

Meningioma anaplásico temporal: reporte de caso y revisión de la literatura

Anaplastic temporal meningioma: case report and literature review

Emmanuelle Vargas Valenciano¹, Katherine Escoc Bastos², Fernando Alvarado Calderón³.

Resumen

Los meningiomas anaplásicos (MA) representan una minoría de las lesiones tumorales intracraneales que se encuentran en la práctica médica. Dichos tumores suman alrededor del 1 al 3% de la totalidad de los meningiomas. La edad usual de presentación de los MA es entre la sexta y la séptima década de vida. Los principales factores de riesgo son la irradiación cerebral en la infancia, la exposición a terapia hormonal, así como a algunos polimorfismos genéticos. En este artículo se presenta un caso clínico de MA manejado en el Hospital Dr. Calderón Guardia (HCG). Se revisa además la literatura más reciente sobre el tema, donde se resaltan aspectos clínicos, radiológicos e histopatológicos.

Palabras clave: tumor cerebral, neoplasia maligna, célula madre tumoral, neurocirugía, neurología.

Abstract

Anaplastic meningioma (AM) is a rare intracranial tumor. It constitutes approximately 1-3% of all the intracranial meningiomas. The age of presentation for AM is usually between the sixth and seventh decades. The main risk factors are: cerebral irradiation in the childhood, followed by hormonal therapy and some genetic polymorphisms. In this article, it is presented a clinical case of an AM, a patient who was managed at the Hospital Dr. Calderon Guardia (HCG). There is also a discussion of the radiologic and histopathological images, as well as an updated review of the literature on the subject.

Keywords: brain tumor, neoplastic stem cells, neurosurgery, neurology.

1. Médico Residente de Neurocirugía, Hospital Dr. Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social. Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica. Programa de Investigación en Neurocirugía y Órganos de los Sentidos. Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica–Caja Costarricense de Seguro Social.
2. Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Hospital Dr. Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.
3. Médico Asistente Especialista en Patología, Hospital Dr. Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.

Correspondencia:
emanuelv14@gmail.com

Introducción

En Costa Rica, las neoplasias constituyen la segunda causa de mortalidad. En números absolutos, se dan aproximadamente 120 muertes anuales por tumores cerebrales a nivel nacional.¹

Los meningiomas son de los tumores cerebrales más comunes tanto a local como mundialmente. En diferentes casuísticas, los meningiomas suman entre el 13 y el 26% del total de tumores intracraneales.²⁻⁵

De acuerdo con la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los meningiomas tienen grados histológicos, los cuales se numeran del I a III. El meningioma anaplásico (MA) o grado III presenta mayor cantidad de necrosis, mitosis y potencial metastásico, motivo por el cual se asocia con mayor morbimortalidad, un peor pronóstico de sobrevida total y de sobrevida libre de enfermedad.^{2,3}

Reporte de caso

HHT es un paciente masculino de 80 años de edad, extabaquista y exetilista. Como antecedentes patológicos previos de importancia, es hipertenso de larga data y en 2002 había presentado ya dos ictus isquémicos, aunque la clasificación y las secuelas de estos eventos no estaba bien documentada.

También en 2002 se le diagnosticó un adenocarcinoma poco diferenciado en el ciego. Este tumor fue resecado y recibió quimioterapia posterior en Colombia. En 2004 fue operado por un carcinoma basocelular del mentón y la región nasal. Y en 2009 se le practicó una nefrectomía izquierda por un carcinoma de células cromofobas.

En junio de 2014 consultó al Servicio de Emergencias del HCG, porque tenía una masa en la región temporal izquierda de dos meses de evolución,

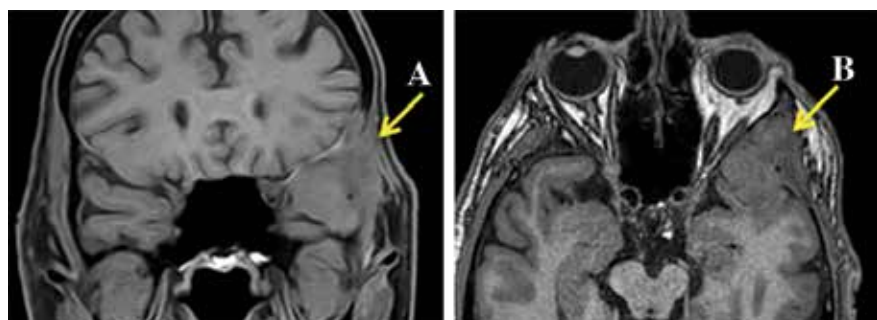


Figura 1. Imágenes preoperatorias de RM. A) Secuencia T1W coronal sin contraste. B) Secuencia T1W axial sin contraste. Se observa la lesión en el polo temporal izquierdo con desplazamiento del tejido cerebral y la infiltración del tejido de la fosa infratemporal y temporal, así como la adhesión a la pared lateral de la órbita (flechas).

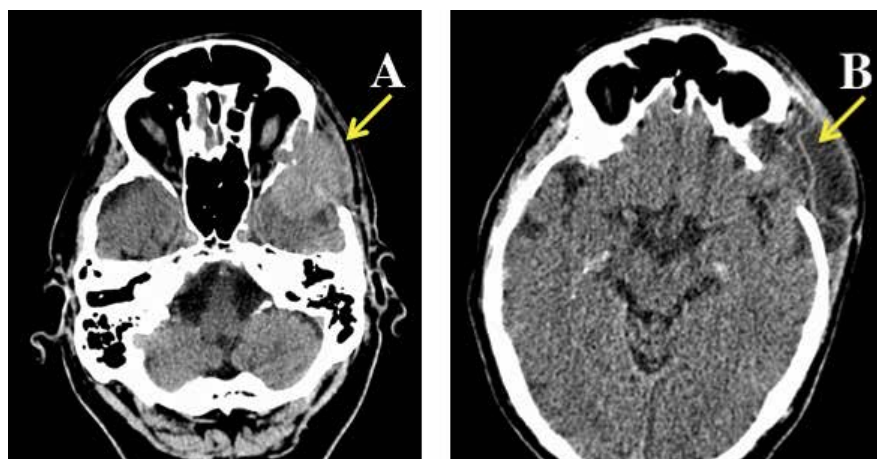


Figura 2. Tomografía axial computada (TAC) sin medio de contraste. A) Lesión tumoral en el preoperatorio, en el polo temporal y las fosas infratemporal y temporal, además de la extensión a la cara lateral de la órbita (flecha). B) TAC postoperatorio con resección completa de la lesión extraorbitaria (flecha).

asociada con cefalea local. Los estudios radiológicos demostraron una lesión infiltrativa en el hueso temporal (Figura 1). El paciente fue llevado a sala de operaciones, en donde la lesión fue embolizada y posteriormente resecada sin complicaciones (Figura 2). El resultado de la biopsia fue un meningioma fibroso (MF).

Durante el control postoperatorio en consulta externa, se encontró que el sujeto había evolucionado de forma satisfactoria. Se enviaron los estudios radiológicos de control rutinario.

Unos 10 meses después de la cirugía, el paciente volvió a encontrar una masa sobre la misma región temporal izquierda. Cuando acudió a control y se le realizó una resonancia magnética (RM) cerebral (febrero de 2015), se documentó una lesión ósea en la cara lateral de la órbita izquierda, así como en la punta del lóbulo temporal ipsilateral.

Por lo anterior, se llevó el caso a sesión de neuropatología. Al revisar las láminas histopatológicas no se varió el diagnóstico previo; sin embargo, por la evolución clínica anormal se decidió volver a operar.

En junio de 2015 el paciente fue llevado a sala de operaciones. En la cirugía, se le amplió la craneotomía, en donde se resecó todo el componente tumoral intracraneal. No obstante, se sospechó una infiltración de la tabla lateral de la órbita izquierda.

En el periodo inmediato de esta segunda operación hubo una buena recuperación por parte del paciente. Fue egresado con control en consulta externa. El resultado encontrado en la segunda biopsia fue el de un MA (o meningioma maligno, grado III de la OMS).

El caso fue llevado posteriormente a sesión de oncología y se decidió irradiar localmente.

Para la última cita de control, el paciente se encontró estable y asintomático. En la RM de agosto de 2015 se apreciaba un tumor residual intraorbitario de 1.7 por 1.4 cm; razón por la cual se refirió para control tanto en oftalmología como en neurocirugía.

Discusión y revisión de literatura

Epidemiología

Aproximadamente entre el 13 y el 36% del total de tumores intracraneales son meningiomas, dependiendo de la casuística revisada. Una minoría de los meningiomas presentan características clínicas o histopatológicas sugestivas de potencial de invasión más agresivo, estos corresponden a los meningiomas atípicos (grado II de la OMS) y el anaplásico (MA, grado III de la OMS).²⁻⁶

Los MA son tumores inusuales en la práctica neuroquirúrgica; representan aproximadamente entre 1 a 2.8% del total de los meningiomas, aunque algunos autores sugieren tasas de hasta un 10%. Asimismo, del total de pacientes con meningiomas benignos (grado I de la OMS), aproximadamente un 2% se pueden transformar en un grado mayor.³⁻⁷

Actualmente se cuenta con poca evidencia de calidad sobre el comportamiento clínico y las opciones terapéuticas más adecuadas en este tipo de tumores.³

El pico de incidencia de los MA se ubica entre la sexta y la séptima década de vida, sin embargo, en poblaciones asiáticas se han descrito casuísticas con un promedio de aparición de 10 años antes. En el caso presentado en este artículo, el paciente tiene una edad mayor que la reportada en la literatura (80 años).⁵⁻⁷

Con respecto al sexo, a pesar de que los meningiomas benignos son más frecuentes en mujeres (aproximadamente 1.8 a 2 veces más que en hombres), la forma anaplásica predomina en hombres, con una relación aproximada de 1.6 a 1. El paciente descrito es una prueba de ello.^{3,7}

Etiología

Uno de los posibles factores de riesgo para originar un meningioma es la irradiación cerebral. Se ha descrito un factor de aparición de MA de 6 a 10 veces mayor en pacientes con exposición a radiación de alta energía (p. ej. sobrevivientes a una explosión atómica), así como también en radiación de baja energía, como en pacientes irradiados en su niñez por algún tumor u otra enfermedad tratada por esta vía.^{3,4}

Otro factor asociado con los MA es la exposición hormonal sostenida. Hay evidencia, aunque limitada, que sugiere una asociación entre el uso de terapia de reemplazo hormonal en menopausia, así como el uso de anticonceptivos orales con el aumento del riesgo de desarrollar meningiomas, así como algunos polimorfismos genéticos. Uno de estos polimorfismos se da en el gen BRIP1 (gen reparador de ADN, asociado con el gen BRCA1), como también en el gen ATM (gen reparador de ADN de la familia PI3K).⁴

Se ha establecido también que la pérdida de material genético en el cromosoma 22 es un posible factor iniciador del desarrollo de un meningioma, pues este cromosoma tiene un área donde se ubica un gen supresor tumoral (que codifica para merlina o schwannomina, proteínas necesarias para unir la membrana plasmática con el citoesqueleto celular).³

La ausencia del gen supresor provoca una pérdida de la polaridad celular, un aumento de la motilidad e invasividad de la célula afectada. Conforme se siguen acumulando lesiones en el material genético, se van desarrollando cambios que conllevan a un aumento de la agresividad tumoral y a la vez del grado histológico tumoral.³

Histología

En la clasificación tumoral de la OMS de 2007 (la más reciente), se ratificó la clasificación previa para meningiomas de la Clínica Mayo, con algunas modificaciones. En esta clasificación se reconoció el potencial maligno de los meningiomas de características papilar o rabdoide, por lo que se les incluyó como meningiomas grado III, junto con el anaplásico.^{3,4,6}

El MA presenta una alta celularidad, la citología es francamente maligna y hay mayor actividad mitótica (más de 20 mitosis por 10 campos de alto poder). En este tipo de tumor es común la necrosis intralesional (ver Figura 3).^{4,6}

Los meningiomas de tipo rabdoide son poco comunes. Las células rabdoide se reconocen por su núcleo excéntrico y redondeado, por cromatina vesicular, con nucléolos prominentes y citoplasma eosinófilo. También hay abundantes espirales de filamentos intermedios.⁴

La variante papilar presenta un patrón de crecimiento pseudopapilar, con invasión cerebral y ósea más frecuente, así como metástasis extracraneales. Es más común en pacientes jóvenes.⁴

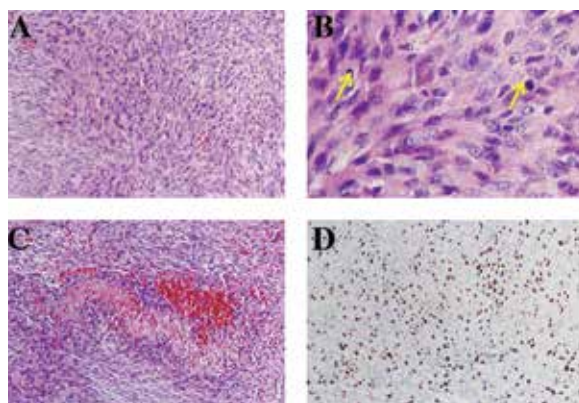


Figura 3. Histopatología del MA. A) Aspecto fusiforme y en haces arremolinados de las células meningoteliales, característico del patrón sarcomatoide. B) Imagen a mayor aumento en el cual se observan dos mitosis atípicas características del meningioma anaplásico (flechas). C) Zonas de necrosis dentro de la neoplasia. D) Índice de proliferación ki-67 de más del 80% de las células neoplásicas.

Las características histopatológicas asociadas con menor sobrevida son: invasión cerebral, laminación celular, ausencia de atipia nuclear, pleomorfismo celular y una gran cantidad de mitosis.³

Clínica

La clínica de presentación más importante incluye cefalea (51.2%), déficit neurológico (23%), epilepsia (14%) o asintomático (11.6%). Para nuestro caso, la sintomatología de presentación fue de cefalea en región temporal con una masa asociada.⁷

En cuanto a la localización topográfica cerebral, el MA tiende a ubicarse principalmente en las zonas parafalcina, parasagital y la ventricular. En el caso descrito, la lesión se encontró a nivel temporal, que es poco frecuente.⁶

Neuroimágenes

Los hallazgos en tomografía axial (TAC) son variables: lesión con apariencia heterogénea, realce homogéneo con el contraste, superficie nodular o irregular, morfología similar a la de un hongo en el borde externo de la lesión, destrucción ósea, ausencia de calcificación, base de la lesión ancha y edema perilesional marcado; sin embargo, ninguna de estas características es propia de los MA.^{3,6}

Hasta un 54% de las lesiones presentan una cola dural (hallazgo característico en los meningiomas), mientras que un 45% tiene cambios quísticos intralesionales.⁶

Una serie de 43 pacientes documentó que el realce heterogéneo con el medio de contraste se asociaba con una mayor sobrevida, tanto libre de progresión como libre de enfermedad.⁷

La resonancia magnética (RM) constituye un método fiable para distinguir entre meningiomas de bajo y alto grado. Las secuencias de imágenes ponderadas en difusión (DWI, por sus siglas en inglés), así como el coeficiente de difusión aparente (o ADC, por sus siglas en inglés), se correlacionan bien con la celularidad y el grado tumoral.^{3,4}

Entre mayor es la celularidad tumoral, menor el espacio intersticial dentro de la lesión. Esto reduce el ADC en relación con el parénquima normal. Por lo contrario, en las imágenes de difusión se aumenta la intensidad del tumor. A mayor grado del tumor, mayor es la restricción de la DWI (imágenes más hiperintensas en DWI y más hipointensas en ADC).¹⁰

Las secuencias de imágenes de perfusión (PWI, por sus siglas en inglés) permiten dar información sobre la irrigación de los meningiomas, lo cual suele ser útil para ayudar a la distinción entre meningiomas benignos y los de mayor grado (mayor irrigación).⁴ La espectroscopía por RM (MRS, por sus siglas en inglés) también se ha utilizado para el diagnóstico de meningiomas. El hallazgo más frecuente es un pico alto en colina, así como en alanina, glutamina y glutamato. Sin embargo, no es posible por esta técnica identificar de manera concluyente entre subtipos histológicos del MA.³

Otros estudios, como la angiografía cerebral o la tomografía por emisión de positrones (PET) tampoco han logrado distinguir entre los tipos de MA, aunque algunos autores refieren que la presencia de una fístula arteriovenosa sugiere malignidad.^{3,5}

Recurrencia y de metástasis

Los factores asociados con mayor recurrencia del MA son: edad menor a 40 años en el momento del diagnóstico, localización en la base del cráneo y el sexo masculino; sobretodo cuando las resecciones son subtotaes. El paciente descrito presentaba los últimos dos factores.³

La tasa de recurrencia reportada a 5 años en meningiomas grado I es del 12%, para los de grado II es de 41-49% y en grado III del 55-67%; cuando la resección es catalogada como macroscópica completa.^{3,7,8}

La sobrevida reportada a 5 años oscila entre un 55-68% para los MA, en contraste a un 25% para los de grados menores. La sobrevida global del MA es de alrededor de un año y medio, mientras que ronda unos 5 años en grados I y II.^{6,11}

La resección macroscópica completa del tumor se ha asociado con una recurrencia de un 17%, pero para la resección subtotal representa hasta un 87%.^{7,12}

Por otra parte, la localización de la lesión puede inferir también en la posibilidad de recurrencia. Las lesiones parasagittales-falcinas y en menor grado las de la convexidad parecen tener mayor riesgo de reaparecer.^{3,11}

Además, la recurrencia tumoral se correlaciona con altos niveles de marcadores de proliferación celular (como el Ki-67), así como el grado histológico del tumor. En algunas series, se ha descrito que un valor de proliferación celular Ki-67 mayor de 9.9% se asocia con menor sobrevida global.^{3,6,8}

Una vez que se da la recurrencia, el pronóstico de curación es pobre, debido a la mayor posibilidad de fallo terapéutico.¹²

Cuando se embolizan los MA, se reduce el potencial de recurrencia de los mismos, porque se produce la necrosis de estas lesiones. Por lo tanto, se debe tomar en cuenta la técnica de embolización en el momento de graduar la clasificación del tumor y planificar su terapéutica.^{3,4}

Las metástasis son raras incluso para un MA. Sin embargo, algunas series han documentado lesiones a distancia hasta en un 37.5% de sus casos. Los

sitios más frecuentes de metástasis corresponden a los pulmones, pero también se han encontrado en hígado, hueso, piel y tejido subcutáneo, así como el eje craneoespinal.^{4,9} En una serie reciente con 63 pacientes chinos con MA, se describieron metástasis en el 6.3% de ellos. La sobrevida promedio fue de 23.4 meses después del hallazgo de metástasis. En el caso descrito en este reporte no se evidenció la presencia de metástasis viscerales.

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento de elección de todos los tipos de meningiomas. A través de la operación se logra un diagnóstico definitivo, la reducción del efecto de masa y el alivio de la sintomatología.^{3,5}

Los principios quirúrgicos son similares a los del manejo de las lesiones benignas, con una resección lo más completa posible, si es posible con un margen de duramadre y con resección de hueso si está involucrado.³

Las lesiones anaplásicas usualmente están adheridas a los vasos corticales, por lo que tienen un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, como infarto o edema cerebral.³

La embolización de los meningiomas permite reducir la pérdida sanguínea, así como el volumen tumoral y facilitar la resección quirúrgica. Es muy útil en lesiones muy vascularizadas en la angiografía cerebral. No obstante, algunos reportes son más conservadores y solo realzan el beneficio de la menor pérdida sanguínea perioperatoria.⁴

Los meningiomas que están irrigados por ramas de la arteria carótida interna (ACI) no son candidatos a embolización, por el gran riesgo de lesiones isquémicas. Otras posibles complicaciones son la ceguera, la disección carotídea, el embolismo distal del material utilizado, así como el deterioro agudo de la condición neurológica por sangrado intralesional.^{3,4}

La información acerca de los resultados de la radiación en los MA es escasa y difícil de analizar. Las series son pequeñas, la clasificación de las lesiones no está estandarizada y en muchas ocasiones no

hay información sobre la extensión de la resección quirúrgica o el grado de invasión cerebral. La dosis recomendada es de al menos 50-53 grays (Gy), para obtener una mayor remisión, especialmente si se realiza de forma inmediata luego del tratamiento quirúrgico.³

Algunos reportes han descrito tasas de sobrevida libre de progresión a 5 años de hasta un 80% de los casos, comparado con 15% sin tratamiento de radiación.^{7,11}

En consenso, se recomienda administrar radioterapia fraccionada de forma temprana para meningiomas atípicos y anaplásicos, tanto en resecciones subtotales como totales, aunque no hay estudios prospectivos que apoyen esta recomendación.^{3,7}

Otro abordaje terapéutico es la radiocirugía estereotáctica. Aplicada en lesiones de grado II y III, junto con una dosis promedio de radiación de 15 Gy, se asocia con una mejor sobrevida libre de progresión de la enfermedad, de aproximadamente 59% a 5 años.¹⁴

De la misma forma, la mayoría de estudios reportan pocas complicaciones y resultados relativamente buenos con radiocirugía estereotáctica en pacientes ambulatorios, por lo que se recomienda que en el período postoperatorio se aplique radioterapia fraccionada en el lecho tumoral en cualquier lesión nodular residual.³

La terapia con haz protónico también se puede utilizar en MA. Esta técnica entrega una mayor dosis de radiación en regiones cercanas a estructuras críticas y es útil en el tratamiento de lesiones con formas irregulares. Se ha descrito una mejoría del control local de la lesión y una tasa de sobrevida global de 51% a 5 años. La poca facilidad de acceso, su costo y el límite de tamaño dificultan su aplicación en la práctica clínica.³

La radioterapia de intensidad modulada es otra técnica aplicable en el tratamiento de lesiones irregulares cercanas a estructuras críticas. Sin embargo, no existe mucha información en el abordaje del MA. En meningiomas benignos recurrentes, residuales y no tratados, se ha demostrado ausencia de crecimiento tumoral en una serie que tuvo un seguimiento de 36 meses.¹⁵

La braquiterapia también se puede intentar luego del tratamiento quirúrgico, por medio de la aplicación de I125 (yodo 125) en el lecho tumoral. Se ha reportado una sobrevida promedio de 2.4 años. Sin embargo, esta técnica puede dar problemas de cicatrización quirúrgica y hasta un 13% con reintervención debida a necrosis por radiación.^{3,16}

Con respecto a la quimioterapia, se han utilizado varios agentes para el tratamiento del MA. El mifepristone, un agente antiprogesterona, se utilizó en meningiomas no reseables, pero no tuvo buenos resultados en un estudio fase III. Por otra parte, el interferón alfa-2b y la combinación de ciclofosfamida, adriamicina y vincristina lograron una buena respuesta, con estabilización de la enfermedad en series pequeñas.^{3,5}

Otro agente que se ha utilizado es la hidroxiurea, aunque no hay evidencia de un efecto convincente con esta terapia. Otros medicamentos que se han investigado de forma más reciente son la temozolamida y el irinotecan, aún sin resultados satisfactorios.^{3,4,17}

Hay algunas drogas que se encuentran en proceso de estudio, las cuales actúan sobre receptores de factores de crecimiento, tales como drogas antifactor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), antifactor de crecimiento epidérmico (EGF) y antifactor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); todos estos factores se han encontrado en niveles mayores que lo normal en los MA.³

El octeótrido y pasireótido (análogo de somatostatina de larga duración) también están en etapa de ensayo, pues se ha demostrado un aumento en los receptores de somatostatina en el MA, aunque con un rol funcional aún no claro en estos tumores. Estas sustancias pueden reducir en forma parcial la lesión, hasta en 25% de los casos. En un reporte aislado de caso, un paciente tuvo una regresión importante del tumor con la aplicación de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF e impide su unión a sus receptores, lo que reduce el crecimiento tumoral.^{4,17}

Conclusión

El MA representa el grado mayor de malignidad de los meningiomas. Todos los MA deberían ser tratados con la resección quirúrgica más completa posible, seguida por radioterapia fraccionada de forma temprana.^{3,4,9}

Si hay una lesión nodular residual, esta podría tratarse con radiocirugía estereotáctica. En el caso de una recurrencia, se debe ofrecer la posibilidad de una nueva resección quirúrgica, idealmente con radiocirugía estereotáctica.

Debe individualizarse cada caso para considerar la mejor intervención posible.

Contribuciones

KEB y EVV participaron del manejo clínico del caso. EVV ha manejado la revisión literaria y redacción del documento, bajo la tutela de KEB. FAC ha apoyado con el estudio histológico del caso.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Estadísticas vitales: población nacimientos defunciones matrimonios 2013. San José, Costa Rica, diciembre 2014.
2. Youmans, J. R., & Winn, H. R. (2011). Youmans neurological surgery. Philadelphia, PA: Saunders. 6° edición.
3. Modha A, Gutin P. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: A review. *Neurosurgery* 2005; 57: 538-550.
4. DeMonte F, McDermott M, Al-Mefty O. (2011). Al-Mefty's Meningiomas. Thieme. 2° edición.
5. Falavigna A, Santos JAN, Chimelli L et al. Anaplastic meningioma: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(4): 939-943.
6. Hongda Z, Qing X, Yu Z et al. Analysis of prognostic factors and treatment of anaplastic meningioma in China. *J Clin Neuroscience* 2015; 22: 690-695.
7. Xiaoyu C, Shuyu H, Zhen W et al. Survival rates, prognostic factors and treatment of anaplastic meningiomas. *J Clin Neuroscience* 2015; 22: 828-833.
8. Bruna J, Brell M, Ferrer I et al. Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma. *Neuropathology* 2007; 27:114-120.
9. Violaris K, Katsarides V, Karakyriou M, Sakellariou P. Surgical outcome of treating grades II and III meningiomas: a report of 32 cases. *Neurosci J* 2013; 2013(1): 1-4.
10. Filippi CG, Edgar MA, Ulug AM et al. Appearance of meningiomas on DWI: Correlating diffusion constants with histopathologic findings. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:65-72.
11. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL et al. "Malignancy" in meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 1999; 85(9):2046-2056.
12. Dziuk TW, Woo S, Butler EB et al. Malignant meningioma: An indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol* 1998; 37(2):177-188.
13. Goldsmith B, Wara VM, 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(2): 195-201.
14. Harris AE, Lee JYK, Omalu B, Lunsford LD. The effect of radiosurgery during management of aggressive meningiomas. *Surg Neurol* 2003; 60(4): 298-305.
15. Pirzkall A, Debus J, Haering P et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) for recurrent, residual, or untreated skull base meningiomas: Preliminary clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2): 362-372.
16. Ware M, Larson DA, Sneed PK et al. Surgical resection and permanent brachytherapy for recurrent atypical and malignant meningioma. *Neurosurgery* 2004; 54(1): 55-64.
17. Puchner MJA, Hans VH, Harati A et al. Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma. *Ann Oncol* 2010; 21(12): 2445-2446.