

MENINGIOMAS INTRACRANEANOS AGRESIVOS

Autores: Galindez, Martín; Gondra, Tomás; Giaccopuzzi, Emanuel, Alberione, Federico; Del Giudice, Gabriela; Cascarino, José.

Lugar de realización: Servicio de Neurocirugía. Hospital General de Agudos "Donación F. Santojanni".
email: martingalindez@fibertel.com.ar

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión sobre los aspectos clínicos, radiológicos, histológicos y evolutivos en una serie de pacientes con variedades atípicas y anaplásicas de meningiomas intracraneales.

Material y Método: Se realizó un estudio retrospectivo de catorce pacientes con diagnóstico de meningioma atípico o anaplásico tratados durante el periodo 2003-2011. Se analizaron las variables: edad, sexo, forma de presentación, localización tumoral, estudios imagenológicos, técnica quirúrgica, tratamientos oncológicos complementarios y evolución.

Resultados: La edad media fue de 58 años (rango 43-73). La relación hombre/mujer fue de 8:6. La cefalea y las crisis comiciales fueron las formas de presentación más habituales; la localización más frecuente fue a nivel de la convexidad cerebral. Todos los pacientes fueron estudiados con tomografía y doce con resonancia magnética. En siete pacientes se realizó resección grado II de Simpson. Trece pacientes fueron tratados con radioterapia postoperatoria.

Conclusión: Los meningiomas atípicos y anaplásicos constituyen entre el 5-10% de los meningiomas. A diferencia de las variantes benignas, son más frecuentes en hombres y a nivel de la convexidad cerebral. El tratamiento de elección es la exéresis completa seguida de radioterapia. A pesar del tratamiento instaurado, poseen un alto índice de recidiva aumentando así la mortalidad.

Palabras Clave: meningioma atípico, meningioma anaplásico, radioterapia, recidiva, evolución.

ABSTRACT

Objective: This study aims to be a review about clinical, radiologic, histological and prognostic factors of a patients' series with diagnostic of atypical or anaplastic meningiomas.

Methods: We performed a retrospective review of fourteen patients treated with diagnostic of atypical or anaplastic meningioma, between 2003 and 2011. We analyzed data concerning patients' age, sex, clinical behavior, tumor location, radiological findings, surgical technique, adjuvant treatment and clinical course.

Results: The mean age was 58 years old (range: 43 to 73). Male/female ratio was 8:6. Headache and seizures were the most common presenting symptoms. We found cerebral convexity as predominant site of location. We studied all patients with TC and twelve with RMI. Seven patients were under Simpson II resection. Thirteen patients were treated with adjuvant radiation therapy.

Conclusion: Atypical and anaplastic meningiomas represent 5-10% of all meningiomas. They have male preponderance and cerebral convexity location predominance. Gross total resection and adjuvant radiation therapy are the best choices in treatment. Despite of treatment, this tumors exhibit high recurrence rates which increases mortality.

Key words: atypical meningioma, anaplastic meningioma, radiotherapy, recurrence, outcome.

Tabla 1 - Clasificación de meningiomas intracraneales (OMS 2007).

<p><u>Criterios diagnósticos de meningioma atípico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • > de 4 mitosis x campo de 10 aumentos. • o 3 o más de los siguientes criterios <ol style="list-style-type: none"> 1- Pérdida de la citoarquitectura. 2- Macronúcleo. 3- Células pequeñas de núcleo agrandado. 4- Hiper celularidad. 5- Necrosis.
<p><u>Criterios diagnósticos de meningioma anaplásico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • > de 20 mitosis x campo de 10 aumentos. • + criterios histológicos evidentes de malignidad.

Tabla 2- Distribución por edad, sexo, clínica y localización.

Caso	Edad	Sexo	1er síntoma	Ubicación	Diagnóstico
1	48	M	Convulsiones	Parasagital	Atípico
2	57	F	Cefalea	Convexidad	Atípico
3	62	F	Cefalea	Convexidad	Atípico
4	73	F	Convulsiones	Parasagital	Atípico
5	66	M	Trastorno de conducta	Convexidad	Atípico
6	58	M	Convulsiones	Convexidad	Atípico
7	43	M	Cefalea	Parasagital	Anaplásico
8	68	F	Cefalea	Convexidad	Atípico
9	65	M	Cefalea	Parasagital	Anaplásico
10	44	F	Trastorno de conducta	Convexidad	Atípico
11	61	M	Cefalea	Convexidad	Atípico
12	61	M	Convulsiones	Parasagital	Atípico
13	64	F	Déficit motor	Convexidad	Anaplásico
14	68	M	Cefalea	Convexidad	Atípico

Tabla 3- Características imagenológicas.

Caso	TAC	Calcificación	RMN T1	RMN T2	Cte	Edema
1	Isodensa	No	Isointensa	Iso-hiperintesa	Si	Si
2	Isodensa	No	No	No	Si	Si
3	Isodensa	No	No	No	Si	Si
4	Iso-hiperdensa	No	Isointensa	Iso-hiperintesa	Si	Si
5	Isodensa	No	Isointensa	Iso-hiperintesa	Si	Si
6	Iso-hipodensa	No	Isointensa	Isointensa	Si	Si
7	Isodensa	No	Isointensa	Iso-hiperintesa	Si	Si
8	Isodensa	No	Isointensa	Isointensa	Si	Si
9	Iso-hiperdensa	No	Isointensa	Iso-hiperintesa	Si	Si
10	Iso-hiperdensa	No	Isointensa	Iso-hiperintesa	Si	Si
11	Isodensa	No	Isointensa	Isointensa	Si	Si
12	Isodensa	No	Isointensa	Iso-hiperintesa	Si	Si
13	Iso-hiperdensa	No	Isointensa	Isointensa	Si	Si
14	Isodensa	No	Isointensa	Iso-hiperintesa	Si	Si

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas representan entre el 15 y 20% de los tumores intracraneales¹⁻⁴. La mayoría son considerados como neoplasias benignas, de crecimiento lento, extra-axiales, no infiltrantes, que proceden de la transformación de las células aracnoideas de las meninges^{2,4-6}. En 1938 Cushing y Fisenhardt reconocieron una variedad de meningiomas con comportamiento más agresivo y peor pronóstico que el resto¹. En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) por primera vez diferencia los meningiomas benignos, atípicos y anaplásicos. Durante los años posteriores se han propuesto diferentes criterios para la clasificación de los diferentes tipos de meningiomas intracraneales; utilizándose actualmente los criterios propuestos por la OMS en el año 2007 (tabla 1).

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión sobre los aspectos clínicos, radiológicos, histológicos y evolutivos en una serie de pacientes con variedades atípicas y anaplásicas de meningiomas craneales.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo durante el período 2003-2011 en el cual se intervinieron cuarenta y cuatro pacientes con meningiomas intracraneales; once pacientes presentaron diagnóstico de meningioma atípico y tres pacientes con diagnóstico de meningioma anaplásico. En los catorce casos se analizaron las variables: edad, sexo, forma de presentación, localización tumoral, estudios imagenológicos, exéresis quirúrgica realizada de acuerdo con la escala de Simpson⁸, tratamientos oncológicos complementarios y evolución.

RESULTADOS

Edad y Sexo:

En nuestra serie se presentaron ocho pacientes de sexo masculino y seis de sexo femenino. El rango de edad fue de 43 a 73 años con una edad media de 58 años (tabla 2).

Localización y forma de presentación:

La localización más frecuente fue a nivel de la convexidad cerebral, en nueve casos; seguida por localización parasagital en cinco casos (tabla 2).

Tabla 4- Tratamiento y evolución.

Ca-so	Tto Simpson	Rtp	Seguimiento	Recidiva	Tto Simpson	2da Recidiva	Tto Simpson	Progre-sión
1	4	Si	102 meses	62 meses	2	-	-	No
2	1	Si	96 meses	No	-	-	-	No
3	2	Si	88 meses †	No	-	-	-	No
4	2	Si	54 meses †	54 meses	2	-	-	No
5	2	Si	73 meses	No	-	-	-	No
6	2	Si	48 meses †	36 meses	2	42 meses	4	Si
7	3	Si	63 meses	No	-	-	-	No
8	2	Si	57 meses	No	-	-	-	No
9	2	Si	38 meses	No	-	-	-	No
10	4	Si	50 meses	47 meses	2	-	-	No
11	2	Si	53 meses	24 meses	1	36 meses	2	No
12	1	Si	31 meses	28 meses	-	-	-	No
13	1	Si	27 meses	No	-	-	-	No
14	3	No	POP †	No	-	-	-	No

Tto=tratamiento (grado de exéresis). Rtp=radioterapia. † Obito. POP= Post operatorio

La forma de presentación más habitual fue la cefalea, en siete casos; seguida de convulsiones, en cuatro casos; y trastornos de conducta en dos casos (tabla 2).

Estudios imagenológicos:

Todos los pacientes de la serie fueron estudiados con tomografía computada (TC) con y sin contraste y doce pacientes con resonancia magnética nuclear (RMN) con y sin contraste.

En la TC en nueve casos las lesiones eran isodensas, en 4 casos eran lesiones iso-hiperdensas y en un caso iso-hipodensa. En todos los casos se observó realce luego de la inyección de contraste endovenoso y edema perilesional. Ninguno de los casos presentó calcificaciones (tabla 3).

En la RMN se observaron en todos los casos lesiones isointensas en T1, realce luego de la inyección de contraste endovenoso y edema perilesional; en cuatro casos las lesiones fueron hiperintensas en T2 y en ocho casos iso-hiperintensas. En dos pacientes no fue posible realizar RMN pre quirúrgica (tabla 3).

Tratamiento:

En todos los pacientes se realizó tratamiento quirúrgico, tres pacientes con exéresis grado I de la escala de Simpson; siete pacientes con exéresis grado II, dos pacientes con exéresis grado III y dos pacientes con exéresis grado IV (tabla 4).

En trece casos se realizó tratamiento coadyuvante con radioterapia convencional, con dosis que oscilaron entre 50 y 60 Gy. Un paciente presentó óbito en el postoperatorio por lo que no realizó radioterapia.

Histología:

En once pacientes la anatomía patológica informó meningioma atípico, y en tres pacientes meningioma anaplásico (tabla 2).

Evolución:

El seguimiento máximo fue de 102 meses. Seis pacientes con meningioma atípico presentaron recidiva tumoral. En cinco de estos casos se realizó una nueva exéresis quirúrgica, el sexto paciente se negó a someterse a una nueva intervención. Dos de

estos pacientes presentaron una segunda recidiva, que requirió nueva exéresis quirúrgica; uno de los mismos presentó progresión a meningioma anaplásico (tabla 4).

Al momento se registraron cuatro óbitos en la serie (tabla 4)

DISCUSIÓN

Los meningiomas atípicos y anaplásicos representan del 5 al 7% y del 1 al 3%, respectivamente, de todos los meningiomas intracraneales³⁻⁷. En nuestra serie representaron el 25 y el 6% respectivamente. A diferencia de los meningiomas benignos que presentan predominio femenino, las variantes malignas presentan predominio masculino^{3,4,6,7} o igual distribución según sexo⁹ dependiendo de la publicación. En nuestro trabajo se observó predominio masculino^(8,6).

La edad media de presentación de los meningiomas benignos es alrededor de los 50 años, incrementándose discretamente para las variantes malignas^{4-6,9}. En nuestra serie la edad media de presentación fue de 58 años.

La localización más frecuente para todos los tipos de meningioma es a nivel supratentorial; parasagital para las variantes benignas y a nivel de la convexidad cerebral para las malignas. La sintomatología al momento del diagnóstico no presenta diferencia en

los diferentes tipos de meningiomas, y se relaciona con la localización de la lesión^{3-6,9,10}. Nuestra localización más frecuente fue a nivel de la convexidad cerebral, en nueve casos; y la forma de presentación más habitual fue la cefalea, en siete casos; seguida por crisis comiciales y trastorno de conducta.

La TC con y sin contraste puede orientar a la sospecha de variantes malignas de meningioma, ya que estas presentan ciertas características distintivas con respecto a las variantes benignas^{4,6,9,11}. En general, se observan lesiones de aspecto heterogéneo iso-hiperdensas, con límites difusos, acompañadas de intenso edema perilesional y realce moderado luego de la inyección de contraste endovenoso. Puede observarse compromiso óseo, pero es característica la ausencia de calcificaciones^{6,9,11,12}. La RMN no presenta utilidad para diferenciar los diferentes tipos de meningiomas, ya que la señal es similar en todas sus variantes. Algunos autores describen la posibilidad de orientar el diagnóstico en base a la presencia de la irregularidad de las lesiones y la presencia de importante edema cerebral difuso^{9,10,12-14}. La angiografía cerebral evidencia hallazgos similares en todas las variantes de meningioma, no siendo útil para el diagnóstico diferencial^{3,5,9,15,16}. En nuestra serie la TC evidenció lesiones mayormente isodensas, con realce luego de la administración de contraste endovenoso; con edema

EPIGRAFES

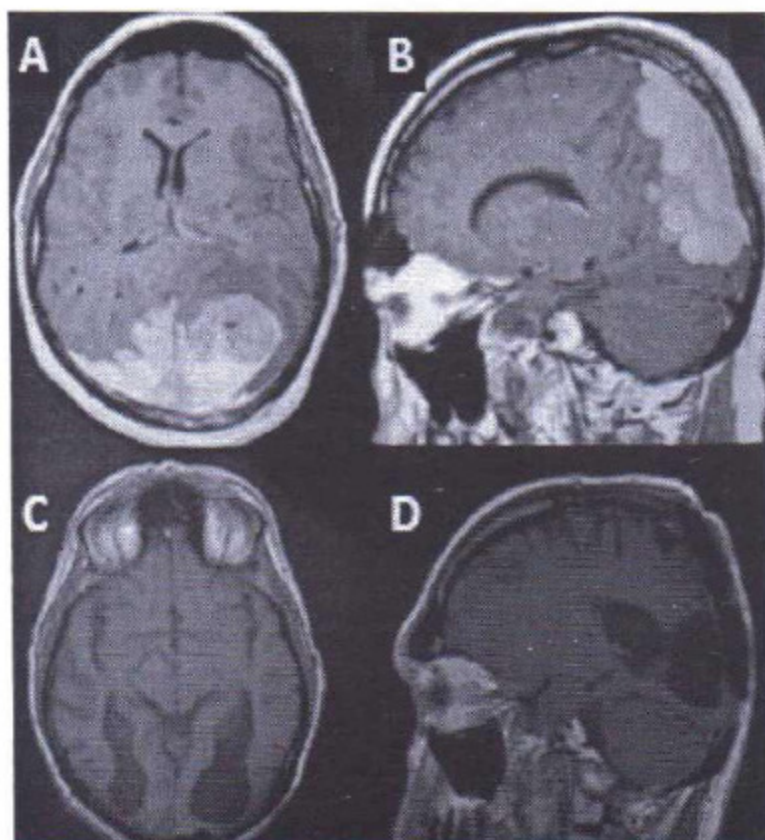


Fig. 1- Caso 12. A-B: RMN prequirúrgica, cortes axial y parasagital en secuencia T1 con contraste, que evidencia meningioma atípico occipital bilateral. C-D: RMN postquirúrgica T1 con contraste.

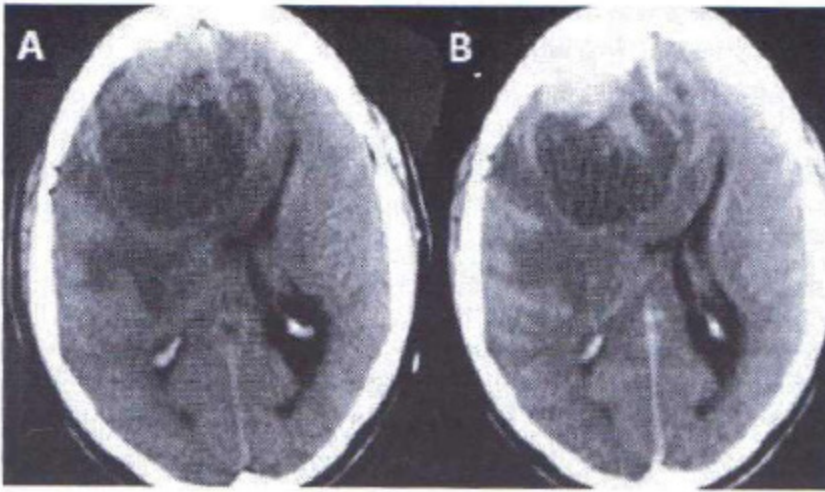


Fig. 2- Caso 6. A-B: Tomografía de encéfalo con y sin contraste. Meningioma atípico frontal derecho.

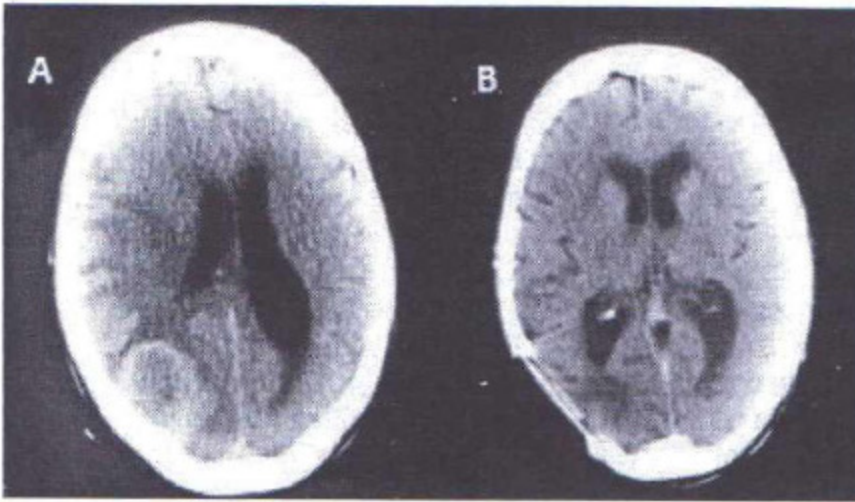


Fig. 3- Caso 13. A-B: Tomografía de encéfalo pre y post quirúrgica que evidencia meningioma anaplásico de la convexidad parietal derecha.

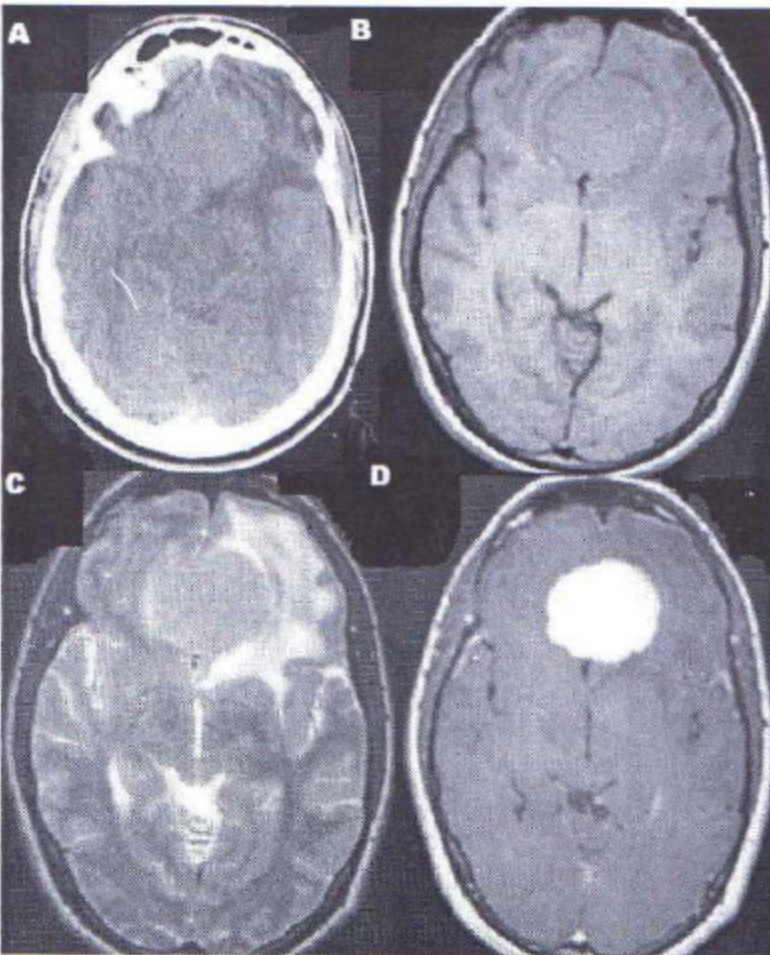


Fig. 4- Caso 7. A: Tomografía de encefalo prequirúrgica. B-C-D: RMN prequirúrgica, cortes axial en secuencia T1, T2 y T1 con contraste, respectivamente. Que evidencian meningioma anaplásico parasagital.

perilesional y sin calcificaciones. La RMN mostró lesiones isointensas en T1 en todos los casos, y mayormente iso-hiperintensas en T2.

El diagnóstico definitivo de estas lesiones se realiza por medio del estudio anatómico-patológico, utilizándose los criterios propuestos por la OMS (tabla 1). A pesar de la presencia de los criterios histológicos de malignidad; el índice mitótico por sí solo puede definir la variante del meningioma.

El tratamiento inicial no difiere del resto de los meningiomas, y se basa en su exéresis quirúrgica; la cual además de incluir el tumor debe ampliarse lo máximo que sea posible, con un generoso margen de seguridad; ya que son frecuentes las recidivas a nivel de los límites de las exéresis previas^{3,4,6,9,10,12,20}. En muchas oportunidades la exéresis completa no es posible debido a la tendencia de estas lesiones a invadir estructuras cercanas.^{9,12,20,21}. En nuestra serie se realizaron resección completas en diez pacientes y en cuatro se realizaron resecciones subtotales (tabla 4)

El tratamiento quirúrgico debe completarse con radioterapia post operatoria; la cual mejora la evolución y prolonga el tiempo libre de enfermedad^{9,10,12,21-24}. Trece de nuestros pacientes recibieron radioterapia postoperatoria.

Hasta el momento, no se demostró beneficios con el uso de ningún agente quimioterápico para el tratamiento de los meningiomas atípicos ni anaplásicos^{9,10,21,25}.

A pesar del tratamiento, el pronóstico de las variantes malignas de meningioma es francamente peor que el de las variantes benignas. La supervivencia media de los meningiomas atípicos es de aproximadamente 14 años; con un índice de mortalidad a los 5 años del 25%. El índice de recidivas a los 5 años de los meningiomas atípicos luego de la exéresis completa seguida de radioterapia se acerca al de las variantes benignas, siendo del 17%; incrementándose al 87% en los casos con exéresis parciales. Para los meningiomas anaplásicos, la sobrevida media se estima en 2 años; con un índice de mortalidad a los 5 años del 68% al 83%, dependiendo del tratamiento instaurado; y un índice de recidiva del 80% a los 5 años^{4,9,12,26,27}. En nuestra serie 6 pacientes con diagnóstico de meningioma atípico presentaron recidivas, y uno presentó progresión a anaplásico. La bibliografía describe un índice de progresión de meningioma atípico a anaplásico del 26 al 33%^{10,26-28}.

Las metástasis son poco frecuentes, aparecen en menos del 1% de los casos; y pueden localizarse dentro del cráneo o a distancia; principalmente a nivel de hígado, pulmón, cuerpos vertebrales y pleura^{6,9,10,29}. En nuestra serie en ningún caso se observó la presencia de metástasis.

CONCLUSIÓN

Las variantes atípicas y malignas de meningiomas craneales son poco frecuentes. En nuestra serie representaron el 25% y 6% respectivamente. Se presentan con más frecuencia en pacientes de sexo masculino en la 6ta década de la vida. Su localización más frecuente es a nivel de la convexidad cerebral. La presentación clínica no varía con respecto a las variantes benignas; y depende de la localización. Los estudios imagenológicos pueden orientar al diagnóstico, pero no son categóricos; siendo necesaria la confirmación a través de la anatomía patológica. El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica, lo más amplia posible; asociándose a radioterapia. A pesar del tratamiento instaurado presentan alto índice de recidivas que elevan la mortalidad.

Bibliografía

1. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas: their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1938.
2. Jääskeläinen J, Haltia M, Laasonen E, Wahstrom T, Valtonen S. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology: An analysis of 43 patients. *Surg Neurol* 1985; 24: 165-172.
3. Maier H, Ofner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H. Classic, atypical, and anaplastic meningiomas: Three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg* 1992; 77: 616-623.
4. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: A review. *Neurosurgery* 2005; 57: 538-550.
5. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery* 1993; 33: 955-63.
6. Comuñas F, Díaz FJ, Al-Ghanem R, Calatayud V. Meningiomas atípicos y malignos. *Neurocirugía* 2001; 12: 228.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, ed 4. Lyon: IARC Press, 2007
8. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1957; 20: 22.
9. Gelabert-González M, Fernández-Villa JM, Iglesias-Pais M. Meningiomas intracraneales atípicos y malignos. *Rev Neurol* 2004; 38: 304-310.
10. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: Radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 1986; 25: 233-242.
11. Alvarez F, Roda JM, Pérez Romero M, Morales C, Sarmiento MA, Blázquez MG. Malignant and atypical meningiomas: Areappraisal of clinical, histological, and computed tomographic features. *Neurosurgery* 1987; 20: 688-694.
12. Viswanatha A, DeMonte F. Malignant Meningiomas: Management and Outcome. *Contemporary Neurosurgery* 2008; 30: 25.
13. Elster AD, Challa VR, Gilbert TH, Richardson DN, Centeno JC. Meningiomas: MR and histopathologic features. *Radiology* 1989; 170: 857-62.
14. Zimmerman RD, Fleming CA, Saint-Louis LA, Lee BCP, Manning JJ, Deck MDF. Magnetic resonance imaging of meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985; 6: 149-57.
15. Dean BL, Flom RA, Wallace RC, Khayata MH, Obuchowski NA, Hodak JA. Efficacy of endovascular treatment of meningiomas: Evaluation with matched samples. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1675-1680.
16. Manelfe C, Lasjuanias P, Rusalleda J. Preoperative embolization of intracranial meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7: 963-972.
17. Bruna J, Brell M, Ferrer I, Gimenez-Bonafe P, Tortosa A. Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma. *Neuropathology* 2007; 27: 114-120.
18. Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M, Probst A. Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. *Hum Pathol* 1998; 29: 140-145.
19. Dziuk T, Woo S, Butler B. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol* 1998; 37: 177-188.
20. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg* 1996; 84: 733-736.
21. Glaholm J, Bloom HJG, Crow JH. The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 755-761.
22. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 1994; 80: 195-201.
23. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T. Atypical and malignant meningioma: Outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients: a multicenter, retrospective study of the rare cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1388-1393. Epub 2008 Mar 4.
24. Loven D, Hardoff R, Sever ZB, Steinmetz AP, Gornish M, Rappaport ZH, et al. Non-resectable slow growing meningiomas treated by hydroxyurea. *J Neurooncol* 2004; 67: 221-226.
25. Al-Mefty O, Kadri P, 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: 210-218.
26. Liu Y, Liu M, Li F. Malignant meningiomas: a retrospective study of 22 cases. *Bull Cancer* 2007; 94(10): E27-31.
27. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: A study of 71 surgical cases. *J Neurosurg* 1997; 86: 793-800.
28. Al-Mefty O, Krayenbühl N, Pravdenkova S. De novo versus transformed atypical and anaplastic meningiomas: comparison of clinical course, cytogenetics, cytokinetics, and outcome. *Neurosurgery* 2007; 61: 495-504.
29. Coke CC, Corn BW, Werner-Wasik M, Xie Y, Curran WJ Jr. Atypical and malignant meningiomas: An outcome report of seventeen cases. *J Neurooncol* 1998; 39: 65-70.