimiento tumoral tras el tratamiento y sus factores asociados. Después de un seguimiento medio de 109,35 meses (39,71), logramos obtener el control tumoral en 220 pacientes (91,2%) al final del estudio. Realizamos una evaluación del tamaño del tumor mediante RM al final del seguimiento, lo que reveló que la mediana del volumen tumoral en el momento del tratamiento fue de 3,2 cm<sup>3</sup> (3,52), mientras que al concluir el seguimiento fue de 1,75 cm<sup>3</sup> (2,35). Esta disminución en el tamaño se consideró estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ; prueba de

Wilcoxon). De acuerdo con los criterios del estudio, se observó una reducción del volumen tumoral en 69 pacientes (28,63%), mientras que se registró estabilidad tumoral en 151 casos (62,65%) y crecimiento tumoral en 21 pacientes (8,71%) (gráfico 15). Dado que la estabilidad o la reducción del volumen eran los objetivos del tratamiento, ese 8,71% de meningiomas que mostraron resistencia se consideraron como un fallo en el tratamiento. Para tratar la progresión de los meningiomas, se implementaron las siguientes estrategias terapéuticas: cinco pacientes recibieron radioterapia fraccionada durante el período de seguimiento, cinco pacientes fueron sometidos a una nueva resección quirúrgica, en tres casos se administró un nuevo tratamiento

#### Resultados del tratamiento con RC en dosis única en meningiomas de base de cráneo

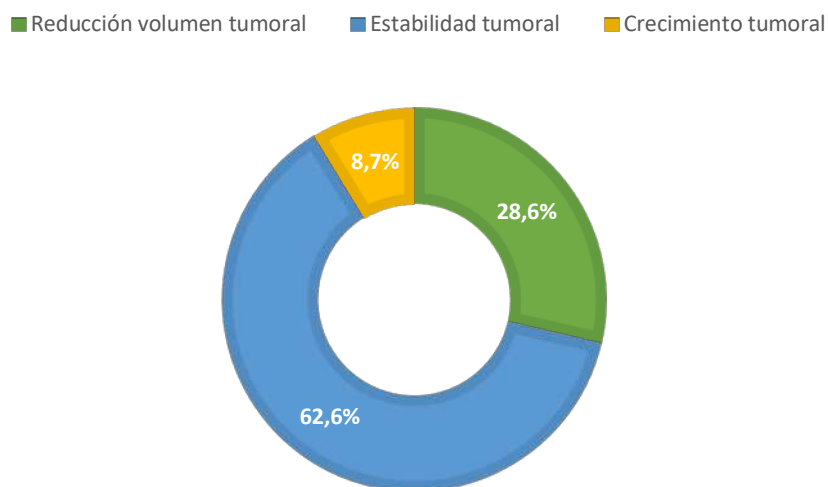


Gráfico 15: Resultados al final del seguimiento del tratamiento con RC en dosis única de meningiomas de base de cráneo. Éxito del tratamiento en el 91% de los casos (62,6% de meningiomas estables y 28,6% de meningiomas que reducen su tamaño). Fracaso del tratamiento en 8,7% de los casos con crecimiento tumoral.

con radiocirugía en dosis única, y ocho casos optaron por rechazar un nuevo tratamiento. En los análisis bivariados y multivariados de Cox, se identificaron covariables asociadas con la progresión tumoral. Se detectó que la cirugía previa tenía una relación significativa, con una Hazard Ratio (HR) de 4,34 [IC 95% 1,749–10,77],  $p = 0,002$  en el análisis bivariado, y HR de 4,8 [IC 95% 1,497–15,48],  $p = 0,008$  en el análisis multivariado. Del mismo modo, la variable de selectividad también mostró una asociación, con HR de 0,008 [IC95% 0,000-0,639],  $p = 0,031$  en el análisis bivariado, y HR de 0,212 [IC95% 0,066-0,677],  $p = 0,009$  en el análisis multivariado. En la tabla 11 y el gráfico 16 se detallan todas las variables estudiadas que se identificaron como predictores de crecimiento tumoral.

| Variables predictoras de crecimiento tumoral           |       |             |       |                                             |                 |       |
|--------------------------------------------------------|-------|-------------|-------|---------------------------------------------|-----------------|-------|
| Regresión de Cox bivalente.<br>Hazard ratio (HR) cruda |       |             |       | Regresión Cox multivariante.<br>HR ajustada |                 |       |
|                                                        | HR    | 95% CI      | p     | HR                                          | 95% CI          | p     |
| Edad                                                   | 1,019 | 0,98-1,05   | 0,337 |                                             |                 |       |
| Sexo femenino                                          | 0,712 | 0,276-1,836 | 0,482 |                                             |                 |       |
| Cirugía previa                                         | 4,34  | 1,749-10,77 | 0,002 | 4,8                                         | 1,497–<br>15,48 | 0,008 |
| Localización G1                                        | 1,195 | 0,477-2,994 | 0,704 |                                             |                 |       |
| Localización G2                                        | 0,505 | 0,148-1,726 | 0,276 |                                             |                 |       |
| Localización G3                                        | 1,628 | 0,545-4,858 | 0,382 |                                             |                 |       |
| Volumen tumoral                                        | 1,03  | 0,97-1,10   | 0,22  |                                             |                 |       |
| Volumen tumoral >10<br>cm <sup>3</sup>                 | 1,03  | 0,236-4,541 | 0,962 |                                             |                 |       |
| Volumen tumoral >4,67<br>cm <sup>3</sup>               | 1,92  | 0,816-4,536 | 0,135 |                                             |                 |       |
| Dosis prescrita                                        | 0,878 | 0,342-2,255 | 0,787 |                                             |                 |       |
| Índice de Paddick                                      | 0,01  | 0,000-1,490 | 0,072 |                                             |                 |       |
| Selectividad                                           | 0,008 | 0,000-0,639 | 0,031 | 0,212                                       | 0,066-<br>0,677 | 0,009 |

**Tabla 11.** Análisis bivariados y multivariados de Cox para predecir crecimiento tumoral

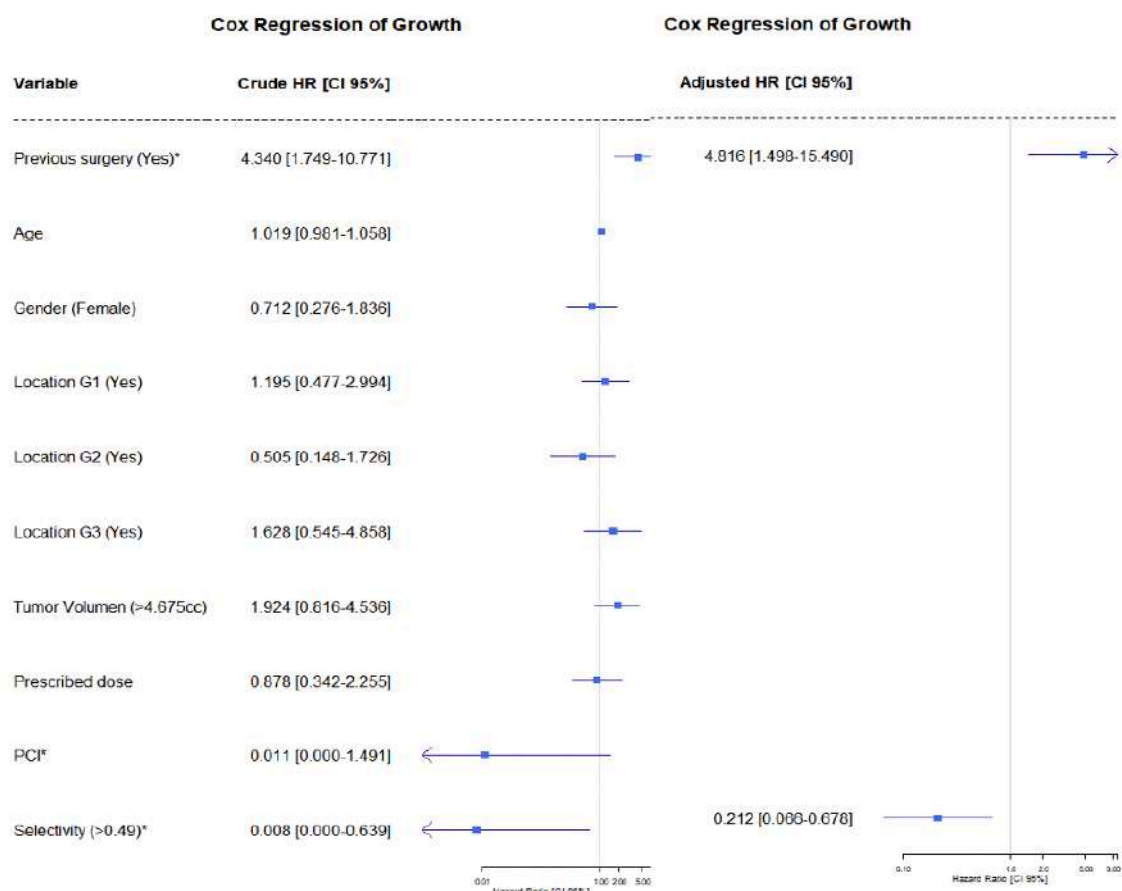


Gráfico 16. Regresión de Cox bivalente y multivariante que incluye las variables predictoras de crecimiento tumoral, recogidas en gráfico forestplot.

Al abordar el objetivo secundario 2, que evalúa el impacto del momento de administración del tratamiento con radiocirugía en el control tumoral, nuestros hallazgos revelaron la ausencia de una asociación estadísticamente significativa entre el intervalo de tiempo desde la cirugía hasta la aplicación de la radiocirugía estereotáctica y el crecimiento tumoral durante el período de seguimiento. La mediana de dicho intervalo fue de 25,5 meses (74,39) en los tumores que mostraron crecimiento, mientras que fue de 36,39 meses (55,33) en aquellos que permanecieron estables ( $p=0,44$ ; prueba U de Mann-Whitney). En todos los meningiomas tratados con radiocirugía en menos de seis meses tras la cirugía ( $n=11$ ), se observó estabilidad, mientras que el 68,18% ( $n=45$ ) de los tratados más allá de los seis meses después de la cirugía también se mantuvieron estables; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p=0,294$ , prueba de chi-cuadrado de Pearson).

Nuestro objetivo secundario 3 fue determinar si el volumen tumoral podría ser un indicador válido predictivo de respuesta al tratamiento. Para abordar esto, construimos una curva ROC para evaluar la capacidad predictiva de esta variable (gráfico 17). Al establecer un punto de corte que maximizara la sensibilidad y la especificidad del modelo, identificamos un punto óptimo de corte en un volumen tumoral de 4,67 cm<sup>3</sup>. Este punto mostró una sensibilidad del 48% para detectar crecimiento tumoral y una especificidad del 72% (calculado mediante el Índice de Youden). Sin embargo, el área bajo la curva resultante fue de 0,60, lo que indica que no se considera un modelo predictor sólido.

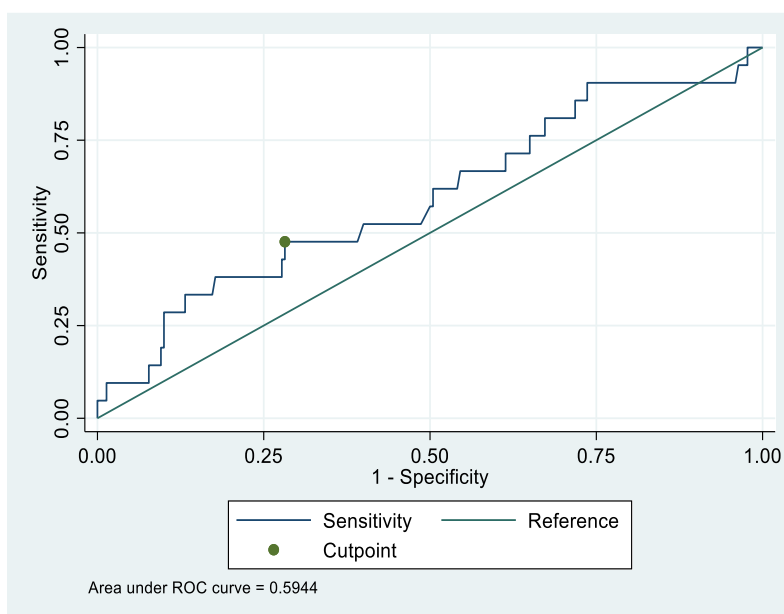


Gráfico 17. Curva ROC para predecir crecimiento tumoral en función del volumen tumoral el día de la cirugía.

Con el propósito de abordar el objetivo secundario 4, centrado en evaluar si el estado hormonal en mujeres premenopáusicas influye en el control del tamaño tumoral tras el tratamiento con radiocirugía, dividimos la población femenina del estudio en dos categorías distintas. Estas categorías incluyen mujeres premenopáusicas menores de 50 años y mujeres postmenopáusicas con 50 años o más. Analizamos si existe una diferencia significativa en la incidencia de progresión tumoral entre estos dos grupos. Observamos que, entre las mujeres menores de 50

años, se registraron 5 casos de crecimiento tumoral (23,81%) y estabilidad en 60 pacientes (27,40%). En contraste, entre las mujeres mayores de 50 años, encontramos 16 casos de crecimiento (76,19%) y estabilidad tumoral en 159 pacientes (72,60%). Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística ( $p=0,724$ , prueba chi-cuadrado de Pearson). Nuestro estudio no mostró una influencia significativa del estado hormonal (premenopausia o menopausia) en el crecimiento tumoral.

#### **4. Evaluación de resultados clínicos**

El análisis realizado para abordar nuestro objetivo principal 1.2, la evaluación de la evolución sintomática después del tratamiento y sus posibles factores asociados, reveló los siguientes resultados: después del tratamiento con RC se observó mejoría en los síntomas en el 23,2% de los pacientes ( $n=56$ ), no se evidenciaron cambios en el 67,6% ( $n=163$ ) y se registró un empeoramiento de los síntomas en el 9,1% ( $n=22$ ).

Los resultados muestran que la neuropatía que respondió mejor al tratamiento con RC fue la neuralgia del trigémino, con una tasa de mejora del 32,1% ( $n=18$ ). En el grupo de 22 pacientes que experimentaron un deterioro en sus síntomas, se observó progresión tumoral en el 31,8% de ellos ( $n=7$ ). Se encontró una relación significativa entre el deterioro clínico y el crecimiento tumoral ( $p=0,013$ , prueba exacta de Fisher). Por otro lado, en nuestro estudio, no se observa una relación significativa entre la mejoría clínica y la reducción del volumen tumoral ( $p=0,944$ , prueba de chi-cuadrado de Pearson).

Los análisis de regresión logística multinomial, tanto bivariados como multivariados, revelaron una asociación entre el aumento de la dosis máxima y el deterioro clínico. Se encontraron OR de 4,29 [IC 95% 1,342-13,725],  $p=0,014$  en el análisis bivariado y de 4,19 [IC 95% 1,287-13,653],  $p=0,017$  en el análisis multivariado. El crecimiento tumoral representa un factor de riesgo significativo para el deterioro sintomático, con una OR de 6,62 [IC 95% 1,486-29,526],  $p=0,013$ . Parece que existe una tendencia hacia un deterioro sintomático en los tumores ubicados en G2 (APC), con un OR de 2,53 [IC 95% 0,923-6,951],  $p=0,071$ , aunque esta asociación no alcanza significancia estadística. Por otro lado, la ubicación en G1 (surco olfatorio, ala de esfenoides, clinoides, paraselares, seno cavernoso y petroclivales) parece tener un efecto potencialmente protector, con un OR de 0,398 [IC 95% 0,144-1,183],  $p=0,077$ . La tabla 12 y el gráfico 18 se detallan todas las variables estudiadas que se identificaron como predictores de deterioro sintomático. En el gráfico 19 encontramos una representación de la probabilidad de mejoría en función de la dosis máxima y la cirugía previa.

| Variables predictoras del deterioro sintomático                      |       |              |       |                                                                  |              |       |
|----------------------------------------------------------------------|-------|--------------|-------|------------------------------------------------------------------|--------------|-------|
| Regresión logística multinomial bivalente.<br>Odds ratio crudas (OR) |       |              |       | Regresión logística multinomial<br>multivalente<br>ORs ajustadas |              |       |
|                                                                      | OR    | 95% CI       | p     | OR                                                               | 95% CI       | p     |
| Edad                                                                 | 1,008 | 0,967-1,050  | 0,702 |                                                                  |              |       |
| Sexo femenino                                                        | 0,511 | 0,157-1,659  | 0,264 |                                                                  |              |       |
| Cirugía previa                                                       | 2.338 | 0,785-6,956  | 0,127 | 2,40                                                             | 0,976-5,890  | 0,142 |
| Localización G1                                                      | 0,398 | 0,144-1,183  | 0,077 |                                                                  |              |       |
| Localización G2                                                      | 2,533 | 0,923-6,951  | 0,071 |                                                                  |              |       |
| Localización G3                                                      | 1,020 | 0,183-5,692  | 0,982 |                                                                  |              |       |
| Volumen tumoral                                                      | 1,01  | 0,894-1,151  | 0,817 |                                                                  |              |       |
| Volumen tumoral >10cc                                                | 0,619 | 0,065-5,868  | 0,406 |                                                                  |              |       |
| Dosis prescrita                                                      | 1,54  | 0,480-4,941  | 0,468 |                                                                  |              |       |
| Dosis máxima                                                         | 4.292 | 1,342-13,725 | 0,014 | 4,193                                                            | 1,287-13,653 | 0,017 |
| Índice de Paddick                                                    | 0,111 | 0,001-17,745 | 0,396 |                                                                  |              |       |
| Selectividad                                                         | 0,01  | 0,000-1.402  | 0,068 |                                                                  |              |       |
| Crecimiento                                                          | 6,62  | 1,486-29,526 | 0,013 |                                                                  |              |       |

**Tabla 12.** Análisis de regresión logística bivariados y multivariados para predecir crecimiento deterioro sintomático

#### Multinomial Logistic Regression with Worsening of Symptoms

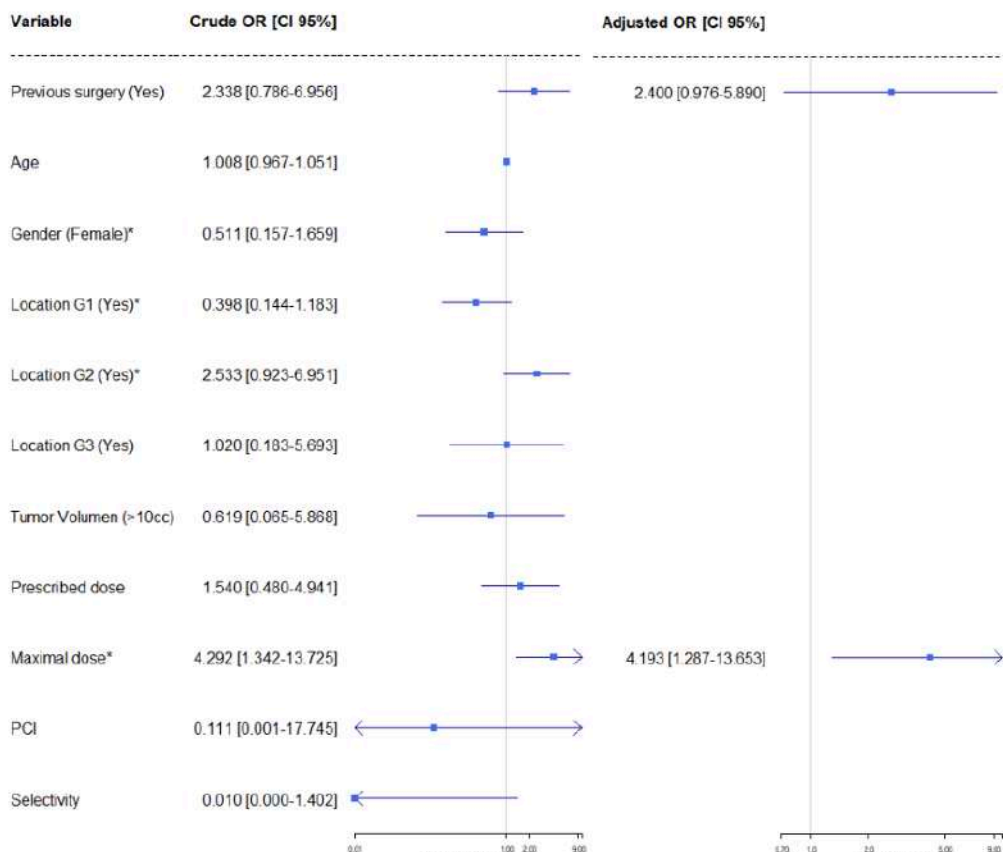


Gráfico 18. Regresión logística multinomial bivalente y multivalente que incluye las variables predictoras deterioro sintomático, recogidas en gráfico forestplot.

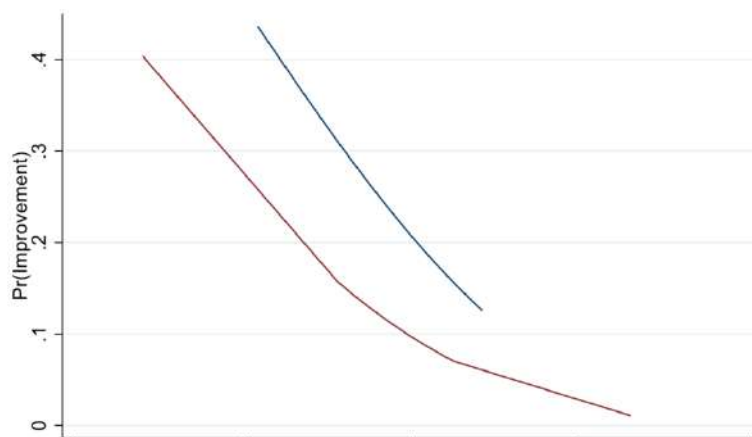


Gráfico 19. El gráfico muestra la probabilidad de mejoría para diferentes valores de dosis máxima, considerando si los pacientes fueron intervenidos previamente (línea azul) o solo tratados con radiocirugía (línea roja). Se observa que a medida que aumenta la dosis máxima, la probabilidad de mejora disminuye. Además, para cada punto de dosis máxima, aquellos pacientes que han tenido una cirugía previa muestran una menor probabilidad de mejoría.

## 5. Evaluación de complicaciones

El efecto adverso secundario a la radiación (EAR) se define como la aparición de nuevos síntomas o signos neurológicos sin un cambio medible en el volumen del tumor. Estos efectos suelen estar asociados con cambios reactivos peritumorales detectables en la resonancia magnética en secuencias como T2. Nuestro análisis se enfocó en el objetivo principal 1.3, que consistió en evaluar la seguridad del tratamiento con radiocirugía en dosis única y sus posibles factores asociados. En nuestra serie, identificamos un total de 26 pacientes (10,7%) que presentaron efectos adversos secundarios a la radiación. De estos, 10 (4,1%) experimentaron síntomas transitorios, mientras que 15 (6,2%) manifestaron síntomas permanentes (ver tabla 13).

|                                          |             |
|------------------------------------------|-------------|
| <b>EAR n=26 (10.7%)</b>                  |             |
| <b>Eventos transitorios</b>              | n=10 (4.1%) |
| <b>Edema peritumoral sintomático</b>     | n=8 (3.3%)  |
| <b>Crisis epilépticas</b>                | n=2 (0.8%)  |
| <b>Eventos permanentes</b>               | n=15 (6.2%) |
| <b>Neuropatía inducida por radiación</b> | n=15 (6.2%) |
| - <b>Perdida de audición</b>             | n=9 (3.7%)  |
| - <b>Neuralgia del trigémino</b>         | n=5 (2.07%) |
| - <b>Deterioro Visual</b>                | n=2 (0.8%)  |
| - <b>Disfunción de oculomotores</b>      | n=0 (0%)    |
| - <b>Paresia facial</b>                  | n=0 (0%)    |

**Tabla 13.** Efectos adversos secundarios a la radiación acontecidos en el estudio.

En ocho de estos pacientes (3,3%), observamos cambios en las imágenes de RM. Estos cambios consistieron en la aparición de edema peritumoral sintomático (con una ubicación mayoritaria 75% (n=6) en tronco del encéfalo), el cual no estaba presente en las imágenes de RM anteriores a la administración del tratamiento. En respuesta a estos hallazgos, estos pacientes fueron tratados con un ciclo de corticosteroides para manejar los síntomas asociados al edema. Dos pacientes (0,8%) desarrollaron crisis epilépticas de nueva aparición, que fueron controladas con fármacos antiepilépticos. Quince pacientes (6,2%) presentaron una neuropatía inducida por radiación. Dentro de estos, se registraron nueve casos (3,7%) de pérdida de audición, tres casos (1,1%) de neuralgia del trigémino, y dos casos (0,7%) de pérdida de agudeza visual no justificada por otras causas.

Se realizaron análisis de regresión logística bivariados y multivariados, las covariables asociadas con la aparición de efectos adversos secundarios a la radiación fueron: la dosis máxima en el tronco del encéfalo  $>12,5$  Gy (OR 5,35 [IC 95% 1,480-19,339],  $p = 0,01$  y OR 3,36 [IC 95% 0,866-13,03],  $p = 0,08$ , respectivamente) y ubicación en el grupo 2 (meso demo dorsal, tumores localizados en APC) (OR 3,2 [IC 95% 1,419-7,252],  $p = 0,005$  y OR 3,93 [IC 95% 1,29-11,98],  $p = 0,016$  respectivamente). En la tabla 14 y gráfico 20 se recogen todas las variables estudiadas predictoras de aparición de EAR.

| Variables predictoras de aparición de efectos adversos por radiación. |       |              |       |                                                           |              |       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|--------------|-------|-----------------------------------------------------------|--------------|-------|
| <i>Regresión logística</i> bivariante.<br>Odds ratio crudas (OR)      |       |              |       | <i>Regresión logística</i> multivariante<br>ORs ajustadas |              |       |
|                                                                       | OR    | 95% CI       | p     | OR                                                        | 95% CI       | p     |
| Edad                                                                  | 1,016 | 0,981- 1,050 | 0,371 |                                                           |              |       |
| Sexo femenino                                                         | 0,848 | 0,338-2,115  | 0,726 |                                                           |              |       |
| Cirugía previa                                                        | 0,448 | 0,162-0,232  | 0,120 |                                                           |              |       |
| Localización G1                                                       | 0,452 | 0,197-1,033  | 0,060 |                                                           |              |       |
| Localización G2                                                       | 3,208 | 1,419-7,252  | 0,005 | 3,93                                                      | 1,290-11,980 | 0,016 |
| Localización G3                                                       | 0,438 | 0,099-1,941  | 0,278 |                                                           |              |       |
| Volumen tumoral                                                       | 1,020 | 0,935-1,131  | 0,560 |                                                           |              |       |
| Volumen tumoral >10cc                                                 | 2,307 | 0,601-8,853  | 0,223 |                                                           |              |       |
| Dosis prescrita                                                       | 0,488 | 0,155-1,534  | 0,220 |                                                           |              |       |
| Dosis máxima                                                          | 1,069 | 0,398-2,868  | 0,894 |                                                           |              |       |
| Índice de Paddick                                                     | 1,842 | 0,022-149,31 | 0,785 |                                                           |              |       |
| Selectividad                                                          | 1,167 | 0,017-79,51  | 0,943 |                                                           |              |       |
| Homogeneidad                                                          | 0,349 | 0,035-3,405  | 0,502 |                                                           |              |       |
| Dosis max. Tronco >12,4 Gy                                            | 5,35  | 1,480-19,339 | 0,01  | 3,36                                                      | 0,866-13,030 | 0,080 |

**Tabla 14.** Análisis de regresión logística bivariados y multivariados para predecir complicaciones

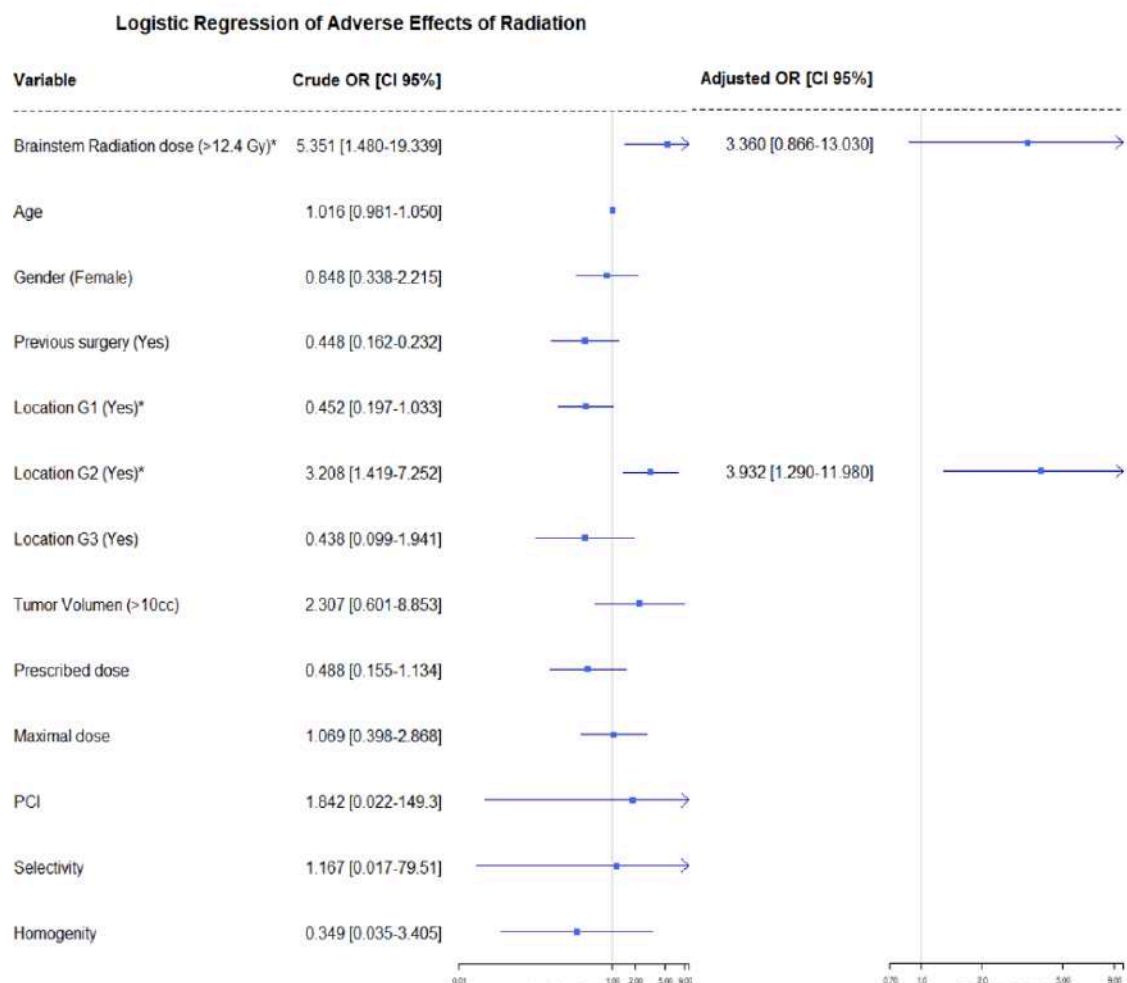


**Gráfico 20.** Regresión logística bivariante y multivariante que incluye las variables predictoras efectos adversos, recogidas en gráfico forestplot.

A continuación, para abordar el objetivo secundario 5, que busca identificar factores relacionados con complicaciones específicas, como la neuralgia del trigémino, la hipoacusia y el edema, en pacientes tratados con esta técnica. Se realiza un análisis estadístico para determinar si existe una relación independiente entre las diferentes complicaciones y las variables consideradas en el estudio. Para esto, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, ya que las variables son cuantitativas y no siguen una distribución normal. Este tipo de prueba es adecuado para evaluar las diferencias entre grupos cuando se trabaja con variables no paramétricas y proporciona una comparación no basada en la media, sino en la mediana de las muestras.

**1. Edema peritumoral sintomático:** identificamos que en nuestra serie se presentaron un total de 8 pacientes (3,3%) con edema peritumoral sintomático que requirieron tratamiento con corticoides. También se observa una relación estadísticamente significativa entre el aumento de la edad y la aparición de edema ( $p=0,028$ ), utilizando el test U de Mann-Whitney para analizar estas variables. Las variables estudiadas y sus resúmenes se presentan en la tabla 15.

| Edema sintomático                                                                    | Mediana                       | Rango Intercuartílico | Test           | p     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------|-------|
|                                                                                      | Edad                          |                       |                |       |
| No                                                                                   | 59                            | 17                    | U Mann-Whitney | 0,028 |
| Si                                                                                   | 71,5                          | 17,5                  | U Mann-Whitney |       |
|                                                                                      | Volumen tumoral               |                       |                |       |
| No                                                                                   | 3,2                           | 3,52                  | U Mann-Whitney | 0,358 |
| Si                                                                                   | 2,49                          | 2,34                  | U Mann-Whitney |       |
|                                                                                      | Volumen de tratamiento (PTV)  |                       |                |       |
| No                                                                                   | 4,6                           | 5,3                   | U Mann-Whitney | 0,293 |
| Si                                                                                   | 5,7                           | 11,7                  | U Mann-Whitney |       |
|                                                                                      | Dosis prescrita               |                       |                |       |
| No                                                                                   | 15,31                         | 0,5                   | U Mann-Whitney | 0,628 |
| Si                                                                                   | 15,50                         | 0,2                   | U Mann-Whitney |       |
|                                                                                      | Dosis máxima                  |                       |                |       |
| No                                                                                   | 15,62                         | 0,42                  | U Mann-Whitney | 0,250 |
| Si                                                                                   | 15,88                         | 0,42                  | U Mann-Whitney |       |
|                                                                                      | Homogeneidad                  |                       |                |       |
| No                                                                                   | 1,019                         | 0,017                 | U Mann-Whitney | 0,365 |
| Si                                                                                   | 1,025                         | 0,005                 | U Mann-Whitney |       |
|                                                                                      | Índice de Paddick             |                       |                |       |
| No                                                                                   | 0,558                         | 0,148                 | U Mann-Whitney | 0,919 |
| Si                                                                                   | 0,481                         | 0,314                 | U Mann-Whitney |       |
|                                                                                      | Selectividad                  |                       |                |       |
| No                                                                                   | 0,617                         | 0,168                 | U Mann-Whitney | 0,843 |
| Si                                                                                   | 0,497                         | 0,308                 | U Mann-Whitney |       |
|                                                                                      | Volumen final del seguimiento |                       |                |       |
| No                                                                                   | 1,76                          | 2,379                 | U Mann-Whitney | 0,318 |
| Si                                                                                   | 1,07                          | 1,852                 | U Mann-Whitney |       |
| Tabla 15. Asociación de variables con la aparición de edema peritumoral sintomático. |                               |                       |                |       |

**Tabla 15.** Asociación de variables con la aparición de edema peritumoral sintomático.

**2. Hipoacusia:** se registraron nueve pacientes (3,7%) que desarrollaron hipoacusia después del tratamiento con radiocirugía, sin evidencia de crecimiento tumoral. Sin embargo, no se identificaron variables que estuvieran significativamente asociadas con la aparición de hipoacusia en el análisis estadístico realizado. Los resultados detallados se encuentran en la tabla 16.

| Hipoacusia | Mediana                       | Rango Intercuartílico | Test           | p     |
|------------|-------------------------------|-----------------------|----------------|-------|
|            | Edad                          |                       |                |       |
| No         | 59                            | 18                    | U Mann-Whitney | 0,848 |
| Si         | 61                            | 8                     | U Mann-Whitney |       |
|            | Volumen tumoral               |                       |                |       |
| No         | 3,2                           | 3,43                  | U Mann-Whitney | 0,551 |
| Si         | 4,2                           | 4,64                  | U Mann-Whitney |       |
|            | Volumen de tratamiento (PTV)  |                       |                |       |
| No         | 4,85                          | 5,4                   | U Mann-Whitney | 0,105 |
| Si         | 3,92                          | 3,1                   | U Mann-Whitney |       |
|            | Dosis prescrita               |                       |                |       |
| No         | 15,32                         | 0,5                   | U Mann-Whitney | 0,727 |
| Si         | 15,00                         | 0,29                  | U Mann-Whitney |       |
|            | Dosis máxima                  |                       |                |       |
| No         | 15,68                         | 0,42                  | U Mann-Whitney | 0,082 |
| Si         | 15,40                         | 0,40                  | U Mann-Whitney |       |
|            | Homogeneidad                  |                       |                |       |
| No         | 1,02                          | 0,016                 | U Mann-Whitney | 0,143 |
| Si         | 1,014                         | 0,015                 | U Mann-Whitney |       |
|            | Índice de Paddick             |                       |                |       |
| No         | 0,563                         | 0,156                 | U Mann-Whitney | 0,413 |
| Si         | 0,555                         | 0,166                 | U Mann-Whitney |       |
|            | Selectividad                  |                       |                |       |
| No         | 0,617                         | 0,179                 | U Mann-Whitney | 0,603 |
| Si         | 0,574                         | 0,186                 | U Mann-Whitney |       |
|            | Volumen final del seguimiento |                       |                |       |
| No         | 1,739                         | 2,38                  | U Mann-Whitney | 0,899 |
| Si         | 1,936                         | 1,37                  | U Mann-Whitney |       |

**Tabla 16.** Asociación de variables con la aparición de hipoacusia.

**3. Neuralgia del trigémino:** en la serie analizada, identificamos un total de cinco casos (2,07%) en los cuales los pacientes presentaron neuralgia del trigémino, la cual no estaba presente previamente y no se asoció con crecimiento tumoral. Sin embargo, en el análisis estadístico realizado, no se identificaron variables significativamente asociadas con la aparición de esta neuralgia. Los detalles de estos resultados se encuentran resumidos en la tabla 17.

| Neuralgia trigémino                                                           | del | Mediana                       | Rango Intercuartílico | Test           | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------|-----------------------|----------------|-------|
|                                                                               |     | Edad                          |                       |                |       |
| No                                                                            |     | 59                            | 18                    | U Mann-Whitney | 0,841 |
| Si                                                                            |     | 59                            | 6                     | U Mann-Whitney |       |
|                                                                               |     | Volumen tumoral               |                       |                |       |
| No                                                                            |     | 3,2                           | 3,49                  | U Mann-Whitney | 0,288 |
| Si                                                                            |     | 1,56                          | 2,88                  | U Mann-Whitney |       |
|                                                                               |     | Volumen de tratamiento (PTV)  |                       |                |       |
| No                                                                            |     | 4,8                           | 5,2                   | U Mann-Whitney | 0,560 |
| Si                                                                            |     | 3,045                         | 13,26                 | U Mann-Whitney |       |
|                                                                               |     | Dosis prescrita               |                       |                |       |
| No                                                                            |     | 15,31                         | 0,5                   | U Mann-Whitney | 0,727 |
| Si                                                                            |     | 15,50                         | 0,55                  | U Mann-Whitney |       |
|                                                                               |     | Dosis máxima                  |                       |                |       |
| No                                                                            |     | 15,54                         | 0,42                  | U Mann-Whitney | 0,198 |
| Si                                                                            |     | 15,80                         | 0,26                  | U Mann-Whitney |       |
|                                                                               |     | Homogeneidad                  |                       |                |       |
| No                                                                            |     | 1,019                         | 0,162                 | U Mann-Whitney | 0,298 |
| Si                                                                            |     | 1,029                         | 0,017                 | U Mann-Whitney |       |
|                                                                               |     | Índice de Paddick             |                       |                |       |
| No                                                                            |     | 0,557                         | 0,15                  | U Mann-Whitney | 0,931 |
| Si                                                                            |     | 0,559                         | 0,15                  | U Mann-Whitney |       |
|                                                                               |     | Selectividad                  |                       |                |       |
| No                                                                            |     | 0,617                         | 0,18                  | U Mann-Whitney | 0,834 |
| Si                                                                            |     | 0,602                         | 0,15                  | U Mann-Whitney |       |
|                                                                               |     | Volumen final del seguimiento |                       |                |       |
| No                                                                            |     | 1,768                         | 2,40                  | U Mann-Whitney | 0,175 |
| Si                                                                            |     | 1,074                         | 1,44                  | U Mann-Whitney |       |
| Tabla 17. Asociación de variables con la aparición de neuralgia del trigémino |     |                               |                       |                |       |

**Tabla 17.** Asociación de variables con la aparición de neuralgia del trigémino

## CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN

Este estudio busca analizar exhaustivamente la eficacia del tratamiento con RC en pacientes con meningiomas en la base del cráneo. Actualmente, el tratamiento en esta patología es un tema de intenso debate sujeto a controversias. Hasta el momento, la cirugía se consideraba el tratamiento de elección para los meningiomas de esta ubicación. Durante las últimas décadas, se ha observado una disminución en búsqueda de una resección completa en los meningiomas de base de cráneo. Este cambio se debe a las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad vinculadas a intervenciones quirúrgicas complejas y delicadas. Sumado al progreso en las técnicas modernas de RC estereotáctica, se está provocando un cambio en el enfoque terapéutico de este tipo de casos<sup>91,141,150</sup>.

Al evaluar la viabilidad quirúrgica de estos tumores, es necesario considerar su alta tasa de complicaciones neurológicas definitivas, que oscilan entre el 3,9–13,7%, junto con una tasa de mortalidad que varía entre el 0% y el 5,4%, según series recientes que evalúan técnicas quirúrgicas actuales<sup>163</sup>. La dificultad quirúrgica desemboca en bajas tasas de resección completa, que se sitúan entre el 41% y el 64%. El hecho de no conseguir una resección completa en meningiomas resulta en una alta incidencia de recurrencia tumoral, alcanzando cifras entre el 17,5% y el 53%<sup>100–104</sup>. Al profundizar en la probabilidad de recurrencia en relación con el grado de resección en meningiomas de la base del cráneo, se evidencia que, tras una resección completa, la probabilidad de recurrencia es del 13% al 14,5%, mientras que tras una resección subtotal esta cifra asciende del 19% al 31,8%, y tras una resección parcial, alcanza el 53,3%<sup>100,110</sup>.

Con el fin de mejorar estos resultados desafiantes, las estrategias de manejo actuales se centran en realizar una resección parcial seguida de tratamiento con RC o, emplear exclusivamente RC. Este enfoque se fundamenta en la evidencia que muestra la ausencia de diferencias significativas en la SLP a los 7 años entre el tratamiento quirúrgico óptimo (resección completa del tumor afectando duramadre y hueso adyacente) y el tratamiento exclusivo con RC. Además, se ha demostrado la superioridad del tratamiento con RC cuando se compara con una resección incompleta<sup>124</sup>. Estos hallazgos sugieren que el riesgo quirúrgico inherente a estos tumores podría no justificarse cuando se puede ofrecer un tratamiento seguro y eficaz con RC en dosis única.

Nuestro estudio representa una de las series más extensas documentadas hasta la fecha sobre el tratamiento de meningiomas de base de cráneo mediante RC utilizando LINAC, tanto como terapia única como en su modalidad adyuvante por lo que nos permite analizar los resultados de la técnica y plantearnos los objetivos del estudio que discutiremos a continuación.

## **1. Control del crecimiento tumoral tras el tratamiento con radiocirugía y sus factores relacionados**

En este estudio, se registró una tasa de control tumoral del 91,2% (n=220) durante un seguimiento promedio de 102 meses, con tasas de SLP después de la RC del 97,07% a los 5 años, 90,1% a los 10 años y 85,7% a los 14 años. Destaca la disminución en la tasa de SLP

después de 14 años de seguimiento debido al crecimiento de tres meningiomas, lo que pone de relieve la necesidad de prolongar seguimiento de los meningiomas tratados más allá de los 10 años, a pesar de la aparente estabilidad de las lesiones. Los resultados obtenidos en series de casos de meningiomas tratados con RC, documentados en la literatura, reflejan efectos logros similares, con tasas de control tumoral oscilando entre el 83% y el 91% en un seguimiento medio de 60 a 102 meses. Las tasas de SLP varían entre el 91% y el 100% a los 5 años, entre el 76% y el 95% a los 10 años, y entre el 68,8% y el 87% a los 15 años<sup>93,118,141,143,151</sup>. En nuestro estudio, tras el análisis bivariado de Cox, identificamos dos factores que impactan de manera desfavorable en el control tumoral. Estos son la cirugía previa (HR 4,34 [IC del 95% 1,749–10,77],  $p = 0,002$ ) y la selectividad del tratamiento (HR 0,07 [IC del 95% 0,000–0,639],  $p = 0,031$ ). Ambos parámetros mantienen su significación estadística al incluirlos en el análisis multivariable. La cirugía previa sigue asociada de manera significativa con un riesgo elevado (HR 4,8 [IC del 95% 1,497–15,48],  $p = 0,008$ ), mientras que la selectividad del tratamiento continúa mostrando una influencia significativa en la reducción del riesgo (HR 0,212 [IC del 95% 0,066–0,677],  $p = 0,009$ ).

La influencia de la cirugía previa en el control tumoral es un tema debatido y sin consenso en la literatura, lo que lo convierte en uno de los resultados más interesantes de nuestro estudio. En nuestra investigación, la cirugía previa mostró un impacto adverso en el control tumoral en el análisis bivariado (HR 3,8 [IC del 95% 1,136–12,71],  $p = 0,030$ ), en consonancia con hallazgos de otros estudios.<sup>139,151,164</sup> Sobre la base de nuestros resultados, planteamos la teoría de que la definición del volumen tumoral se vuelve más desafiante en aquellos casos en los que se ha intervenido quirúrgicamente de manera previa. Esto se debe a la irregularidad del tejido remanente y a la dificultad para distinguirlo de los cambios que se producen después de la cirugía y que se resaltan con el contraste intravenoso. En un estudio con 4.565 pacientes, Santacrose et al.<sup>127</sup> observaron un mejor control tumoral ( $p < 0,001$ ) en aquellos pacientes que no habían sido sometidos previamente a cirugía. Por su parte, Starke et al.<sup>165</sup> encontraron que la progresión tumoral y el deterioro de la función neurológica eran más probables ( $p = 0,032$ ) en pacientes con antecedentes de cirugía previa. Kim et al.<sup>164</sup> analizaron a 771 pacientes con meningiomas, observando una tasa de recurrencia del 2,47% en el grupo con cirugía previa y del 0,52% en aquellos tratados exclusivamente con RC ( $p = 0,03$ ). Interpretan que la ruptura de la cápsula del meningioma reduce la efectividad del tratamiento con RC. Por el contrario, otros autores como Sheehan et al.<sup>139</sup> no encuentran diferencias significativas entre aquellos que recibieron cirugía previa y los que no, pero señalan que, en pacientes con más de una resección quirúrgica, la probabilidad de progresión tumoral fue mayor ( $p = 0,004$ ) a pesar de recibir tratamiento con RC. Otros estudios no encuentran ninguna relación significativa entre estas dos variables<sup>153,166,167</sup>.

La influencia de la cirugía en los resultados no se ha establecido adecuadamente, posiblemente porque la definición del Volumen Tumoral Macroscópico (*Gross Tumor Volumen*) (GTV) de los meningiomas tratados puede verse obstaculizada por la irregularidad de la lesión residual y por los cambios postquirúrgicos con contraste<sup>168</sup>. En este estudio el GTV de los tumores intervenidos se definió como la lesión visible, incluyendo la cola dural. La inclusión de la cola dural ha sido motivo de controversia, ya que investigaciones anatomopatológicas han revelado

que esta área está principalmente compuesta por duramadre altamente vascularizada y no por tejido meningiomatoso, aunque se han encontrado células tumorales<sup>75</sup>. No existen evidencias claras que indiquen que la recurrencia sea más probable en la cola de la duramadre en comparación con otras áreas cercanas a la masa tumoral principal<sup>169</sup>. Los ensayos RTOG 0539<sup>159</sup> y EORTC 1308<sup>170</sup> recomiendan que una cola dural engrosada se incluya en el GTV. El hueso hiperostótico plantea un desafío similar, aunque la invasión ósea por meningiomas está bien documentada en esta zona, también se ha observado una expansión ósea "reactiva", sin embargo, estos fenómenos no pueden distinguirse claramente en imágenes de TAC o RM<sup>77</sup>. Los ensayos mencionados previamente, RTOG y EORTC, han recomendado que el GTV solo debe incluir el hueso invadido directamente y aquel que presente hiperostosis evidente, utilizando el TAC con ventana ósea para mejorar su identificación. Aunque no existen recomendaciones específicas para definir el GTV en tratamientos posteriores a la cirugía, se sugiere considerar estas propuestas, basadas en tratamientos primarios, como referencia.

Los meningiomas de la base del cráneo suelen ser sometidos a resecciones de Simpson II, III o IV, y una resección incompleta aumenta el riesgo de recurrencia<sup>124</sup>. Esto se debe a la presencia de células tumorales no solo en el tejido restante del tumor, sino también en áreas de la duramadre subyacente que pueden evadir las medidas de coagulación<sup>126,171</sup>. En ocasiones, esto sucede porque estas medidas no se aplican o porque las células tumorales pueden ser relativamente resistentes al calor<sup>172</sup>. Por consiguiente, puede ser interesante considerar la inclusión de toda la base dural subyacente en el GTV.

Por último, es importante tener en cuenta un posible sesgo de selección, ya que la cirugía suele ser recomendada para tratar meningiomas de mayor tamaño que aquellos seleccionados para el tratamiento con RC. Esta diferencia podría implicar variaciones en las características anatomopatológicas y genéticas entre los grupos de pacientes. Los estudios de historia natural de meningiomas como el de Niino et al.<sup>87</sup> o el de Oya et al.<sup>88</sup> reflejan que tumores cuyo diámetro mayor supera los 2,5cm - 3 cm se encuentran relacionados con un crecimiento más rápido, por lo que pueden contener mayor número de mutaciones genéticas que les confieran mayor agresividad.

En el análisis bivariado de Cox, la variable de selectividad del tratamiento muestra una influencia significativa en la reducción del riesgo HR de 0,008 [IC95% 0,000-0,639],  $p = 0,031$  en el análisis bivariado, y HR de 0,212 [IC95% 0,066-0,677],  $p = 0,009$  en el análisis multivariado. La selectividad se considera un parámetro de calidad del tratamiento, representando la proporción entre la radiación absorbida por el área de la lesión (blanco) y la absorbida por los tejidos adyacentes. Esta se define como la cantidad de tejido normal que se conserva alrededor del objetivo. La relación es el volumen del objetivo cubierto por la isodosis periférica dividido por el volumen total de isodosis periférica<sup>116</sup>. Un tratamiento se vuelve más seguro al minimizar la radiación absorbida por los tejidos circundantes, y más efectivo al mantener una dosis óptima dirigida al volumen objetivo. Nuestros datos sugieren que aumentar la selectividad del proceso, lo que conlleva una mayor dosis en el área de interés sin afectar los tejidos circundantes, podría mejorar la respuesta al tratamiento. Además, una menor selectividad podría implicar que no se logre administrar la dosis adecuada de tratamiento en

alguna zona de la lesión lo que puede implicar una mayor tasa de crecimiento posterior. La mayor selectividad puede ser alcanzada con más facilidad en lesiones con límites bien definidos y formas homogéneas, tendentes a la esfera, debido a las limitaciones inherentes del micromultiláminas. En consecuencia, en el caso de lesiones irregulares, existe la posibilidad de que se afecte el tejido cerebral circundante, disminuyendo así la selectividad. Por lo tanto, es probable que un tumor con una cola dural extensa o con irregularidades en su forma, que a menudo indican áreas de infiltración, presente una menor selectividad. En caso de que esto sea cierto, se podría especular que las técnicas con mayor selectividad, como el Gamma Knife, podrían obtener mejores resultados. Las lesiones postquirúrgicas suelen tener formas más irregulares, lo que podría disminuir la selectividad del tratamiento. Ambas variables se incluyen en el modelo multivariante de Cox, lo que nos permite examinar simultáneamente la influencia de estas dos variables independientes en el crecimiento tumoral. De forma similar Jahanbakhshi et al.<sup>173</sup> en su estudio de meningiomas de APC obtienen que aquellos pacientes cuyos tratamientos tienen una mayor cobertura, también considerada un parámetro de calidad del tratamiento, tendieron a tener resultados radiológicos más favorables ( $p=0,010$ ), es decir una menor probabilidad de crecimiento.

Una cuestión de gran interés que se plantea con frecuencia en la práctica clínica nos conduce a la formulación del objetivo secundario 2: ¿El momento en que se administra el tratamiento con RC puede influir en el control tumoral? Después de la resección quirúrgica de un meningioma de base de cráneo, ¿cuál es el momento óptimo para administrar el tratamiento complementario con RC? Habitualmente, existen dos enfoques predominantes, por un lado, la opción de administrar el tratamiento tras la cirugía, una vez finalizado el periodo postoperatorio y una vez que se ha evaluado el remanente tumoral en la primera resonancia de control; por otro lado, se contempla la posibilidad de llevar a cabo una vigilancia del resto tumoral y proceder con la RC en caso de detectarse un crecimiento del mismo. En el marco de este estudio, se pudo observar que el lapso transcurrido entre la cirugía y la administración de RC fue más extenso en los tumores que evidenciaron crecimiento durante el seguimiento. No obstante, es importante destacar que la diferencia observada no alcanzó significación estadística ( $p=0,44$ ). En todos los tumores que fueron sometidos a cirugía seguida de RC adyuvante y que manifestaron crecimiento durante el período de seguimiento, el intervalo entre la cirugía y la RC superó los 6 meses. En contraste, no se registró crecimiento en ningún tumor con un intervalo cirugía-radiocirugía menor de 6 meses. Es importante señalar que el tamaño muestral en este último grupo es limitado ( $n=11$ ), lo que determina que la diferencia observada no alcance significación estadística ( $p=0,294$ ). Prácticamente no hay estudios que consideren esta variable a pesar de su relevancia en la práctica clínica. Faramand et al.<sup>143</sup> encontraron una mayor SLP ( $p=0,02$ ) en pacientes tratados con RC para restos tumorales postquirúrgicos en comparación con aquellos que recibieron RC por recurrencia después de una resección total. En los casos en los que se aplicó la RC por recurrencia, el intervalo entre la cirugía y la RC fue significativamente más prolongado. Del mismo modo, en un estudio sobre el tratamiento con RC después de la resección subtotal de adenomas hipofisarios, Pomeraniec et al.<sup>174</sup> observaron un riesgo de progresión tumoral radiológica significativamente menor cuando la RC se administró dentro de los 6 meses posteriores a la cirugía en comparación con más allá de los 6 meses.

Un volumen tumoral mayor de las lesiones se ha relacionado en varios estudios con una influencia negativa sobre el control de crecimiento tumoral<sup>121,123,142,165,175</sup>. Este resultado que podría explicarse por el hecho de que los tumores de gran volumen dificultan la planificación y correcta cobertura óptima del tumor sin superar la dosis tolerada por las estructuras adyacentes. DiBiase et al.<sup>176</sup> observaron que los pacientes con un GTV menor o igual a 10 cm<sup>3</sup> mostraron una tasa de SLP del 91,9% a los 5 años, en comparación con aquellos con tumores cuyo GTV era superior a 10 cm<sup>3</sup>, cuya tasa de SLP a los 5 años fue del 68% (p=0,038). Starke et al.<sup>165</sup> en su estudio obtienen que el volumen superior a 14 cm<sup>3</sup> era un factor predictor de crecimiento HR 6,68 [IC del 95% 0,88–53,36], p = 0,066. Oya et al.<sup>88</sup> señalaron que los meningiomas con diámetros iniciales superiores a 25 mm estuvieron relacionados con un periodo corto de progresión (p = 0,0004) y una tasa de crecimiento anual más alta (p < 0,0001). Y, por último, destacamos el estudio de Flannery et al.<sup>133</sup> en un trabajo realizado en la Universidad de Pittsburgh, encontraron que un volumen tumoral superior a 8 cm<sup>3</sup> fue el factor más significativo asociado con un pronóstico desfavorable en la RC de meningiomas benignos. Definieron un pronóstico desfavorable como una mayor probabilidad de crecimiento y deterioro sintomático.

Aunque no hay consenso en la literatura sobre el punto de corte óptimo para el volumen tumoral que se relacione con un mayor riesgo de crecimiento, los resultados sugieren que un volumen tumoral superior a aproximadamente 10 cm<sup>3</sup> puede estar asociado con una menor probabilidad de respuesta al tratamiento con RC. Atendiendo a estos resultados nuestro objetivo secundario 3 implicaba determinar si el volumen tumoral servía como predictor de la respuesta al tratamiento. Para lograrlo, creamos una curva ROC para determinar el punto de corte óptimo, el cual resultó ser un volumen tumoral de 4,67 cm<sup>3</sup>. Este punto demostró una sensibilidad del 48% en la detección del crecimiento tumoral y una especificidad del 72%, con un área bajo la curva de 0,60. Sin embargo, no se considera un modelo predictor sólido. Tras realizar un análisis bivariable de Cox, no encontramos una relación estadística entre un volumen tumoral superior al punto de corte de 4,67 cm<sup>3</sup> y el crecimiento tumoral (HR 1,92 [IC del 95% 0,816-4,536], p = 0,135). Tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa en estudios previos que evaluaron un volumen tumoral superior a 10 cm<sup>3</sup> y el crecimiento tumoral (HR 1,03 [IC del 95% 0,236-4,541], p = 0,962).

En los estudios publicados encontramos otros factores relacionados con el crecimiento tumoral como son una edad mayor de 65 años, antecedentes previos de RT y recibir una dosis prescrita menor de 12 Gy - 13 Gy<sup>118,139,151,162,173</sup>. En nuestro estudio, no se evidenció una correlación entre la edad y los resultados de la radiocirugía. El haber recibido RT previa fue un criterio de exclusión y, por ende, no fue considerada en el análisis. Además, no se halló una asociación entre los márgenes de dosis prescrita y el crecimiento tumoral en nuestra investigación; no obstante, creemos que este aspecto merece una mayor exploración. La dosis prescrita en nuestro estudio oscila entre 13 Gy como mínimo, 17 Gy como máximo, con un promedio de 15,31 Gy (0,47). Patibandla et al.<sup>93</sup> realizaron un estudio en meningiomas de fosa posterior cuyo análisis de regresión de Cox reveló que una baja dosis de prescripción fue un predictor significativo de progresión tumoral (p = 0,007). Además, se observó que los pacientes tratados

con una dosis prescrita de 16 Gy o más tuvieron tasas del 100% de supervivencia libre de progresión durante el período de 2 a 10 años después de la radiocirugía. En el caso de dosis prescritas de 13–15 Gy, las tasas de supervivencia libre de progresión a los 4, 6 y 10 años fueron del 97,5%, 93,4% y 93,4%, respectivamente. Para aquellos tratados con  $\leq 12$  Gy, las tasas de supervivencia libre de progresión fueron del 82,9%, 73,2% y 56,9% a los 4, 6 y 10 años, respectivamente. Por su parte Sheehan et al.<sup>151</sup> describen en su estudio que una dosis prescrita menor (HR = 1,09, IC del 95% 1.01–1.18,  $p = 0.017$ ) y una dosis máxima menor (HR = 1,03, IC del 95% 1,00–1,17,  $p = 0,087$ ) fueron predictivas de progresión tumoral. Determinando que aquellos pacientes que recibieron una dosis prescrita  $\geq 13$  Gy tuvieron 1,6 veces menos probabilidades de experimentar progresión tumoral. De la misma forma, Starke et al.<sup>118</sup> tratan en su estudio meningiomas de base de cráneo con una dosis prescrita mediana de 13 Gy y concluyen que una menor dosis prescrita se relacionó con el crecimiento tumoral (HR 0,90, IC 95% 0,80–1,00,  $p = 0,05$ ). Jahanbakhshi et al.<sup>173</sup> determinan que la dosis marginal inferior a 13,5 Gy se correlaciona con resultados radiológicos desfavorables ( $p=0,037$ , prueba de T de Student).

La subdivisión en grupos realizada en el estudio basada en los orígenes embrionarios no arroja resultados en relación con la posibilidad de fallo en el tratamiento con RC. Sin embargo, la clasificación realizada es anatómica y genérica. Sería de gran utilidad contar con el análisis genético del meningioma, caracterizando sus mutaciones, para evaluar su implicación en los fallos del tratamiento quirúrgico o con RC, así como en los cambios en el grado tumoral a largo plazo.

Por último, se ha observado que los meningiomas a menudo tienen receptores de estrógenos y progesterona en sus células, sugiriendo así que estas hormonas podrían desempeñar un papel en su crecimiento y desarrollo <sup>177</sup>. Existe evidencia de que los meningiomas pueden incrementar su tamaño durante el embarazo, y su incidencia, como en nuestro estudio, es considerablemente superior en mujeres, mostrando además una fuerte asociación con el carcinoma de mama <sup>63,64</sup>. Nuestro objetivo secundario 4 consistió en evaluar si el estado hormonal en mujeres premenopáusicas influye en el control del tamaño tumoral tras el tratamiento con RC. Para ello dividimos a las mujeres por edad y estado hormonal en dos grupos, y se observaron tasas de crecimiento tumoral del 23,81% en mujeres menores de 50 años y del 76,19% en aquellas mayores de 50 años. Sin embargo, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ( $p=0,724$ , prueba chi-cuadrado de Pearson). En conjunto, no se encontró evidencia de una influencia directa del estado hormonal en el crecimiento tumoral entre mujeres menopáusicas o premenopáusicas. No existen estudios en la literatura que realicen esta valoración y nos permitan comparar los resultados.

## **2. Evolución sintomática tras el tratamiento con radiocirugía y sus factores relacionados**

En consonancia con la literatura científica, en nuestro estudio observamos mejoría clínica en el 23,2% de los casos, estabilidad de los síntomas en el 67,6% y deterioro en el 9,1%. Los

estudios disponibles en la literatura describen tasas de mejoría sintomática que oscilan entre el 19% y el 46,5% en las series publicadas<sup>118,137,139,140,143,151,178</sup>.

Para desarrollar nuestro objetivo principal 1.2, centrado en analizar la mejoría sintomática tras el tratamiento y sus factores asociados, llevamos a cabo un análisis de regresión logística multinomial. Los resultados revelaron una asociación entre el crecimiento tumoral y el deterioro sintomático, con un OR de 6,62 [IC 95% 1,486-29,526],  $p = 0,013$ . Esta relación es constante en los estudios clínicos sobre el tratamiento de meningiomas de base de cráneo<sup>123,144,151,173</sup>, respaldando la noción de que la ubicación del tumor y sus interacciones con estructuras sensibles pueden provocar nuevos síntomas o el empeoramiento de los existentes debido al incremento de la compresión. Por otro lado, en nuestro estudio, no se observa una relación significativa entre la mejoría clínica y la reducción del volumen tumoral ( $p=0,944$ , prueba de chi-cuadrado de Pearson). También obtenemos relación entre el aumento de la dosis máxima y el deterioro clínico, con un OR de 4,29 [IC 95% 1,342-13,725],  $p = 0,014$  en el análisis bivariado y de 4,19 [IC 95% 1,287-13,653],  $p = 0,017$  en el análisis multivariado. No es un resultado frecuente en la literatura: la mayoría de estudios publicados similares no encuentran esta relación, por lo que su valor puede ser limitado por lo que es susceptible de una investigación más amplia<sup>118,141,151,165</sup>.

Una variable que es importante considerar para valorar la evolución sintomática es la ubicación del meningioma. Los resultados publicados suelen ser similares. Con estudios como el de Patibandla et al.<sup>162</sup> y el de Sheehan et al.<sup>151</sup> ambos encuentran una relación entre el deterioro clínico y la ubicación del tumor en zona de clivus, petroclival y APC. De la misma forma Starke et col<sup>118</sup>. en un estudio de 255 meningiomas de base de cráneo tratados con RC obtienen peores resultados clínicos en aquellos ubicados en la región petrosa o clival. En nuestro estudio no obtenemos resultados significativos, pero se aprecia una tendencia hacia la probabilidad de deterioro sintomático en los tumores ubicados en G2 (APC), con un OR de 2,53 [IC 95% 0,923-6,951],  $p = 0,071$ . Por otro lado, Han et col<sup>179</sup>. en su serie de 98 meningiomas de base de cráneo, recogen que aquellos situados en seno cavernoso se asocian mayor probabilidad de mejoría de neuropatía de PPCC.

Aunque nuestro estudio no reveló una asociación significativa entre la evolución sintomática y el tamaño tumoral, la literatura existente presenta evidencia clara en este aspecto: los tumores de mayor volumen, superiores a  $8,5 \text{ cm}^3$  -  $10 \text{ cm}^3$ , están relacionados con el deterioro neurológico<sup>93,118,133,139,151,180</sup>. Estos resultados pueden explicarse debido a que los tumores de gran volumen ejercen mayor compresión sobre estructuras críticas adyacentes, como los PPCC o el tronco encefálico. El tratamiento con RC mantiene el efecto masa, lo que significa que los síntomas pueden no mejorar e incluso pueden empeorar debido a la persistencia de la compresión. Por eso, algunos autores abogan por la cirugía resectiva en tumores sintomáticos en la base del cráneo, sin importar su tamaño, con el propósito de descomprimir las estructuras circundantes<sup>83,181</sup>.

Finalmente, examinamos el impacto de la cirugía previa en los resultados clínicos después del tratamiento con RC, un tema debatido en la literatura médica sin una conclusión unánime o

consenso entre investigadores. En nuestro estudio, no se encontró asociación significativa entre ambas variables. Sin embargo, estudios como el de Faramand et al.<sup>182</sup> detectaron relación entre mejoría sintomática y aquellos pacientes intervenidos previamente. En contraposición, Pollock et al.<sup>137</sup> y Kano et al.<sup>183</sup> ambos estudios sobre meningiomas del seno cavernoso, observaron que la mejoría de los síntomas era más común en pacientes tratados únicamente con RC. Del mismo modo, Starke et al.<sup>165</sup> en su investigación sobre meningiomas de base de cráneo, identificaron que los pacientes con historia de cirugía previa al tratamiento con RC tenían más probabilidades de experimentar resultados desfavorables en el análisis bivalente (OR = 2,37, IC del 95% 1,08–5,21; p = 0,032). Definieron el resultado desfavorable como progresión tumoral y/o deterioro sintomático.

Tras revisar la literatura y analizar nuestros propios datos, observamos que los resultados en cuanto a los síntomas clínicos son variables y menos consistentes. Esta variabilidad en las conclusiones se puede atribuir a varios factores y sesgos presentes en estos análisis: por un lado, la definición subjetiva de "mejoría" o "deterioro" por parte de los investigadores, ya que no existen escalas comparables utilizadas en los estudios; por otro lado, la amplia variedad de ubicaciones de los meningiomas en la base del cráneo y su estrecha relación con estructuras sintomáticas también influyen en estos resultados.

Tras realizar este análisis de la literatura, así como de nuestros propios datos podemos apreciar que los resultados son variables o menos consistentes cuando tratamos de obtener conclusiones sobre resultados sintomáticos. Hipotetizamos que esto es debido a varios factores o sesgos que juegan en contra de estos análisis. Por un lado, la medición subjetiva del investigador a la hora de definir “mejoría” o “deterioro” sin existir estudios que apliquen escalas que sean comparables. Por otro lado, la variabilidad de ubicaciones en los estudios de meningiomas de base de cráneo y su estrecha relación con estructuras sintomáticas.

### **3. Seguridad del tratamiento con radiocirugía y sus factores relacionados**

Los principales riesgos de la RC incluyen complicaciones inducidas por la radiación, como la disfunción de nervios craneales y el edema. Las tasas de complicaciones mayores a largo plazo publicadas oscilan entre el 5% y el 13% en centros que utilizan dosis medianas de 12 a 15 Gy. En estos estudios, la neuropatía craneal inducida por radiación se ha registrado en un 2% - 9% de los pacientes<sup>93,127,137,140,141,144,146,147,151,162,182,184</sup>. En nuestro estudio, contamos con un total del 10,7% (n=26) de Eventos Adversos por Radiación (EAR). Siendo permanentes un 6,2% (n=15), todos ellos sufrieron neuropatías inducidas por radiación.

El nervio trigémino parece ser más susceptible a los efectos adversos de la RC, es la neuropatía postradiación descrita con más frecuencia en la literatura<sup>137,140,141,151,182,184</sup>. En nuestra serie, se registró una disfunción permanente del nervio trigémino en cinco pacientes (2,07%). La afectación del octavo par, con pérdida de audición, fue la más frecuente, con una incidencia del 3,7% (n=9) de los casos. Estos datos podrían deberse a la falta de protección coclear en la planificación del tratamiento. En nuestros resultados, resaltamos dos casos de neuropatía óptica

(0.8%). Es importante destacar que las dosis administradas a los nervios ópticos y al quiasma en ambos tratamientos se mantuvieron por debajo de los 8 Gy, una dosis considerada como segura para el sistema óptico. Estudios como los de Cohen-Inbar et al.<sup>142</sup> y Sheehan et al.<sup>151</sup> también describen casos de neuropatías ópticas dentro de los límites seguros de radiación. En el caso de nuestros dos pacientes, presentaban meningiomas ubicados en el seno cavernoso y en la región petroclival, con volúmenes de gran tamaño de 15 cm<sup>3</sup> y 18 cm<sup>3</sup>.

En nuestro estudio, no encontramos una relación entre el volumen tumoral y la aparición de EAR. Sin embargo, en la literatura, la neuropatía inducida por radiación frecuentemente se ha asociado con el tratamiento de lesiones de gran volumen y dosis de cobertura más altas<sup>122,137,182,185</sup>. Por ejemplo, en su estudio, Pollock et al.<sup>137</sup> detectaron una frecuencia más alta de complicaciones en tumores que superaban los 9,3 cm<sup>3</sup>. Además, Zada et al.<sup>185</sup> informaron un 8% de efectos adversos, y observaron que el volumen tumoral medio era casi el doble en pacientes que desarrollaron complicaciones (11 cm<sup>3</sup> frente a 5,7 cm<sup>3</sup>, P = 0,003). En su estudio, Han et al.<sup>186</sup> compararon los resultados de la RC en dosis única y la RC fraccionada en una muestra de 760 meningiomas: el análisis univariante reveló que los pacientes que recibieron RC en una sola sesión experimentaron una mayor tasa de complicaciones en comparación con aquellos que recibieron varias sesiones de tratamiento (entre dos y cuatro) (p = 0,017, HR 5,7).

En contraste con el nervio trigémino, destacamos los resultados de nuestra serie en relación con la evolución de los nervios oculomotores (PPCC tercero, cuarto y sexto), los cuales parecen ser relativamente resistentes a la RC. No observamos evidencia de deterioro en la función de estos PPCC después de la RC. Todos permanecieron funcionalmente preservados y, en 21 pacientes, la función oculomotora incluso mejoró tras el tratamiento. Este resultado es similar al de otras series previamente publicadas, como la de Lee et al.<sup>167</sup> quienes describen el tratamiento de 159 meningiomas de seno cavernoso tratados con RC, sin obtener complicaciones en los nervios oculomotores, y observando mejoría sintomática en un 15% de ellos. De manera similar, Leber et al.<sup>187</sup> y Morita et al.<sup>188</sup> indicaron que los pacientes que presentaban neuropatía oculomotora lograron una recuperación significativa sin experimentar efectos adversos.

Después de realizar el análisis de regresión logística bivariado, encontramos que una dosis máxima en el tronco cerebral superior a 12,4 Gy (OR 5,35 [IC del 95% 1,480-19,339], p = 0,01) y la localización en el APC (OR 3,2 [IC del 95% 1,419-7,252], p = 0,005) estaban asociadas con la posibilidad de desarrollar EAR. Sin embargo, al incluir ambas variables en el análisis de regresión logística multivariante, la dosis máxima en el tronco cerebral de 12,4 Gy pierde su significación estadística (OR 3,36 [IC del 95% 0,866-13,03], p = 0,08), mientras que la ubicación en el APC la mantiene (OR 3,93 [IC del 95% 1,290-11,98], p = 0,016). Actualmente existe consenso en las recomendaciones actuales, basadas en la literatura disponible, sobre la dosis máxima de radiación tolerada por el tronco en dosis única: esta dosis se establece en un máximo de 12,5 Gy para lograr una tasa de toxicidad inferior al 5% cuando se ha delimitado la totalidad del volumen del tronco, y será inferior al 1% si esta dosis se administra a 1/3 del volumen del tronco<sup>150</sup>. En línea con estos resultados, el estudio de Patibandla et al.<sup>93</sup>, que incluyó 219 meningiomas de base de cráneo tratados con RC mediante

GK y empleando una dosis máxima en el tronco cerebral  $\leq 12,5$  Gy, se obtuvo una tasa de complicaciones inferior al 5%. Sin duda, este era uno de los puntos más importantes de mejora en el tratamiento en nuestro centro. Es importante considerar que la mayoría de estos tratamientos que superan la dosis recomendada se llevaron a cabo entre los años 2001 y 2010, cuando estas recomendaciones no eran tan precisas. En la primera década del siglo XXI, las recomendaciones que existían se centraban en que el tronco del encéfalo podía tolerar dosis máximas de hasta 15 Gy, y se conocía que con dosis de este rango se pueden producir lesiones del nervio facial y disminución de la audición<sup>189</sup>. Dato que puede ser tenido para extrapolar a nuestros resultados en cuanto a EAR. La primera guía de recomendaciones sobre la tolerancia a la dosis de tejido normal para el cerebro, nervios ópticos y quiasma, tronco encefálico y médula espinal se publicó en 2010 como suplemento en una revista, titulado "Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic" (QUANTEC)<sup>190</sup>. Reconocieron que, aunque QUANTEC proporcionaba recomendaciones para la administración de RC, los datos que respaldaban estas recomendaciones eran limitados. Recomendaban realizar esfuerzos adicionales para recopilar datos por parte de la comunidad de RC para poder mejorar estas recomendaciones. Actualmente han continuado evolucionando hasta los límites actuales emitidos por la Sociedad Europea de Radiología y Oncología Terapéutica (ESTRO) (antiguo Comité Asesor para la Práctica de Oncología Radioterápica, ACROP) en 2021<sup>150</sup> (resumen en tabla 16).

La relación entre la ubicación en el APC y la aparición de efectos adversos es lógica, ya que la mayoría de los efectos secundarios en nuestro estudio incluyen edema en el tronco cerebral, deterioro de la audición y neuropatía del trigémino. En los casos de tumores en el ángulo, es posible que el tumor tenga una interfaz más extensa de contacto con el tronco cerebral y los pares craneales que lo atraviesan, lo que podría aumentar la probabilidad de disfunción neurológica después de la radiocirugía. De la misma forma Faramand et al.<sup>182</sup> en un estudio similar al nuestro centrado en meningiomas de base de cráneo, obtienen que los pacientes con meningiomas en APC tenían más probabilidades de desarrollar nuevos déficits de nervios craneales o empeoramiento de los previos. Sheehan et al.<sup>151</sup> encuentran en su estudio que la ubicación clival, petrosa o APC (OR 1,95, IC del 95 % 1,05–3,65,  $p = 0,036$ ) fue pronóstico de la aparición de nuevas neuropatías o empeoramiento de las previas. Sería interesante valorar en nuestros tratamientos la dosis que reciben los PC y el volumen de los mismos expuesto a radiación, aunque debido al desplazamiento de los nervios o, con menor frecuencia, a su invasión por tumor, es difícil saber la dosis exacta administrada en toda la longitud del nervio en cada caso.

Los diferentes tipos de nervios craneales presentan distintos valores de tolerancia a la radiación. El nervio óptico, con función sensitiva altamente especializada, tiene una dosis de tolerancia máxima, incluido el quiasma óptico. Puede resistir dosis inferiores a 8 a 10 Gy con riesgos mínimos (tabla 18), mientras que los nervios eferentes somáticos, como el nervio motor ocular común (III PC), pueden soportar dosis superiores a 20 Gy. El nervio trigémino muestra una tolerancia máxima de 19 Gy antes de sufrir lesiones, y los PC séptimo y octavo, en el contexto de un meningioma, no deberían ser expuestos a dosis de radiación superiores a 12 Gy<sup>16,168,191</sup>. Morita et al.<sup>188</sup> estudiaron tasas de disfunción del nervio trigémino como EAR, en un conjunto

de tumores de meningiomas que invadían el cavum de Meckel. Sus resultados oscilaban en tasas de disfunción trigeminal post-RC del 13% con dosis superiores a 19 Gy y del 7% con dosis menores a 19 Gy.

| Órgano crítico                 | Restricción de dosis (dosis máxima recomendada)             | Tasa de toxicidad                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Cerebro</b>                 | RC 12 Gy en < 5-10 cm <sup>3</sup>                          | <10-20%                             |
|                                | hRCF (3 fracciones) 18 Gy (6 Gy/fr) en <26 cm <sup>3</sup>  | 3%                                  |
| <b>Tronco encéfalo</b>         | RC <12,5 Gy                                                 | <5%; <1% si 1/3 del tronco.         |
|                                | hRCF (3 fracciones) 18 Gy (2,5 Gy/fr) en <1 cm <sup>3</sup> | <3%                                 |
|                                | hRCF (5 fracciones) 26 Gy (6 Gy/fr) en <1 cm <sup>3</sup>   | <3%                                 |
| <b>Nervio óptico o quiasma</b> | RC <8Gy / 8-12 Gy                                           | <3% / <10%                          |
|                                | hRCF (3 fracciones) 19,5Gy (6,5 Gy/fr)                      | <3%                                 |
|                                | hRCF (5 fracciones) 25 Gy (5Gy/fr)                          | <3%                                 |
| <b>Cóclea</b>                  | RC ≤ 14 Gy                                                  | <25%                                |
|                                | hRCF (3 fracciones) 20 Gy (5,5 Gy/fr)                       | <3%                                 |
|                                | hRCF (5 fracciones) 27,5 Gy (5Gy/fr)                        | 3%                                  |
| <b>Hipófisis</b>               | RC <15 Gy                                                   | 2-30% en 5 años de hipopituitarismo |

**Tabla 18.** Resumen de la tolerancia de dosis máxima admitida por órganos críticos en RC en dosis única, recomendaciones emitidas por la Sociedad Europea de Radiología y Oncología Terapéutica (ESTRO) (antiguo Comité Asesor para la Práctica de Oncología Radioterápica, ACROP) en 2021<sup>150</sup>.

Es necesario destacar que en las situaciones en que los riesgos planteados por la RC son inaceptablemente altos, es importante considerar la RTEF. Como hemos visto en la introducción, los estudios que comparan los resultados del tratamiento con RC en dosis única, con la RTEF e hRCF no encuentran diferencias en la SLP entre ellos, por lo que las tres modalidades de tratamiento se consideran comparables<sup>155-157</sup>. En cuanto a indicación de técnica, su distinción radica en las características del meningioma que va a ser tratado. En aquellos meningiomas de base de cráneo próximos a vía óptica, TE y PC cobra especial relevancia la decisión de administrar RC en unos márgenes seguros o el paso a técnicas fraccionadas. El administrar una dosis de cobertura eficaz para el control del crecimiento tumoral, puede conllevar superar los límites máximos recomendados en órganos críticos, riesgo que actualmente no debería tolerarse (tabla 18). En el caso de aquellos pacientes con meningiomas de gran tamaño cercanos a estructuras elocuentes la situación puede ser incluso más delicada ya que las estructuras se encuentran sometidas a una mayor presión por

compresión<sup>91,150,157</sup>. Por ejemplo, hemos aludido a estudios en los que el tratamiento con RC de lesiones con un volumen superior a 10 cm<sup>3</sup>, se ha asociado con tasas de control tumoral más bajas y mayor morbilidad, registrando complicaciones de hasta el 13%<sup>137,186</sup>. Un metaanálisis realizado por Fatima et al.<sup>155</sup> concluyó que los riesgos de déficit clínico y edema sintomático eran mayores con RC que con RTEF. La RC puede inducir la ruptura de la interfaz tumor-cerebro, lo que conduce a la propagación de fluido vasogénico en el tejido cerebral y el agravamiento del edema peritumoral<sup>192</sup>.

Los límites en la elección de técnica en cuanto a límite de dosis para evitar la aparición de EAR parecen más claros, pero los límites en cuanto al volumen tumoral aún están por definir. Se recomienda el uso de la RTEF en meningiomas de base de cráneo en aquellos casos en los que el volumen tumoral supera los 20 cm<sup>3</sup>. Y aquellos tumores cuyo volumen se encuentra por debajo de los 20 cm<sup>3</sup> parece que se pueden tratar de forma segura con hRCF con dosis de 25 Gy en 5 fracciones<sup>154</sup>. Quizá pueda parecer razonable comenzar a establecer estrategias de tratamiento que establezcan un límite de 10 cm<sup>3</sup> entre la RC y la hRCF, no obstante, los esquemas de hRCF llevan pocos años desarrollándose por lo que es necesario esperar a que existan diversos estudios que expongan sus resultados a largo plazo para poder establecer límites tan concretos. Por ejemplo, el metaanálisis publicado en 2022 en el que Bin-Alamer et al.<sup>156</sup> concluye que la RC y la hRCF tienen similares tasas de control y resultados funcionales. Por lo que la hRCF se perfila como una opción de manejo prometedora para meningiomas de gran tamaño, aportando una elevada tasa de control tumoral junto con resultados funcionales óptimos y tasas reducidas de complicaciones.

En nuestro estudio no hubo ningún caso de transformación maligna de un meningioma existente o desarrollo de un tumor secundario inducido por radiación. La mayor parte de los estudios publicados sobre tratamiento con RC de meningiomas de base de cráneo tampoco describen estas complicaciones<sup>93,118,136,141,142,151,162,165,184</sup>. La única serie de meningiomas de base de cráneo, donde comunican un 6% de casos de transformación maligna, es en el estudio de Iwai et al.<sup>130</sup> realizado en 108 tumores. Del total de casos, un 2% presentó una recidiva de alto grado dentro del campo de RC, y un 4% fuera del campo de tratamiento. Estos autores no encuentran una explicación para sus resultados y sugieren que podrían ser atribuibles al curso natural de la enfermedad en lugar de a la propia RC. Estudios potentes como el de Santacrose et al.<sup>127</sup>, multicéntrico realizado en 4565 meningiomas tratados con RC. Manifestaron un cambio en el grado del meningioma tras el tratamiento con RC, pasando de benigno a atípico o maligno, en 8 pacientes de la serie (0,17%). Estos 8 pacientes habían sido intervenidos previamente y contaban con histologías confirmadas como grado I de la OMS, tras la recidiva fueron intervenidos nuevamente, 6 mostraron histología atípica (grado II de la OMS) y 2 presentaron malignidad evidente (grado III de la OMS). Por su parte Pollock et al.<sup>125</sup> en su estudio de 416 meningiomas tratados con RC observaron que 5 pacientes (3%) tratados con RC por un meningioma de grado I de la OMS (confirmado histológicamente) mostraron un tumor de grado II (n = 4) o grado III (n = 1) en la reintervención tras el crecimiento tumoral. Aunque el tratamiento con RC puede haber desempeñado un papel en la transformación de estos tumores, se ha demostrado que aproximadamente el 2% de los meningiomas se desdiferenciarán en ausencia de exposición a la radiación, como demuestran Perry et al.<sup>193</sup> y

Al-Mefty et al.<sup>194</sup>. Otros autores notifican que el 28.5% de todos los meningiomas benignos recurrentes resultarán ser atípicos o anaplásicos<sup>195,196</sup>. No es el caso en las series de Santacrose y Pollock, donde los tumores que experimentaron una transformación maligna contaban con confirmación histológica previa. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en los casos de administración de RC basada en el diagnóstico de grado I mediante RM, también existe una probabilidad de error diagnóstico del 2,3%<sup>120</sup>.

#### **4. Impacto clínico y asistencial**

Buscamos mejorar el criterio de selección de pacientes con meningiomas en la base del cráneo para recibir tratamiento con RC en dosis única. Nuestra intención es utilizar los hallazgos obtenidos en este estudio para establecer criterios más precisos, lo que tendrá un impacto directo en la calidad del cuidado clínico. Esta refinada selección de pacientes permitirá una elección más precisa, lo que esperamos mejore significativamente los resultados clínicos para este grupo de pacientes.

Nuestra contribución aumentará la información existente en la literatura, posibilitando la elaboración de guías clínicas que ayuden a seleccionar la mejor opción de tratamiento, ya sea de forma independiente o en conjunto con otras terapias. Esto nos acercará a la meta de ofrecer tratamientos personalizados y específicos para cada paciente.

De manera específica, buscaremos mejorar las características y los parámetros del tratamiento aplicado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves a partir de la evaluación de nuestros resultados. Dada la incorporación reciente de una unidad de GK dedicada a radiocirugía en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves esta evaluación de casos tratados con LINAC nos va a permitir mejorar la precisión de las indicaciones aplicable en esta nueva tecnología ya accesible. Nuestra meta es elevar la calidad del procedimiento y optimizar los resultados clínicos.

#### **5. Fortalezas del estudio.**

- El presente estudio proporciona una de las series más extensas publicadas de meningiomas de la base del cráneo tratados con RC estereotáctica, tanto como terapia primaria como adyuvante. El tamaño muestral significativo nos permite obtener información detallada sobre posibles factores relacionados con los resultados del tratamiento, contribuyendo así a la mejora de futuros resultados.
- Encontramos un interés adicional en el extenso período de seguimiento, que nos permite evaluar los resultados a largo plazo. Esta perspectiva es fundamental en RC, cuyo objetivo ideal es prevenir el crecimiento tumoral de forma indefinida. Los resultados obtenidos nos proporcionan una visión de la eficacia real del tratamiento más allá de diez años
- Esta investigación se fundamenta en los resultados del tratamiento con RC utilizando un acelerador lineal, en contraste con la mayoría de los estudios publicados que describen los

resultados del tratamiento con Gamma Knife. A pesar de que ambas se consideran comparables, la tecnología LINAC está disponible en todos los centros hospitalarios de tercer nivel, y puede ser adaptada para realizar tratamientos con RC, mientras que el coste del Gamma Knife es muy elevado. Por este motivo es importante dar a conocer y extender esta modalidad de tratamiento.

## **6. Limitaciones del estudio.**

- Este estudio presenta las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo y el riesgo de sesgo de derivación.
- La inclusión de pacientes tratados abarca un período extenso entre el año 2001 al año 2016. Durante estos 15 años, se han implementado diversas mejoras tecnológicas, como el cambio de acelerador lineal, la adquisición del colimador de micromultilámina, actualizaciones en el software del sistema de planificación y renovación de la RM para diagnóstico y seguimiento. Se ha observado una evolución en las indicaciones quirúrgicas, la experiencia de los cirujanos y los resultados obtenidos. Además, de la evolución en las recomendaciones sobre límites de tratamiento en RC, como el volumen de las lesiones o las dosis toleradas por órganos críticos adyacentes. Estos cambios pueden haber generado variabilidad en la indicación de tratamiento y la administración del mismo a lo largo de los años.
- El diagnóstico de meningioma de bajo grado de los tumores que recibieron RC como tratamiento primario se basó en las características radiológicas del tumor en la RM, para lo cual la probabilidad de diagnóstico erróneo se estima en 2,3%<sup>120</sup>.
- La valoración de la mejoría o empeoramiento de los síntomas iniciales en los pacientes se llevó a cabo mediante entrevistas clínicas en consultas, sin utilizar escalas validadas que hubieran facilitado la comparación de resultados dentro de la evolución del mismo paciente o bien con otras series. Esto introduce un elemento subjetivo significativo que puede haber alterado la fiabilidad de estos datos. Por otro lado, en la evaluación clínica, no se ha abordado la calidad de vida ni la adherencia laboral, aspectos fundamentales en el objetivo del tratamiento desde la perspectiva médica.

## **7. Futuras líneas de trabajo**

- Es importante continuar realizando estudios a largo plazo, con un seguimiento superior a los 15-20 años, con el objetivo de proporcionar orientación a pacientes jóvenes en los que se considere el tratamiento con RC.
- Como se aprecia en nuestros resultados, hay un pequeño porcentaje de tumores que experimentan crecimiento después de haber transcurrido diez años del tratamiento con RC. Por lo tanto, se recomienda continuar el seguimiento más allá de esa marca temporal. Sin embargo, sería beneficioso identificar factores determinantes de la estabilidad tumoral, como pudieran

ser la reducción de volumen o la presencia de necrosis central tras el tratamiento, con objetivo de finalizar el seguimiento en pacientes seleccionados o espaciar las resonancias magnéticas de control.

- En otros tumores cerebrales, como los tumores astrocitarios, las investigaciones actuales se centran en el análisis genético de las muestras y los factores moleculares que predisponen a la respuesta al tratamiento, progresión o supervivencia. En el caso de los meningiomas tratados con RC, disponemos de muestras tumorales en un número reducido de pacientes y estos factores no han sido estudiados. Es posible que se obtengan avances significativos en la respuesta al tratamiento mediante la investigación centrada en biomarcadores genéticos intrínsecos del meningioma.
- Actualmente, se están investigando terapias dirigidas de manera experimental para abordar el tratamiento y la recurrencia de los meningiomas. Sería de gran interés explorar la posible correlación y respuesta cuando se combinan con la RC.
- Es crucial ampliar el tamaño muestral en nuestro estudio o llevar a cabo investigaciones adicionales que permitan establecer recomendaciones precisas sobre el momento óptimo para administrar el tratamiento con RC.
- La distinción y la indicación precisa entre la RC y la hRCF aún no está claramente definida. Los esquemas fraccionados suelen considerarse cuando el tratamiento con RC comienza a presentar riesgos de fracaso en el control del tamaño tumoral, ya sea por la dificultad de administrar dosis de cobertura adecuadas o por la presencia de grandes volúmenes tumorales. Podríamos sugerir la realización de un estudio prospectivo aleatorizado que incluya tumores en la franja limítrofe de ambos tratamientos, abarcando aquellos cuyo volumen se encuentre entre 10 cm<sup>3</sup> y 15 cm<sup>3</sup>.
- La delimitación precisa de la lesión representa un desafío crucial para lograr los mejores resultados. Hemos observado que la inclusión de la cola dural o la hiperostosis genera debates, y en nuestro estudio, la resección quirúrgica previa parece generar mayores dificultades. Es valioso explorar nuevas técnicas que puedan mejorar la sensibilidad en la delimitación de la lesión. Por ejemplo, la identificación de marcadores tumorales podría facilitar el uso de técnicas de medicina nuclear o secuencias específicas de imagen.
- Esta serie nos ofrece la posibilidad de comparar los resultados de los tratamientos realizados con LINAC y los que actualmente se llevan a cabo con Gamma Knife. Nos permitirá llevar a evaluar en ambas técnicas los parámetros de calidad del tratamiento ligados a la planificación (cobertura, selectividad e índice de Paddick), la evaluación de las dosis recibidas en órganos de riesgo según la localización del meningioma y los efectos secundarios del tratamiento.

## **CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES**

1. El tratamiento con radiocirugía en dosis única logra el control del crecimiento tumoral en meningiomas de base de cráneo. Se observan tasas más elevadas de control tumoral en aquellos meningiomas que no han sido sometidos previamente a intervención quirúrgica.
2. El tratamiento con radiocirugía en dosis única estabiliza los síntomas clínicos existentes en el momento del tratamiento. Los pacientes tratados con dosis máximas más elevadas tienen una mayor probabilidad de deterioro sintomático durante el seguimiento.
3. El tratamiento con radiocirugía en meningiomas de base de cráneo es seguro a largo plazo, presentando una baja tasa de morbilidad. La aparición de efectos adversos relacionados con la radiación está vinculada a la ubicación del meningioma en el ángulo pontocerebeloso y a superar la dosis máxima tolerada por el tronco encéfalo, establecida en 12,5 Gy.
4. La radiocirugía en dosis única mediante LINAC para el tratamiento de meningiomas de base de cráneo demuestra ser eficaz a largo plazo. Ofrece una tasa significativa de control tumoral, acompañada de bajas tasas de morbilidad y mortalidad.
5. En nuestro centro, los pacientes sometidos a la técnica de radiocirugía para tratar un meningioma de base de cráneo son mayoritariamente mujeres, con una edad promedio de 57 años. El 60% de los pacientes tratados mostraban síntomas en el momento del tratamiento, y el 68% recibió exclusivamente radiocirugía.
6. Nuestro estudio no puede confirmar la recomendación de administrar el tratamiento con radiocirugía precozmente tras la resección quirúrgica. Esta falta de confirmación podría deberse al tamaño limitado de la muestra de pacientes que fueron intervenidos y posteriormente radiados.
7. El volumen tumoral en el momento del tratamiento no se considera un predictor fiable de la respuesta del meningioma después del tratamiento.
8. Según nuestros datos, el estado hormonal en mujeres premenopáusicas no influye en el control del tamaño tumoral después del tratamiento con radiocirugía.
9. La variable de mayor edad está asociada al desarrollo de edema como efecto adverso a la radiación.

## **CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA**

1. Harris L, M Das J. Stereotactic Radiosurgery. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC; 2021. doi:NBK542166 [bookaccession]
2. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, et al. Stereotactic radiosurgery--an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg*. 2007;106(1):1-5. doi:10.3171/jns.2007.106.1.1 [doi]
3. De Salles AAF, Gorgulho AA, Pereira JLB, McLaughlin N. Intracranial stereotactic radiosurgery: concepts and techniques. *Neurosurg Clin N Am*. 2013;24(4):491-498. doi:10.1016/J.NEC.2013.07.001
4. "Chin LS "Regine, WF. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*.; 2015.
5. Lunsford LD, Niranjan A, Fallon K, Kim JO. Frame versus Frameless Leksell Stereotactic Radiosurgery. *Prog Neurol Surg*. 2019;34:19-27. doi:10.1159/000493046 [doi]
6. Rahman M, Murad GJA, Bova F, Friedman WA, Mocco J. Stereotactic radiosurgery and the linear accelerator: accelerating electrons in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009;27(3). doi:10.3171/2009.7.FOCUS09116
7. Verhey LJ, Chen CC, Chapman P, Loeffler J, Curry WT. Single-fraction stereotactic radiosurgery for intracranial targets. *Neurosurg Clin N Am*. 2006;17(2):79-97. doi:10.1016/J.NEC.2006.04.004
8. Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, Nedzi LA, Apuzzo MLJ. Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery*. 1993;32(2):241-259. doi:10.1227/00006123-199302000-00014
9. Shaw E, Kline R, Gillin M, et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(5):1231-1239. doi:0360-3016(93)90548-A [pii]
10. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl). doi:10.1016/J.IJROBP.2009.02.091
11. Stern RL, Perks JR, Pappas CT, Boggan JE, Chen AY. The option of Linac-based radiosurgery in a Gamma Knife radiosurgery center. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(10):968-972. doi:10.1016/J.CLINURO.2008.05.023
12. Cohen-Inbar O, Lee CC, Sheehan JP. The Contemporary Role of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Meningiomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(2):215-228. doi:S1042-3680(15)00120-5 [pii]
13. Mansouri A, Guha D, Klironomos G, Larjani S, Zadeh G, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: current concepts and future perspectives. *Neurosurgery*. 2015;76(4):362-371. doi:10.1227/NEU.0000000000000633
14. De Salles AA, Frighetto L, Grande C V, et al. Radiosurgery and stereotactic radiation therapy of skull base meningiomas: proposal of a grading system. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;76(3-4):218-229. doi:66722 [pii]
15. Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, Kim I, Silverman JS. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro Oncol*. 2015;17(1):29-44. doi:10.1093/neuonc/nou284 [doi]

16. Chin LS, Szerlip NJ, Regine WF. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2003;14(5). doi:10.3171/FOC.2003.14.5.7
17. Jones B, Klinge T, Hopewell JW. The influence of the  $\alpha/\beta$  ratio on treatment time iso-effect relationships in the central nervous system. *Int J Radiat Biol*. 2020;96(7):903-909. doi:10.1080/09553002.2020.1748736
18. Vernimmen FJAI, Slabbert JP. Assessment of the alpha/beta ratios for arteriovenous malformations, meningiomas, acoustic neuromas, and the optic chiasma. *Int J Radiat Biol*. 2010;86(6):486-498. doi:10.3109/09553001003667982
19. O'Connor MM, Mayberg MR. Effects of radiation on cerebral vasculature: a review. *Neurosurgery*. 2000;46(1):131-138. doi:10.1093/neurosurgery/46.1.138 [doi]
20. Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(2):129-134. doi:10.1097/01.wco.0000063772.81810.b7 [doi]
21. Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS, Yeung TK. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays. *Br J Radiol*. 1988;61(731):1043-1052. doi:10.1259/0007-1285-61-731-1043 [doi]
22. Gobbel GT, Bellinzona M, Vogt AR, Gupta N, Fike JR, Chan PH. Response of postmitotic neurons to X-irradiation: implications for the role of DNA damage in neuronal apoptosis. *J Neurosci*. 1998;18(1):147-155. doi:10.1523/JNEUROSCI.18-01-00147.1998 [doi]
23. Oh BC, Pagnini PG, Wang MY, et al. Stereotactic radiosurgery: adjacent tissue injury and response after high-dose single fraction radiation: Part I--Histology, imaging, and molecular events. *Neurosurgery*. 2007;60(1):31-35. doi:00006123-200701000-00004 [pii]
24. Wennerstrand J, Ungerstedt U. Cerebral radiosurgery. II. An anatomical study of gamma radiolesions. *Acta Chir Scand*. 1970;136(2):133-137.
25. Abbott KH CC. Historical notes on the meningiomas. I. A study of hyperostosis in prehistoric skulls. *Bull Los Angeles Neurol Soc*. 1939;4:101-113.
26. Netsky MG. The first account of a meningioma. *Bull Hist Med*. 1956;30:465-468.
27. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favored seats of origin. *Brain*. 1922;45:282-316.
28. Louis A. Mémoire sur les Tumeurs Fongueuses de la Dure-mère. *Mem Acad R Chir Paris*. 1774;5:1-59.
29. Al-Rodhan NR LJER. Meningioma: a historical study of the tumor and its surgical management. *Neurosurgery*. 1990;26:832-846.
30. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1 [doi]
31. Pacchioni A. Dissertatio epistolaris de glandulis conglobatis durae meningis humanae. *Rome*. Published online 1705.
32. Rainey G. On the ganglionic character of the arachnoid membrane of the brain and spinal marrow. *Med Chir Trans*. 1846;29:85-102.

33. Cleland J. Description of two tumors adherent to the deep surface of the dura mater. *Glasgow Med J*. 1864;11:148-159.
34. Cushing H WL. Studies on the cerebrospinal fluid and its pathway. IX. Calcareous and osseous deposits in the arachnoidea. *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1915;26:72-367.
35. Giuffrè R. Successful radical removal of an intracranial meningioma in 1835 by Professor Pecchioli of Siena. *J Neurosurg*. 1984;60:47-51.
36. Durante F. Contribution to endocranial surgery. *Lancet*. 1887;2:5-654.
37. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. doi:10.1093/neuonc/noaa200 [doi]
38. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019;21:V1-V100. doi:10.1093/NEUONC/NOZ150
39. Delgado PD, González-Bernal J, David Delgado-López P. *FACTIBILIDAD DE UN PROGRAMA DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN DE MENINGIOMAS INTRACRANEALES COLABORACIÓN ESPECIAL*. Vol 95.; 2021. www.msobs.es/resp
40. Rogers CL, Perry A, Pugh S, et al. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. *Neuro Oncol*. 2016;18(4):565-574. doi:10.1093/neuonc/nov247 [doi]
41. Sato T, Sekido Y. NF2/Merlin Inactivation and Potential Therapeutic Targets in Mesothelioma. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):988. doi: 10.3390/ijms19040988. doi:10.3390/ijms19040988 [doi]
42. Shen Y, Nunes F, Stemmer-Rachamimov A, et al. Genomic profiling distinguishes familial multiple and sporadic multiple meningiomas. *BMC Med Genomics*. 2009;2:42. doi:10.1186/1755-8794-2-42 [doi]
43. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*. 2013;339(6123):1077-1080. doi:10.1126/science.1233009 [doi]
44. Karsy M, Azab MA, Abou-Al-Shaar H, et al. Clinical potential of meningioma genomic insights: a practical review for neurosurgeons. *Neurosurg Focus*. 2018;44(6):E10. doi:2018.2.FOCUS1849 [pii]
45. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):682-694. doi:S1470-2045(17)30155-9 [pii]
46. Yuzawa S, Nishihara H, Tanaka S. Genetic landscape of meningioma. *Brain Tumor Pathol*. 2016;33(4):237-247. doi:10.1007/S10014-016-0271-7
47. Vandenabeele F, Creemers J, Lambrechts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J Anat*. 1996;189 ( Pt 2)(Pt 2):417-430.
48. Lee Y, Liu J, Patel S, et al. Genomic landscape of meningiomas. *Brain Pathol*. 2010;20(4):751-762. doi:10.1111/J.1750-3639.2009.00356.X

49. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(5). doi:10.1093/JNCI/DJV377
50. Okano A, Miyawaki S, Hongo H, et al. Associations of pathological diagnosis and genetic abnormalities in meningiomas with the embryological origins of the meninges. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi:10.1038/S41598-021-86298-9
51. McBratney-Owen B, Iseki S, Bamforth SD, Olsen BR, Morriss-Kay GM. Development and tissue origins of the mammalian cranial base. *Dev Biol.* 2008;322(1):121-132. doi:10.1016/J.YDBIO.2008.07.016
52. Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol.* 2002;241(1):106-116. doi:10.1006/DBIO.2001.0487
53. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):649. doi:10.1093/NEUONC/NOV316
54. Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, Fraifeld S, Spektor S. Radiation-induced meningioma. *Neurosurg Focus.* 2008;24(5):E7. doi:10.3171/FOC/2008/24/5/E7 [doi]
55. Preston DL, Ron E, Yonehara S, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(20):1555-1563. doi:10.1093/jnci/94.20.1555 [doi]
56. Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol.* 2009;27(14):2308-2318. doi:10.1200/JCO.2009.22.3339
57. Taylor AJ, Frobisher C, Ellison DW, et al. Survival after second primary neoplasms of the brain or spinal cord in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5781-5787. doi:10.1200/JCO.2009.22.4386
58. Socol Y, Dobrzyński L. Atomic Bomb Survivors Life-Span Study: Insufficient Statistical Power to Select Radiation Carcinogenesis Model. *Dose-Response.* 2015;13(1):1-17. doi:10.2203/DOSE-RESPONSE.14-034.SOCOL
59. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg.* 2002;97(5):1078-1082. doi:10.3171/jns.2002.97.5.1078 [doi]
60. Fan Z, Ji T, Wan S, et al. Smoking and risk of meningioma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(1):39-45. doi:S1877-7821(12)00132-4 [pii]
61. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99(3):307-314. doi:10.1007/s11060-010-0386-3 [doi]
62. Lee KS, Zhang JJY, Kirollos R, Santarius T, Nga VDW, Yeo TT. A systematic review and meta-analysis of the association between cyproterone acetate and intracranial meningiomas. *Sci Rep.* 2022;12(1):1942. doi:10.1038/S41598-022-05773-Z
63. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg.* 2013;118(3):649-656. doi:10.3171/2012.9.JNS12811 [doi]

64. Schildkraut JM, Calvocoressi L, Wang F, et al. Endogenous and exogenous hormone exposure and the risk of meningioma in men. *J Neurosurg.* 2014;120(4):820-826. doi:10.3171/2013.12.JNS131170 [doi]
65. Benson VS, Pirie K, Reeves Gillian K. GK, Beral V, Green J, Schuz J. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol.* 2013;42(3):792-802. doi:10.1093/IJE/DYT072
66. Carlberg M, Hardell L. Pooled analysis of Swedish case-control studies during 1997-2003 and 2007-2009 on meningioma risk associated with the use of mobile and cordless phones. *Oncol Rep.* 2015;33(6):3093-3098. doi:10.3892/OR.2015.3930
67. Frei P, Poulsen AH, Johansen C, Olsen JH, Steding-Jessen M, Schüz J. Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study. *BMJ.* 2011;343(7830). doi:10.1136/BMJ.D6387
68. Cardis E, Armstrong BK, Bowman JD, et al. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries. *Occup Environ Med.* 2011;68(9):631-640. doi:10.1136/OEMED-2011-100155
69. Morgan LL, Miller AB, Sasco A, Davis DL. Mobile phone radiation causes brain tumors and should be classified as a probable human carcinogen (2A) (review). *Int J Oncol.* 2015;46(5):1865-1871. doi:10.3892/IJO.2015.2908
70. Watts J, Box G, Galvin A, Brochie P, Trost N, Sutherland T. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2014;5(1):113-122. doi:10.1007/s13244-013-0302-4 [doi]
71. Siegelman ES, Mishkin MM, Taveras JM. Past, present, and future of radiology of meningioma. *Radiographics.* 1991;11(5):899-910. doi:10.1148/radiographics.11.5.1947324 [doi]
72. Zhang M, Zhang Q, Gan H, Li S, Zhou S min. Setup uncertainties in linear accelerator based stereotactic radiosurgery and a derivation of the corresponding setup margin for treatment planning. *Phys Med.* 2016;32(2):379-385. doi:10.1016/J.EJMP.2016.02.002
73. Engelhard HH. Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: diagnostic imaging, preoperative embolization. *Surg Neurol.* 2001;55(2):89-101. doi:S0090-3019(01)00349-4 [pii]
74. Rokni-Yazdi H, Azmoudeh Ardalan F, Asadzandi Z, et al. Pathologic significance of the “dural tail sign.” *Eur J Radiol.* 2009;70(1):10-16. doi:10.1016/j.ejrad.2008.01.010 [doi]
75. Qi ST, Liu Y, Pan J, Chotai S, Fang LX. A radiopathological classification of dural tail sign of meningiomas. *J Neurosurg.* 2012;117(4):645-653. doi:10.3171/2012.6.JNS111987
76. Goyal N, Kakkar A, Sarkar C, Agrawal D. Does bony hyperostosis in intracranial meningioma signify tumor invasion? A radio-pathologic study. *Neurol India.* 2012;60(1):50-54. doi:10.4103/0028-3886.93589 [doi]
77. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery.* 1999;44(4):742-747. doi:10.1097/00006123-199904000-00028
78. SIMPSON D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20(1):22-39. doi:10.1136/jnnp.20.1.22 [doi]

79. Mantle RE, Lach B, Delgado MR, Baesa S, Bélanger G. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *J Neurosurg.* 1999;91(3):375-383. doi:10.3171/jns.1999.91.3.0375 [doi]
80. Aguiar PH, Tsanaclis AM, Tella Jr OI, Plese JP. Proliferation rate of intracranial meningiomas as defined by the monoclonal antibody MIB-1: correlation with peritumoural oedema and other clinicoradiological and histological characteristics. *Neurosurg Rev.* 2003;26(3):221-228. doi:10.1007/s10143-003-0261-1 [doi]
81. Pistolesi S, Fontanini G, Camacci T, et al. Meningioma-associated brain oedema: the role of angiogenic factors and pial blood supply. *J Neurooncol.* 2002;60(2):159-164. doi:10.1023/a:1020624119944 [doi]
82. Bos D, Poels MM, Adams HH, et al. Prevalence, Clinical Management, and Natural Course of Incidental Findings on Brain MR Images: The Population-based Rotterdam Scan Study. *Radiology.* 2016;281(2):507-515. doi:10.1148/radiol.2016160218 [doi]
83. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, McDermott MW, Parsa AT. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *J Neurosurg.* 2010;113(5):1036-1042. doi:10.3171/2010.3.JNS091966 [doi]
84. Bindal R, Goodman JM, Kawasaki A, Purvin V, Kuzma B. The natural history of untreated skull base meningiomas. *Surg Neurol.* 2003;59(2):87-92; discussion 92. doi:S0090301902009953 [pii]
85. Nakasu S, Nakasu Y. Natural History of Meningiomas: Review with Meta-analyses. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2020;60(3):109-120. doi:10.2176/nmc.ra.2019-0213 [doi]
86. Yano S, Kuratsu J, Group KBTR. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg.* 2006;105(4):538-543. doi:10.3171/jns.2006.105.4.538 [doi]
87. Niino M, Yatsushiro K, Nakamura K, Kawahara Y, Kuratsu J. Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(1):25-28. doi:10.1136/jnnp.68.1.25 [doi]
88. Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 2011;114(5):1250-1256. doi:10.3171/2010.12.JNS101623 [doi]
89. Van Havenbergh T, Carvalho G, Tatagiba M, Plets C, Samii M. Natural history of petroclival meningiomas. *Neurosurgery.* 2003;52(1):54-55. doi:10.1097/00006123-200301000-00006 [doi]
90. Vera E, Iorgulescu JB, Raper DM, et al. A review of stereotactic radiosurgery practice in the management of skull base meningiomas. *Journal of neurological surgeryPart B, Skull base.* 2014;75(3):152-158. doi:10.1055/s-0033-1354747 [doi]
91. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *The LancetOncology.* 2016;17(9):383. doi:S1470-2045(16)30321-7 [pii]
92. Lee EJ, Kim JH, Park ES, et al. A novel weighted scoring system for estimating the risk of rapid growth in untreated intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 2017;127(5):971-980. doi:10.3171/2016.9.JNS161669 [doi]

93. Patibandla MR, Lee CC, Sheehan J. Stereotactic Radiosurgery of Central Skull Base Meningiomas-Volumetric Evaluation and Long-Term Outcomes. *World Neurosurg.* 2017;108:176-184. doi:S1878-8750(17)31476-6 [pii]
94. Mantziaris G, Pikis S, Samanci Y, et al. Stereotactic radiosurgery versus active surveillance for asymptomatic, skull-based meningiomas: an international, multicenter matched cohort study. *J Neurooncol.* 2022;156(3):509-518. doi:10.1007/S11060-021-03923-3
95. Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J, Danaila L, Rubin G. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology.* 2004;63(6):1133-1134. doi:10.1212/01.WNL.0000138569.45818.50
96. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015;122(1):4-23. doi:10.3171/2014.7.JNS131644 [doi]
97. Brastianos PK, Galanis E, Butowski N, et al. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro Oncol.* 2019;21(Suppl 1):i18-i31. doi:10.1093/NEUONC/NOY136
98. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg.* 2017;126(1):201-211. doi:10.3171/2016.1.JNS151842 [doi]
99. Kessler RA, Garzon-Muvdi T, Yang W, et al. Metastatic Atypical and Anaplastic Meningioma: A Case Series and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2017;101:47-56. doi:S1878-8750(17)30093-1 [pii]
100. Li D, Tang J, Ren C, Wu Z, Zhang LW, Zhang JT. Surgical management of medium and large petroclival meningiomas: a single institution's experience of 199 cases with long-term follow-up. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(3):409-425; discussion 425. doi:10.1007/s00701-015-2671-6 [doi]
101. Mansouri A, Klironomos G, Taslimi S, et al. Surgically resected skull base meningiomas demonstrate a divergent postoperative recurrence pattern compared with non-skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2016;125(2):431-440. doi:10.3171/2015.7.JNS15546 [doi]
102. Almefty R, Dunn IF, Pravdenkova S, Abolfotoh M, Al-Mefty O. True petroclival meningiomas: results of surgical management. *J Neurosurg.* 2014;120(1):40-51. doi:10.3171/2013.8.JNS13535 [doi]
103. Tahara A, de Santana Jr PA, Calfat Maldaun M V, et al. Petroclival meningiomas: surgical management and common complications. *J Clin Neurosci.* 2009;16(5):655-659. doi:10.1016/j.jocn.2008.08.011 [doi]
104. Zhao Z, Yuan X, Yuan J, et al. Treatment Strategy for Petroclival Meningiomas Based on a Proposed Classification in a Study of 168 Cases. *Sci Rep.* 2020;10(1):4655-y. doi:10.1038/s41598-020-61497-y [doi]
105. Savardekar AR, Patra DP, Bir S, et al. Differential Tumor Progression Patterns in Skull Base Versus Non-Skull Base Meningiomas: A Critical Analysis from a Long-Term Follow-Up Study and Review of Literature. *World Neurosurg.* 2018;112:e74-e83. doi:S1878-8750(17)32151-4 [pii]

106. Park HH, Kim WH, Jung HH, et al. Radiosurgery vs. microsurgery for newly diagnosed, small petroclival meningiomas with trigeminal neuralgia. *Neurosurg Rev.* 2020;43(6):1631-1640. doi:10.1007/s10143-020-01346-8 [doi]
107. Zanoletti E, Mazzoni A, Martini A, et al. Surgery of the lateral skull base: a 50-year endeavour. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019;39(SUPPL. 1):S1-S146. doi:10.14639/0392-100X-suppl.1-39-2019 [doi]
108. Bir SC, Patra DP, Maiti TK, Bollam P, Minagar A, Nanda A. Direct Comparison of Gamma Knife Radiosurgery and Microsurgery for Small Size Meningiomas. *World Neurosurg.* 2017;101:170-179. doi:S1878-8750(17)30128-6 [pii]
109. Li D, Hao SY, Wang L, et al. Surgical management and outcomes of petroclival meningiomas: a single-center case series of 259 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(8):1367-1383. doi:10.1007/s00701-013-1795-9 [doi]
110. Voß KM, Spille DC, Sauerland C, et al. The Simpson grading in meningioma surgery: does the tumor location influence the prognostic value? *J Neurooncol.* 2017;133(3):641-651. doi:10.1007/s11060-017-2481-1 [doi]
111. McGovern SL, Aldape KD, Munsell MF, Mahajan A, DeMonte F, Woo SY. A comparison of World Health Organization tumor grades at recurrence in patients with non-skull base and skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2010;112(5):925-933. doi:10.3171/2009.9.JNS09617
112. Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, et al. Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies. *J Neurosurg.* 2012;116(3):574-580. doi:10.3171/2011.11.JNS11999
113. Levine ZT, Buchanan RI, Sekhar LN, Rosen CL, Wright DC. Proposed grading system to predict the extent of resection and outcomes for cranial base meningiomas. *Neurosurgery.* 1999;45(2):221-230. doi:10.1097/00006123-199908000-00003
114. Morales F, Maillo A, Díaz-Alvarez A, et al. Skull base meningiomas: a predictive system to know the extent of their surgical resection and patient outcome. *Neurocirugia (Astur).* 2005;16(6):477-485. doi:1 [pii]
115. Seung SK, Larson DA, Galvin JM, et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). *Am J Clin Oncol.* 2013;36(3):310-315. doi:10.1097/COC.0B013E31826E053D
116. Torrens M, Chung C, Chung HT, et al. Standardization of terminology in stereotactic radiosurgery: Report from the Standardization Committee of the International Leksell Gamma Knife Society: special topic. *J Neurosurg.* 2014;121 Suppl:2-15. doi:10.3171/2014.7.GKS141199
117. Ding D, Yen CP, Starke RM, Lee CC, Sheehan JP. Unyielding progress: recent advances in the treatment of central nervous system neoplasms with radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol.* 2014;119(3):513-529. doi:10.1007/S11060-014-1501-7
118. Starke RM, Williams BJ, Hiles C, Nguyen JH, Elsharkawy MY, Sheehan JP. Gamma knife surgery for skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2012;116(3):588-597. doi:10.3171/2011.11.JNS11530 [doi]

119. Villavicencio AT, Black PM, Shrieve DC, Fallon MP, Alexander E, Loeffler JS. Linac radiosurgery for skull base meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(11):1141-1152. doi:10.1007/s007010100005 [doi]
120. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):801-806. doi:10.1016/S0360-3016(03)00126-3
121. DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, 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):1515-1519. doi:10.1016/J.IJROBP.2004.05.073
122. Kollová A, Liscák R, Novotný Jr J, Vladyka V, Simonová G, Janousková L. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg*. 2007;107(2):325-336. doi:10.3171/JNS-07/08/0325 [doi]
123. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery*. 2008;62(1):53-60. doi:10.1227/01.NEU.0000311061.72626.0D [doi]
124. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(4):1000-1005. doi:S0360301602043560 [pii]
125. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ. Stereotactic radiosurgery of intracranial meningiomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2013;24(4):499-507. doi:S1042-3680(13)00037-5 [pii]
126. Kondziolka D, Flickinger JC, Perez B. Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. Gamma Knife Meningioma Study Group. *Neurosurgery*. 1998;43(3):405-413. doi:10.1097/00006123-199809000-00001
127. Santacrose A, Walier M, Régis J, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery*. 2012;70(1):32-39. doi:10.1227/NEU.0B013E31822D408A
128. Deinsberger R, Tidstrand J. Linac radiosurgery as a tool in neurosurgery. *Neurosurg Rev*. 2005;28(2):79-88. doi:10.1007/S10143-005-0376-7
129. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(10):1425-1430. doi:10.1136/JNNP.2004.049213
130. Iwai Y, Yamanaka K, Ikeda H. Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. *J Neurosurg*. 2008;109(5):804-810. doi:10.3171/JNS/2008/109/11/0804 [doi]
131. Kimball MM, Friedman WA, Foote KD, Bova FJ, Chi YY. Linear accelerator radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(2):120-127. doi:10.1159/000204910
132. Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, Thorsen F, Pedersen PH. Gamma knife surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: long-term follow-up of 100 patients. *Neurosurgery*. 2010;66(4):661-668. doi:10.1227/01.NEU.0000366112.04015.E2

133. Flannery TJ, Kano H, Lunsford LD, et al. Long-term control of petroclival meningiomas through radiosurgery. *J Neurosurg.* 2010;112(5):957-964. doi:10.3171/2009.8.JNS09695 [doi]
134. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol.* 2010;98(2):195-202. doi:10.1007/s11060-010-0173-1 [doi]
135. Starke RM, Nguyen JH, Rainey J, et al. Gamma Knife surgery of meningiomas located in the posterior fossa: factors predictive of outcome and remission. *J Neurosurg.* 2011;114(5):1399-1409. doi:10.3171/2010.11.JNS101193 [doi]
136. Williams BJ, Yen CP, Starke RM, et al. Gamma Knife surgery for parasellar meningiomas: long-term results including complications, predictive factors, and progression-free survival. *J Neurosurg.* 2011;114(6):1571-1577. doi:10.3171/2011.1.JNS091939 [doi]
137. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery of benign cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg.* 2013;119(3):675-682. doi:10.3171/2013.5.JNS13206 [doi]
138. Starke R, Kano H, Ding D, et al. Stereotactic radiosurgery of petroclival meningiomas: a multicenter study. *J Neurooncol.* 2014;119(1):169-176. doi:10.1007/s11060-014-1470-x [doi]
139. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, et al. Gamma Knife radiosurgery for sellar and parasellar meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* 2014;120(6):1268-1277. doi:10.3171/2014.2.JNS13139 [doi]
140. Park SH, Kano H, Niranjan A, Flickinger JC, Dade Lunsford L. Stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningiomas. *J Neurosurg.* 2014;120(3):708-715. doi:10.3171/2013.11.JNS131607
141. Cohen-Inbar O, Lee CC, Schlesinger D, Xu Z, Sheehan JP. Long-Term Results of Stereotactic Radiosurgery for Skull Base Meningiomas. *Neurosurgery.* 2016;79(1):58-68. doi:10.1227/NEU.0000000000001045 [doi]
142. Cohen-Inbar O, Tata A, Moosa S, Lee CC, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery in the treatment of parasellar meningiomas: long-term volumetric evaluation. *J Neurosurg.* 2018;128(2):362-372. doi:2016.11.JNS161402 [pii]
143. Faramand A, Kano H, Niranjan A, Park KJ, Flickinger JC, Lunsford LD. Tumor Control and Cranial Nerve Outcomes After Adjuvant Radiosurgery for Low-Grade Skull Base Meningiomas. *World Neurosurg.* 2019;127:e221-e229. doi:S1878-8750(19)30687-4 [pii]
144. Azar M, Kazemi F, Jahanbakhshi A, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Cavernous Sinus Meningiomas: Analysis of Outcome in 166 Patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(4):259-267. doi:10.1159/000478024
145. Pou P, Biau J, Verrelle P, et al. Long-Term Outcomes After Linac Radiosurgery for Benign Meningiomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020;32(7):452-458. doi:S0936-6555(20)30046-7 [pii]
146. Rueß D, Fritsche F, Grau S, et al. Stereotactic Radiosurgery of Cavernous Sinus Meningiomas. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base.* 2020;81(2):158-164. doi:10.1055/s-0039-1683430 [doi]

147. Bunevicius A, Pikis S, Anand RK, et al. Stereotactic radiosurgery for clinoid meningiomas: a multi-institutional study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(10):2861-2869. doi:10.1007/S00701-021-04972-3
148. Pikis S, Bunevicius A, Sheehan J. Outcomes from treatment of asymptomatic skull base meningioma with stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(1):83-88. doi:10.1007/s00701-020-04648-4 [doi]
149. Umekawa M, Shinya Y, Hasegawa H, et al. Long-term outcomes of stereotactic radiosurgery for skull base tumors involving the cavernous sinus. *J Neurooncol*. 2022;156(2):377-386. doi:10.1007/s11060-021-03921-5
150. Combs SE, Baumert BG, Bendszus M, et al. ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors. *Radiother Oncol*. 2021;156:80-94. doi:10.1016/J.RADONC.2020.11.014
151. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, et al. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg*. 2015;122(6):1479-1489. doi:10.3171/2014.10.JNS14139
152. Combs SE, Baumert BG, Bendszus M, et al. ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors. *Radiother Oncol*. 2021;156:80-94. doi:S0167-8140(20)31179-8 [pii]
153. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol*. 2009;4:42. doi:10.1186/1748-717X-4-42 [doi]
154. Han J, Girvigian MR, Chen JC, et al. A comparative study of stereotactic radiosurgery, hypofractionated, and fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of skull base meningioma. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(3):255-260. doi:10.1097/COC.0b013e318271b36a [doi]
155. Fatima N, Meola A, Pollom EL, Soltys SG, Chang SD. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2019;46(6):1-11. doi:10.3171/2019.3.FOCUS1970
156. Bin-Alamer O, Alnefaie N, Qedair J, et al. Single session versus multisession stereotactic radiosurgery for the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. Published online January 1, 2022. doi:10.1007/s11060-022-04112-6
157. Chung LK, Mathur I, Lagman C, et al. Stereotactic radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in benign meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017;36:1-5. doi:10.1016/j.jocn.2016.10.009
158. Huang SH, Wang CC, Wei KC, et al. Treatment of intracranial meningioma with single-session and fractionated radiosurgery: a propensity score matching study. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/S41598-020-75559-8
159. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg*. 2018;129(1):35-47. doi:10.3171/2016.11.JNS161170
160. Pinzi V, Bisogno I, Prada F, Ciusani E, Fariselli L. Radiotherapy of meningioma: a treatment in need of radiobiological research. *Int J Radiat Biol*. 2018;94(7):621-627. doi:10.1080/09553002.2018.1478157 [doi]

161. Flannery T, Poots J. Gamma Knife Radiosurgery for Meningioma. *Prog Neurol Surg*. 2019;34:91-99. doi:10.1159/000493054 [doi]
162. Patibandla MR, Lee CC, Tata A, Addagada GC, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for WHO grade I posterior fossa meningiomas: long-term outcomes with volumetric evaluation. *J Neurosurg*. 2018;129(5):1249-1259. doi:2017.6.JNS17993 [pii]
163. May M, Sedlak V, Ladislav Pecen , et al. Role of risk factors, scoring systems, and prognostic models in predicting the functional outcome in meningioma surgery: multicentric study of 552 skull base meningiomas. 2023;46:124. doi:10.1007/s10143-023-02004-5
164. Kim M, Cho YH, Kim JH, Kim CJ, Kwon DH. Analysis the causes of radiosurgical failure in intracranial meningiomas treated with radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;154:51-58. doi:S0303-8467(17)30013-6 [pii]
165. Starke RM, Przybylowski CJ, Sugoto M, et al. Gamma Knife radiosurgery of large skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2015;122(2):363-372. doi:10.3171/2014.10.JNS14198 [doi]
166. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, et al. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg*. 2015;122(6):1479-1489. doi:10.3171/2014.10.JNS14139 [doi]
167. Lee JY, Niranjan A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 2002;97(1):65-72. doi:10.3171/jns.2002.97.1.0065 [doi]
168. Elia AEH, Shih HA, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4). doi:10.3171/FOC-07/10/E5
169. Rogers L, Jensen R, Perry A, Kwok Y, Regine W, DiBiase SJ. Chasing your dural tail: Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas: In regard to DiBiase et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1515-1519). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(2):616-618. doi:10.1016/J.IJROBP.2005.02.026
170. Sherratt FC, Brown SL, Haylock BJ, et al. Challenges Conveying Clinical Equipoise and Exploring Patient Treatment Preferences in an Oncology Trial Comparing Active Monitoring with Radiotherapy (ROAM/EORTC 1308). *Oncologist*. 2020;25(4):e691-e700. doi:10.1634/THEONCOLOGIST.2019-0571
171. Jääskeläinen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol*. 1986;26(5):461-469. doi:10.1016/0090-3019(86)90259-4
172. Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Simpson WJ. Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(4):817-822. doi:10.1016/0360-3016(95)02166-3
173. Jahanbakhshi A, Azar M, Kazemi F, Jalessi M, Chanideh I, Amini E. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;187. doi:10.1016/J.CLINURO.2019.105557
174. Pomeraniec IJ, Kano H, Xu Z, et al. Early versus late Gamma Knife radiosurgery following transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenomas: a multicenter matched-cohort study. *J Neurosurg*. 2018;129(3):648. doi:10.3171/2017.5.JNS163069

175. Bledsoe JM, Link MJ, Stafford SL, Park PJ, Pollock BE. Radiosurgery for large-volume (> 10 cm<sup>3</sup>) benign meningiomas. *J Neurosurg.* 2010;112(5):951-956. doi:10.3171/2009.8.JNS09703
176. DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, 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):1515-1519. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.073
177. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg.* 2006;105(2):163-173. doi:10.3171/jns.2006.105.2.163 [doi]
178. Kim JW, Kim DG, Se YB, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Petroclival Meningioma: Long-Term Outcome and Failure Pattern. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(4):209-215. doi:10.1159/000475763
179. Han JH, Kim DG, Chung HT, et al. Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: long-term radiologic and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(5):1324-1332. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.028 [doi]
180. Jahanbakhshi A, Azar M, Kazemi F, Jalessi M, Chanideh I, Amini E. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;187:105557. doi:S0303-8467(19)30353-1 [pii]
181. da Silva CE, de Freitas PEP. Surgical Removal of Skull Base Meningiomas in Symptomatic Elderly Patients. *World Neurosurg.* 2018;120:e1149-e1155. doi:10.1016/J.WNEU.2018.09.024
182. Faramand A, Kano H, Niranjana A, et al. Cranial nerve outcomes after primary stereotactic radiosurgery for symptomatic skull base meningiomas. *J Neurooncol.* 2018;139(2):341-348. doi:10.1007/s11060-018-2866-9 [doi]
183. Kano H, Park KJ, Kondziolka D, et al. Does prior microsurgery improve or worsen the outcomes of stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas? *Neurosurgery.* 2013;73(3):401-410. doi:10.1227/01.neu.0000431471.64289.3d [doi]
184. Ding D, Starke RM, Kano H, et al. Gamma knife radiosurgery for cerebellopontine angle meningiomas: a multicenter study. *Neurosurgery.* 2014;75(4):398-407. doi:10.1227/NEU.0000000000000480
185. Zada G, Pagnini PG, Yu C, et al. Long-term outcomes and patterns of tumor progression after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *Neurosurgery.* 2010;67(2):322-329. doi:10.1227/01.NEU.0000371974.88873.15 [doi]
186. Han MS, Jang WY, Moon KS, et al. Is Fractionated Gamma Knife Radiosurgery a Safe and Effective Treatment Approach for Large-Volume (>10 cm<sup>3</sup>) Intracranial Meningiomas? *World Neurosurg.* 2017;99:477-483. doi:10.1016/J.WNEU.2016.12.056
187. Leber KA, Berglöff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 1998;88(1):43-50. doi:10.3171/JNS.1998.88.1.0043
188. Morita A, Coffey RJ, Foote RL, Schiff D, Gorman D. Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg.* 1999;90(1):42-49. doi:10.3171/JNS.1999.90.1.0042

189. Foote RL, Coffey RJ, Swanson JW, et al. Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(4):1153-1160. doi:10.1016/0360-3016(94)00454-S
190. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl). doi:10.1016/J.IJROBP.2009.09.040
191. McGregor JM, Sarkar A. Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy in the treatment of skull base meningiomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 2009;42(4):677-688. doi:10.1016/J.OTC.2009.04.010
192. Cai R, Barnett GH, Novak E, Chao ST, Suh JH. Principal risk of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningioma is tumor-brain contact interface area. *Neurosurgery.* 2010;66(3):513-522. doi:10.1227/01.NEU.0000365366.53337.88
193. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(12):1455-1465. doi:10.1097/00000478-199712000-00008
194. Al-Mefty O, Kadri PAS, Pravdenkova S, Sawyer JR, Stangeby C, Husain M. Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. *J Neurosurg.* 2004;101(2):210-218. doi:10.3171/JNS.2004.101.2.0210
195. Jääskeläinen J, Haltia M, Laasonen E, Wahlström T, Valtonen S. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. An analysis of 43 patients. *Surg Neurol.* 1985;24(2):165-172. doi:10.1016/0090-3019(85)90180-6
196. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol.* 1986;25(3):233-242. doi:10.1016/0090-3019(86)90233-8

## CAPÍTULO IX: ANEXOS

## 1. Aprobación del estudio por el Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía.



### DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D. ANTONIO SALMERÓN GARCÍA, EN CALIDAD DE SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA (CEIM/CEI GRANADA)

#### CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador: , para realizar el estudio titulado:

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** *Tratamiento de meningiomas de base de cráneo con radiocirugía en dosis única mediante acelerador lineal*

**Código protocolo:** DCT-IMOG-2021

**Código Portal de Ética:** 1997-N-21

**Investigador Principal:** ISABEL MARIA ORTIZ GARCIA

**Centro:** HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Versión de los documentos:

|           |                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------|
| Protocolo | Versión Primera de fecha 09/05/2020                              |
| CI        | Se autoriza la solicitud de exención de Consentimiento Informado |

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.
- El protocolo del estudio contempla de forma adecuada toda la legislación aplicable
- Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité ha acordado emitir **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización del dicho estudio, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro/os correspondiente/s determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevarlo a cabo.

Lo que firmo en Granada

,

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |            |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|
| Código Seguro De Verificación: | 259ed9383e3ee78f6b93c1519cc50c5cd57c80b7                                                                                                                                                                                                                                                          | Fecha: | 28/10/2021 |
| Normativa                      | Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.                                                                                                                                                                      |        |            |
| Firmado Por                    | Antonio Salmeron Garcia                                                                                                                                                                                                                                                                           |        |            |
| Url De Verificación            | <a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaleetia/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/259ed9383e3ee78f6b93c1519cc50c5cd57c80b7">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaleetia/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/259ed9383e3ee78f6b93c1519cc50c5cd57c80b7</a> | Página | 1/3        |



Es responsabilidad del Investigador Principal garantizar que todos los investigadores asociados con este proyecto, conozcan las condiciones de aprobación y los documentos aprobados.

El Investigador Principal debe informar a la Secretaría del CEIm, mediante una enmienda, informe anual de seguimiento o notificación, de

- Cualquier cambio significativo en el proyecto y la razón de ese cambio, incluida una indicación de las implicaciones éticas (si las hubiera)
- Cualquier evento imprevisto o inesperado, como desviaciones de protocolo
- El cambio de Investigador Principal
- Informe anual de seguimiento
- La fecha de finalización del estudio
- Informe final del estudio y/o publicación de resultados

#### ANEXO I COMPOSICIÓN DEL CEI/CEIM DE GRANADA

El Comité tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

En dicha reunión del Comité se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador o se detecte conflicto de interés, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

|                                                             |                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>PRESIDENTA:</b> D <sup>a</sup> Aurora Bueno Cavanillas   | Catedrática M. Preventiva y S. Pública (UGR)                      |
| <b>VICEPRESIDENTA:</b> D <sup>a</sup> Paloma Muñoz de Rueda | Doctora en Ciencias Biológicas - Unidad de Apoyo Investig – HUSCC |
| <b>SECRETARIO:</b> D. Antonio Salmerón García               | F.E.A Farmacia Hospitalaria.- HUCSC                               |
| <b>VOCALES:</b>                                             |                                                                   |
| Álvarez López, Miguel                                       | F.E.A Cardiología HUVN                                            |
| Arias Santiago, Salvador                                    | F.E.A. Dermatología UGR (Vinculado HUVN)                          |
| Cardona Contreras Jesús                                     | F.E.A. Obstetricia y Ginecología HUCSC                            |
| Cobos Vargas, Angel                                         | Enfermero HUCSC.-Respos. Seguridad del Paciente                   |
| Cuadros Celorrio, Marta Eugenia                             | Doctora en Farmacia UGR                                           |
| Delgado Pérez, Juan Ramón                                   | F.E.A. HUVN (Jefe Sección Oncología)                              |
| Del Pozo Gavilán, Esperanza                                 | Catedrática Farmacología Clínica UGR                              |
| Domenech Gil, Luis Miguel                                   | Enfermero HUCSC                                                   |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |            |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|
| <b>Código Seguro De Verificación:</b> | 259ed9383e3ee78f6b93c1519cc50c5cd57c80b7                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Fecha:</b> | 28/10/2021 |
| <b>Normativa</b>                      | Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.                                                                                                                                                                                |               |            |
| <b>Firmado Por</b>                    | Antonio Salmeron Garcia                                                                                                                                                                                                                                                                                     |               |            |
| <b>Url De Verificación</b>            | <a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portalelectronica/xhtml/ayuda/verificafirmaDocumento.iFace/code/259ed9383e3ee78f6b93c1519cc50c5cd57c80b7">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portalelectronica/xhtml/ayuda/verificafirmaDocumento.iFace/code/259ed9383e3ee78f6b93c1519cc50c5cd57c80b7</a> | <b>Página</b> | 2/3        |



|                                   |                                                       |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Dominguez Almendros, Sonia        | Metodologa/Estadística HUCSC                          |
| Espínola García Esther            | Distrito Granada-Metropolitano (Farmaceutica AP )     |
| Fernández Cabrera, Mariana        | Catedrática Facultad Medicina UGR (Biomedicina)       |
| Gálvez Martín, Patricia           | Doctora en Farmacia.- BIOIBERICA S.A.U                |
| García Lirola, M.ª Angeles        | Distrito Granada-Metropolitano Farmaceutica A.P       |
| García Valverde, M.ª Dolores      | Profesora Facultad Derecho.-Doctora en Derecho        |
| Gorlat Sánchez Berta              | Enfermera/Supervisora HUVN                            |
| Guijosa Campos Pilar              | Distrito Granada-Metropolitano (Epidemiología)        |
| Jimenez Pacheco, Antonio          | F.E.A Urología.- HUCSC                                |
| López Guadalupe Miguel            | Miembro LEGO – Prof. titular Hª UGR                   |
| Luque Martínez, Francisco M.      | Técnico Función Adtva.- HUVN                          |
| Manzano Manzano Fco. Luis         | F.E.A. Medicina Intensiva (HUVN)                      |
| Marín Jiménez, Rafael             | Técnico Oficina Delegado Protección de datos del SSPA |
| Martin Díaz, Manuel               | F.E.A. Cirugía General HOSP. SANTA ANA MOTRIL         |
| Martínez Galán Joaquina           | F.E.A. Oncología Médica HUVN                          |
| Martínez García, Encarnación      | Matrona.- Hospital Alta Resolución Guadix             |
| Martínez González Luis Javier     | Doctor en Ciencias Biológicas.Investigador GENYO      |
| Martínez Tapias Jesús             | F.E.A Docum. Clínica.- HUVN                           |
| Molina Rivas, Esther              | Profesora Facultad Ciencias Salud (Enfermera)         |
| Morales Romero Antonio            | Enfermero .- Distrito Granada-Metropolitano           |
| Moron Romero, Rocío               | F.E.A Farmacia Hospitalaria HUCSC                     |
| Mozas Moreno Juan                 | F.E.A. Obstetricia y Ginecología UGR Vinculado HUVN   |
| O`Valle Ravassa, Francisco Javier | Vicerrectorado de Investigación UGR                   |
| Pérez Fernández , Antonio Juan    | C. Etica Asistencial AGS Sur                          |
| Romero Coteló Juan                | Médico de Familia Unidad del Dolor HUVN               |
| Sánchez López, José Darío         | F.E.A Cirugía Oral y Maxilofacial.- HUVN              |
| Uberos Fernández Jose             | F.E.A. Pediatría HUSC                                 |

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Granada a

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |            |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|
| <b>Código Seguro De Verificación:</b> | 259ed9383e3ee78f6b93c1519cc50c5cd57c80b7                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Fecha:</b> | 28/10/2021 |
| <b>Normativa</b>                      | Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.                                                                                                                                                                    |               |            |
| <b>Firmado Por</b>                    | Antonio Salmeron Garcia                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |            |
| <b>Url De Verificación</b>            | <a href="https://www.juntaandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificaFirmaDocumento.iface/code/259ed9383e3ee78f6b93c1519cc50c5cd57c80b7">https://www.juntaandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificaFirmaDocumento.iface/code/259ed9383e3ee78f6b93c1519cc50c5cd57c80b7</a> | <b>Página</b> | 3/3        |



## **2. Copia íntegra del trabajo publicado**

1. Ortiz García IM, Jorques Infante AM, Cordero Tous N, Almansa López J, Expósito Hernández J, Olivares Granados G. Cerebellopontine angle meningiomas: LINAC stereotactic radiosurgery treatment. *Neurocirugia (Astur: Engl Ed)*. 2023 Nov-Dec;34(6):283-291. doi: 10.1016/j.neucie.2023.02.001. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36842609.

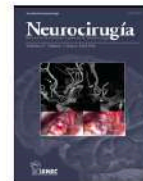
Factor de impacto de la revista 2022: 0,8. Categoría “cirugía”, año JCR 2022, ranking JIF 192/213, cuartil JIF Q4.

2. Ortiz García IM, Rodríguez Valero P, Jorques Infante AM, Cordero Tous N, Expósito Hernández J, Olivares Granados G. Long-term Experience of LINAC Single-Dose Radiosurgery for Skull Base Meningiomas: A Retrospective Single-Center Study of 241 Cases. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2023 Dec 1;25(6):529-537. doi: 10.1227/ons.0000000000000887. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37655877.

Factor de impacto de la revista 2022: 2,3. Categoría “cirugía”, año JCR 2022, ranking JIF 97/213, cuartil JIF Q2.



## NEUROCIRUGÍA

[www.elsevier.es/neurocirugia](http://www.elsevier.es/neurocirugia)

## Investigación clínica

**Meningiomas de ángulo pontocerebeloso: tratamiento con radiocirugía mediante LINAC**

Isabel M. Ortiz García<sup>a,\*</sup>, Ana M. Jorques Infante<sup>a</sup>, Nicolás Cordero Tous<sup>a</sup>,  
Julio Almansa López<sup>b</sup>, José Expósito Hernández<sup>c</sup> y Gonzalo Olivares Granados<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Neurocirugía, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Radiofísica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>c</sup> Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 8 de junio de 2022

Aceptado el 21 de diciembre de 2022

On-line el xxxx

## Palabras clave:

Radiocirugía

Ángulo pontocerebeloso

Meningioma

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar el resultado del tratamiento con radiocirugía estereotáctica (RC) mediante acelerador lineal (LINAC) en meningiomas de ángulo pontocerebeloso (APC).

**Métodos:** Analizamos 80 pacientes diagnosticados de meningiomas de APC entre los años 2001-2014, tratados mediante RC. El 81,9% (n = 68) fueron mujeres, con una media de edad de 59,1 años (32-79). La RC se aplicó como tratamiento primario en el 83,7% (n = 67), y en el 16,3% (n = 13) como adyuvante a la cirugía. El tratamiento con RC se lleva a cabo en un acelerador lineal (Varian 600, 6 MeV) con micromultiláminas M3 (BrainLab) y marco estereotáxico. El volumen tumoral medio fue de 3,14 cm<sup>3</sup> (0,34-10,36 cm<sup>3</sup>) y la dosis de cobertura media fue de 14 Gy (12-16 Gy). Se realiza un análisis descriptivo retrospectivo, un análisis de supervivencia método Kaplan-Meier y se contrasta la relación entre las variables del estudio mediante análisis univariados.

**Resultados:** Tras un periodo de seguimiento medio de 86,9 meses (12-184), la tasa de control tumoral fue del 92,8% (n = 77). Se comprobó una reducción global del volumen tumoral al final del estudio del 32,8%, con un volumen medio final de 2,11 cm<sup>3</sup> (0-10,35 cm<sup>3</sup>). La tasa de supervivencia libre de progresión fue del 98% al año, del 95% a los 5 años y del 83,3% a los 10 y 12 años. El mayor volumen tumoral previo al tratamiento (p = 0,047) se relacionó con la progresión. Se produjo la mejoría clínica en el 26,5% (n = 21) de los casos y el deterioro en el 16,2% (n = 13); el empeoramiento se relaciona con la dosis de radiación que recibe el troncoencefalo (p = 0,02). Respecto a las complicaciones, el 8,7% (n = 7) sufrieron deterioro de la audición, el 5% (n = 4) radionecrosis y el 3,7% (n = 3) neuropatía del V par craneal. La dosis máxima alcanzada (p = 0,037) y el tamaño tumoral inicial (p = 0,033) se relacionan con la progresión de la hipoacusia, y el desarrollo de radionecrosis, con la dosis máxima alcanzada (p = 0,037).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [isabelmortizg@gmail.com](mailto:isabelmortizg@gmail.com) (I.M. Ortiz García).

<https://doi.org/10.1016/j.neucir.2022.12.002>

1130-1473/© 2022 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Conclusiones.** El tratamiento con RC mediante LINAC en meningiomas de ángulo pontocerebeloso es eficaz a largo plazo, obteniendo las mejores tasas de control tumoral en aquellos pacientes con lesiones de menor tamaño.

© 2022 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Cerebellopontine angle meningiomas: LINAC stereotactic radiosurgery treatment

#### A B S T R A C T

**Keywords:**  
Radiosurgery  
Cerebellopontine angle  
Meningioma

**Objectives:** To evaluate the efficacy of treatment with linear accelerator-based stereotactic radiosurgery (LINAC) in cerebellopontine angle meningiomas.

**Methods:** We analyzed 80 patients diagnosed with cerebellopontine angle meningiomas between 2001 and 2014, treated with stereotactic radiosurgery (SRS), of whom 81.9% (n = 68) were women, with an average age of 59.1 years (32-79). SRS was applied as primary treatment in 83.7% (n = 67) and in 16.3% (n = 13) as an adjuvant treatment to surgery. SRS treatment was provided using LINAC (Varian 600, 6 MeV) with M3 micromultilaminates (brainLab) and stereotactic frame. The average tumor volume was 3.12 cm<sup>3</sup> (0.34-10.36 cm<sup>3</sup>) and the coverage dose was 14 Gy (12-16 Gy). We performed a retrospective descriptive analysis and survival analysis was performed with the Kaplan-Meier method and multivariate analysis to determine those factors predictive of tumor progression or clinical improvement.

**Results:** After an average follow-up period of 86.9 months (12-184), the tumor control rate was 92.8% (n = 77). At the end of the study, there was an overall reduction in tumor volume of 32.8%, with an average final volume of 2.11 cm<sup>3</sup> (0-10.35 cm<sup>3</sup>). The progression-free survival rate at 5, 10 and 12 years was 98%, 95% and 83.3% respectively. The higher tumor volume (P = .047) was associated with progression. There was clinical improvement in 26.5% (n = 21) of cases and clinical worsening in 16.2% (n = 13). Worsening is related to the radiation dose received by the brainstem (P = .02). Complications were 8.7% (7 cases) of hearing loss, 5% (4 cases) of brain radionecrosis, and 3.7% (3 cases) of cranial nerve V neuropathy. Hearing loss was related to initial tumor size (P = .033) and maximum dose (P = .037). The occurrence of radionecrosis with the maximum dose (P = .037).

**Conclusions:** Treatment of cerebellopontine angle meningiomas with single-dose SRS using LINAC is effective in the long term. Better tumor control rates were obtained in patients with small lesions.

© 2022 Sociedad Española de Neurocirugía. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

Los meningiomas son la neoplasia intracraneal primaria benigna más frecuente, representando el 37,6% de los tumores intracraneales y el 53,3% de los tumores intracraneales benignos. Su incidencia aumenta con la edad, siendo de 8,58 casos cada 100.000 habitantes en Estados Unidos<sup>1</sup>. Del total de meningiomas, el 1% se desarrollan en el ángulo pontocerebeloso (APC). Estos tumores integran un subgrupo relativamente raro de neoplasias, constituyendo entre el 5% y el 15% de los resultados anatomopatológicos de esta región, los segundos en frecuencia tras el schwannoma vestibular<sup>2-4</sup>. La denominación de meningioma de APC ha sido acuñada por autores clásicos como Russell, Yasargil y Kawase. El término se emplea para designar meningiomas de origen en el tentorio, los senos petrosos, el peñasco del temporal, el canal auditivo interno y el foramen yugular, que comparten como característica común

la ocupación del APC<sup>4</sup>. El tratamiento de primera línea en los meningiomas ubicados en esta región continúa siendo la cirugía. Su proximidad a estructuras neurovasculares fundamentales dificulta la resección quirúrgica, por lo que a lo largo de estos años se han diseñado otras estrategias de tratamiento basadas en la resección subtotal y la radiocirugía (RC) estereotáctica<sup>5-7</sup>.

La RC se caracteriza por el uso de radiación externa junto con un dispositivo de guía estereotáctica para administrar con alta precisión una dosis terapéutica a un volumen de tejido. Su objetivo es administrar una dosis terapéutica alta con precisión, y evitar el daño por radiación a los tejidos normales circundantes mediante una caída rápida de la dosis fuera del volumen objetivo. Actualmente, el tratamiento estereotático con fotones se administra mediante una de dos modalidades: Gamma Knife (GK) o basado en acelerador lineal (LINAC)<sup>8</sup>. La RC ha demostrado su eficacia en el tratamiento primario

**Tabla 1 – Síntomas presentes previos al tratamiento con radiocirugía**

| Síntomas presentes                     | Porcentaje de pacientes (n = 46) |
|----------------------------------------|----------------------------------|
| Cefalea                                | 13% (n = 6)                      |
| Inestabilidad inespecífica             | 21,7% (n = 10)                   |
| Hemiparesia                            | 2,1% (n = 1)                     |
| Afectación V PC                        | 26% (n = 12)                     |
| Afectación VI PC                       | 2,1% (n = 1)                     |
| Afectación VII PC                      | 2,1% (n = 1)                     |
| Afectación VIII PC                     | 15,2% (n = 7)                    |
| Afectación múltiple de pares craneales | 17,3% (n = 8)                    |

de meningiomas de pequeño tamaño, tratamiento complementario tras la resección quirúrgica y en el tratamiento de meningiomas recidivantes, con una alta tasa de control tumoral, y tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) similares a la resección grado I de Simpson<sup>9,10</sup>. El presente estudio pretende aportar información para facilitar la toma de decisiones a la hora de elegir el tratamiento más adecuado en pacientes con este tipo de lesiones. Existen pocas series específicas sobre el tratamiento de meningiomas de base de cráneo con RC mediante LINAC<sup>11-16</sup>, por lo que es importante conocer sus resultados y las complicaciones a largo plazo para poder considerarla una alternativa válida de tratamiento.

## Método

La serie la componen 80 meningiomas que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión del estudio: 1) Meningiomas ubicados en la base del cráneo en la región del ángulo pontocerebeloso. 2) Meningiomas con confirmación histológica de grado I según la Organización Mundial de la Salud (OMS) o meningiomas que muestran características típicas en las pruebas de imágenes por resonancia magnética<sup>17</sup>. 3) Diámetro tumoral máximo de 3 cm o volumen tumoral máximo de 13 cm<sup>3</sup>. 4) Seguimiento clínico y radiológico de más de 12 meses. 5) Meningiomas no tratados previamente con radioterapia. Del total de casos, el 81,2% (n = 65) fueron mujeres y el 18,7% (n = 15) hombres, con una media de edad de 58,7 años (32-76). La RC estereotáctica se administró como tratamiento primario en el 83,7% (n = 67), y en el 16,2% (n = 13) como adyuvante a la cirugía. La existencia de síntomas pre-RC fue del 57,5% (n = 46), y se resumen en la [tabla 1](#).

## Indicación de tratamiento con radiocirugía

En este estudio, un aumento significativo de los síntomas o la evidencia definitiva de agrandamiento del tumor constituyeron una indicación para la cirugía. Además del estado clínico y de imagen al momento de la presentación, muchas veces se tuvo en cuenta el deseo de los pacientes de evitar la cirugía, así como la opinión del médico remitente.

## Técnica radioquirúrgica

El tratamiento se llevó a cabo en un acelerador lineal (Varian 600) con fotones de 6 MeV, utilizando colimadores micromultilamina dinámicos (M3 BrainLab). El proceso de tra-

tamiento se inició realizando una RM de alta definición con cortes finos de 1,5 mm y administración de contraste intravenoso. Posteriormente, se colocó el marco de estereotaxia (CRW de Integra) y se realizó una TAC en condiciones de estereotaxia. Estas imágenes se procesaron con el software de planificación iPlan RT de BrainLab, en el que se realizó la fusión de ambos estudios, y sobre la RM se definieron tridimensionalmente la diana de tratamiento y los órganos de riesgo. El plan de tratamiento se llevó a cabo de forma conjunta por parte de un neurocirujano, un oncólogo radioterapeuta y un radiofísico. Todos los meningiomas se trataron con dosis única. Tras su aplicación, fueron dados de alta hospitalaria en el mismo día.

La mediana del volumen tumoral previo al tratamiento con RC (GTV) fue de 2,6 cm<sup>3</sup> (media 3,1 cm<sup>3</sup>, rango 0,34-10,3 cm<sup>3</sup>). La mediana de la dosis prescrita fue de 15,3 Gy (media 15,3 Gy, rango 13,8-16,6 Gy). La mediana de la dosis de cobertura fue de 14 Gy (media 14 Gy, rango 14-14 Gy) en una mediana línea de isodosis (DVH) del 96% (media 93%, rango 64%-99%). La mediana de la dosis máxima fue de 15,7 Gy (media 15,6 Gy, rango 12,8-18,6 Gy). Se empleó un único isocentro en todos los tratamientos y cuatro arcos (media 4,4, rango 4-8). El tratamiento se administró con una mediana del índice de conformidad (RTOG) de 1,63 (media 1,69, rango 1,2-3,1) y una mediana del índice de homogeneidad de 1,02 (media 1,02, rango 0,96-1,23). Respecto a órganos de riesgo, se obtiene una dosis de radiación media de nervio óptico de 1,27 Gy (0,42-5,03 Gy), quiasma óptico 2,46 Gy (0,42-9,4 Gy) y tronco cerebral 12,35 Gy (2,38-15,14 Gy).

## Seguimiento

La media del periodo de seguimiento fue de 86,9 meses (12-184). El seguimiento clínico y radiológico se realizó a los 3 meses del tratamiento, a los 6 meses, anualmente durante los primeros 5 años y posteriormente de forma bianual. El protocolo de seguimiento incluía, al menos, una resonancia magnética con y sin contraste en esa fecha y una exploración neurológica, con registro de los nuevos signos y síntomas. La progresión o la regresión tumoral se definieron como la variación de  $\geq 20\%$  respecto al volumen tumoral el día del tratamiento con RC.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo calculando frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas, y medidas de tendencia central para las numéricas. Las variables numéricas se expresaron mediante media, y entre paréntesis los valores mínimo y máximo. La normalidad de los datos se contrastó con el test de Shapiro-Wilks. La relación entre las variables del tratamiento radioquirúrgico respecto al crecimiento, la mejora y el deterioro se ha estudiado mediante análisis univariante aplicando el test Mann-Whitney y un análisis de regresión logística multivariante. La relación entre las complicaciones (hipoacusia, neuropatía del trigémino y radionecrosis) con las variables del tratamiento ha sido estudiada mediante análisis univariable empleando los test de Wilcoxon rank-sum y Two Sample t-test. Se han analizado los coeficientes de correlación de Spearman entre todos los pares de variables independien-

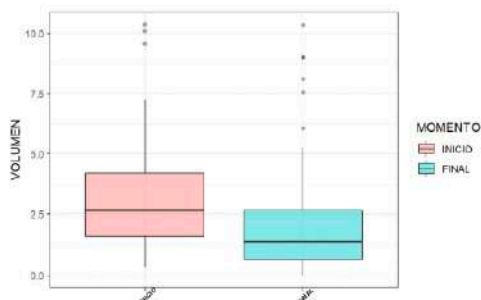


**Figura 1** – Diagrama de cajas en el que se aprecian las diferencias de volumen al inicio y al final del estudio tras recibir el tratamiento con RC. En el eje de ordenadas (Y) el volumen tumoral en centímetros cúbicos, en abscisas (X) los dos grupos, volumen al inicio del tratamiento y volumen al final de seguimiento.

tes incluidas en los modelos, descartando su asociación. Se realizó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier para estimar el tiempo hasta la progresión tumoral. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Los datos se han analizado con el software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0, Armonk, NY IBM Corp.

## Resultados

### Control tumoral

Durante el estudio, la supervivencia de los pacientes fue del 98,7% ( $n = 79$ ). Se produjo un fallecimiento por causa externa a la estudiada (cáncer de mama), de modo que no existieron fallecimientos por progresión tumoral del meningioma tratado. La tasa de control tumoral fue del 95% ( $n = 76$ ) a los 12 años de seguimiento, ya que se produjo la progresión de cuatro tumores tratados. Se objetivó una reducción global del volumen tumoral al final del estudio, siendo el volumen final medio de  $2,11 \text{ cm}^3$  ( $0-10,35 \text{ cm}^3$ ), lo que supuso una reducción media del 32,8% no atribuible al azar, siendo esta diferencia de volumen estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (fig. 1). Tras realizar el análisis univariante apreciamos que los tumores de mayor volumen inicial ( $p = 0,047$ ) se relacionaban con el crecimiento tumoral. El resto de variables estudiadas no muestran relación estadísticamente significativa (tabla 2). La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) después del tratamiento con RC fue del 98% al año, del 95% en 5 años y del 88% a los 10 y 12 años (fig. 2).

### Resultados clínicos

Tras el tratamiento con RC, el 26,2% ( $n = 21$ ) de los casos tuvieron una mejoría sintomática, en el 57,5% ( $n = 46$ ) los síntomas se mantuvieron estables y se produjo un deterioro clínico en el 16,2% ( $n = 13$ ) de los casos. No encontramos variables relacionadas con la mejoría sintomática (tabla 2). Del total de

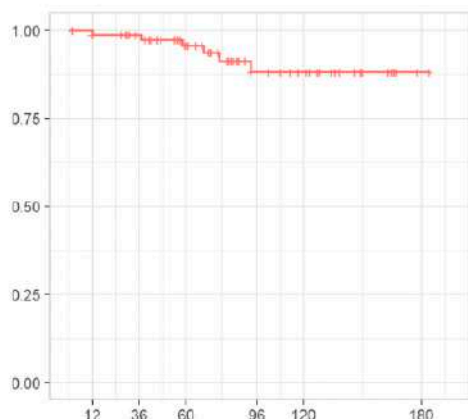


**Figura 2** – Curva de supervivencia libre de progresión. En el eje de ordenadas (Y) se aprecia la probabilidad de supervivencia libre de progresión en función del eje de abscisas (X), en el que se expresa el tiempo en meses.

pacientes con deterioro clínico, en el 30,7% ( $n = 4$ ) de los casos existía progresión tumoral. Tras realizar el análisis univariante detectamos que la dosis de radiación al tronco ( $p = 0,026$ ) se encuentra relacionada con el deterioro sintomático (tabla 2). No encontramos variables relacionadas con la mejoría sintomática o con el deterioro tras realizar en análisis multivariable (tabla 3).

### Complicaciones

La tasa de efectos adversos de la radiación (EAR) fue del 16,2% ( $n = 13$ ). Se define como EAR un nuevo síntoma o signo neurológico en ausencia de un cambio medible del volumen del tumor. Nuestro estudio cuenta con 9 casos de neuropatía post-radiación, incluidos como EAR. En estos pacientes se produce el deterioro de sus síntomas sin crecimiento tumoral. Son los siguientes: un 8,7% de hipoacusia ( $n = 7$ ) y un 3,7% de neuropatía del trigémino ( $n = 3$ ).

Se constataron 4 casos de radionecrosis (5%). Tres de ellos requirieron tratamiento corticoide para el control de los síntomas, que finalmente pudo ser retirado sin repercusión clínica ni funcional. En el análisis individual de las complicaciones con las variables del tratamiento radioquirúrgico se encontró que la hipoacusia tras el tratamiento estuvo relacionada con el tamaño tumoral inicial ( $p = 0,033$ ) y la dosis máxima ( $p = 0,037$ ). La aparición de radionecrosis se relacionaba con la dosis máxima alcanzada ( $p = 0,037$ ). No se encontraron variables relacionadas de forma estadísticamente significativa con la neuropatía del trigémino (tabla 4).

## Discusión

La radiocirugía (RC) estereotáctica es un método de tratamiento en el que se administra una sola dosis de radiación

**Tabla 2 – Análisis univariante. Test de Mann-Whitney**

| Comparación de medidas de tendencia central con el control del crecimiento tumoral |                                |                                 |             |       |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------|-------|
| Variable                                                                           | No (n = 76)<br>Mediana (Q1-Q3) | Si (n = 4)<br>Mediana (Q1, Q3)  | Estadístico | p     |
| Volumen tumoral                                                                    | 2,4 (3,7-5,9)                  | 4,2 (3,7-5,9)                   | W = 62,000  | 0,047 |
| Índice de conformidad                                                              | 1,6 (1,4-1,8)                  | 1,2 (1,23-1,29)                 | W = 92,000  | 0,029 |
| Dosis de cobertura                                                                 | 14 (14-14)                     | 14 (14-14)                      | W = 144,000 | 0,751 |
| Dosis máxima                                                                       | 15,7 (15,4-15,9)               | 15,9 (15,8-16)                  | W = 31,500  | 0,283 |
| DVH                                                                                | 0,96 (0,90-0,97)               | 0,96 (0,95-0,97)                | W = 39,500  | 0,583 |
| Dosis máxima en tronco                                                             | 13,7 (12,6-14,2)               | 8,3 (5,7-10,9)                  | W = 82,000  | 0,241 |
| Comparación de medidas de tendencia central con la mejoría clínica                 |                                |                                 |             |       |
| Variable                                                                           | No (n = 59)<br>Mediana (Q1-Q3) | Si (n = 21)<br>Mediana (Q1, Q3) | Estadístico | p     |
| Volumen tumoral                                                                    | 2,8 (1,5-4,3)                  | 2,6 (1,7-4,02)                  | W = 672,500 | 0,562 |
| Índice de conformidad                                                              | 1,6 (1,4-1,9)                  | 1,6 (1,3-1,6)                   | W = 221,00  | 0,357 |
| Dosis de cobertura                                                                 | 14 (14-14)                     | 14 (14-14)                      | W = 562,000 | 0,454 |
| Dosis máxima                                                                       | 15,6 (15,4-15,8)               | 15,7 (15,5-15,9)                | W = 264,000 | 0,361 |
| DVH                                                                                | 0,96 (0,90-0,98)               | 0,96 (0,85-0,97)                | W = 246,000 | 0,645 |
| Dosis máxima en tronco                                                             | 13,8 (12,5-14,3)               | 13,5 (12,9-13,9)                | W = 335,000 | 0,528 |
| Comparación de medidas de tendencia central con el deterioro clínico               |                                |                                 |             |       |
| Variable                                                                           | No (n = 67)<br>Mediana (Q1-Q3) | Si (n = 13)<br>Mediana (Q1, Q3) | Estadístico | p     |
| Volumen tumoral                                                                    | 2,6 (1,6-4,1)                  | 2,4 (1,8-4,4)                   | W = 430,500 | 0,948 |
| Índice de conformidad                                                              | 1,6 (1,4-1,8)                  | 1,7 (1,4-2,0)                   | W = 160,000 | 0,536 |
| Dosis de cobertura                                                                 | 14 (14-14)                     | 14 (14-14)                      | W = 409,500 | 0,451 |
| Dosis máxima                                                                       | 15,7 (15,4-15,9)               | 15,7 (15,4-15,9)                | W = 221,500 | 0,941 |
| DVH                                                                                | 0,96 (0,90-0,98)               | 0,96 (0,95-0,97)                | W = 193,000 | 0,990 |
| Dosis máxima en tronco                                                             | 13,7 (12,4-14,1)               | 14,1 (13,8-14,8)                | W = 114,500 | 0,026 |

**Tabla 3 – Análisis de regresión logística multivariable**

| Correlación entre variables independientes con la mejoría clínica   |           |            |             |       |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-------------|-------|
| Variable                                                            | Odd ratio | Std. Error | Estadístico | p     |
| Índice de conformidad                                               | 0,116     | 1,519      | -1,417      | 0,157 |
| DVH                                                                 | 0,00      | 5,479      | -1,851      | 0,064 |
| Correlación entre variables independientes con el deterioro clínico |           |            |             |       |
| Variable                                                            | Odd ratio | Std. Error | Estadístico | p     |
| Dosis máxima en Tronco                                              | 2,529     | 0,511      | 1,816       | 0,069 |

de alta energía a un objetivo intracraneal, empleando guías estereotáxicas. La radiación administrada se reduce notablemente en los márgenes de la lesión, permitiendo que el tejido cerebral circundante no se vea afectado<sup>18</sup>. El concepto fue desarrollado por Lars Leksell, que, junto con sus colaboradores, desarrolló el primer modelo de Gamma Knife (GK) en 1967<sup>19</sup>. El GK moderno utiliza 201 fuentes de cobalto radiactivas, que al desintegrarse emiten radiación gamma, que es dirigida a través de dos colimadores hacia el isocentro de radiación. En el GK lo más frecuente es realizar una planificación directa, cubriendo el volumen de la diana. El conjunto de los depósitos de energía (isocentros) conforma la dosis de cobertura, protegiendo los órganos de riesgo a medida que se realiza el tratamiento, alejando las fuentes de cobalto de los ejes de los colimadores. El GK se caracteriza por el alto gradiente de dosis, lo que permite administrar una dosis muy alta al objetivo, con mínima radiación a las estructuras colindantes<sup>20</sup>.

En 1984 Betti y Derechinsky describieron el acelerador lineal (LINAC) como una solución radioquirúrgica alternativa. Desde entonces, diversos investigadores han desarrollado modelos de LINAC para lograr la precisión requerida, pero dada la complejidad del sistema, la inestabilidad mecánica es su principal inconveniente. Su mecanismo consiste en acelerar electrones (rayos X) a velocidades cercanas a la de la luz y hacerlos incidir contra un blanco. Este impacto genera la radiación de frenado en forma de fotones, los cuales atraviesan los colimadores para ser enfocados al blanco<sup>18</sup>. La colimación de los haces inicialmente se realizó mediante colimadores cónicos, que permitían la obtención de campos circulares, con una gran caída de dosis colindante, siendo difícil la delimitación de lesiones irregulares. Para solucionar este problema, a finales de los noventa se desarrollaron los colimadores multilamina, mejorando la conformación de la dosis al objetivo. El gantry del LINAC rota por encima del paciente, generando un arco

Cómo citar este artículo: Ortiz García JM, et al. Meningiomas de ángulo pontocerebeloso: tratamiento con radiocirugía mediante LINAC. Neurocirugía. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2022.12.002>

**Tabla 4 – Análisis univariante. Test Wilcoxon rank-sum (WRS) y Two Sample t-test (TST)**

| Comparación de medidas de localización con la hipoacusia post-RC               |                                |                               |                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|-----------|
| Variable                                                                       | No (n = 73)<br>Mediana (rango) | Sí (n = 7)<br>Mediana (rango) | Estadístico                                |           |
| Volumen tumoral                                                                | 2,4 (0,3-10,3)                 | 4,6 (1,2-4,1)                 | WRS<br>AD test = 0,008                     | p = 0,033 |
| Índice de conformidad                                                          | 1,6 (1,2-3,1)                  | 1,7 (1,3-1,8)                 | TST<br>AD test = 0,327,<br>FK test = 0,431 | p = 0,795 |
| Dosis de cobertura                                                             | 14 (14-14)                     | 14 (14-14)                    | WRS<br>AD test = 0                         | p = 0,279 |
| Dosis máxima                                                                   | 15,7 (14,3-16,9)               | 15,2 (14,9-15,4)              | TST<br>AD test = 0,286,<br>K test = 0,272  | p = 0,037 |
| DVH                                                                            | 0,96 (0,64-0,99)               | 0,80 (0,73-0,98)              | WRS<br>AD test = 0,018                     | p = 0,063 |
| Dosis máxima en tronco                                                         | 13,8 (2,3-15,14)               | 13,2 (6,7-14,4)               | WRS<br>AD test = 0                         | p = 0,359 |
| Comparación de medidas de localización con la neuropatía post-RC del trigémino |                                |                               |                                            |           |
| Variable                                                                       | No (n = 77)<br>Mediana (rango) | Sí (n = 3)<br>Mediana (rango) | Estadístico                                |           |
| Volumen tumoral                                                                | 2,6 (0,3-10,3)                 | 1,8 (1,2-4,1)                 | WRS<br>AD test = 0,015                     | p = 0,527 |
| Índice de conformidad                                                          | 1,6 (1,2-3,1)                  | 1,5 (1,3-1,8)                 | TST<br>AD test = 0,552,<br>FK test = 0,336 | p = 0,544 |
| Dosis de cobertura                                                             | 14 (14-14)                     | 14 (14-14)                    | WRS<br>AD test = 0                         | p = 0,808 |
| Dosis máxima                                                                   | 15,7 (14,3-16,9)               | 15,8 (15,5-15,9)              | TST<br>AD test = 0,229,<br>FK test = 0,378 | p = 0,762 |
| DVH                                                                            | 0,96 (0,64-0,99)               | 0,91 (0,89-0,95)              | WRS<br>AD test = 0,018                     | p = 0,262 |
| Dosis máxima en tronco                                                         | 13,5 (2,3-15,14)               | 14,1 (14-15,1)                | WRS<br>AD test = 0                         | p = 0,107 |
| Comparación de medidas de localización con la radionecrosis                    |                                |                               |                                            |           |
| Variable                                                                       | No (n = 76)<br>Mediana (rango) | Sí (n = 4)<br>Mediana (rango) | Estadístico                                |           |
| Volumen tumoral                                                                | 2,6 (0,3-10,3)                 | 3,3 (2,1-4,1)                 | WRS<br>AD test = 0,011                     | p = 0,460 |
| Índice de conformidad                                                          | 1,6 (1,2-3,1)                  | 2,0 (2,0-2,0)                 | TST D test = 0,52<br>FK test = 0,058       | p = 0,230 |
| Dosis de cobertura                                                             | 14 (14-14)                     | 14 (14-14)                    | WRS<br>AD test = 0                         | p = 0,771 |
| Dosis máxima                                                                   | 15,7 (14,3-16,9)               | 15,9 (15,5-15,9)              | TST<br>AD test = 0,375<br>FK test = 0,012  | p = 0,037 |
| DVH                                                                            | 0,96 (0,64-0,99)               | 0,95 (0,95-0,95)              | WRS<br>AD test = 0,012                     | p = 0,793 |
| Dosis máxima en tronco                                                         | 13,5 (2,3-15,14)               | 14,14 (13,5-14,14)            | WRS<br>AD test = 0,001                     | p = 0,421 |

de radiación enfocado al volumen del blanco, mientras que la mesa rota en el plano horizontal y genera otro arco de radiación, y de esta forma se producen múltiples intersecciones de radiación sobre la lesión. De esta forma la distribución de la dosis es más uniforme respecto al GK; por otro lado, aunque el gradiente de dosis en LINAC es elevado, la caída de dosis es más lenta en comparación con el GK. En un tratamiento con

LINAC la planificación es inversa: primero se definen los órganos de riesgo, y en función de ellos se conforma el tratamiento al objetivo. Todos sus componentes, colimador, brazo de giro, rotación de la mesa deben contar con la máxima precisión (menor a 1 mm)<sup>18,21</sup>. De este modo, el LINAC presenta algunas ventajas teóricas con respecto al GK: mayor disponibilidad geográfica de equipos, mayor versatilidad en sus indicaciones,

Como citar este artículo: Ortiz García JM, et al. Meningiomas de ángulo pontocerebeloso: tratamiento con radiocirugía mediante LINAC. Neurocirugía. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2022.12.002>

distribución más homogénea de la dosis y carencia de fuentes y residuos radiactivos, entre otras. Se han señalado como inconvenientes una menor precisión con respecto al GK, una mayor dificultad para la cobertura de volúmenes mayores e irregulares, y una menor caída de dosis desde el centro de la diana<sup>8</sup>.

La mayor parte de las comunicaciones sobre tratamiento con radiocirugía hacen referencia al GK, pero las diferencias anteriormente señaladas impiden que los resultados de los tratamientos de ambas técnicas sean directamente homologables. Es por ello de especial interés analizar los resultados de ambas técnicas evaluando su eficacia y su seguridad en función de la patología.

La región de la fosa posterior en la que es más frecuente la aparición de meningiomas es el APC. Estos tumores derivan de las vellosidades aracnoideas que cubren el seno sigmoides, el agujero yugular, la tórula o los senos petrosos superior e inferior<sup>4</sup>. El tratamiento quirúrgico continúa siendo de elección en meningiomas de APC, fundamentalmente en aquellos tumores de gran tamaño en los que es necesario realizar una descompresión de estructuras adyacentes. La dificultad de la cirugía radica en la relación del tumor con las arterias, los senos venosos, las venas, los nervios craneales y el troncoencéfalo, dado que estos limitan el abordaje quirúrgico y condicionan las complicaciones<sup>4,22,23</sup>. Las series quirúrgicas logran resecciones totales entre el 82% y el 85,6%, con una mortalidad que oscila entre el 0,6% y el 5%<sup>4,24,25</sup>. La aparición de debilidad facial postoperatoria se encuentra entre el 18% y el 30%, los problemas de deglución entre el 2% y el 12%, el deterioro de la audición entre el 9% y el 23% y la fistula de líquido cefalorraquídeo entre el 4,6% y el 22%.

El resultado funcional tras la resección quirúrgica se relaciona con la ubicación del meningioma dentro del APC. Los tumores ubicados en la región anterior al conducto auditivo interno (CAI) tienen peores resultados quirúrgicos<sup>4,24,25</sup>. Voss et al.<sup>4</sup> obtienen en su serie que desarrollan una paresia facial posquirúrgica el 60% de los tumores ubicados por delante del CAI, el 50% de los tumores originados por debajo del CAI y menos del 15% de los ubicados en la zona posterior o superior del CAI. Estas complicaciones pueden afectar gravemente a la calidad de vida de los pacientes, por lo que es importante considerar otras opciones de tratamiento, como la radiocirugía (RC). El objetivo principal del tratamiento con RC es conseguir el control local del tumor para evitar la progresión y el deterioro clínico del paciente. Podemos considerar el tratamiento primario con RC en meningiomas de APC en aquellos tumores con un diámetro menor de 3 cm o un volumen menor de 10 cm<sup>3</sup>, con una distancia de seguridad a órganos de riesgo suficiente que nos permita administrar una dosis efectiva sobre el tumor de 13 a 15 Gy sin sobrepasar las dosis toleradas por las estructuras radiosensibles colindantes, como el tronco cerebral (<12,5 Gy) y la cóclea (<14 Gy)<sup>27,28</sup>.

En nuestro estudio describimos los resultados de las tasas de control local en meningiomas de APC tratados con RC mediante LINAC, pero no existe ninguna serie publicada en la que se administre tratamiento con LINAC en este tipo de tumores para poder comparar nuestros resultados. Las series disponibles son antiguas y valoran la respuesta al tratamiento radioquirúrgico con LINAC en meningiomas de la base del

cráneo (18-21) o en el seno cavernoso<sup>11,14,29,30</sup>. Además, los estudios cuentan con un periodo corto de seguimiento (24-102 meses), por lo que obtienen unas tasas de control tumoral altas: entre el 89% y el 98%, con una dosis de cobertura de 12 Gy-18 Gy, y unas tasas de supervivencia libre de progresión a los 2 años del 95% al 98%<sup>13,31</sup>, a los 5 años del 97% al 100% y a los 8 años del 95%<sup>12,30</sup>. Sin embargo, existen varias series publicadas de tratamiento de meningiomas de APC mediante RC con GK<sup>7,32,33</sup> con unas tasas de control tumoral del 96% al 97%, con dosis de cobertura de 13 Gy. Las tasas de SLP a los 3 años son del 96% al 98%, a los 5 años del 93% al 95% y a los 10 años del 77%. Nuestros resultados son similares, ya que nuestra tasa de control tumoral es del 95%, con tasa de SLP del 95% a los 5 años y del 88% a los 10 y 12 años. Este resultado invita a continuar con el seguimiento para analizar si el crecimiento de los tumores queda circunscrito a los 10 primeros años, o existe progresión más allá de los 12 años. Tras el análisis univariable obtenemos que el parámetro que influye de forma desfavorable en el control es el mayor volumen tumoral ( $p=0,024$ ). Ding et al.<sup>33</sup> en su estudio encuentran que las variables relacionadas con la progresión tumoral son el sexo masculino ( $p=0,014$ ), la radioterapia fraccionada previa ( $p=0,010$ ) y la ataxia como síntoma de presentación ( $p=0,002$ ). Sheehan et al.<sup>22</sup>, en su estudio de meningiomas de base de cráneo, con un 26% de meningiomas de APC, coinciden en la relación de progresión tumoral con recibir radioterapia fraccionada previamente ( $p=0,004$ ) y la edad superior a 65 años ( $p=0,005$ ). Starke et al.<sup>34</sup> disponen de un estudio similar en meningiomas de base de cráneo con un 23% de meningiomas de APC, en el que la edad por encima de los 65 años ( $p=0,03$ ) es un factor relacionado con la progresión tumoral y la dosis de cobertura baja ( $p=0,03$ ).

Respecto a los resultados clínicos de las series publicadas<sup>2,22,32,33</sup>, la mejoría sintomática oscila entre el 27,4% y el 57,4%, y el empeoramiento de los síntomas previos entre el 7,7% y el 11,8%. En nuestra serie la mejoría de los síntomas se produce en el 25,3% de los casos, y el deterioro, en el 16,2%. Profundizando en los factores relacionados con el deterioro clínico, obtenemos significación estadística en la dosis máxima de radiación del tronco ( $p=0,02$ ). El volumen de órgano en riesgo (tronco cerebral) que recibe la dosis máxima de radiación en nuestros tratamientos es menor de 0,01 cc. No obstante, 40 tratamientos (50% de los incluidos en el estudio) superan los 12,5 Gy, dosis máxima en el tronco recomendada en la literatura<sup>27,28</sup>. Este dato se trata de una recomendación, y existen importantes guías, como el informe QUANTEC<sup>27</sup>, donde se recoge que dosis altas (15-20 Gy), utilizadas en metástasis de tronco en pacientes con mal pronóstico, quizá puedan ser seguras, pero no existen estudios a largo plazo. Es importante destacar estos resultados, ya que aportamos una serie con seguimiento a largo plazo en tumores benignos que indica que la toxicidad es un elemento importante a tener en cuenta si se emplean dosis altas sobre el tronco, obteniendo una relación con el deterioro sintomático, lo que nos lleva a apoyar este límite de 12,5 Gy, replanteando la dosimetría en futuros tratamientos. Valorando otros factores relacionados con el deterioro sintomático, Jahanbakhshi et al.<sup>2</sup> encuentran una relación estadísticamente significativa entre el deterioro sintomático y el volumen tumoral ( $p=0,004$ ). Es interesante

comentar el estudio de Bu et al.<sup>36</sup>, que realizan una comparativa entre los resultados del tratamiento de meningiomas de APC de pequeño tamaño mediante cirugía o RC, obteniendo en el grupo quirúrgico 49 pacientes (30,2%) con mejoría en los síntomas y 11 pacientes (6,8%) con deterioro clínico, comparado con el grupo de RC, en el que 546 pacientes (33,2%) mostraron una mejoría en los síntomas y 127 pacientes (7,7%) un empeoramiento de ellos, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Para finalizar, es probable que la tasa de hipoacusia obtenida (9,6%) se encuentre relacionada con los tratamientos realizados sin protección de cóclea. Van Linde et al.<sup>37</sup> realizaron un estudio en el que analizaron los resultados del tratamiento con RC mediante LINAC en schwannomas del VIII, demostrando que el deterioro de la audición se encuentra relacionado con la dosis que recibe la cóclea y no con la presencia de hipoacusia previa. Estos resultados nos sirven para modificar nuestro protocolo e incluir la planificación, con protección de este órgano en riesgo, en aquellos pacientes que tengan audición útil. Es difícil realizar la comparación con el resto de las series por la definición de cada complicación. Jahanbakhshi et al.<sup>2</sup> cuentan con un 4,3% de pérdida de audición, un 4,3% de síntomas trigeminales y un 3,2% de paresia facial, encontrando relación del deterioro clínico con un volumen tumoral mayor de 8,5 cc. Otros estudios<sup>32,38</sup> describen un 5% de edema postradiación, comparable con nuestro porcentaje de radionecrosis. Starke et al.<sup>39</sup> relacionaron evolución clínica desfavorable con la ubicación clival o de ápex petroso del meningioma.

#### Limitaciones

Nuestro estudio cuenta con las desventajas implícitas en los análisis retrospectivos, por lo que puede incluir sesgos de selección y sesgo de derivación. En el análisis estadístico, el resultado del análisis multivariante fue limitado, debido a que el número de pacientes del estudio fue reducido y a que las variables dependientes no estaban balanceadas. En los pacientes previamente intervenidos contamos con diagnóstico anatomopatológico que confirma el tipo de lesión y su grado histológico, pero en aquellos pacientes que reciben RC como tratamiento primario el diagnóstico se realiza por las características del tumor en RM, por lo que la probabilidad de diagnóstico erróneo se estima en el 2,3%<sup>40</sup>, existiendo también la posibilidad de error en el grado tumoral. Por último, con respecto a la evolución sintomática, la mejoría o el deterioro de los síntomas se encuentra influenciada por el gran componente subjetivo de los pacientes. Sin embargo, el presente estudio cuenta con la ventaja del volumen de la muestra y del largo periodo de seguimiento.

#### Conclusión

El tratamiento con RC mediante LINAC en meningiomas de ángulo pontocerebeloso es eficaz a largo plazo, obteniendo las mejores tasas de control tumoral en los pacientes con lesiones de pequeño tamaño.

#### Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

#### Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

#### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2022.12.002>.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019;21 Suppl 5:V1-100. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noz150>.
- Jahanbakhshi A, Azar M, Kazemi F, Jaleesi M, Chanideh I, Amini E. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;187:105557. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105557>. Erratum in: *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;189:105650.
- Friedmann DR, Grobelny B, Golfinos JG, Roland JT. Nonschwannoma tumors of the cerebellopontine angle. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48:461-75.
- Voss NF, Vrionis FD, Heilman CB, Robertson JH. Meningiomas of the cerebellopontine angle. *Surg Neurol.* 2000;53:439-47.
- Park SH, Kano H, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningiomas. *J Neurosurg.* 2014;120:708-15.
- Kano H, Park KJ, Kondziolka D, Iyer A, Liu X, Tonetti D, Flickinger JC, et al. Does prior microsurgery improve or worsen the outcomes of stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas? *Neurosurgery.* 2013;73:401-10. <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000431471.64289.3d>.
- Faramand A, Kano H, Niranjan A, Park KJ, Flickinger JC, Lunsford LD. Tumor control and cranial nerve outcomes after adjuvant radiosurgery for low-grade skull base meningiomas. *World Neurosurg.* 2019;127:e221-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.052>.
- Stern RL, Ferks JR, Pappas CT, Boggan JE, Chan AY. The option of LINAC-based radiosurgery in a Gamma Knife radiosurgery center. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110:968-72.
- Follock BE, Stafford SL, Link MJ. Stereotactic radiosurgery of intracranial meningiomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2013;24:499-507.
- Follock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1000-5.
- Chang SD, Adler JR Jr, Martin DP. LINAC radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998;71:43-50.

12. Deinsberger R, Tidstrand J, Sabitzer H, Lanner G. LINAC radiosurgery in skull base meningiomas. *Minim Invasive Neurosurg.* 2004;47:333-8.
13. Villavicencio AT, Black PM, Shrieve DC, Fallon MP, Alexander E, Loeffler JS. LINAC radiosurgery for skull base meningiomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143:1141-52, <http://dx.doi.org/10.1007/s007010100005>.
14. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: A large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol.* 2010;98:195-202.
15. Chang SD, Adler JR. Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery.* 1997;41:1019-27.
16. Kimball MM, Friedman WA, Foote KD, Bova FJ, Chi YY. Linear accelerator radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2009;87:120-7.
17. Kunimatsu A, Kunimatsu N, Kamiya K, Katsura M, Mori H, Ohtomo K. Variants of meningiomas: A review of imaging findings and clinical features. *Jpn J Radiol.* 2016;34:459-69, <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-016-0550-6>.
18. Deinsberger R, Tidstrand J. LINAC radiosurgery as a tool in neurosurgery. *Neurosurg Rev.* 2005;28:79-88.
19. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102:316-9.
20. Novotny J, Bhatnagar JP, Niranjan A, Quader MA, Huq MS, Bednars G, et al. Dosimetric comparison of the Leksell Gamma Knife Perfexion and 4C. *J Neurosurg.* 2008;109 Suppl:8-14, <http://dx.doi.org/10.3171/JNS/2008/109/12/S3>.
21. Friedman WA, Foote KD. Linear accelerator radiosurgery in the management of brain tumours. *Ann Med.* 2000;32:64-80.
22. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, Barnett GH, Mathieu D, Chiang V, et al. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: A multicenter study. *J Neurosurg.* 2015;122:1479-89, <http://dx.doi.org/10.3171/2014.10.JNS14139>.
23. Patibandla MR, Lee CC, Tata A, Addagada GC, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for WHO grade I posterior fossa meningiomas: Long-term outcomes with volumetric evaluation. *J Neurosurg.* 2018;129:1249-59.
24. Zhe BWU, Chun JY, Shu SG. Posterior petrous meningiomas: 82 cases. *J Neurosurg.* 2005;102:284-9.
25. Nakamura M, Roser F, Dormiani M, Matthies C, Vorkapic P, Samii M. Facial and cochlear nerve function after surgery of cerebellopontine angle meningiomas. *Neurosurgery.* 2005;57:77-90, <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000154699.29796.34>, discussion 77-90.
26. Samii M, Turel KE, Penkert G. Management of seventh and eighth nerve involvement by cerebellopontine angle tumors. *Clin Neurosurg.* 1985;32:242-72.
27. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S36-41.
28. Cohen-Inbar O, Lee CC, Sheehan JP. The contemporary role of stereotactic radiosurgery in the treatment of meningiomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2016;27:215-28.
29. Spiegelmann R, Nissim O, Menhel J, Alezra D, Pfeffer MR. Linear accelerator radiosurgery for meningiomas in and around the cavernous sinus. *Neurosurgery.* 2002;51:1373-80.
30. Kimball MM, Friedman WA, Foote KD, Bova FJ, Chi YY. Linear accelerator radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2009;87:120-7.
31. Chang SD, Adler JR Jr. Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery.* 1997;41:1017-9.
32. Park SH, Kano H, Niranjan A, Flickinger JC, Dade Lunsford L. Stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningiomas. *J Neurosurg.* 2014;120:708-15.
33. Ding D, Starke RM, Kano H, Nakaji P, Barnett GH, Mathieu D, et al. Gamma Knife radiosurgery for cerebellopontine angle meningiomas: A multicenter study. *Neurosurgery.* 2014;75:398-408, <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0000000000000480>, quiz 408.
34. Starke RM, Williams BJ, Hiles C, Nguyen JH, Elsharkawy MY, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2012;116:588-97, <http://dx.doi.org/10.3171/2011.11.JNS11530>.
35. Trifiletti DM, Lee CC, Kano H, Cohen J, Janopaul-Naylor J, Alonso-Basanta M, et al. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: An international cooperative study to define response and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:280-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.009>.
36. Bu J, Pan P, Yao H, Gong W, Liu Y, Yu Z, et al. Small cerebellopontine angle meningioma-surgical experience of 162 patients and literature review. *Front Oncol.* 2020;10, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.558548>, 558548.
37. van Linge A, van Os R, Hoekstra N, Heijmen B, Stienstra L, Dallenga A, et al. Progression of hearing loss after LINAC-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma is associated with cochlear dose, not with pre-treatment hearing level. *Radiat Oncol.* 2018;13:253, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-018-1202-z>.
38. Starke RM, Nguyen JH, Rainey J, Williams BJ, Sherman JH, Savage J, et al. Gamma Knife surgery of meningiomas located in the posterior fossa: factors predictive of outcome and remission. *J Neurosurg.* 2011;114:1399-405, <http://dx.doi.org/10.3171/2010.11.JNS101193>.

# Long-term Experience of LINAC Single-Dose Radiosurgery for Skull Base Meningiomas: A Retrospective Single-Center Study of 241 Cases

Isabel M. Ortiz García, MD\*, Paula Rodríguez Valero, MD\*, Ana M. Jorques Infante, PhD\*, Nicolás Cordero Tous, PhD\*, José Expósito Hernández, PhD\*, Gonzalo Olivares Granados, PhD\*

\*Department of Neurological Surgery, "Virgen de las Nieves" University Hospital, Granada, Spain; †Department of Radiotherapy and Oncology, "Virgen de las Nieves" University Hospital, Granada, Spain

Correspondence: Isabel M. Ortiz García, MD, Department of Neurological Surgery, Virgen de las Nieves University Hospital, Av. Juan Pablo II s/n, Department of Neurosurgery 4 Floor, Granada, 18013, Spain. Email: isabelmorigaz@gmail.com

Received, December 22, 2022; Accepted, June 27, 2023; Published Online, September 1, 2023.

© Congress of Neurological Surgeons 2023. All rights reserved.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Stereotactic radiosurgery (SRS) is increasingly applied to treat meningiomas, attributable to their increased incidence in older individuals at greater surgical risk. To evaluate the effectiveness of treatment with linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery in skull base meningiomas as either primary treatment or postresection adjuvant therapy.

**METHODS:** This study included 241 patients diagnosed with skull base meningiomas treated by single-dose SRS, with a median age of 59 years. SRS was primary treatment in 68.1% (n = 164) and adjuvant treatment in 31.9% (n = 77), using LINAC (Varian 600, 6 MeV). The median tumor volume was 3.2 cm<sup>3</sup>, and the median coverage dose was 14 Gy. Bivariate and multivariate analyses were performed to determine predictive factors for tumor progression, clinical deterioration, and complications. Kaplan-Meier analysis was used for survival analysis.

**RESULTS:** After the median follow-up of 102 months, the tumor control rate was 91.2% (n = 220). Progression-free survival rates were 97.07%, 90.1%, and 85.7% at 5, 10, and 14 years, respectively. Clinical improvement was observed in 56 patients (23.2%). In multivariate analysis, previous surgery (hazard ratio 3.8 [95%CI 1.136-12.71], P = .030) and selectivity (hazard ratio .21 [95%CI 0.066-0.677], P = .009) were associated with tumor progression and increased maximum dose (odds ratio [OR] 4.19 [95% CI 1.287-13.653], P = .017) with clinical deterioration. The permanent adverse radiation effect rate was 6.2% (n = 15) and associated with maximum brainstem dose >12.5 Gy (OR 3.36 [95% CI .866-13.03], P = .08) and cerebellopontine angle localization (OR 3.93 [95% CI 1.29-11.98], P = .016).

**CONCLUSION:** Treatment of skull base meningiomas with single-dose SRS using LINAC is effective over the long term. Superior tumor control is obtained in patients without previous surgery. Adverse effects are related to localization in the cerebellopontine angle, and maximum brainstem radiation dose was >12.5 Gy.

**KEY WORDS:** LINAC radiosurgery, Stereotactic radiosurgery, Magnetic resonance imaging, Meningioma, Radiosurgery, Skull base

Operative Neurosurgery 00:1-9, 2023

<https://doi.org/10.1227/ons.0000000000000887>

Meningiomas represent 39% of primary intracranial neoplasms and are the most frequent benign primary intracranial tumors. The annual incidence rate, which increases with age, was 8.81 cases per 100 000 persons in the United States between 2013 and 2017, with a mean age at diagnosis of 66 years.<sup>1</sup> Around one-third of meningiomas are found at the base of the skull, arising from the dura mater of the olfactory groove, planum sphenoidale, cavernous sinus, sphenoid wing,

clinoid, tuberculum, sella turcica, clivus, and petrous temporal bone.<sup>2</sup> In general, the recommended treatment for meningiomas is surgery, although account should be taken of patient characteristics and tumor localization. Hence, alternative approaches have been developed based on subtotal resection and stereotactic radiosurgery (SRS).<sup>3-6</sup> SRS has been increasingly applied to treat meningiomas, attributable to the aging of the population and the increased incidence of this disease in older individuals at greater risk from surgery.<sup>1</sup> SRS has proven to be a safe and more effective approach to skull base meningiomas,<sup>7</sup> achieving high tumor control rates and similar progression-free survival (PFS) rates to those obtained with Simpson grade I resection.<sup>4,6</sup> The objectives

**ABBREVIATIONS:** ARE, adverse radiation effects; LINAC, linear accelerator; SRT, stereotactic radiotherapy.

of this study were to determine the long-term benefits of skull base meningioma treatment with SRS using linear accelerator-based stereotactic radiosurgery (LINAC).

## METHODS

A retrospective single-center study was performed in patients with meningiomas treated with LINAC single-dose SRS, between 2001 and 2016. Inclusion criteria were (1) localization in skull base (olfactory groove, planum sphenoidale, cavernous sinus, sphenoid wing, clinoid, tuberculum or sellar turcica, clivus, or petrous temporal bone), (2) histological grade I according to the World Health Organization or the presence of characteristic lesions on MRI images (homogeneously enhancing dural-based tumor with no signs of metastatic cancer),<sup>50</sup> (3) clinical and radiological follow-up for >5 years, and (4) no previous radiotherapy. The study protocol was approved by the "Biomedical Research Ethics Committee" Institutional Review Board (Protocol Code: DCT-IMOG-2021, ethics Portal Code: 1997-N-21). All participants signed informed consent to the treatment and to the utilization of their data for research purposes. Meningiomas were classified into one of the following 3 groups according to the embryological origin of the meninges and anatomopathological diagnosis of the meningioma.<sup>8-11</sup> Group 1: lesions derived from the paraxial mesoderm and localized in the olfactory groove, sphenoid wing, clinoid or parasellar region, cavernous sinus, or petroclival region; Group 2: lesions derived from the dorsal mesoderm in the cerebellopontine angle (CPA); and Group 3: lesions derived from the neural crest, including tentorial meningiomas.

## Radiosurgery Technique

The radiosurgical dose was delivered in a single fraction using a linear accelerator (Varian 600) with 6 MeV photons, dynamic micro multilamellar collimators (M3 BrainLab), and dynamic arcs, placing a stereotactic frame on all patients (Brown-Robert-Wells). Cases were selected by a multidisciplinary team of neurosurgeons, radiation oncologists, neuroradiologists, and radio physicists. Pretreatment MRI scans (1.5-mm slices) were performed using contrast-enhanced T1, T2, and fat-suppressed sequences. Patients received local anesthesia before the frame was fitted, and a simulation stereotactic computed tomography (CT) was obtained. Images were transferred to BrainScan planning software for MRI and CT fusion. The tumor contour (gross tumor volume [GTV]) was outlined on postcontrast MRI T1 sequences, obtaining its volume and organs at risk (eg, brainstem, optic nerves, and chiasm). The GTV was enlarged by 1 mm to obtain the planning treatment volume.

## Follow-up

Clinical and radiological follow-ups were conducted at 3 and 6 months post-treatment, annually for the next 5 years, and then every 2 years. Tumor progression or regression was defined by a change of  $\geq 20\%$  in volume between baseline and the end of the follow-up; tumors showing a change of  $<20\%$  in volume were considered stable.

## Statistical Analysis

First, data were expressed as medians (with IQR) for continuous variables and as frequencies and percentages for categorical variables. Nonparametric tests (Wilcoxon signed-rank test, Mann-Whitney *U* test,

and Pearson  $\chi^2$  test) were used to evaluate the association of quantitative variables. Bivariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyses were applied to evaluate clinical covariates hypothesized to predict tumor progression. Bivariate and multivariate logistic regression analyses were used to evaluate covariates hypothesized to predict a worsening of symptoms and adverse radiation effects (ARE).  $P < .05$  was considered statistically significant. Variables with  $P < .20$  entered the multivariate model. Kaplan-Meier analysis developed to estimate tumor progression. Stata version 16 was used for statistical analyses.

## RESULTS

### Patient and Tumor Attributes

This study included 241 patients with a median (IQR) follow-up period of 102 months (62.2); the median age was 59 years (18), and 76.7% were female ( $n = 185$ ). Symptoms were present before SRS treatment in 59.7% of patients ( $n = 144$ ). SRS was primary treatment in 68% ( $n = 164$ ) and adjuvant therapy in 31.9% ( $n = 77$ ). The median interval between surgery and SRS was 39.9 months (64.8) (Table 1). Group 1 contained 131 patients (54.3%): 14 in olfactory groove, 15 in sphenoid wing, 4 in clinoid, 4 in parasellar, 40 in cavernous sinus, and 54 in petroclival area; Group 2 had 75 patients (31.12%), all in CPA; and Group 3 had 35 patients (14.52%), all tentorial meningiomas. All data are summarized in Table 1.

### Radiosurgical Technique

The median (IQR) GTV was 3.2 cc (3.52). The median prescribed dose was 15.3 Gy (0.5). The median coverage dose was 14 Gy (0) with a median isodose level of 95% (0.11). The median maximal dose was 15.6 Gy (0.42). Most treatments included 1 isocenter (0) and 4 arcs (1). Treatment was administered with a median Paddick Conformity Index<sup>12</sup> of 0.55 (0.16), median homogeneity index of 1.01 (0.02), and selectivity of 0.61 (0.18) (Table 1). The median (IQR) maximum radiation dose was 1.54 Gy (4.62) for optic nerve, 2.6 Gy (5.3) for optic chiasm, and 9.3 Gy (11.48) for brainstem.

### Tumor Control and Patient Survival

The survival rate at the end of the follow-up was 96.6% ( $n = 233$ ); 3 of the 8 nonsurvivors (3.31%) died from progression of the treated meningioma. Tumor control was achieved in 220 patients (91.2%) after a median follow-up of 102 months (62.2). MRI scans showed a median (IQR) tumor volume of 3.2 cc (3.52) before treatment and 1.75cc (2.35) at the end of follow-up, a statistically significant decrease ( $P < .001$ ; Wilcoxon signed-rank test). A significant increase in tumor volume was observed in 21 patients (8.71%); 5 of these received fractionated radiation therapy during the follow-up period, 5 underwent surgical resection, 3 new single-dose SRS treatment, and 8 refused new treatment. In Cox bivariate and multivariate analyses, covariates associated with tumor progression were previous surgery (hazard ratio [HR] 4.34 [95%CI 1.749-10.77],  $P = .002$ , and HR 4.8

**TABLE 1. Baseline Characteristics of 241 Patients With Skull Base Meningiomas Treated With LINAC**

| Qualitative variables median (IQR)      |             |
|-----------------------------------------|-------------|
| Age                                     | 59 (18)     |
| Follow-up                               | 102 (62.2)  |
| Average tumor volume (cm <sup>3</sup> ) | 3.2 (3.52)  |
| SRS features                            |             |
| GTV (cm <sup>3</sup> )                  | 3.2 (3.52)  |
| Maximal dose (Gy)                       | 15.6 (0.42) |
| Coverage dose (Gy)                      | 14 (0)      |
| Prescribed dose (Gy)                    | 15.3 (0.5)  |
| No. of isocenters                       | 1 (0)       |
| Isodose level (%)                       | 95 (0.11)   |
| Paddick Conformity Index                | 0.55 (0.16) |
| Homogeneity index                       | 1.01 (0.02) |
| Selectivity                             | 0.61 (0.18) |
| Qualitative variables n (%)             |             |
| Female                                  | 185 (76.6)  |
| Presence of previous symptoms           | 59.7 (144)  |
| Previous surgical intervention          | 31.9 (77)   |
| Tumor Location:                         |             |
| Olfactory groove G-1                    | 14 (5.8)    |
| Sphenoid wing G-1                       | 15 (6.2)    |
| Clinoids G-1                            | 4 (1.65)    |
| Parasellar G-1                          | 4 (1.65)    |
| Cavernous sinus G-1                     | 40 (16.59)  |
| Petroclival G-1                         | 54 (22.4)   |
| CPA G-2                                 | 75 (31.12)  |
| Tentorium G-3                           | 35 (14.52)  |
| Pre-SRS symptoms                        |             |
| Headache                                | 28.8 (46)   |
| Dizziness                               | 8.6 (11)    |
| Gait instability                        | 4.8 (8)     |
| Seizures                                | 2.1 (4)     |
| Anosmia                                 | 2.7 (5)     |
| Visual impairment                       | 4.3 (8)     |
| Diplopia                                | 14.6 (13)   |

**TABLE 1. Continued.**

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| Trigeminal sensory dysfunction  | 22.8 (32) |
| Facial involvement              | 4.8 (9)   |
| Hearing loss                    | 5.4 (7)   |
| Lower cranial nerve dysfunction | 0.5 (1)   |

CPA, cerebellopontine angle; GTV, gross tumor volume; SRS, stereotactic radiosurgery.

[95%CI 1.497-15.48],  $P = .008$ , respectively) and selectivity (HR .07 [95%CI 0.000-0.639,  $P = .031$ , and HR 0.212 [95%CI 0.066-0.677],  $P = .009$ , respectively) (Table 2). No statistically significant association was found between the surgery-SRS time interval and tumor growth over the follow-up period, observing a median interval of 25.5 months (IQR 74.39) in tumors showing growth vs 36.39 months (IQR 55.33) in those remaining stable ( $P = .44$ ; Mann-Whitney  $U$  test). All meningiomas treated with SRS less than 6 months postsurgery ( $n = 11$ ) remained stable vs 68.18% ( $n = 45$ ) of those treated more than 6 months postsurgery, a nonsignificant difference ( $P = .294$ , Pearson  $\chi^2$  test). The PFS rate after SRS was 97.07%, 90.1%, and 85.7% at 5, 10, and 14 years, respectively (Figure 1). A lower PFS was associated with a history of surgery ( $P < .001$ , Pearson  $\chi^2$  test), being 98.7% at 5 years, 95.9% at 10 years, and 90.5% at 14 years in patients without previous surgery vs 93.4% at 5 years, 79.4% at 10 years, and 76.2% at 14 years in those with previous surgery (Figure 2).

### Clinical Outcome

After SRS treatment, symptom improvement was observed in 23.2% of patients ( $n = 56$ ), no change in symptoms in 67.6% ( $n = 163$ ), and symptom worsening in 9.1% ( $n = 22$ ). The neuropathy that best responded to SRS treatment was trigeminal neuralgia, with an improvement rate of 32.1% ( $n = 18$ ). Tumor progression was detected in 31.8% ( $n = 7$ ) of the 22 patients with symptom deterioration. In bivariate and multivariate logistic regression analyses, increased maximum dose was associated with clinical deterioration (OR 4.29 [95% CI 1.342-13.725],  $P = .014$ , and OR 4.19 [95% CI 1.287-13.653],  $P = .017$ , respectively) (Table 3).

### Complications

An ARE, defined as a new neurological symptom/sign without measurable tumor volume change (often associated with T2 MRI evidence of peritumoral reactive changes), was observed in 26 patients (10.7%), being transient in 10 (4.1%), and permanent in 15 (6.2%) (Table 4). Treatment-related imaging changes were observed in 8 patients (3.3%) with symptomatic peritumoral edema, managed by a short course of corticosteroids. Two patients (0.8%) had new-onset epileptic seizures (0.8%), controlled with antiepileptic drugs. Fifteen patients (6.2%) had radiation-induced neuropathy (sensorineural hearing loss in

TABLE 2. Growth Predictor Variables

|                          | Bivariate Cox regression<br>HR crude |             |      | Multivariate Cox regression<br>Adjusted HR |             |      |
|--------------------------|--------------------------------------|-------------|------|--------------------------------------------|-------------|------|
|                          | HR                                   | 95% CI      | P    | HR                                         | 95% CI      | P    |
| Age                      | 1.018                                | 0.98-1.05   | .337 |                                            |             |      |
| Sex (female)             | 0.711                                | 0.275-1.835 | .482 |                                            |             |      |
| Previous surgery         | 4.34                                 | 1.749-10.77 | .002 | 4.8                                        | 1.497-15.48 | .008 |
| Location G1              | 1.195                                | 0.477-2.994 | .704 |                                            |             |      |
| Location G2              | 0.504                                | 0.147-1.725 | .276 |                                            |             |      |
| Location G3              | 1.62                                 | 0.545-4.858 | .382 |                                            |             |      |
| Tumor volumen            | 1.03                                 | 0.97-1.10   | .220 |                                            |             |      |
| Tumor volume >10         | 1.03                                 | 0.236-4.541 | .962 |                                            |             |      |
| Prescribed dose          | 0.87                                 | 0.34-2.25   | .787 |                                            |             |      |
| Paddick Conformity Index | 0.01                                 | 0.000-1.490 | .072 |                                            |             |      |
| Selectivity              | 0.07                                 | 0.000-0.639 | .031 | 0.212                                      | 0.066-0.677 | .009 |

HR, hazard ratio; OR, odds ratio.

9 [3.7%], trigeminal neuralgia in 3 [1.1%], and loss of visual acuity in 2 [0.7%]). In bivariate and multivariate logistic regression analyses, covariates associated with ARE were maximum brainstem dose >12.5 Gy (OR 5.35 [95%CI 1.480-19.339],  $P = .01$ , and OR 3.36 [95% CI .866-13.03],  $P = .08$ , respectively) and CPA localization (group 2) (OR 3.2 [95% CI 1.419-7.252],  $P = .005$ , and OR 3.93 [95% CI 1.29-11.98],  $P = .016$ , respectively) (Table 5).

## DISCUSSION

The treatment approach to skull base meningiomas has changed over recent decades. The elevated morbidity (12.5%-28%) and mortality (2%-13.5%)<sup>13-17</sup> rates associated with complete resection have led to the increasing application of SRS techniques.<sup>3,18,19</sup> Current recommendations are for partial resection followed by SRS treatment or for SRS alone.<sup>10-22</sup> This

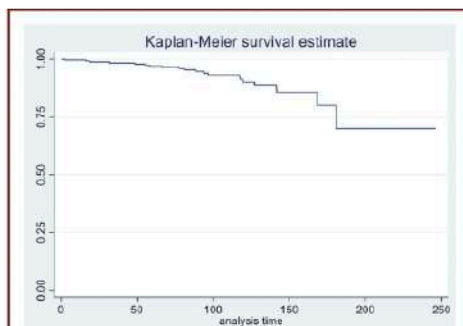


FIGURE 1. Kaplan-Meier curve presenting overall actuarial progression-free survival: 60 months (96.2%), 100 months (92.5%), 120 months (90.1%), 150 months (87.1%), 168 (85.7%), and 200 months (81.4%).

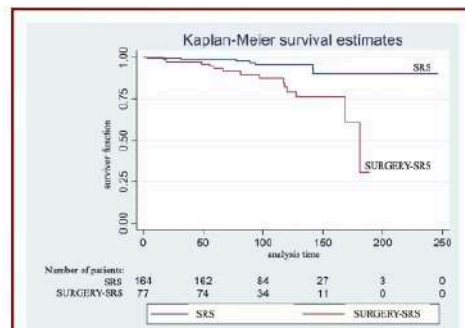


FIGURE 2. Kaplan-Meier curve presenting surgery-based actuarial progression-free survival. Blue line: patients treated with SRS; red line: patients treated with SRS after surgery before. Differences are statistically significant ( $P < .001$ , Pearson  $\chi^2$  test). SRS, stereotactic radiosurgery.

**TABLE 3. Predictor Variables of Worsening of Symptoms**

| Bivariate logistic regression<br>Crude OR |       |              |      | Multivariate logistic regression<br>Adjusted ORs |              |      |
|-------------------------------------------|-------|--------------|------|--------------------------------------------------|--------------|------|
|                                           | OR    | 95% CI       | P    | OR                                               | 95% CI       | P    |
| Age                                       | 1.00  | 0.967-1.050  | .702 |                                                  |              |      |
| Female Sex                                | 0.510 | 0.157-1.659  | .264 |                                                  |              |      |
| Previous surgery                          | 2.33  | 0.785-6.956  | .127 | 2.62                                             | 0.723-9.494  | .142 |
| Location G1                               | 0.398 | 0.143-1.103  | .077 |                                                  |              |      |
| Location G2                               | 2.5   | 0.923-6.950  | .071 |                                                  |              |      |
| Location G3                               | 1.02  | 0.182-5.692  | .982 |                                                  |              |      |
| Tumor volumen                             | 1.01  | 0.894-1.151  | .817 |                                                  |              |      |
| Tumor volume >10cc                        | 1.56  | 0.546-4.467  | .406 |                                                  |              |      |
| Difference final - initial volume         | 0.999 | 0.995-1.002  | .515 |                                                  |              |      |
| Prescribed dose                           | 1.53  | 0.479-4.940  | .468 |                                                  |              |      |
| Maximal dose                              | 4.29  | 1.342-13.725 | .014 | 4.19                                             | 1.287-13.653 | .017 |
| Paddick Conformity Index                  | 0.11  | 0.00-17.745  | .396 |                                                  |              |      |
| Selectivity                               | 0.009 | 0.000-1.401  | .068 |                                                  |              |      |

OR, odds ratio.

study provides one of the largest published series of skull base meningiomas treated with LINAC SRS as primary or adjuvant therapy. Overall PFS rate after SRS was 97.07%, 90.1%, and 85.7% at 5, 10, and 14 years after a median follow-up of 102 months. Other studies of SRS-treated meningiomas have published similar outcomes, with tumor control rates ranging from

83% to 93% and PFS rates of 91%-100% at 5 years, 76%-95% at 10 years, and 68.8%-87% at 15 years.<sup>5,7,20,23-29</sup>

### Influence of Previous Surgery

We highlight the reduction in PFS rate after 14 years of follow-up because of the growth of 3 meningiomas, indicating that a follow-up longer than 10 years is necessary, despite the apparent stability of lesions. Previous surgery had a negative effect on tumor control in bivariate analysis (HR 3.8 [95%CI 1.136-12.71],  $P = .030$ ), in line with other reports,<sup>23,27,30</sup> although this remains under debate. In a study of 4565 patients, Santacrose et al<sup>7</sup> observed better tumor control ( $P < .001$ ) in patients who had not previously undergone surgery, and Starke et al<sup>31</sup> found tumor progression and neurological function worsening to be more likely ( $P = .032$ ) in patients with previous surgery. In the same way, Kim et al<sup>32</sup> described a recurrence rate of 2.47% in intervened patients vs 0.52% in those receiving SRS alone ( $P = .03$ ), which they attributed to rupture of the meningioma capsule. However, the influence of surgery on outcomes has not been adequately established, possibly because the definition of the GTV of treated meningiomas can be hampered by irregularity of the remnant lesion and by contrast-enhanced postsurgical changes.<sup>33</sup> In this study, the GTV of intervened tumors was defined as the visible lesion, including the dural tail. This is a controversial issue because pathology studies have revealed that the tail is almost entirely composed of hyper-vascular dura mater and not meningioma, although it has been

**TABLE 4. Adverse Effects of Radiation n = 26 (10.7%)**

|                               |               |
|-------------------------------|---------------|
| Transient events              | n = 10 (4.1%) |
| Symptomatic peritumoral edema | n = 8 (3.3%)  |
| Seizures                      | n = 2 (0.8%)  |
| Permanent events              | n = 15 (6.2%) |
| Radiation-induced neuropathy  | n = 15 (6.2%) |
| Hearing loss                  | n = 9 (3.7%)  |
| Trigeminal neuralgia          | n = 5 (2.07%) |
| Visual impairment             | n = 2 (0.8%)  |
| Oculomotor dysfunction        | n = 0 (0%)    |
| Facial palsy                  | n = 0 (0%)    |

TABLE 5. Predictor Variables of Adverse Effects of Radiation

|                                   | Bivariate logistic regression<br>Crude OR |              |      | Multivariate logistic regression<br>Adjusted ORs |             |      |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|--------------|------|--------------------------------------------------|-------------|------|
|                                   | OR                                        | 95% CI       | P    | OR                                               | 95% CI      | P    |
| Age                               | 1.01                                      | 0.961-1.050  | .371 |                                                  |             |      |
| Sex, Female                       | 0.848                                     | 0.338-2.12   | .726 |                                                  |             |      |
| Previous surgery                  | 0.448                                     | 0.162-1.232  | .120 |                                                  |             |      |
| Location G1                       | 0.452                                     | 0.197-1.033  | .060 |                                                  |             |      |
| Location G2                       | 3.20                                      | 1.419-7.252  | .005 | 3.93                                             | 1.29-11.98  | .016 |
| Location G3                       | 0.438                                     | 0.099-1.941  | .278 |                                                  |             |      |
| Tumor volumen                     | 1.02                                      | 0.935-1.131  | .560 |                                                  |             |      |
| Tumor volume >10cc                | 2.30                                      | 0.601-8.85   | .223 |                                                  |             |      |
| Prescribed dose                   | 0.488                                     | 0.155-1.534  | .220 |                                                  |             |      |
| Maximal dose                      | 1.06                                      | 0.398-2.868  | .894 |                                                  |             |      |
| Paddick Conformity Index          | 1.84                                      | 0.022-149.31 | .785 |                                                  |             |      |
| Selectivity                       | 1.16                                      | 0.017-79.51  | .943 |                                                  |             |      |
| Homogeneity                       | 0.349                                     | 0.035-3.405  | .502 |                                                  |             |      |
| Brainstem radiation dose >12.4 Gy | 5.35                                      | 1.480-19.339 | .01  | 3.36                                             | 0.866-13.03 | .080 |

OR, odds ratio.

found to contain tumor cells.<sup>34</sup> There is no clear evidence that recurrence is more likely in the tail of the dura mater than in any other portion neighboring the main tumor mass.<sup>35</sup> Radiation Therapy and Oncology Group 0539<sup>36</sup> and European Organization of Research and Treatment of Cancer 1308<sup>37</sup> trials recommended that an evidently thickened dural tail should be included in the GTV. The same is true for hyperostotic bone: Although bone invasion by meningiomas is well documented, a “reactive” bone expansion has also been reported, and these phenomena cannot be differentiated on CT or MRI images.<sup>38</sup> The aforementioned trials<sup>36,37</sup> recommended that the GTV should only include directly invaded bone and clearly hyperostotic bone, using CT with bone window to improve its delineation. There are no recommendations on GTV definition in postsurgical treatments, although account should be taken of the above proposals for primary treatments. Skull base meningiomas usually undergo Simpson II, III, or IV resection, and incomplete resection carries a greater risk of recurrence.<sup>39</sup> This is due to the presence of tumor cells not only in the remnant tumor but also in portions of the underlying dura mater that evade coagulation measures,<sup>6,40</sup> sometimes because these are not implemented or because tumor cells can be relatively resistant to heat.<sup>41</sup> For this reason, it may be of interest to evaluate inclusion of the entire underlying dural base in the GTV.

The timing of SRS administration may also influence outcomes. In this study, a longer interval between surgery and SRS was observed for tumors that evidenced growth, but the difference was not statistically significant ( $P = .44$ ). This interval was >6 months for all tumors showing growth, and no growth was recorded in any tumor with a surgery-SRS interval <6 months, although the small sample size of the latter group ( $n = 11$ ) means that this difference did not reach statistical significance ( $P = .294$ ). Faramand et al<sup>8</sup> reported a higher PFS ( $P = .02$ ) in patients receiving SRS treatment for tumor remnants than in those receiving SRS for recurrence after total resection, whose surgery-SRS interval was significantly longer. Similarly, in a study of SRS treatment after subtotal resection of hypophyseal adenomas, Pomeranec et al<sup>42</sup> observed a significantly lower risk of radiological tumor progression when SRS was administered <6 months vs > 6 months postsurgery.

Finally, a possible selection bias should be considered because surgery is usually ordered for meningiomas that are larger than those selected for SRS treatment, which may therefore differ in anatomopathological and genetic characteristics.

### Complications of SRS

The major risks of SRS include irradiation-induced complications such as cranial nerve dysfunction and other deficits associated with radiation and edema. Reported rates of major

long-term complications have ranged from 5% to 10% in centers using median doses of 12 to 15 Gy.<sup>7,18,26,29,43-45</sup> Radiation-induced cranial nerve neuropathy has been recorded in 2%-9% of patients<sup>18,25,26,30,43,46-51</sup> and was observed in 6.2% (n = 15) of the present patients. In other studies, radiation-induced neuropathy most frequently involved the V cranial nerve.<sup>18,30,44,47,48,51</sup> In the present case, the sensorineural hearing loss in 3.8% (n = 10) of patients may possibly reflect a lack of cochlea protection in the treatment planning. In general, radiation-induced neuropathy has been related to larger treated tumor volumes and higher doses.<sup>45,47,48,52</sup> Thus, Pollock et al<sup>48</sup> reported a higher frequency of complications with tumor size >9.3 cc. In the present bivariate logistic regression analysis, maximum brainstem dose >12.5 Gy (OR 5.35 [95%CI 1.480-19.339],  $P = .01$ ) and CPA location (OR 3.2 [95%CI 1.419-7.252],  $P = .005$ ) were associated with ARE. A maximum brainstem dose  $\leq 12.5$  Gy is associated with a complications rate <5%.<sup>19</sup> Hypofractionated or full-fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) has proved an effective alternative option. SRS and SRT have obtained similar results for tumor control, tumor volumetric changes, and functional outcomes.<sup>53-56</sup> In lesions >10 cm<sup>3</sup>, SRS has been associated with lower tumor control rates and higher morbidity, recording complications in up to 13%.<sup>48,57</sup> In this study, 30% of complications were in patients with meningiomas above this volume. A meta-analysis by Fatima et al<sup>24</sup> concluded that the risks of clinical deficit and symptomatic edema were higher with SRS than with SRT. SRS can induce disruption of the tumor-brain interface, leading to the dissemination of vasogenic fluid in brain tissue and aggravation of peritumoral edema.<sup>58</sup> Hence, SRT should be considered when risks posed by SRS are unacceptably high, as in patients with meningiomas close to optic pathways or brainstem requiring doses above maximum limits for these sites or with very large meningiomas near eloquent structures.<sup>3,19,55</sup>

Many questions remain, including the optimal timing of SRS treatment and the most appropriate complementary approach. Further studies are required to follow-up these patients and evaluate their quality of life.

### Limitations

This study is limited by its retrospective design and the risk of referral bias. The diagnosis of patients receiving SRS as primary treatment was based on tumor characteristics on MRI scan, for which the probability of misdiagnosis is estimated at 2.3%.<sup>59</sup> Finally, patient evaluation of symptom improvement/worsening introduces a major subjective component.

### CONCLUSION

Treatment of skull base meningiomas with LINAC single-dose SRS is effective over the long term. Superior tumor control rates are obtained in patients without previous surgery. Adverse effects are associated with CPA localization of the meningioma and a maximum skull base dose above 12.5 Gy.

### Funding

This study did not receive any funding or financial support.

### Disclosures

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

### REFERENCES

- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncology*. 2020;22(Supplement 1):iv1-iv96.
- Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, et al. Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies. *J Neurosurg*. 2012;116(3):574-580.
- Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *The Lancet Oncology* 2016;17(9):383-391.
- Bir SC, Patra DP, Maiti TK, Bollam P, Minagar A, Nanda A. Direct comparison of gamma knife radiosurgery and microsurgery for small size meningiomas. *World Neurosurg*. 2017;101:170-179.
- Fanaland A, Kano H, Niranjan A, Park KJ, Flickinger JC, Lunsford LD. Tumor control and cranial nerve outcomes after adjuvant radiosurgery for low-grade skull base meningiomas. *World Neurosurg*. 2019;127:e221-e229.
- Konditalka D, Flickinger JC, Perez B. Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. *Neurosurgery*. 1998;43(3):405-413.
- Santacrose A, Walier M, Régis J, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery*. 2012;70(1):32-39.
- Noden DM, Trainor PA. Relations and interactions between cranial mesoderm and neural crest populations. *J Anat*. 2005;207(5):575-601.
- McBramsey-Owen B, Iseki S, Bamforth SD, Olsen BR, Morris-Kay GM. Development and tissue origins of the mammalian cranial base. *Developmental Biol*. 2008;322(1):121-132.
- Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morris-Kay GM. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Developmental Biol*. 2002;241(1):106-116.
- Okano A, Miyawaki S, Hongo H, et al. Associations of pathological diagnosis and genetic abnormalities in meningiomas with the embryological origins of the meninges. *Sci Rep*. 2021;11(1):6987.
- Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *J Neurosurg*. 2000;93(suppl 3):219-222.
- Mansouri A, Klironomos G, Taslimi S, et al. Surgically resected skull base meningiomas demonstrate a divergent postoperative recurrence pattern compared with non-skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2016;125(2):431-440.
- Li D, Tang J, Ren C, Wu Z, Zhang LW, Zhang JT. Surgical management of medium and large petroclival meningiomas: a single institution's experience of 199 cases with long-term follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(3):409-425; discussion 425.
- Almefry R, Dunn IF, Pravdenkova S, Abolfotoh M, Al-Mefry O. True petroclival meningiomas: results of surgical management. *J Neurosurg*. 2014;120(1):40-51.
- Tahara A, de Santana PA Jr, Calfat Maldaun Mv, et al. Petroclival meningiomas: surgical management and common complications. *J Clin Neurosci*. 2009;16(5):655-659.
- Zhao Z, Yuan X, Yuan J, et al. Treatment strategy for petroclival meningiomas based on a proposed classification in a study of 168 cases. *Sci Rep*. 2020;10(1):4655.
- Cohen-Inbar O, Lee CC, Schlesinger D, Xu Z, Sheehan JP. Long-term results of stereotactic radiosurgery for skull base meningiomas. *Neurosurgery*. 2016;79(1):58-68.
- Combs SE, Baumert BG, Bendzus M, et al. ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors. *Radiother Oncol*. 2021;156:80-94.
- Cohen-Inbar O, Lee CC, Sheehan JP. The contemporary role of stereotactic radiosurgery in the treatment of meningiomas. *Neurosurg Clin North Am*. 2016;27(2):215-228.

21. Bin Alamer O, Palmisciano P, Mallada AN, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of petroclival meningiomas: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes of primary and adjuvant radiosurgery. *J Neurooncol*. 2022; 157(2):207-219.
22. Mansouri A, Guha D, Kironomos G, Larjani S, Zadeh G, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: current concepts and future perspectives. *Neurosurgery*. 2015;76(4):362-371.
23. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, et al. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg*. 2015;122(6):1479-1489.
24. Starke RM, Williams BJ, Hiles C, Nguyen JH, Elsharkawy MY, Sheehan JP. Gamma knife surgery for skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2012;116(3):588-597.
25. Patibandla MR, Lee CC, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery of central skull base meningiomas-volumetric evaluation and long-term outcomes. *World Neurosurg*. 2017;108:176-184.
26. Bunevicius A, Pikiš S, Anand RK, et al. Stereotactic radiosurgery for clinoid meningiomas: a multi-institutional study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(10):2861-2869.
27. Kim JW, Kim DG, Se YB, et al. Gamma knife radiosurgery for petroclival meningioma: long-term outcome and failure pattern. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017; 95(4):209-215.
28. Martínez-Pérez R, Flores-Pendomo W, Freeman L, Ung TH, Yousef AS. Long-term disease control and treatment outcomes of stereotactic radiosurgery in cavernous sinus meningiomas. *J Neurooncol*. 2021;152(3):439-449.
29. Santacrose A, Tuleasca C, Ližák R, et al. Stereotactic radiosurgery for benign cavernous sinus meningiomas: a multicentre study and review of the literature. *Cancers*. 2022;14(16):4047.
30. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, et al. Gamma Knife radiosurgery for sellar and parasellar meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg*. 2014;120(6):1268-1277.
31. Starke RM, Przybyłowski CJ, Sugito M, et al. Gamma Knife radiosurgery of large skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2015;122(2):363-372.
32. Kim M, Cho YH, Kim JH, Kim CJ, Kwon DH. Analysis of the causes of radiosurgical failure in intracranial meningiomas treated with radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;154:51-58.
33. Ella AEH, Shih HA, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E5.
34. Qi ST, Liu Y, Pan J, Chotai S, Fang LX. A radiopathological classification of dural tail sign of meningiomas. *J Neurosurg*. 2012;117(4):645-653.
35. Rogers L, Jensen R, Perry A, Kwok Y, Regine W, DiBiase SJ. Chasing your dural tail: factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas: in regard to DiBiase et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;50:1515-1519). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(2):616-618.
36. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg*. 2018;129(1):35-47.
37. Sherratt FC, Brown SL, Haylock BJ, et al. Challenges conveying clinical equipoise and exploring patient treatment preferences in an Oncology trial comparing active monitoring with radiotherapy (ROAM/EORTC 1308). *Oncologia*. 2020;25(4):e691-e700.
38. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery*. 1999;44(4):742-746.
39. Pollock BE, Stafford SL, Unger A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade I resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(4):1000-1005.
40. Jäskeläinen 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):461-469.
41. Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Simpson WJ. Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(4):817-822.
42. Pommerhac J, Kano H, Xu Z, et al. Early versus late Gamma Knife radiosurgery following transphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenomas: a multicenter matched-cohort study. *J Neurosurg*. 2018;129(3):648-657.
43. Azar M, Kazemi F, Jahanbakhshi A, et al. Gamma knife radiosurgery for cavernous sinus meningiomas: analysis of outcome in 166 patients. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(4):259-267.
44. Ding D, Starke RM, Kano H, et al. Gamma knife radiosurgery for cerebellopontine angle meningiomas: a multicenter study. *Neurosurgery*. 2014;75(4):398-408.
45. Zada G, Pagnini PG, Yu C, et al. Long-term outcomes and patterns of tumor progression after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *Neurosurgery*. 2010;67(2):322-329.
46. Patibandla MR, Lee CC, Tata A, Addagada GC, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for WHO grade I posterior fossa meningiomas: long-term outcomes with volumetric evaluation. *J Neurosurg*. 2018;129(5):1249-1259.
47. Farmand A, Kano H, Niranjan A, et al. Cranial nerve outcomes after primary stereotactic radiosurgery for symptomatic skull base meningiomas. *J Neurooncol*. 2018;139(2):341-348.
48. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery of benign cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 2013;119(3):675-682.
49. Rueß D, Fritsche F, Grau S, et al. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas. *J Neurol Surg Part B, Skull Base*. 2020;81(02):158-164.
50. Cohen-Inbar O, Tata A, Moosa S, Lee CC, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery in the treatment of parasellar meningiomas: long-term volumetric evaluation. *J Neurosurg*. 2018;128(2):362-372.
51. Park SH, Kano H, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningiomas. *J Neurosurg*. 2014;120(3):708-715.
52. Kollárová A, Lisáček R, Novotný J, Jr, Vladyka V, Simonová G, Janoušková L. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg*. 2007;107(2):325-336.
53. Bin-Alamer O, Alnefaie N, Qeadra J, et al. Single session versus multidisciplinary stereotactic radiosurgery for the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neuro-Oncology*. 2022;161(2):215-224.
54. Fatima N, Meola A, Pollom EL, Solys SG, Chang SD. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2019;46(6):E2-E11.
55. Chung LK, Mathur I, Laganan C, et al. Stereotactic radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in benign meningioma. *J Clin Neurosci*. 2017;36:1-5.
56. Blau J, Khalil T, Verelle P, Lemaire JJ. Fractionated radiotherapy and radiosurgery of intracranial meningiomas. *Neurochirurgie*. 2018;64(1):29-36.
57. Han MS, Jang WY, Moon KS, et al. Is fractionated gamma knife radiosurgery a safe and effective treatment approach for large-volume (>10 cm<sup>3</sup>) intracranial meningiomas? *World Neurosurg*. 2017;99:477-483.
58. Cai R, Barnett GH, Novak E, Chao ST, Suh JH. Principal risk of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningioma is tumor-brain contact interface area. *Neurosurgery*. 2010;66(3):513-522.
59. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):801-806.

## COMMENTS

The authors report a large series of 241 patients treated with single fraction, frame based, LINAC stereotactic radiosurgery between 2001 and 2016. Treatment variables included median gross tumor volume of 3.2 mL, median coverage dose of 14Gy, and median maximal dose of 15.6 Gy. They report overall progression free survivals (PFSs) of 98.7%, 95.9% and 90.5% at 5, 10, and 14 years respectively. They also report lower rates of PFS in the setting of prior resection and increased rates of clinical deterioration associated with higher maximum doses as well as increased adverse radiation effects associated with maximum brainstem dose >12.5Gy and cerebellopontine angle location. They note sensorineural hearing loss in 9 patients (3.7%).

This report adds more to the literature of outcomes of stereotactic radiosurgery for meningiomas, and skull base meningiomas in particular. Several issues are raised. Long-term data are reported but the techniques prevalent at their center at that time affect the results. Here, there was no attempt to limit dose to the cochlea. As a result, the rate of hearing loss is relatively high in their series. Additionally, with the increased use of

stereotactic radiotherapy, some of these patients may be treated now in a fractionated schema. The authors also used a 1mm expansion of the gross tumor volume (GTV) to generate a planned treatment volume (PTV). The authors discuss their rationale for this but ultimately note that this is controversial. The authors also analyze tumors by location utilizing an embryological basis. This may have been more informative to classify similar to Youngblood et al<sup>1a</sup> which delineates unique genetic findings and clinical behavior that localize to different locations along the skull base.

This report adds strength to a fairly well established body of literature. While further manuscripts looking at 5 to 15 year results may not yet add as much, future efforts reporting very long term results at >15-20 years would be useful to counsel future younger patients who seek stereotactic radiation therapies.

Jason Heth  
Ann Arbor, Michigan, USA

The authors are providing us with a new large series of intracranial meningiomas treated by radiosurgery with a quite long term follow up (more than 5 years). This series is basically confirming the preexisting literature<sup>(1)</sup>. Progression-free survival rates were 97.07%, 90.1%, and 85.7% at 5, 10, and 14 years, respectively. This is the retrospective study of an historical cohort with the usual bias and an important heterogeneity in topography, volume and limit of dose to the organ at risk. The rate of complication fall within the ranges reported by the literature although quite high compared to modern series. The permanent adverse radiation effect rate was 6.2%. With no surprise the 2 optic nerve injury were

observed in much too large tumors and ARE in patients receiving to high dose to the brainstem (>12,5Gy).

Interestingly, like repeatedly reported in the literature<sup>1b-3b</sup> the authors are observing a negative effect of a past history of resection on the rate of tumor control. It is likely to be due to a more difficult definition of tumor boundaries in patients previously operated. However, it may be also related to the selection of more aggressive tumors.

Clearly, the growing evidence of radiosurgery safety efficacy in meningiomas is providing us with strong arguments for more proactive indications of SRS specially in skull base small middle size meningiomas where SRS is providing a tumor control equivalent to Simpson 1 resection with less functional risk than resection.<sup>4b</sup>

Jean Régis  
Marseille, France

- 1a. Youngblood MW, Duran D, Montejo JD, Li C, et al. Correlations between genomic subgroup and clinical features in a cohort of more than 3000 meningiomas. *J Neurosurg*. 2019;1-10.
- 1b. Santacrose A, Walier M, Régis J, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery*. 2012;70(1):32-39.
- 2b. Kim JW, Kim DG, Se YB, et al. Gamma knife radiosurgery for petroclival meningioma: long-term outcome and failure pattern. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017; 95(4):209-215.
- 3b. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, et al. Gamma knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg*. 2015;122(6):1479-1489.
- 4b. Pollock BE, Stafford SL, Ulter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(4):1000-1005.



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA