



**UNIVERSIDAD DE BURGOS**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGÍA  
Y CIENCIA DE LOS ALIMENTOS**

## **Historia natural de los meningiomas incidentales**

**Análisis prospectivo de la tasa de crecimiento de los meningiomas incidentales e implicaciones terapéuticas. Factibilidad y justificación de un programa de cribado poblacional de meningiomas asintomáticos**

**Tesis Doctoral**

Pedro David Delgado López

Burgos, 2021



## **Historia natural de los meningiomas incidentales**

**Análisis prospectivo de la tasa de crecimiento de los meningiomas incidentales e implicaciones terapéuticas. Factibilidad y justificación de un programa de cribado poblacional de meningiomas asintomáticos**

MEMORIA QUE PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE BURGOS EN EL PROGRAMA DE AVANCES EN CIENCIA Y BIOTECNOLOGÍA ALIMENTARIAS PRESENTA:

Pedro David Delgado López

Burgos, 2021





## UNIVERSIDAD DE BURGOS

### FACULTAD DE CIENCIAS

#### DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGÍA Y CIENCIA DE LOS ALIMENTOS

Dña. Esther Cubo Delgado y D. Jerónimo Javier González Bernal, en calidad de co-directores de la presente Tesis Doctoral,

#### **INFORMAN FAVORABLEMENTE Y DECLARAN**

Que el trabajo titulado “Historia natural de los meningiomas incidentales”, que presenta D. Pedro David Delgado López para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Burgos, ha sido realizado bajo su dirección en el área de Medicina, y que dicho trabajo reúne los requisitos exigidos para ser presentado como Tesis Doctoral, expresando su conformidad con dicha presentación.

Y para que así conste, firman el presente informe,

En Burgos, a 5 de abril de 2021

Fdo.: Dra. Esther Cubo Delgado

Fdo.: Dr. Jerónimo Javier González Bernal





# UNIVERSIDAD DE BURGOS

## FACULTAD DE CIENCIAS

### DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGÍA Y CIENCIA DE LOS ALIMENTOS

D. José Manuel Benito Moreno, coordinador del Programa de Doctorado “Avances en Ciencia y Biotecnología Alimentarias” de la Universidad de Burgos,

#### CERTIFICA

Que la memoria titulada “Historia natural de los meningiomas incidentales”, presentada por D. Pedro David Delgado López, ha sido realizada en el área de Medicina del Departamento de Ciencias de la Salud bajo la dirección de los doctores Dña. Esther Cubo Delgado y D. Jerónimo Javier González Bernal y, en representación de la Comisión Académica del Programa de Doctorado, autoriza su presentación para ser defendida como Tesis Doctoral.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado,

En Burgos, a 5 de abril de 2021

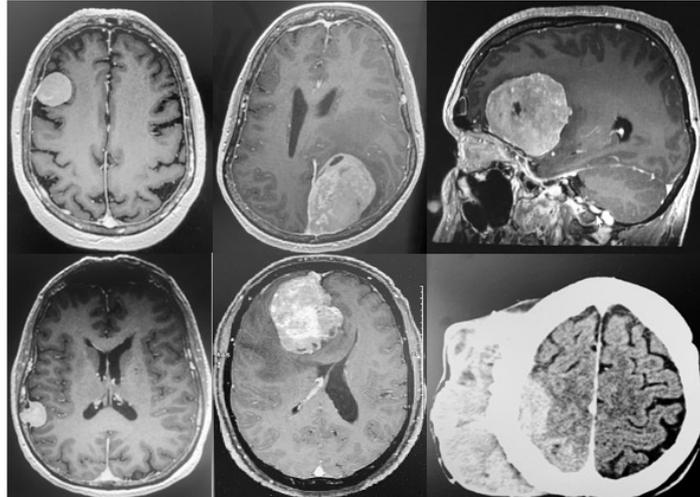
Una firma manuscrita en tinta azul que dice "José Manuel Benito Moreno".

Fdo.: D. José Manuel Benito Moreno





## HISTORIA NATURAL DE LOS MENINGIOMAS INCIDENTALES.



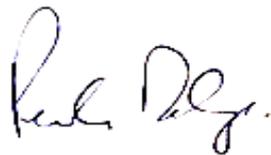
**Análisis prospectivo de la tasa de crecimiento de los meningiomas incidentales e implicaciones terapéuticas. Factibilidad y justificación de un programa de cribado poblacional de meningiomas asintomáticos**

**Pedro David Delgado López** (ORCID: 0000-0002-9317-6958)

Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario de Burgos

Avenida Islas Baleares 3, 09006 Burgos, España.

[pedrodl@yahoo.com](mailto:pedrodl@yahoo.com)



**Escuela de Doctorado, Facultad de Ciencias, Universidad de Burgos**  
(Programa de Doctorado de Avances en Ciencia y Biotecnología Alimentarias)

**Burgos, abril de 2021**

Directores de Tesis:

**Dra. Esther Cubo Delgado** (ORCID: 0000-0003-0018-1182)  
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Burgos

**Dr. Jerónimo Javier González Bernal** (ORCID: 0000-0002-7298-9060)  
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Burgos

Tutora de Tesis:

**Pilar Muñíz Rodríguez**  
Facultad de Ciencias, Universidad de Burgos

Tribunal calificador:

**Tesis doctoral** presentada por **D. Pedro David Delgado López** como requisito para obtener el título de **Doctor en Medicina**. Tesis doctoral redactada según la modalidad de ***Tesis por Compendio de Artículos Científicos***.

*A mis padres, Elena y Vicente,  
espejo infinito de tenacidad, equilibrio y amor.*

## **Agradecimientos:**

A Vicente, José Manuel, Olga, Ana, Javier, Sara y Antonio por su apoyo diario y por ser el principal motivo por el que voy a trabajar.

A Maite, Ana y el resto de enfermeras/os de quirófano por su enorme profesionalidad, paciencia y dedicación.

A todas las enfermeras/os de planta y consulta por su gran labor que a menudo excede lo exigido y supera lo esperado.

A todas/todos las/los auxiliares y celadores de la planta por el ingente trabajo que permite que nosotros podamos hacer el nuestro.

A Javier y al resto de radiofísicos/as de cuyo conocimiento y experiencia me he beneficiado y que me han permitido y enseñado a usar el software de planificación.

A los Radiólogos, Anatomopatólogos, Anestesiólogos, Intensivistas y compañeros de otras especialidades de mi centro, cuyo trabajo permite el desarrollo de este estudio.

A mi tutora, Pilar, y directores de tesis, Esther y Jerónimo, por su consejos, apreciaciones, comentarios e impulso.

A mis amigos Roberto García Leal y Alfonso Lagares por su *feedback*, siempre acertado, oportuno, científico e ilusionante.

A Antonio Rodríguez Salazar por abrirme las puertas de la Neurocirugía, enseñarme y acompañarme en múltiples batallas.

A mi hermano Vicente por su visión externa, precisa, enfocada y positiva.

A Isabel y David por inspirar ingenio y pensamiento lateral.

A mi mujer, Eva, por su apoyo incondicional y porque para hacer esto, TÚ HICISTE TODO LO DEMÁS.

***Los hombres deberían saber que del cerebro y nada más que del cerebro vienen las alegrías, el placer, la risa, el ocio, las penas, el dolor, el abatimiento y las lamentaciones.***

Hipócrates de Cos  
(c. 460 – c. 370 a. C.)

***Cualquier cosa es posible cuando se tiene paz interior.***

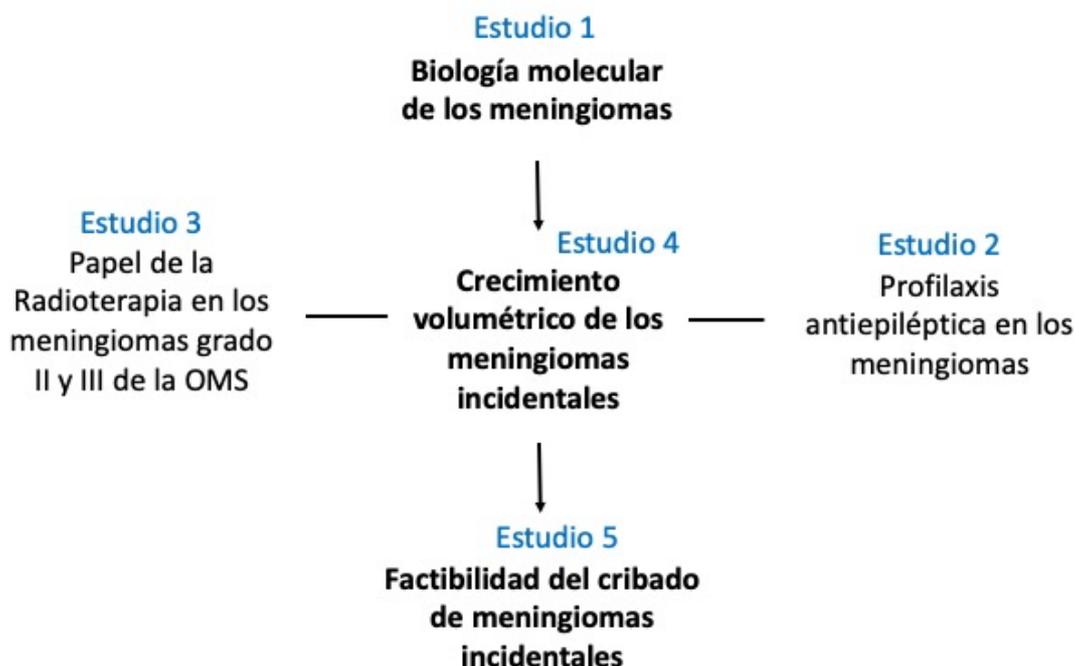
Maestro Shifu.  
(*Kung Fu Panda*, Dreamworks Animation,  
Universal Pictures, EEUU, 2008)

## HISTORIA NATURAL DE LOS MENINGIOMAS INCIDENTALES.

*Análisis prospectivo de la tasa de crecimiento de los meningiomas incidentales e implicaciones terapéuticas. Factibilidad y justificación de un programa de cribado poblacional de meningiomas asintomáticos.*

### Preámbulo

La decisión de estudiar la historia natural de los meningiomas incidentales surge de la experiencia clínica del autor como neurocirujano durante más de 20 años. En nuestra práctica asistencial es común diagnosticar meningiomas de gran tamaño debido a la aparición de síntomas y/o signos neurológicos. Estos tumores grandes y sintomáticos precisan un tratamiento, casi siempre quirúrgico, que no está exento de complicaciones y mortalidad relevantes. Sin embargo, todos ellos pasaron por una fase presintomática (y de menor tamaño) en la que fue factible su identificación y eventual tratamiento asumiendo un riesgo marcadamente inferior. Postulamos que esta cierta *pérdida de oportunidad de tratamiento óptimo* podría compensarse identificando precozmente los tumores mediante un programa de cribado (*screening*), perfectamente factible gracias a la amplia disponibilidad de equipos de resonancia magnética, como se plantea en la parte final de esta Tesis. La valoración prospectiva de la tasa de crecimiento de los meningiomas *incidentales* (es decir, aquellos hallados por casualidad) es el núcleo



central de esta Tesis por cuanto proporciona información útil al conocimiento de su historia natural. El análisis de los factores genéticos y clínicos que parecen predisponer al crecimiento tumoral son también objeto de este trabajo. Adicionalmente, se estudian (mediante meta-análisis) dos cuestiones clínicas controvertidas relativas a los meningiomas: la necesidad de profilaxis antiepiléptica de forma sistemática y el papel de la radioterapia en el subgrupo de meningiomas más agresivos. Estos dos aspectos clínicos son transversales a todos los meningiomas, incluidos los incidentales, e impactan directamente en la práctica asistencial.

### **Lo que esta Tesis aporta**

Los estudios que conforman esta tesis muestran que en la historia natural de los meningiomas intracraneales incidentales, las técnicas diagnósticas actuales permiten su **detección precoz**, la **medición precisa de su volumen y tasa de crecimiento**, un seguimiento clínico-radiológico prolongado durante la fase presintomática, y una toma de decisión terapéutica electiva e informada, basada en su comportamiento biológico (crecimiento) y otros factores clínicos como el aspecto radiológico, la localización y las preferencias del paciente. Desde el punto de vista clínico-epidemiológico, la búsqueda activa de meningiomas asintomáticos en la población general (mediante **cribado** o *screening*) **es factible**. Se justifica en base a la efectividad y seguridad del tratamiento en la fase presintomática y, aunque implicaría la puesta en marcha de un programa de realización masiva de resonancias cerebrales (según los cálculos realizados, al menos duplicar o triplicar el ritmo actual), su resultado permitiría mejorar nuestro conocimiento de la historia natural de los meningiomas y **evitaría gran parte de la morbimortalidad asociada al tratamiento**. Un programa de cribado poblacional dirigido a meningiomas intracraneales detectaría secundariamente muchos otros hallazgos patológicos incidentales que también podrían beneficiarse de un seguimiento y eventual tratamiento.

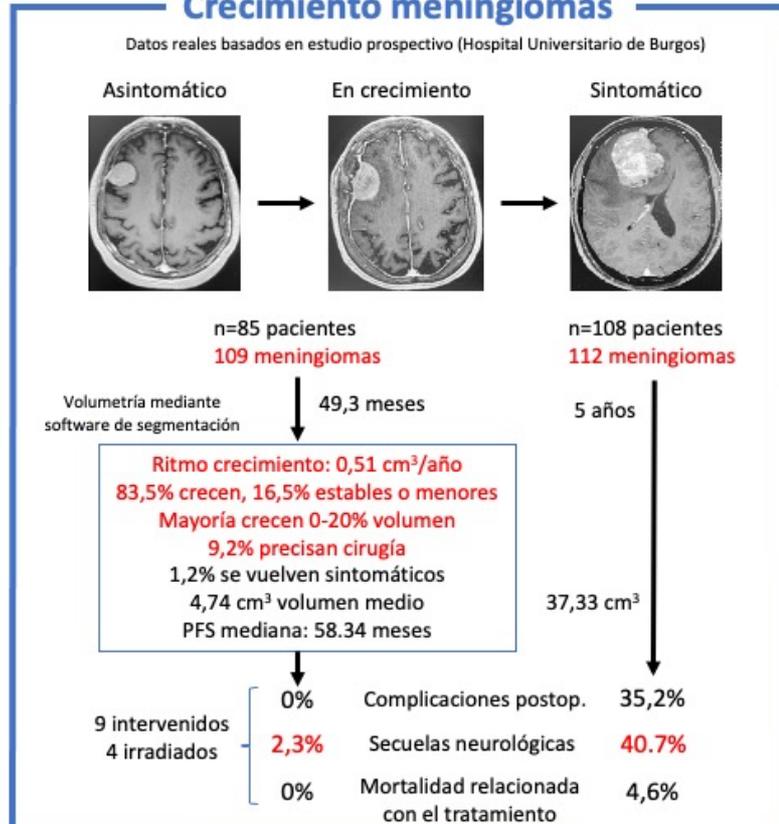
### Hallazgos más importantes de esta Tesis

- La actual clasificación histopatológica de la OMS (2016) de los meningiomas adolece de alta variabilidad inter-observador y una discutida capacidad pronóstica. Los estudios moleculares (fundamentalmente el **perfil epigenético de metilación del ADN**) probablemente pronto complemente, e incluso sustituya, a la categorización morfológica actual, dada su alta correlación con la tasa de recidivas y comportamiento biológico del tumor.
- En nuestra experiencia, la tasa media de crecimiento de los meningiomas incidentales en los 4 primeros años de seguimiento fue de **0,51 cm<sup>3</sup>/año (IC 95% 0,20-0,82)**, aunque con variaciones individuales. La mayoría crecieron dentro del rango del **20%**. Ciertos factores clínicos y radiológicos parecen predisponer al crecimiento (fundamentalmente el edema cerebral perilesional y la restricción de la señal DWI en RM).
- En los **4 primeros años** de seguimiento, cerca de un **10% precisaron cirugía** debido a crecimiento significativo (**>15% en volumen** medido con software de planificación), aunque sólo una proporción mínima (**1,2%**) **se volvieron sintomáticos**.
- La **fase presintomática** es, en general, **muy larga (años)** lo que permite diferir las decisiones terapéuticas, y **sopesar los riesgos y beneficios** de un eventual tratamiento en función del comportamiento biológico del tumor y las preferencias del paciente.
- Según la literatura y nuestra propia casuística, la morbilidad y mortalidad asociadas al tratamiento de los meningiomas *incidentales* (es decir, hallados por casualidad y, en promedio, **7-8 veces menores** en volumen) es significativamente inferior a la de los meningiomas sintomáticos habituales (**2,3% y 0% versus 40,7% y 4,6%, p<0.001**).
- La Resonancia Magnética cerebral permite detectar de forma fácil e inocua todos los meningiomas de >1 mm de diámetro. Desde el punto de vista clínico-epidemiológico encontramos **factible** implementar un programa de **cribado poblacional de meningiomas** según el protocolo que presentamos. Dicho

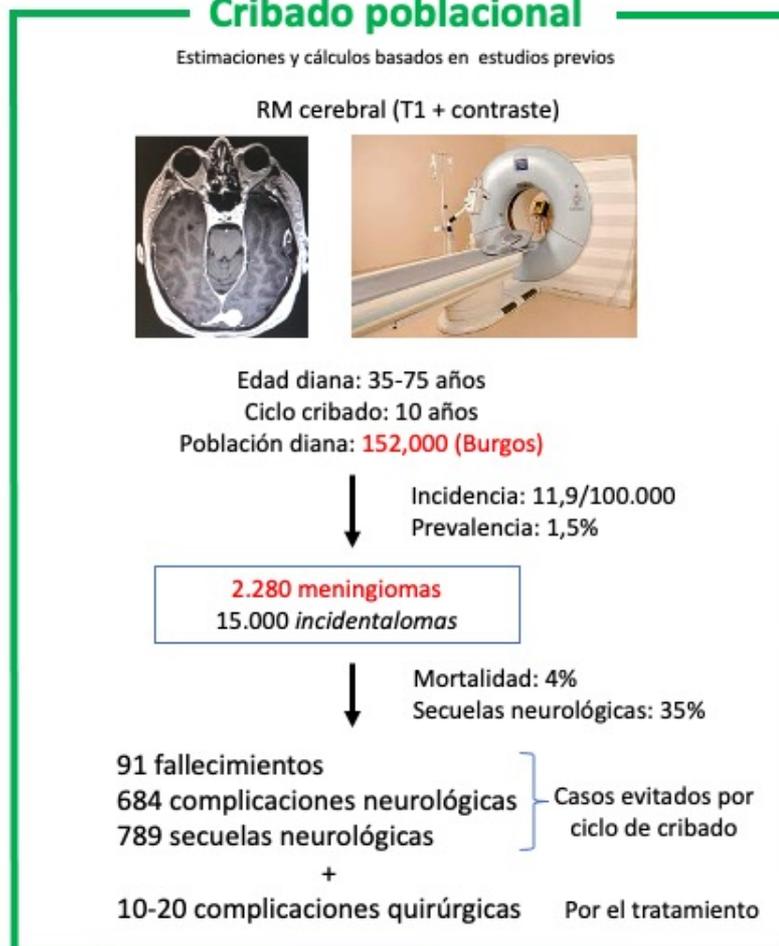
programa **evitaría gran parte de la morbilidad asociada al tratamiento** y detectaría, así mismo, multitud de otras lesiones incidentales intracraneales que también podrían beneficiarse del seguimiento y eventual tratamiento.

- La evidencia bibliográfica actual **no permite asegurar la necesidad de profilaxis antiepiléptica** en pacientes portadores de meningiomas asintomáticos (incidentales o no) que van a ser intervenidos (OR combinada de Mantle-Haenszel 1,26, IC 95% 0,60-2,78).
- En el momento actual **dos ensayos clínicos** multicéntricos internacionales testean la eficacia de la **radioterapia frente a la observación** en los meningiomas grado II completamente extirpados. Los resultados de estos estudios (pendientes de publicación) presumiblemente cambiarán el protocolo de manejo de estos tumores.

## Crecimiento meningiomas



## Cribado poblacional



Factores de impacto y cuartiles de las publicaciones.

Revista (datos 2019-2020)	Factor Impacto (JCR, WOS)	Cuartil JCR	Factor Impacto (SJR, Scopus)	Cuartil SJR	Ámbito
<i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i>	4,376	Q1	1,301	Q1	Clinical Neurology
<i>Clinical and Translational Oncology</i>	2,737	Q3	0,833	Q2	Oncology
<i>Acta Neurochirurgica</i>	1,817	Q3	0,754	Q1	Surgery
<i>Neurología</i>	2,283	Q3	0,493	Q2	Clinical Neurology
<i>Revista Española de Salud Pública</i>	0,746	Q3	0,256	Q3	Public Health

JCR: Journal Citation Report; WOS: Web Of Science, SJR: SCImago Journal Rank

Octubre 2020



NEURO-ONCOLOGY (P Y WEN, SECTION EDITOR)

**A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma**

Pedro David Delgado-López<sup>1,2</sup> · Esther Cubo-Delgado<sup>3</sup> · Jerónimo Javier González-Bernal<sup>4</sup> · Javier Martín-Alonso<sup>5</sup>

Julio 2020



REVIEW ARTICLE

**Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review**

P. D. Delgado-López<sup>1</sup> · E. M. Corrales-García<sup>2</sup>

Junio 2020

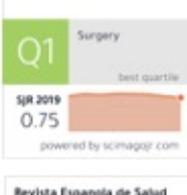


REVISIÓN [Neurología. 2020;xxx:xxx-xxx](#)

**Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y metaanálisis**

P.D. Delgado-López<sup>a</sup>, S. Ortega-Cubero<sup>b</sup>, J.J. González Bernal<sup>c</sup> y E. Cubo-Delgado<sup>b</sup>

Marzo 2021



ORIGINAL ARTICLE - NEUROSURGERY GENERAL

**Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study**

Pedro David Delgado-López<sup>1</sup> · Antonio Montalvo-Afonso<sup>1</sup> · Javier Martín-Alonso<sup>1</sup> · Vicente Martín-Velasco<sup>1</sup> · José Manuel Castilla-Díez<sup>1</sup> · Ana María Galacho-Harrero<sup>1</sup> · Sara Ortega-Cubero<sup>1</sup> · Antonio Sánchez-Rodríguez<sup>1</sup> · Antonio Rodríguez-Salazar<sup>1</sup>

Marzo 2021



**Justification of a screening program for the detection of intracranial meningiomas. (en revisión)**

# HISTORIA NATURAL DE LOS MENINGIOMAS INCIDENTALES.

## ÍNDICE:

	<i>Página</i>
1. RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL	1
2. INTRODUCCIÓN:	
2.1. Contexto	18
2.2. Justificación	22
2.3. Preguntas de investigación y Objetivos	25
3. MÉTODOS:	
3.1. Diseño-esquema general de la tesis	38
3.2. Diseño de los estudios	40
3.3. Metodología aplicada	42
3.4. Medios empleados	50
4. ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA TESIS:	
4.1. <i>A practical overview on the molecular biology of meningioma</i> <i>(Current Neurology and Neuroscience Reports, 2020)</i>	55
4.2. <i>Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y meta-análisis</i> <i>(Neurología, 2020)</i>	67
4.3. <i>Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic meningiomas (WHO grade III) meningiomas: a systematic review</i> <i>(Clinical and Translational Oncology, 2020)</i>	79
4.4. <i>Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study</i> <i>(Acta Neurochirurgica, 2021)</i>	97
4.5. <i>Justification of a screening program for the detection of intracranial meningiomas</i> <i>(Revista Española de Salud Pública, 2021 – en revisión)</i>	109
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:	
5.1. Resumen de resultados de los estudios	134
5.2. Estimación de incidencias y prevalencias	155
5.3. Discusión específica de los estudios	161
5.4. Discusión general de los estudios	169
6. CONCLUSIONES:	
6.1. Conclusiones específicas. Conclusiones generales	178
6.2. Respuestas a las preguntas de investigación	182
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	187
8. ANEXOS: Consideraciones finales, Declaración de Intereses, Aprobación Comité Ético, Actividades transversales, otras actividades, publicaciones.	197

## Listado de Abreviaturas:

ADN	Ácido desoxirribonucleico.
DWI	Diffusion Weighted Image; secuencia de resonancia magnética de difusión.
FI	Factor de impacto bibliométrico basado en WOS
HR	Hazard Ratio; proporción de riesgo.
JCR	Journal Citation Report.
NF-2	Neurofibromatosis tipo 2.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OR	Odds Ratio; proporción de riesgo.
RM	Resonancia Magnética.
RT	Radioterapia.
SJR	Scimago Journal Rank; Factor de impacto basado en SCOPUS.
TAC	Tomografía Axial Computadorizada.
WHO	World Health Organization.
WOS	Web Of Science.

## Listado de Figuras:

*Figura 1. Localizaciones habituales de los meningiomas intracraneales (pág. 18).*

*Figura 2. Crecimiento significativo de un meningioma de convexidad con hiperostosis reactiva y edema peritumoral (pág. 19).*

*Figura 3. Izquierda: Ejemplos de meningiomas grandes. Derecha: meningioma gigante, fundamentalmente extra-craneal (pág. 20).*

*Figura 4. Dos ejemplos de meningiomas con crecimiento mínimo (izquierda) y crecimiento significativo (derecha) (pág. 22).*

*Figura 5. Ejemplo de meningioma incidental adyacente al seno sagital superior en la proximidad de la tórcula (pág. 23).*

*Figura 6. Área de referencia para la patología neuroquirúrgica cerebral del servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Burgos (pág. 24).*

*Figura 7. Ejemplo de Meningioma sintomático intervenido y asintomático seguido radiológicamente (pág. 25).*

*Figura 8. Definición de meningioma incidental (pág. 27).*

*Figura 9. Esquema general de la Tesis por compendio de artículos (pág. 38).*

*Figura 10. Diagrama de flujo tipo PRISMA (estudio 2) (pág. 44).*

*Figura 11. Diagrama de flujo tipo PRISMA (estudio 3) (pág. 45).*

*Figura 12. Software de planificación y segmentación Eclipse® de Varian® (pág. 46).*

*Figura 13. Métodos de cálculo del volumen de una esfera, un esferoide y una masa irregular (pág. 47).*

*Figura 14. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en los brazos prospectivo y retrospectivo del estudio de cohortes (pág. 49).*

*Figura 15. Correlación entre las clases de metilación de ADN y la clasificación histopatológica de la OMS (pág. 134).*

*Figura 16. Principales mutaciones genéticas de los meningiomas y su correlación con la localización y subtipo histológico (pág. 135).*

*Figura 17. Gráfico (forest plot) que muestra el efecto individual y combinado de los estudios seleccionados con su intervalo de confianza al 95% (pág. 138).*

*Figura 18. Gráficos de heterogeneidad y sesgo de publicación (funnel plot) (pág. 138).*

*Figura 19. Análisis de sensibilidad (pág. 139).*

*Figura 20. Esquema de tratamiento de los meningiomas atípicos y anaplásicos según la evidencia bibliográfica actual (pág. 141).*

*Figura 21. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (definiendo el evento como muerte o crecimiento tumoral mayor del 15% en volumen respecto al basal). Tasa de crecimiento de todos los meningiomas ordenados desde menor a mayor volumen al diagnóstico (pág. 142).*

*Figura 22. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión para cada covariable dicotomizada (pág. 143).*

*Figura 23. Ejemplos del efecto infraestimador del volumen que tiene el sistema de medición por aproximación, frente a la volumetría real por segmentación (pág. 145).*

*Figura 24. Esquema de la población de meningiomas y del subgrupo de meningiomas asintomáticos no diagnosticados, susceptibles de detección precoz mediante el cribado (pág. 152).*

*Figura 25. Incidencia de meningiomas según edad sexo (Modificada por el autor de Wiemels et al. J Neurooncol 2010;99:307-314, que a su vez toma datos de Int J Epidemiol 2010;39:675-694) (pág. 156).*

## **Listado de Tablas:**

*Tabla 1. Requisitos formales para la implementación de un programa de cribado organizado oncológico (pág. 50).*

*Tabla 2. Principales características de las mutaciones tumorigénicas identificadas en todos los tipos de meningiomas (pág. 136).*

*Tabla 3. Recomendaciones actuales sobre el manejo de los meningiomas de todos los grados y en todas las situaciones clínicas, así como su protocolo de seguimiento con neuroimagen (pág. 137).*

*Tabla 4. Definiciones de la OMS de los meningiomas de grado II y III (pág. 140).*

*Tabla 5. Análisis de regresión de Cox para la identificación de factores de riesgo relacionados con el crecimiento tumoral de los meningiomas incidentales (pág. 144).*

*Tabla 6. Características principales de la cohorte de 85 pacientes con 109 meningiomas incidentales (pág. 146).*

*Tabla 7. Características de los meningiomas incidentales que terminaron recibiendo tratamiento a lo largo del tiempo de estudio y las razones por las que se trataron (pág. 147).*

*Tabla 8. Características de un eventual programa de cribado para la detección de meningiomas incidentales asintomáticos en la población general y grado de concordancia con los requisitos formales exigidos para su implementación (pág. 148).*

*Tabla 9. Resumen de las posibles ventajas y desventajas de la puesta en marcha de un programa de detección precoz de meningiomas asintomáticos (pág. 149).*

*Tabla 10. Propuesta de protocolo de cribado para la detección de meningiomas asintomáticos en la población. Los cálculos hacen referencia al área sanitaria de Burgos (población al inicio de 2020: 355.777 habitantes) (pág. 150).*

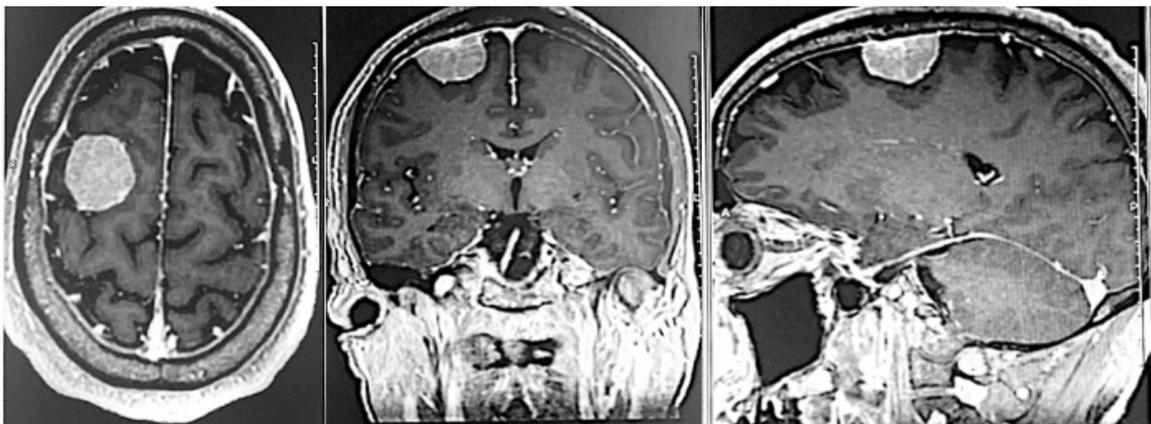
*Tabla 11. Clasificación de incidentalomas en 5 categorías en función de su gravedad y necesidad de eventual seguimiento y/o tratamiento (pág. 153).*



## **1. RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL**

## Contexto y justificación:

Los **meningiomas** son neoplasias de estirpe mesenquimal, la mayoría benignas, que se originan de un subtipo de células aracnoideas de las meninges cerebrales o espinales<sup>1</sup>. Son lesiones que, generalmente, crecen lentamente a lo largo de meses y años, y pueden producir síntomas neurológicos por compresión o desplazamiento del sistema nervioso (cerebro, médula o nervios). Dejados a su evolución natural, y debido al lento crecimiento, el cerebro es capaz de adaptarse temporalmente a la falta de espacio y, al momento del diagnóstico, algunos alcanzan tal tamaño que pueden devenir en daño neurológico irreversible e incluso la muerte. Son tumores relativamente frecuentes, cuya prevalencia aumenta con la edad (cerca de un 2% de la población > 60 años)<sup>2,3</sup>. La mayoría de ellos pasan de forma inadvertida hasta que alcanzan un tamaño lo suficientemente grande como para inducir síntomas o déficits neurológicos. Según

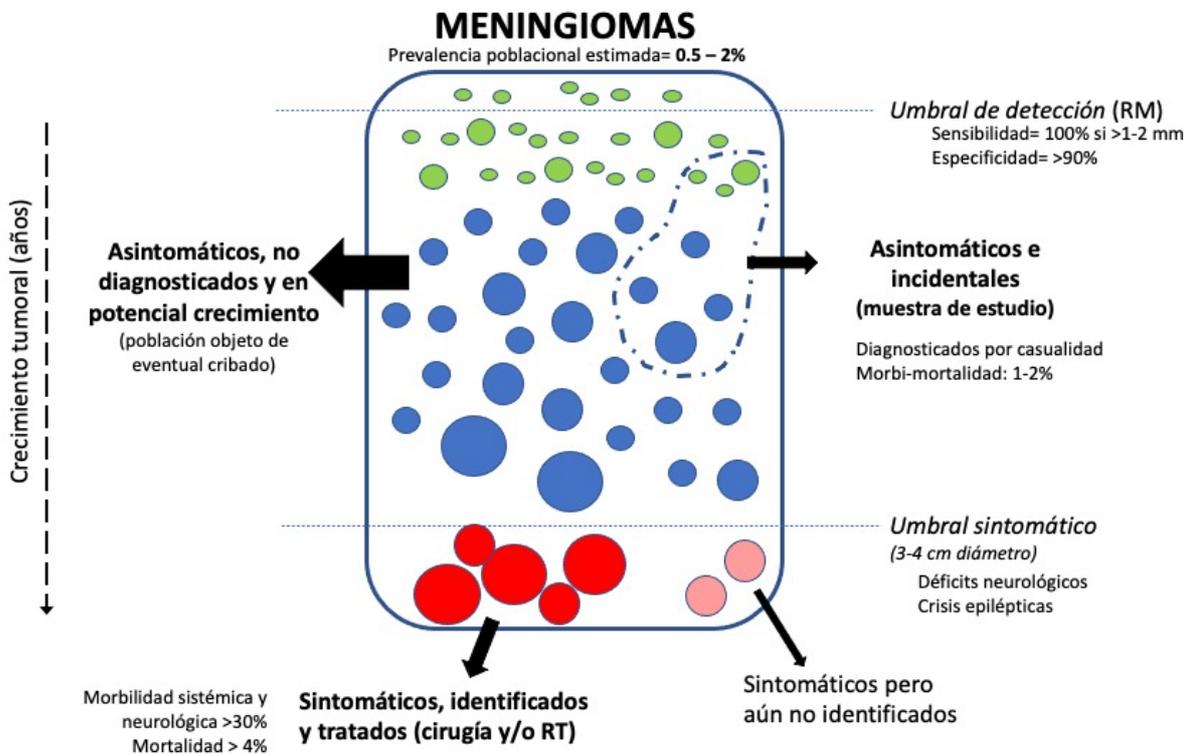


estudios previos, el ritmo de crecimiento de los meningiomas es, en promedio, de aproximadamente 0,8-1 cm<sup>3</sup>/año, aunque con grandes variaciones individuales<sup>4,5</sup>.

En la actualidad, un porcentaje importante de meningiomas se detectan por casualidad al realizarse una prueba de neuroimagen (Tomografía Computarizada [TAC] o Resonancia Magnética [RM]) por razones ajenas a la presencia del tumor como traumatismos, cefaleas o mareos inespecíficos, seguimiento de otras enfermedades, etc<sup>6,7</sup>. De esta forma se identifican muchos **meningiomas incidentales** (siempre asintomáticos) de forma precoz y con un tamaño unas 7-8 veces menor que si se hubieran descubierto por producir síntomas<sup>5</sup>. Aunque una proporción de los

meningiomas incidentales nunca crecerá lo suficiente como para poner en peligro al individuo (permanecen estables alrededor de un 15% de todos ellos), la evidencia actual nos dice que el resto continuarán creciendo de forma lenta pero progresiva<sup>4,5,8,9</sup>. Cuando se indica el tratamiento de un meningioma sintomático (quirúrgico y/o radioterápico), es esperable, en promedio, al menos un 30% de complicaciones postoperatorias y no menos de un 4-5% de mortalidad<sup>5,8</sup>.

Por el contrario, el tratamiento de los meningiomas incidentales, mucho más pequeños y sin déficits neurológicos previos, conlleva unas tasas de complicaciones y mortalidad muy inferiores (morbilidad menor del 10% y mortalidad casi nula)<sup>8-10</sup>. Ante esta evidencia, parece pertinente plantearse si es posible identificar estos tumores en estadios precoces en la población asintomática y conocer qué factores asociados a la presencia de la lesión predisponen al crecimiento de la misma o a un comportamiento biológico agresivo (como la capacidad de producir metástasis). El objetivo final sería ser capaces de **anticiparse al crecimiento** significativo del tumor y ofrecer un tratamiento eficaz, lo más seguro posible y a tiempo de minimizar las complicaciones derivadas.



En la figura se esquematiza la población completa de meningiomas, las subpoblaciones definidas, los umbrales de detección y sintomático, y la población de estudio

(meningiomas incidentales y asintomáticos). La población de meningiomas incidentales pertenece a la población de meningiomas no diagnosticados y, dado que no se trata de una muestra aleatoria de éstos, no podemos asumir que son representativos de la población de meningiomas asintomáticos, aunque que se detectaran por azar.

Los estudios de esta tesis van dirigidos a dilucidar cuestiones específicas relativas a este planteamiento general, enmarcado en el estudio de la historia natural (curso evolutivo de la enfermedad sin tratamiento) y la medicina preventiva (prevención secundaria o cribado) de los meningiomas intracraneales.

## Preguntas de investigación y Objetivos:

El **Objetivo principal** de esta **Tesis** es conocer mejor la evolución natural de los meningiomas hallados de forma incidental, especialmente su **potencialidad de crecimiento, necesidad de tratamiento** en los primeros años tras su identificación y **complicaciones** asociadas a su manejo. Esta información es clave de cara a explorar y justificar la posibilidad de realizar una **búsqueda activa** (criado o *screening*) de **meningiomas asintomáticos** en la población general.

Para responder a las siguientes **8 Preguntas de Investigación** relacionadas con el esquema general de la tesis, se han planeado unos **Objetivos Específicos**, que se justifican y sustentan por los estudios incluidos en la Tesis, como se detalla a continuación:

- 1. ¿Son los meningiomas incidentales una subpoblación biológica y molecularmente definida distinta del resto de meningiomas?**

**Justificación:** Es muy importante conocer si es posible diferenciar los meningiomas incidentales o asintomáticos desde el punto de vista genético o molecular de los sintomáticos, es decir si pertenecen a una subpoblación bien definida o simplemente son el estadio inicial de cualquier meningioma.

**Objetivo:** Revisar y sistematizar el estado del conocimiento actual sobre la biología molecular de los meningiomas y analizar las características genéticas y epigenéticas que distinguen unos meningiomas de otros, si es que existen.

**Estudio:** *A practical overview on the molecular biology of meningioma.*

2. ***¿Podemos estimar la incidencia / prevalencia poblacional de meningiomas incidentales a partir de la muestra estudiada?***
3. ***¿Cuál es la tasa de crecimiento de los meningiomas incidentales a lo largo del tiempo?***
4. ***¿Qué porcentaje de meningiomas incidentales acaban necesitando tratamiento en los primeros años de seguimiento?***
5. ***¿Qué factores clínicos, epidemiológicos y radiológicos influyen en el crecimiento de los meningiomas incidentales?***

**Justificación:** Es clave conocer prospectivamente el comportamiento biológico de los meningiomas incidentales (tasa real de crecimiento, aparición de síntomas o signos neurológicos) y estimar qué factores predicen ese crecimiento (clínicos y radiológicos) de cara a anticiparse y plantear opciones de tratamiento informadas y a tiempo.

**Objetivo:** Diseñar y desarrollar un estudio de cohortes prospectivo que evidencie este comportamiento biológico, midiendo de forma lo más exacta posible (volumetría mediante software de segmentación) el ritmo de crecimiento, y cuantificando la necesidad de tratamiento a lo largo del tiempo de estudio. Identificar qué factores predisponen a un crecimiento significativo. Comparar la tasa de morbilidad de los meningiomas incidentales con la de los sintomáticos en el mismo período de estudio.

**Estudio:** *Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single center prospective cohort study.*

**6. ¿Merece la pena realizar profilaxis antiepiléptica en todos los meningiomas o solamente en ciertas subpoblaciones?**

**Justificación:** Dado que los meningiomas incidentales son asintomáticos por definición, sería interesante conocer si en este subgrupo es preciso o recomendable realizar profilaxis antiepiléptica, especialmente si crecen y van a ser intervenidos.

**Objetivo:** Revisar la literatura respecto a la eficacia de la profilaxis antiepiléptica en los meningiomas sin historia previa de crisis. Realizar una revisión sistemática y meta-análisis de la cuestión.

**Estudio:** *Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y meta-análisis.*

**7. ¿Cuál es el papel de la radioterapia en los meningiomas no benignos, es decir, grados II y III de la OMS?**

**Justificación:** Aunque la mayoría de los meningiomas incidentales son estadísticamente de grado I de la OMS (en teoría curables con cirugía), la clasificación actual de la OMS (2016) ha elevado significativamente la proporción relativa de tumores grado II y III hasta el 20% aproximadamente. Existe controversia respecto a la necesidad de radioterapia (frente a simple observación y seguimiento) sobre todo en el subgrupo de meningiomas grado II completamente extirpados.

**Objetivo:** Revisar la evidencia publicada respecto a la utilidad de la radioterapia en los meningiomas grado II y III mediante una revisión sistemática de la literatura.

**Estudio:** *Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.*

**8. ¿Merece la pena realizar una búsqueda activa de meningiomas asintomáticos en la población general (cribado o screening) dado que tratados precozmente el pronóstico es mejor?**

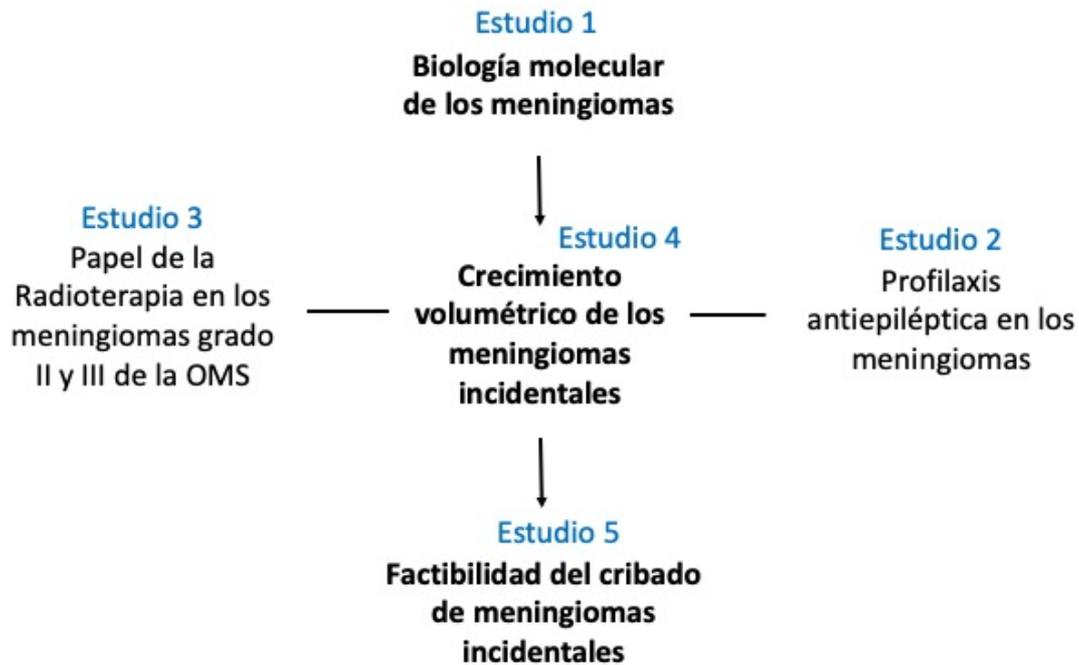
**Justificación:** Si la morbimortalidad asociada al tratamiento de los meningiomas incidentales en la fase presintomática es menor que en la fase sintomática, y la detección precoz es factible, se plantea la posibilidad de realizar una búsqueda activa mediante cribado (*screening*) de meningiomas asintomáticos en la población general, con objeto de conocer mejor la historia natural de estos tumores y poder anticiparse a un crecimiento excesivo que ponga en peligro la vida del paciente.

**Objetivo:** Realizar una revisión de los criterios y requisitos necesarios para implementar un programa de cribado oncológico y valorar el grado de cumplimiento de dichos requisitos de un eventual programa de cribado dirigido a meningiomas asintomáticos en la población general. Describir su justificación, factibilidad y proporcionar un cálculo aproximado de los recursos precisos para su implementación en nuestro medio.

**Estudio:** *Feasibility of a screening program for the detection of intracranial meningiomas.*

## Diseño y esquema general:

La presente Tesis se realiza según la modalidad de **Tesis por Compendio de Artículos Científicos**. Para lograr los objetivos generales del proyecto se ha establecido un esquema general de trabajo basado en **5 estudios** estructurados según dos ejes: un eje longitudinal que incluye los 3 trabajos principales de la Tesis, y un eje transversal con 2 trabajos clínicos de revisión sistemática y meta-análisis.



## Metodología empleada:

Los 5 estudios incluidos en esta tesis se han realizado siguiendo la metodología científica aplicable y necesaria para cada tipo de estudio:

1. Estudio de **revisión amplia de la literatura** sobre la biología molecular de los meningiomas. *A practical overview on the molecular biology of meningioma.*
2. Estudio de **revisión sistemática y meta-análisis** cuantitativo sobre la necesidad de profilaxis antiepiléptica en los meningiomas. *Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y meta-análisis.*
3. Estudio de **revisión sistemática y meta-análisis** cualitativo sobre el papel de la radioterapia en los meningiomas grado II y III de la OMS. *Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.*
4. Estudio de **cohortes prospectivo** de una serie de meningiomas incidentales del servicio de Neurocirugía del HUBU. *Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single center prospective cohort study.*
5. Estudio **epidemiológico de factibilidad** sobre la implementación de un programa de cribado organizado para la detección de meningiomas asintomáticos en la población general. *Feasibility of a screening program for the detection of intracranial meningiomas.*

En la figura se muestra la fecha de publicación, cuartil de la revista y encabezamiento de cada uno de los artículos.



## Resumen de Resultados y Discusión de los estudios:

### Estudio 1: A practical overview on the molecular biology of meningioma.

En este trabajo se discuten diversos aspectos fundamentales relacionados con la biología molecular de los meningiomas como son: las desventajas de la actual clasificación de los meningiomas basada únicamente en características histopatológicas, el nuevo enfoque diagnóstico molecular dirigido a la identificación de alteraciones genéticas y epigenéticas (perfil de metilación de ADN), las vías y señales bioquímicas

intracelulares involucradas en la tumorigénesis de los meningiomas, las teorías fisiopatológicas actuales por las cuales los meningiomas inducen edema cerebral perilesional, y una puesta al día de los tratamientos actuales y potenciales (las denominadas terapias dirigidas).

*Estudio 2: Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y meta-análisis.*

Los resultados de este meta-análisis (modelo de efectos aleatorios, OR combinada de Mantle-Haenszel de 1,26, IC 95% 0,60 – 2,78, sobre 2.041 pacientes) no confirman la necesidad de tratar de forma rutinaria con antiepilépticos profilácticos a todos los meningiomas, previamente libres de crisis (como los asintomáticos) que van a ser intervenidos. Sin embargo, diversos sesgos metodológicos, como la ausencia de estudios prospectivos y ensayos aleatorizados, sesgo de selección, posible infraestimación en el número de eventos (crisis), e influencia marcada de uno de los estudios (que sólo incluía meningiomas de grado II y III) en el efecto global, tampoco permiten establecer una recomendación sólida en contra de la profilaxis antiepiléptica.

*Estudio 3: Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.*

La última actualización de la clasificación de la OMS de meningiomas ha elevado la proporción relativa de meningiomas atípicos y anaplásicos hasta no menos del 20% del total, siendo una proporción de ellos asintomáticos o incidentales. Aunque la cirugía (resección máxima posible incluyendo la base dural) sigue siendo el tratamiento estándar de elección en todos los subtipos de meningiomas operables, la radioterapia adyuvante se recomienda en todos los grado III, en los grado II con resección incompleta, y en algunos grado I recidivantes a pesar de sucesivas reintervenciones. En esta revisión sistemática se evalúa el efecto de la radioterapia en los subtipos atípico y anaplásico. En el momento actual, dos ensayos aleatorizados internacionales (ROAM/EORTC 1308, y el NRG-BN-003) estudian el efecto de la RT adyuvante versus observación en pacientes con meningiomas atípicos (grado II) intervenidos con resección completa, que es la subpoblación cuyo manejo es más controvertido. Sus conclusiones (cuya publicación se

espera en 3-4 años debido al lento reclutamiento) probablemente modificarán el manejo de estos tumores de forma significativa.

*Estudio 4: Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single center prospective cohort study.*

En la muestra de pacientes con meningiomas incidentales estudiada (n=85, tumores=109), evidenciamos crecimiento tumoral durante el tiempo de seguimiento (mediana de 49.3 meses) en el 86,2% de los pacientes. El crecimiento tumoral, medido por volumetría mediante software de planificación y segmentación, fue >15% en 40 pacientes (36.7%). Aparecieron nuevos síntomas únicamente en un paciente (crisis epilépticas). El crecimiento medio fue de 0,51 cm<sup>3</sup> por año (IC 95%, 0,20 – 0.82). Trece pacientes (14%) precisaron tratamiento durante el seguimiento: 9 fueron intervenidos y 4 recibieron radioterapia. No se evidenciaron complicaciones asociadas al tratamiento en el grupo de meningiomas incidentales. Sin embargo, en el grupo de meningiomas sintomáticos (n=108, tumores=112), ocurrieron complicaciones perioperatorias en el 35,4% de los pacientes (p<0,001). Constatamos un 40,7% de defectos neurológicos persistentes tras la cirugía entre los meningiomas sintomáticos (que corresponden al 81,5% de los pacientes con defectos neurológicos previos a la cirugía), frente a un 2,3% de los incidentales (p<0,001). El tamaño tumoral al momento del diagnóstico fue significativamente mayor en los sintomáticos frente a los incidentales (37,33 cm<sup>3</sup> vs 4,74 cm<sup>3</sup>, p<0,001). Entre los pacientes con meningiomas incidentales, la curva de Kaplan-Meier mostró una supervivencia media libre de progresión significativa de 58,34 meses. Debido al limitado tamaño muestral, el modesto tiempo de seguimiento y la escasez de eventos (definiendo evento como muerte o progresión tumoral >15%), el estudio de regresión de Cox mostró que ninguna covariable resultó predictora de crecimiento estadísticamente significativo, salvo la presencia de edema cerebral en el subgrupo de mujeres, que triplicaba el riesgo (HR 2,96, IC 95% 1,02 – 8,61, p=0,046).

*Estudio 5: Feasibility of a screening program for the detection of intracranial meningiomas.*

La búsqueda activa de meningiomas incidentales en la población general mediante un programa de cribado organizado puede considerarse un paradigma de prevención secundaria dado que cumple con los requisitos formales necesarios: es una enfermedad relativamente prevalente, benigna pero potencialmente mortal o muy incapacitante, con una historia natural que permite su diagnóstico durante una larga fase pre-sintomática de años, cuya prueba de detección (RM) es fiable e inocua, y sirve a la vez como prueba confirmatoria, y en la que las complicaciones y mortalidad asociadas al tratamiento son inferiores comparadas con las de los casos diagnosticados cuando presentan síntomas o signos neurológicos. En el diseño de un programa de cribado de este tipo hay que tener en cuenta cuestiones relacionadas con la aplicabilidad, la relación coste-efectividad y ciertos problemas ético-legales derivados sobre todo de la confidencialidad de los datos clínicos. Para nuestra área de referencia (provincia de Burgos), los cálculos aportados indican que sería necesario, al menos duplicar/triplicar el ritmo de estudios de RM que actualmente se realizan, habría que intervenir unos 40 nuevos meningiomas anualmente, y la sobrecarga de trabajo para valorar todos los nuevos *incidentalomas* (la suma de todos los otros hallazgos intracraneales relevantes que secundariamente se detectarían en el cribado, además de los meningiomas) parece perfectamente asumible por el sistema asistencial actual (3-5 nuevas consultas por semana y neurocirujano).

## Conclusiones de los estudios:

### *Estudio 1: A practical overview on the molecular biology of meningioma.*

La clasificación de meningiomas según su perfil de metilación de ADN y los cambios mutacionales son un enfoque prometedor que parece predecir con más certeza el comportamiento biológico y agresividad que la actual clasificación histopatológica. Los tres grados y quince subtipos actuales se reducen a 6 clases de metilación con fuerte impacto pronóstico. Es probable que la próxima actualización de la Clasificación de Tumores Cerebrales de la OMS incluya factores moleculares en el diagnóstico integrado de los meningiomas, como ya ocurre con los astrocitomas o los ependimomas. En el

momento actual no podemos diferenciar genéticamente a los meningiomas incidentales o asintomáticos del resto.

*Estudio 2: Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y meta-análisis.*

Dentro de las limitaciones metodológicas del meta-análisis derivadas de la variabilidad de los estudios que pudieron ser incluidos, los resultados no apoyan el uso sistemático de profilaxis antiepiléptica en pacientes con meningiomas sin historia previa de crisis.

*Estudio 3: Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.*

Aunque la mayoría de los meningiomas incidentales estadísticamente pertenecen al grado I de la OMS, la actual clasificación ha elevado la proporción relativa de atípicos y anaplásicos por lo que muchos antes considerados benignos pasan a ser tratados como agresivos. La RT adyuvante se ha demostrado eficaz en los grado III y grado II incompletamente resecados. Los ensayos aleatorizados actualmente en curso quizás demuestren la eficacia de la RT en los grado II completamente extirpados, en los que la observación y vigilancia radiológica es actualmente la norma.

*Estudio 4: Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single center prospective cohort study.*

Los resultados del estudio muestran que la mayoría de los pacientes portadores de meningiomas incidentales pueden ser seguidos radiológicamente de forma segura durante años, una vez que se descarta crecimiento exponencial realizando dos estudios de RM iniciales separados no más de 4-6 meses. Sólo un 14% terminan precisando tratamiento en los primeros 4 años. Globalmente, más del 85% de los meningiomas incidentales crecen, en general dentro del rango del 20% en volumen. En promedio, evidenciamos un crecimiento medio de 0,51 cm<sup>3</sup> por año. Las causas por las que se trataron los pacientes fueron el crecimiento excesivo (>15%) o un crecimiento en la proximidad de estructuras neurovasculares vitales. Sin embargo, rara vez se vuelven sintomáticos en los primeros años de seguimiento (1,2%). La tasa de complicaciones

asociada al tratamiento fue prácticamente nula en los incidentales y muy significativa (al menos del 30%) en los sintomáticos. Dado que al momento del diagnóstico los incidentales son 7-8 veces menores en volumen (lo que facilita su tratamiento tanto quirúrgico como radioterápico) y la morbilidad peri-tratamiento es marcadamente menor, este estudio proporciona evidencia a favor del tratamiento precoz de aquellos meningiomas que crecen de forma significativa (>15% en volumen) y se encuentran en la fase presintomática.

#### *Estudio 5: Feasibility of a screening program for the detection of intracranial meningiomas.*

La detección de meningiomas asintomáticos en la población general es factible y podría estar justificada a la luz de la eficacia de la prueba de detección y de la eventual morbimortalidad evitada. Aunque parece cumplir con los requisitos formales para la implantación de un cribado organizado, es preciso realizar estudios de coste-efectividad que aseguren su pertinencia. Las cuestiones éticas y de aplicabilidad precisarían estudios específicos, pero no parecen a priori obstáculos insalvables. Un cribado poblacional de una enfermedad prevalente, benigna y potencialmente mortal cuyo tratamiento precoz se compara favorablemente con el tratamiento en fase sintomática puede considerarse paradigmático de las políticas sanitarias de prevención secundaria.

### Conclusiones generales.

El objetivo global de esta tesis es proporcionar evidencia en relación con la detección, seguimiento y tratamiento precoz de los meningiomas en sus estadios iniciales. Los estudios que presentamos muestran que la historia natural de los meningiomas incidentales, y las técnicas diagnósticas y de tratamiento actuales, permiten su detección precoz, la medición precisa de su volumen y tasa de crecimiento, un seguimiento clínico-radiológico prolongado durante la fase pre-sintomática, y una toma de decisión terapéutica electiva basada en su comportamiento biológico (crecimiento) y otros factores clínicos (como el aspecto radiológico o la localización).

Desde el punto de vista clínico-epidemiológico, la búsqueda activa de meningiomas incidentales en la población general (mediante cribado o *screening*) es factible. Se justifica en base a la efectividad y seguridad del tratamiento en fase presintomática, e implica la puesta en marcha de un programa que precisaría la realización de RM cerebrales de forma masiva pero cuyo resultado permitiría mejorar nuestro conocimiento de la historia natural de los meningiomas y secundariamente de muchos otros hallazgos incidentales intracraneales que, potencialmente, también podrían beneficiarse de su detección precoz y seguimiento.

Las conclusiones anteriormente expuestas permiten contestar de forma pormenorizada a las preguntas de investigación, como se detalla en el cuerpo de la tesis en las secciones subsiguientes, y como se compendia en la sección 6.2 de esta Tesis.

#### Referencias del Resumen (capítulo 1):

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):153–71.
2. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y (2000) Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg* 92(5):766-70
3. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF (1987) Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol* 27(4):319-22.
4. Behbahani M, Skeie GO, Eide GE, Hausken A, Lund-Johansen M, Skeie BS (2019) A prospective study of the natural history of incidental meningioma-Hold your horses! *Neurooncol Pract* 6(6):438-450.
5. Fountain DM, Soon WC, Matys T, Guilfoyle MR, Kirollos R, Santarius T (2017) Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 159(3):435-445.
6. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Al-Shahi Salman R, et al (2018) Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic

- resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 363:k4577.
7. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, et al (2009) Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 339:b3016..
  8. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, Jenkinson MD (2019) Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol* 142(2):211-221. Erratum in: *J Neurooncol*. 2019 Sep;144(2):427-429.
  9. Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group (2006) Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 105(4):538-43.
  10. Näslund O, Skoglund T, Farahmand D, Bontell TO, Jakola AS (2020) Indications and outcome in surgically treated asymptomatic meningiomas: a single-center case-control study. *Acta Neurochir (Wien)* 162(9):2155-2163.

## **2. INTRODUCCIÓN:**

### **2.1. Contexto**

### **2.2. Justificación**

### **2.3. Preguntas de investigación y Objetivos**

## 2. INTRODUCCIÓN:

### 2.1. Contexto

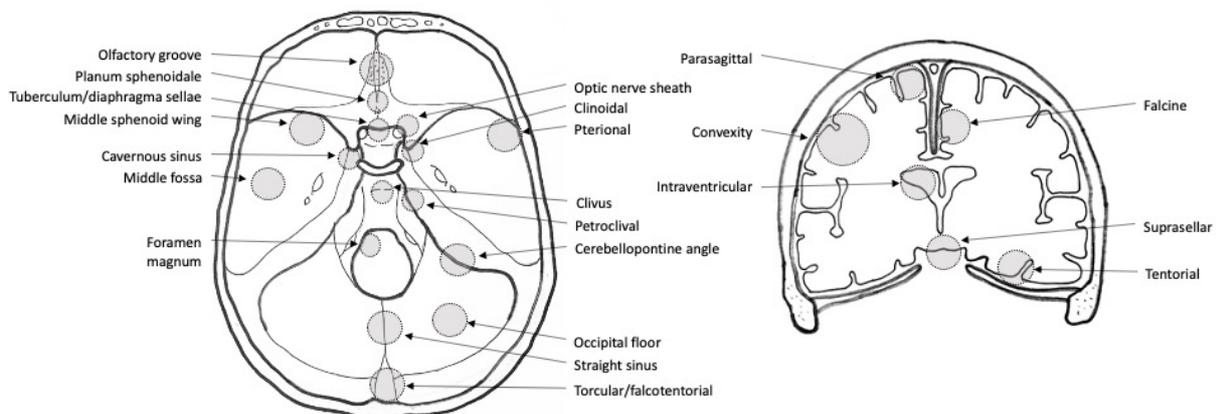
### 2.2. Justificación

### 2.3. Preguntas de investigación y Objetivos

#### 2.1. CONTEXTO.

Los meningiomas son lesiones tumorales originadas y dependientes de las meninges cerebrales y/o espinales, a partir de una estirpe de células aracnoideas denominadas *arachnoid cap cells*<sup>1</sup>. Se trata de tumores mayoritariamente benignos, generalmente diagnosticados en el adulto, con una prevalencia que aumenta con la edad y que, de acuerdo a estudios radiológicos y de autopsia, se estima entre el 0,5 y 2% de la población<sup>2-6</sup>.

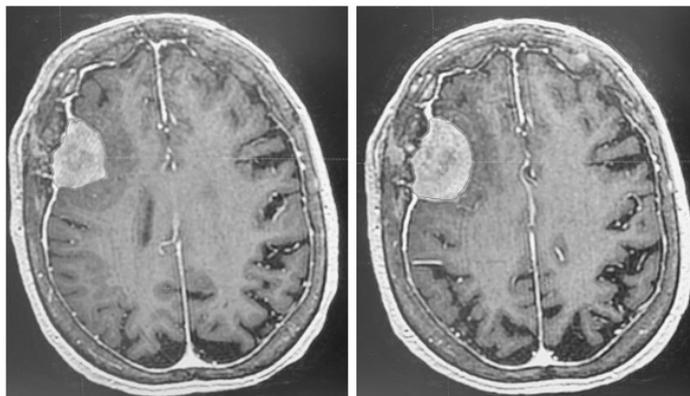
Los meningiomas de localización intracraneal (más del 80% de todos los meningiomas) pueden provocar síntomas neurológicos debido al efecto de masa que producen, dado que crecen dentro del compartimento intracraneal comprimiendo progresivamente el cerebro sano. Dejados a su evolución, aunque el crecimiento es generalmente lento, terminan por afectar las funciones del tejido cerebral con el que contactan y eventualmente provocan la muerte por hipertensión intracraneal y disfunción neurológica difusa. Dada su localización, tanto en la convexidad de los hemisferios cerebrales como en la base del cráneo, se manifiestan clínicamente como focalidad neurológica (defectos neurológicos diversos según la zona del cerebro afectada) o como crisis epilépticas inducidas por la presencia de la masa tumoral en contacto con la corteza cerebral subyacente.



*Figura 1. Localizaciones habituales de los meningiomas intracraneales; visión axial y coronal (modelo de formulario empleado para la recogida de datos del estudio de cohortes- creado por el autor).*

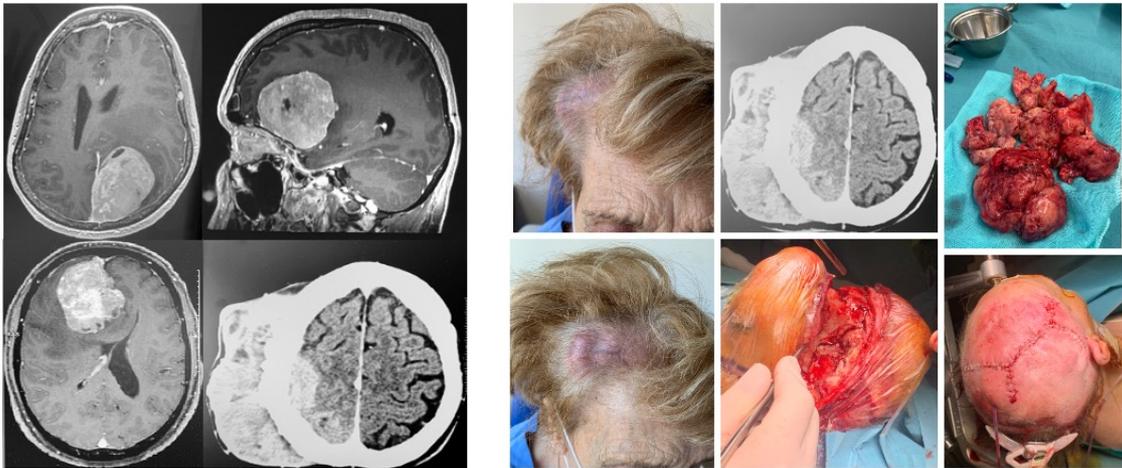
Como normal general, el tratamiento de elección de los todos los meningiomas, tanto craneales como espinales, es la extirpación quirúrgica lo más amplia posible, incluyendo la base dural donde se implantan. Aunque la extirpación completa se considera potencialmente curativa, existe cierto riesgo de recidiva local, que correlaciona con el grado histológico, de manera que la probabilidad de recurrencia aumenta desde el grado I de la OMS (al menos de un 5%) hasta el grado III de la OMS (que recidivan en el 100% de los casos)<sup>7,8</sup>. Por este motivo todos los meningiomas, independientemente de su tamaño, grado histológico y grado de resección, precisan un seguimiento clínico y radiológico, muchas veces de por vida, o al menos mientras el paciente siga siendo considerado susceptible de ser tratado<sup>9</sup>. Aunque hasta un 20% de los meningiomas son atípicos (grado II de la OMS) o anaplásicos (grado III de la OMS) con mayor propensión a la recidiva local e incluso a producir metástasis a distancia, la mayoría de éstos no son completamente curables a pesar de la radioterapia<sup>10</sup>.

Los meningiomas se consideran neoplasias de crecimiento lento, con un ritmo medio de crecimiento de aproximadamente **0,8-1 cm<sup>3</sup>/año**<sup>11-15</sup>. Sin embargo, esta tasa de crecimiento es muy variable y condicionada por la edad (menor en los ancianos), grado de calcificación (menor en los más calcificados), grado histológico (mayor en los grados II y III), localización (menor en los de base de cráneo frente a los de convexidad o parasagitales) y otras características radiológicas (mayor en los que producen edema cerebral circundante, en los que presentan señal T2 aumentada o señal de restricción a la difusión en las diversas secuencias de Resonancia magnética)<sup>11,12,14,15,16</sup>.



*Figura 2. Crecimiento significativo de un meningioma de convexidad con hiperostosis reactiva y edema peritumoral. Imágenes axiales de estudios de RM (T1 con contraste) separados 28 meses.*

Debido a este lento crecimiento, pueden pasar bastantes años desde que se originan hasta que son diagnosticados. En el momento del diagnóstico (tanto por focalidad neurológica como por crisis) muchas veces ya han alcanzado grandes tamaños (en general por encima de los 3-4 cm de diámetro), dada la capacidad de adaptación del cerebro a las lesiones ocupantes de espacio que crecen de forma lenta. Durante este largo tiempo de latencia no producen síntomas o éstos son inespecíficos y no fácilmente relacionables con la presencia de la lesión<sup>17</sup>.



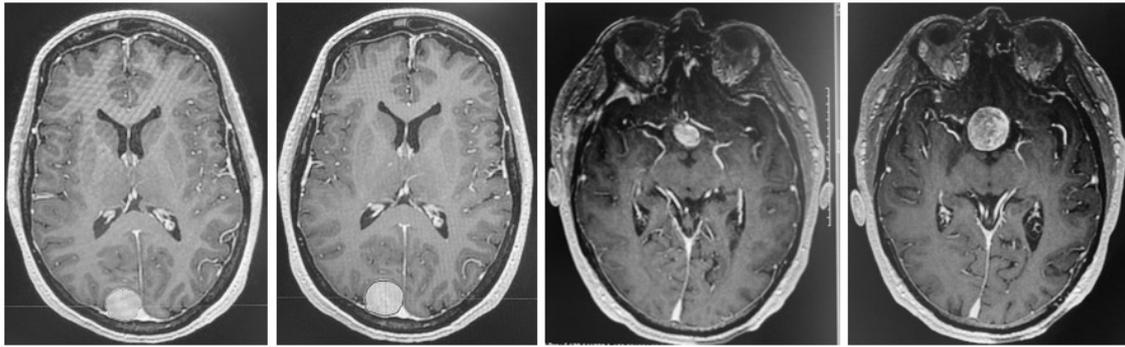
*Figura 3. Izquierda: Ejemplos de meningiomas grandes o gigantes al momento del diagnóstico, debido a su lento crecimiento que permite al cerebro adaptarse a la falta de espacio de forma progresiva. Derecha: meningioma gigante, fundamentalmente extra-cranial, que se extirpa en fragmentos (450 g en total) con reconstrucción del colgajo cutáneo.*

El tratamiento quirúrgico y/o radioterápico de los meningiomas sintomáticos implica una morbilidad relevante, no inferior al 30% de los casos<sup>2,13,17</sup>. Ésta es mayor cuanto mayor es su tamaño al momento del diagnóstico, en aquellos localizados en áreas elocuentes cerebrales (con función neurológica específica) y en los casos en los que comprimen o invaden senos venosos cerebrales o el tronco cerebral. En estas situaciones, su extirpación completa y segura puede no ser posible, con relativamente alta probabilidad de producir secuelas neurológicas graves y persistentes o incluso el fallecimiento del paciente. La mortalidad asociada al tratamiento de los meningiomas sintomáticos es variable según las series, pero no inferior al 4-5% globalmente<sup>2,11,14,15,18</sup>, en línea con nuestra propia casuística<sup>17</sup>.

Las técnicas de neuro-imagen actuales (TAC y RM) permiten diagnosticar adecuadamente estas lesiones, con una resolución espacial de alrededor de 1 mm, y con una sensibilidad y especificidad muy altas<sup>4,19,20,21</sup>. El aspecto radiológico de los meningiomas es bastante identificable y fácil de diagnosticar para un neuro-radiólogo entrenado; en general son masas extra-axiales, bien circunscritas, con realce homogéneo tras la administración de contraste, dependientes de la duramadre o en localización intraventricular y con otras características radiológicas variables como el grado de calcificación, necrosis o formación de quistes en su interior, grado de vascularización, y grado de afectación del parénquima cerebral adyacente. En general no se confunden con otras masas intracraneales, aunque en el diagnóstico diferencial de los meningiomas se incluyen otro tipo de lesiones como las metástasis, los hemangiopericitomas, los tumores fibrosos solitarios, sarcomas, etc.

Dado que en la actualidad se realizan miles de exploraciones de TAC y RM cada año por múltiples razones (cefaleas, mareos, traumatismos, seguimientos oncológicos, etc.), muchos meningiomas son **hallados por casualidad** (es decir, de forma **incidental**) al realizar la prueba de imagen por otra razón, en principio, no relacionada con su presencia<sup>19,20</sup>.

Según los estudios publicados, principalmente series retrospectivas de casos, el ritmo de crecimiento de cada meningioma individual es diferente y en principio no predecible<sup>13,22</sup>. En el caso de los meningiomas, la gran diferencia entre prevalencia (muy alta, hasta el 2-3%) e incidencia (relativamente baja, entre 2-7/100.000 habitantes) indica que, afortunadamente, la mayoría pasan desapercibidos toda la vida pues no crecen de forma sustancial o no llegan a dar síntomas, de forma similar a lo que ocurre con los aneurismas cerebrales, la mayoría de los cuales nunca llega a sangrar. La literatura describe patrones de crecimiento tumoral de tipo lineal, exponencial, mixto o que se detenga con el tiempo (asintótico), sobre todo en las lesiones que tienden a calcificarse con la edad<sup>2</sup>. Un porcentaje no desdeñable (en torno al 10-15% aproximadamente) no crecerán nunca desde que son descubiertos, o lo hacen de forma mínima, por lo que nunca será preciso ofrecerles tratamiento<sup>2,17</sup>.



*Figura 4. Dos ejemplos de meningiomas con crecimiento mínimo (izquierda) y crecimiento significativo (derecha) ocurridos en el mismo período de 36 meses.*

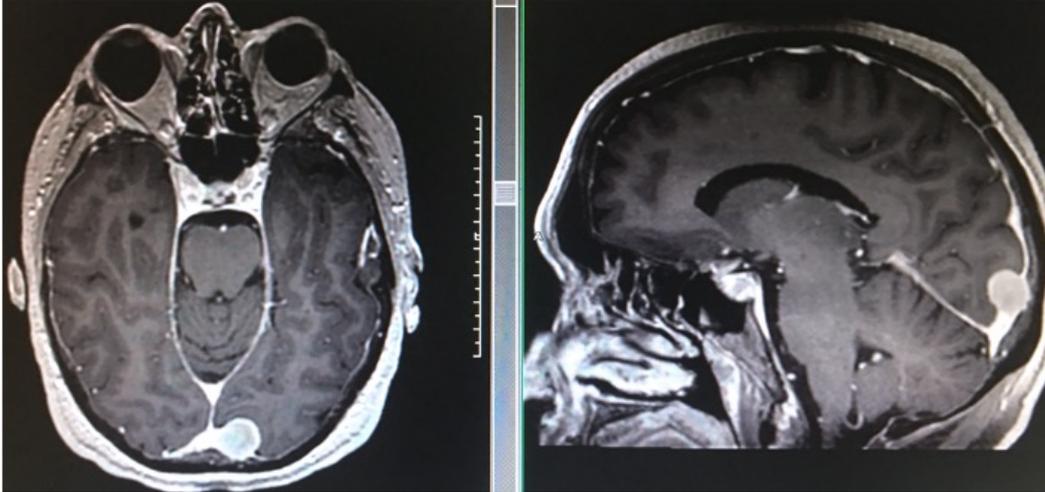
Ser capaces de distinguir a priori qué meningiomas incidentales van a crecer de los que no lo harán, sería de vital importancia para el clínico involucrado en el tratamiento de estas lesiones, de cara a ofrecer un tratamiento precoz.

## 2.2. JUSTIFICACIÓN.

Desde un punto de vista teórico, sería interesante conocer qué porcentaje de personas de la población general son portadoras de un meningioma, e identificar aquellas lesiones con potencialidad de crecimiento significativo, que terminen provocando síntomas por compresión cerebral o por inducción de crisis epilépticas, precisando por tanto tratamiento.

Idealmente sería clave poder **anticiparse al crecimiento tumoral significativo** y poder indicar su extirpación cuando todavía son de tamaño pequeño/mediano y no invaden estructuras nerviosas o vasculares vitales que impidan o dificulten su resección. La localización del meningioma influye específicamente en la capacidad de producir síntomas neurológicos: incluso lesiones muy pequeñas pero situadas en ciertas localizaciones (como en el ángulo pontocerebeloso, por ejemplo) pueden producir defectos neurológicos graves. En algunos meningiomas no se recomienda su extirpación radical debido a la morbilidad neurológica postoperatoria previsible (como los que crecen alrededor o dentro del seno cavernoso) y es preferible referirlos para

tratamiento radioterápico (mediante técnicas de irradiación muy conformadas como la Radiocirugía) tras una citorreducción previa lo más amplia posible sin arriesgar un deterioro neurológico<sup>14,15,16</sup>.



*Figura 5. Ejemplo de meningioma incidental adyacente al seno sagital superior en la proximidad de la tórula. El tumor invade parcialmente el seno sagital que todavía es permeable. La resección completa de este tumor implica la reconstrucción del seno venoso sagital lo que conlleva riesgo de sangrado masivo o trombosis del mismo, pudiendo provocar daño neurológico permanente o incluso la muerte.*

Por otra parte, cualquier neurocirujano con experiencia en cirugía de tumores intracraneales constata que la dificultad de resección y la morbi-mortalidad asociada al tratamiento (tanto quirúrgico como radioterápico) de los meningiomas pequeños (incidentales y/o asintomáticos) es sustancialmente menor que la asociada a tumores de mayor tamaño<sup>2,7,11,13,14,15,23</sup>, aunque algunos estudios publicados presentan evidencias en ocasiones no concluyentes o contradictorias<sup>18</sup>. Considerando que la gran mayoría de los meningiomas son lesiones histológicamente benignas (que en principio no acortan la vida del paciente si se tratan con éxito), el tratamiento precoz de una lesión en la que constatamos crecimiento significativo o aparición de síntomas, parece una opción recomendable de cara a mantener la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

Cada año, en nuestro servicio, se diagnostican y operan varias decenas meningiomas cerebrales como parte de la práctica quirúrgica habitual del servicio. Así mismo, se nos refieren muchos otros meningiomas, en general de pequeño y mediano tamaño, hallados de forma incidental (asintomáticos), desde las diversas consultas de otros

especialistas o de atención primaria. A finales de 2015, el autor de esta tesis comenzó la identificación y recogida de datos de forma prospectiva de todos aquellos meningiomas referidos al servicio de forma incidental con el objetivo de valorar su tasa de crecimiento a lo largo del tiempo.



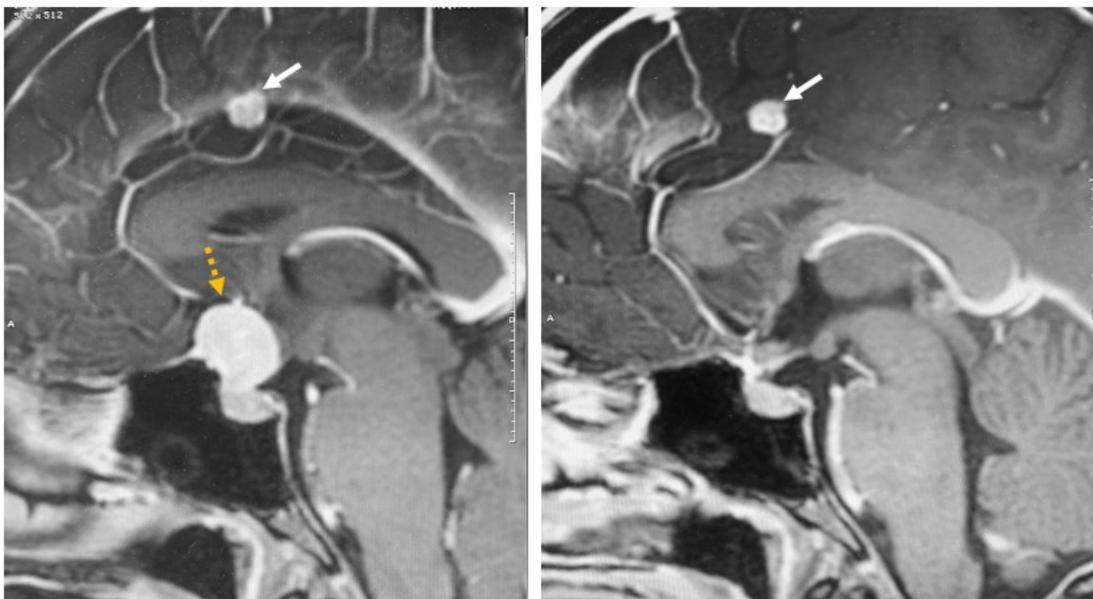
*Figura 6. Área de referencia para la patología neuroquirúrgica cerebral del servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Burgos (provincias de Burgos, La Rioja y Soria). En total comprende una población de aproximadamente 800.000 habitantes.*

En el período de cinco años, 2015-2019, hemos recogido de forma prospectiva más de 100 meningiomas incidentales, que hemos controlado periódicamente con revisiones clínicas y pruebas de imagen. Nuestro servicio es el único centro neuroquirúrgico con capacidad para tratar estas lesiones (ningún centro privado lo hace) para el área poblacional de referencia (Burgos, Soria y La Rioja), por lo que el porcentaje de pérdidas de seguimiento era previsiblemente muy bajo.

Sin embargo, es preciso matizar que esta cohorte de meningiomas incidentales no proviene, por supuesto, de una muestra aleatoria de la población, por lo que podría no ser representativa de la población general de meningiomas. Sin embargo, sí podemos considerarla representativa de la población de meningiomas asintomáticos (diagnosticados por casualidad), algunos con potencial de crecimiento significativo.

En ocasiones, un mismo paciente puede presentar un meningioma sintomático, que precise cirugía y/o radioterapia, y a la vez, uno o varios meningiomas asintomáticos que fueron detectados incidentalmente al estudiar el sintomático. En todo caso, es preciso un seguimiento radiológico de ambos tipos de lesiones; en los sintomáticos

tratados para descartar recidivas, y en los asintomáticos e incidentales para evaluar su tasa de crecimiento a lo largo del tiempo.



*Figura 7. En la figura de la izquierda se evidencia un meningioma supraselar sintomático (flecha naranja interrumpida) con deterioro de la función visual, y uno parasagital pequeño de 7 mm asintomático (flecha blanca). En la figura de la derecha (postoperatoria), el meningioma supraselar (que resultó ser un meningioma meningotelial grado I de la OMS) ha sido extirpado y no presenta restos ni recidiva 6 meses tras la cirugía. El meningioma incidental parasagital permanece estable.*

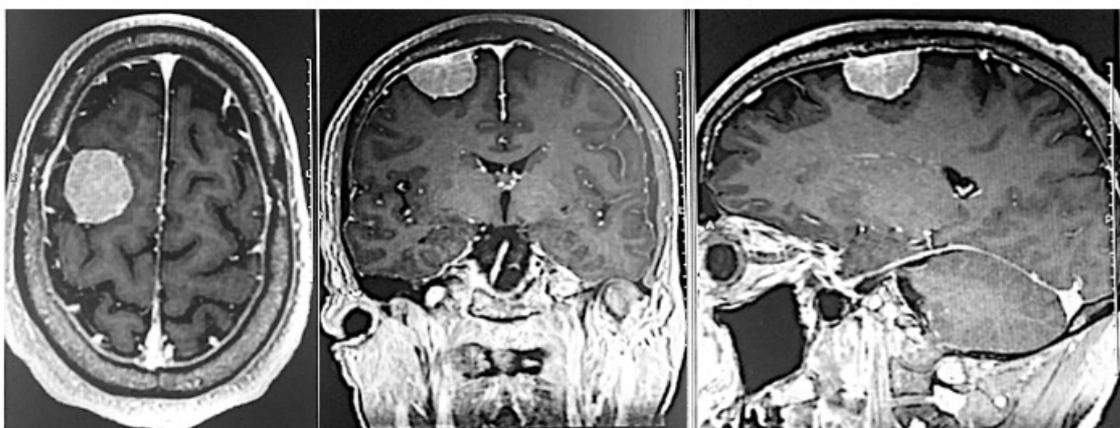
### **2.3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS.**

Dado el interés científico y clínico referido en los párrafos anteriores, la propuesta de trabajo se materializa en los siguientes epígrafes:

- Podemos revisar el estado actual de las investigaciones en biología molecular de los meningiomas de cara a intentar dilucidar si existen factores genéticos o epigenéticos que predigan su comportamiento biológico (tasa de crecimiento, grado de malignidad, propensión a la recidiva, propensión a producir síntomas o inducir crisis) o discriminen entre meningiomas sintomáticos o asintomáticos desde el punto de vista de su biología molecular.

- Podemos estudiar el ritmo de crecimiento de los meningiomas incidentales midiendo su volumen real (en  $\text{cm}^3$  o  $\text{mm}^3$ ) en las sucesivas RM cerebrales que se les realizan de forma rutinaria.
- Podemos relacionar el ritmo de crecimiento con variables clínicas como edad, sexo, localización intracraneal o aspecto radiológico (por ejemplo, crecen más los meningiomas en personas jóvenes, los no calcificados, aquellos con señal hiperT2 en RM, y los que presentan edema perilesional) de cara a identificar factores que anticipen su crecimiento.
- Podemos conocer de forma prospectiva qué porcentaje termina precisando tratamiento, en qué momento de su evolución y qué umbral de tamaño o localización es indicativo de tratamiento o de aparición de síntomas.
- Podemos estudiar aspectos clínicos como la necesidad de profilaxis antiepiléptica en los meningiomas sintomáticos y asintomáticos, o aspectos terapéuticos como el papel de la radioterapia en los meningiomas atípicos y anaplásicos.
- Podemos estimar, a través de esta muestra de meningiomas incidentales, el comportamiento biológico de la población de meningiomas asintomáticos no diagnosticados en la población general. Esta estimación podría tener implicaciones epidemiológicas de cara a realizar una eventual búsqueda activa de meningiomas en la población general (programa de cribado), quizá dirigida a ciertas subpoblaciones acotadas por edad, dado que apenas se dan casos en la infancia.
- Podemos explorar las justificaciones y factibilidad de implementar dicho programa de cribado poblacional de meningiomas asintomáticos y hacer una estimación de la incidencia, necesidad de trabajo, potencial morbilidad asociada al cribado, costes, cuestiones éticas relacionadas y aplicabilidad al área de referencia de nuestro entorno.

Es importante definir perfectamente el término **meningioma incidental**; es decir, cuando podemos afirmar que es completamente asintomático o que los síntomas por los que consultó (con cualquier otro especialista y por los que se le realizó la prueba de imagen) no están relacionados con la presencia del meningioma<sup>17,22</sup>. Hay que matizar que **incidental no es sinónimo de asintomático**: existen meningiomas ya conocidos y en seguimiento que son asintomáticos, y existen tumores asintomáticos que se descubrieron en su momento por algún síntoma (crisis o focalidad) pero que en el momento actual no presentan sintomatología.



*Figura 8. Se define **meningioma incidental** como aquel que es diagnosticado por casualidad de forma no primariamente intencionada, a través de una prueba de neuroimagen indicada por síntomas inespecíficos, no relacionados con la presencia de la lesión o que ya han desaparecido en el momento de realizar la prueba. En este caso, un varón de 60 años consultó por dolor facial y fue intervenido de sinusitis maxilar. En el seguimiento postoperatorio del paciente se realizó una TAC craneal que mostró este meningioma de convexidad frontal, asintomático, de forma incidental y no relacionado con el problema inicial por el que consultó el paciente.*

El **Objetivo principal** de esta **Tesis** es conocer mejor la evolución natural de los meningiomas hallados de forma incidental, especialmente su **potencialidad de crecimiento, necesidad de tratamiento** en los primeros años tras su identificación y **complicaciones** asociadas a su manejo. Esta información es clave de cara a explorar y justificar la posibilidad de realizar una **búsqueda activa** (cribado o *screening*) de **meningiomas asintomáticos** en la población general.

Para responder a las siguientes **8 Preguntas de Investigación** relacionadas con el esquema general de la tesis, se han planeado unos **Objetivos Específicos**, que se justifican y sustentan por los estudios incluidos en la Tesis, como se detalla a continuación:

**1. ¿Son los meningiomas incidentales una subpoblación biológica y molecularmente definida distinta del resto de meningiomas?**

**Justificación:** Es muy importante conocer si es posible diferenciar los meningiomas incidentales o asintomáticos desde el punto de vista genético o molecular de los sintomáticos, es decir si pertenecen a una subpoblación bien definida o simplemente son el estadio inicial de cualquier meningioma. Idealmente sería preciso identificar molecularmente a los subtipos de meningiomas mediante pruebas lo menos invasivas posible, que no impliquen cirugía (por ejemplo, biopsia líquida o punción lumbar).

**Objetivo:** Revisar y sistematizar el estado del conocimiento actual sobre la biología molecular de los meningiomas y analizar las características genéticas y epigenéticas que distinguen unos meningiomas de otros, si es que existen.

**Estudio:** *A practical overview on the molecular biology of meningioma.*

**2. ¿Podemos estimar la incidencia / prevalencia poblacional de meningiomas incidentales a partir de la muestra estudiada?**

**3. ¿Cuál es la tasa de crecimiento de los meningiomas incidentales a lo largo del tiempo?**

**4. ¿Qué porcentaje de meningiomas incidentales acaban necesitando tratamiento en los primeros años de seguimiento?**

**5. ¿Qué factores clínicos, epidemiológicos y radiológicos influyen en el crecimiento de los meningiomas incidentales?**

**Justificación:** Es clave conocer prospectivamente el comportamiento biológico de los meningiomas incidentales (tasa real de crecimiento, aparición de síntomas o signos neurológicos) y estimar qué factores predicen ese crecimiento (clínicos y radiológicos) de cara a anticiparse y plantear opciones de tratamiento informadas y a tiempo. Conocer la prevalencia de meningiomas asintomáticos en la población de referencia permitiría diseñar políticas concretas de búsqueda activa de dichas lesiones si se considerase necesario.

**Objetivo:** Diseñar y desarrollar un estudio de cohortes prospectivo que evidencie este comportamiento biológico, midiendo de forma lo más exacta posible (volumetría mediante software de segmentación) el ritmo de crecimiento, y cuantificando la necesidad de tratamiento a lo largo del tiempo de estudio. Identificar qué factores predisponen a un crecimiento significativo. Comparar la tasa de morbilidad de los meningiomas incidentales con la de los sintomáticos en el mismo período de estudio. La muestra de meningiomas incidentales estudiada puede ayudar a estimar la prevalencia de meningiomas asintomáticos en nuestra población.

**Estudio:** *Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single center prospective cohort study.*

## **6. ¿Merece la pena realizar profilaxis antiepiléptica en todos los meningiomas o solamente en ciertas subpoblaciones?**

**Justificación:** Dado que los meningiomas incidentales son asintomáticos por definición, sería interesante conocer si en este subgrupo es preciso o recomendable realizar profilaxis antiepiléptica, especialmente si crecen y van a ser intervenidos.

**Objetivo:** Revisar la literatura respecto a la eficacia de la profilaxis antiepiléptica en los meningiomas sin historia previa de crisis. Realizar una revisión sistemática y meta-análisis de la cuestión.

**Estudio:** *Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y meta-análisis.*

**7. ¿Cuál es el papel de la radioterapia en los meningiomas no benignos, es decir, grados II y III de la OMS?**

**Justificación:** Aunque la mayoría de los meningiomas incidentales son estadísticamente de grado I de la OMS (en teoría curables con cirugía), la clasificación actual de la OMS (2016) ha elevado significativamente la proporción relativa de tumores grado II y III hasta el 20% aproximadamente<sup>10</sup>. Existe controversia respecto a la necesidad de radioterapia (frente a simple observación y seguimiento) sobre todo en el subgrupo de meningiomas grado II completamente extirpados.

**Objetivo:** Revisar la evidencia publicada respecto a la utilidad de la radioterapia en los meningiomas grado II y III mediante una revisión sistemática de la literatura.

**Estudio:** *Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.*

**8. ¿Merece la pena realizar una búsqueda activa de meningiomas asintomáticos en la población general (cribado o screening) dado que tratados precozmente el pronóstico es mejor?**

**Justificación:** Dado que la morbimortalidad asociada al tratamiento de los meningiomas incidentales en la fase presintomática es menor que en la fase sintomática, y la detección precoz es factible, se plantea la posibilidad de realizar una búsqueda activa mediante cribado (*screening*) de meningiomas asintomáticos en la población general, con objeto de conocer mejor la historia natural de estos tumores y poder anticiparse a un crecimiento excesivo que ponga en peligro la vida del paciente.

**Objetivo:** Realizar una revisión de los criterios y requisitos necesarios para implementar un programa de cribado oncológico y valorar el grado de cumplimiento de dichos requisitos de un eventual programa de cribado dirigido a meningiomas asintomáticos en la población general. Describir su justificación, factibilidad y proporcionar un cálculo aproximado de los recursos precisos para su implementación en nuestro medio.

**Estudio:** *Justification and feasibility of a screening program for the detection of asymptomatic intracranial meningiomas.*

La estructura y diseño de los estudios de esta tesis doctoral van encaminados a dilucidar estas cuestiones como se detalla a continuación. Tras las Conclusiones de la Tesis, estas preguntas se contestan de forma específica (**sección 6.2**).

## Referencias:

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Aug;67(2):153-71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.010. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18342535.
2. Behbahani M, Skeie GO, Eide GE, Hausken A, Lund-Johansen M, Skeie BS. A prospective study of the natural history of incidental meningioma-Hold your horses! *Neurooncol Pract*. 2019 Dec;6(6):438-450. doi: 10.1093/nop/npz011. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31832214; PMCID: PMC6899048.
3. Cerhan JH, Butts AM, Syrjanen JA, Aakre JA, Brown PD, Petersen RC, et al. Factors Associated With Meningioma Detected in a Population-Based Sample. *Mayo Clin Proc*. 2019 Feb;94(2):254-261. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.07.026. PMID: 30711123; PMCID: PMC6519073.
4. Håberg AK, Hammer TA, Kvistad KA, Rydland J, Müller TB, Eikenes L, Gårseth M, Stovner LJ. Incidental Intracranial Findings and Their Clinical Impact; The HUNT MRI Study in a General Population of 1006 Participants between 50-66 Years. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0151080. doi: 10.1371/journal.pone.0151080. PMID: 26950220; PMCID: PMC4780781.
5. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. 2000 May;92(5):766-70. doi: 10.3171/jns.2000.92.5.0766. PMID: 10794289.
6. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llana JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol*. 1987 Apr;27(4):319-22. doi: 10.1016/0090-3019(87)90005-x. PMID: 3824137.
7. Zhi M, Girvigian MR, Miller MJ, Chen JC, Schumacher AJ, Rahimian J, Lodin K. Long-Term Outcomes of Newly Diagnosed Resected Atypical Meningiomas and the Role of Adjuvant Radiotherapy. *World Neurosurg*. 2019 Feb;122:e1153-e1161. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.006. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30447464.
8. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, Schiff D, Weber DC, Wen PY, Vogelbaum MA. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015 Jan;122(1):4-23. doi: 10.3171/2014.7.JNS131644. PMID: 25343186; PMCID: PMC5062955.

9. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review. *Clin Transl Oncol*. 2021 Feb;23(2):205-221. doi: 10.1007/s12094-020-02434-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651886.
10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
11. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, Jenkinson MD. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol*. 2019 Apr;142(2):211-221. doi: 10.1007/s11060-019-03104-3. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *J Neurooncol*. 2019 Sep;144(2):427-429. PMID: 30656531; PMCID: PMC6449307.
12. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. Volumetric analysis of the growth rate of incompletely resected intracranial meningiomas. *Zentralbl Neurochir*. 2005 Feb;66(1):17-23. doi: 10.1055/s-2004-836225. PMID: 15744624.
13. Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg*. 2006 Oct;105(4):538-43. doi: 10.3171/jns.2006.105.4.538. PMID: 17044555.
14. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003 Jul;53(1):62-70; discussion 70-1. doi: 10.1227/01.neu.0000068730.76856.58. PMID: 12823874.
15. Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg*. 2011 May;114(5):1250-6. doi: 10.3171/2010.12.JNS101623. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21250802.
16. Nakasu S, Nakasu Y, Fukami T, Jito J, Nozaki K. Growth curve analysis of asymptomatic and symptomatic meningiomas. *J Neurooncol*. 2011

- Apr;102(2):303-10. doi: 10.1007/s11060-010-0319-1. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20686821.
17. Delgado-López PD, Montalvo-Afonso A, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero AM, Ortega-Cubero S, Sánchez-Rodríguez A, Rodríguez-Salazar A. Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Mar 22. doi: 10.1007/s00701-021-04815-1. Epub ahead of print. PMID: 33751215.
  18. Näslund O, Skoglund T, Farahmand D, Bontell TO, Jakola AS. Indications and outcome in surgically treated asymptomatic meningiomas: a single-center case-control study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 Sep;162(9):2155-2163. doi: 10.1007/s00701-020-04244-6. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32016587; PMCID: PMC7415028.
  19. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3016. doi: 10.1136/bmj.b3016.
  20. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Al-Shahi Salman R, et al. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4577. doi: 10.1136/bmj.k4577.
  21. Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, Theodorou K, Fezoulidis I, Kappas C, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging*. 2014 Apr 29;14(1):20. doi: 10.1186/1470-7330-14-20. PMID: 25609475; PMCID: PMC4331825.
  22. Fountain DM, Soon WC, Matys T, Guilfoyle MR, Kirollos R, Santarius T. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Mar;159(3):435-445. doi: 10.1007/s00701-016-3071-2. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101641; PMCID: PMC5306174.

23. Chamoun R, Krisht KM, Couldwell WT. Incidental meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2011 Dec;31(6):E19. doi: 10.3171/2011.9.FOCUS11220. PMID: 22133182.



### **3. MÉTODOS:**

**3.1. Diseño-esquema general de la tesis**

**3.2. Diseño de los estudios**

**3.3. Metodología aplicada**

**3.4. Medios empleados**

### 3. MÉTODOS:

- 3.1. Diseño-esquema general de la tesis
- 3.2. Diseño de los estudios
- 3.3. Metodología aplicada
- 3.4. Medios empleados

#### 3.1. DISEÑO-ESQUEMA GENERAL DE LA TESIS.

La tesis doctoral se ha estructurado en torno a 5 trabajos publicados en revistas científicas médicas con revisión por pares (*peer-review*), incluidas en el *JCR (Journal Citation Report)* y con factor de impacto asignado por la empresa *Clarivate Analytics*®. Consta de un eje central de 3 estudios principales y un eje transversal de 2 estudios adyacentes, según el esquema mostrado.

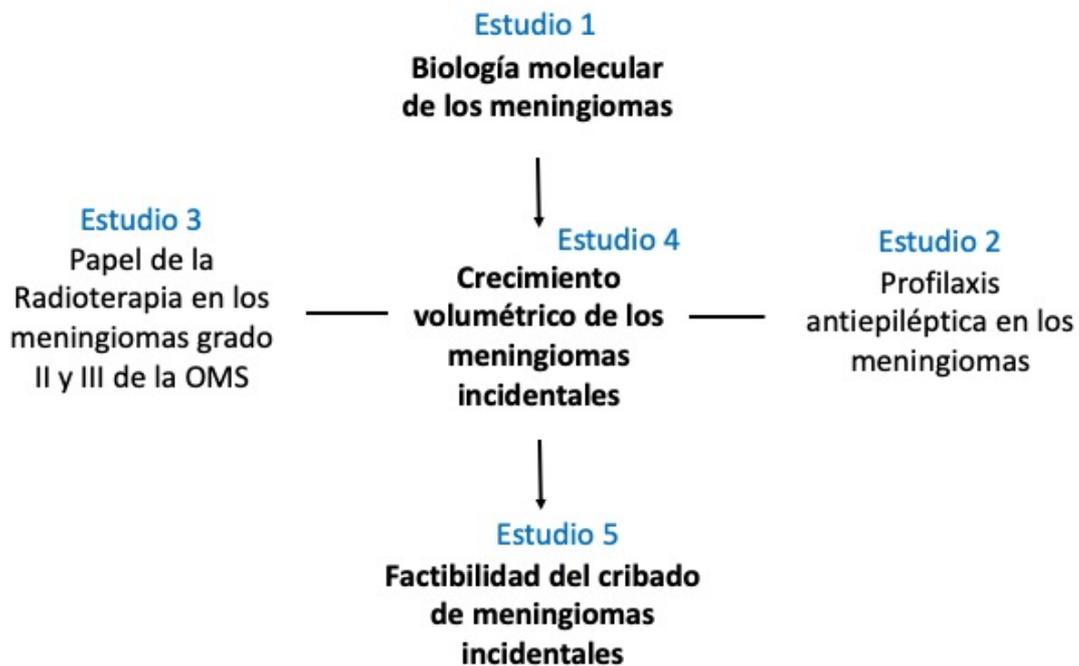


Figura 9. Esquema general de la Tesis por compendio de artículos; un eje vertical principal que incluye los trabajos sobre ciencias básicas, el estudio clínico prospectivo de cohortes y el estudio epidemiológico; y un eje transversal que incluye dos de los tres estudios clínicos, el mencionado estudio de cohortes y dos revisiones sistemáticas con meta-análisis.

Los 3 estudios principales son:

1. **Estudio de revisión sobre ciencia básica.** Se trata de un estudio de revisión bibliográfica exhaustiva sobre el estado actual del conocimiento de la biología molecular de los meningiomas.
2. **Estudio clínico observacional prospectivo.** Se trata de un estudio observacional prospectivo sobre el crecimiento volumétrico de la cohorte de meningiomas incidentales. Estudio central de la Tesis.
3. **Estudio epidemiológico.** Se trata de un estudio de factibilidad de un eventual cribado poblacional de meningiomas cerebrales aplicado a nuestro medio.

Los 2 estudios transversales son:

1. **Estudio de revisión sistemática y meta-análisis.** Se trata de una revisión sistemática y meta-análisis sobre la necesidad de profilaxis anticomercial en el manejo de los meningiomas cerebrales.
2. **Estudio de revisión sistemática.** Se trata de una revisión sistemática del papel de la radioterapia en el manejo de los meningiomas cerebrales de grados II y III de la OMS.

Todos los trabajos han sido redactados y **publicados en inglés** (excepto el meta-análisis sobre la profilaxis antiepiléptica, cuya revista sólo permitía el texto en castellano en sus normas de presentación de manuscritos) con la intención de promocionar su difusión entre los lectores internacionales (el quinto estudio se incluye en la sección 4.5 traducido al castellano).

Esta estructura de investigación permite una comprensión actualizada y enfocada en el conocimiento actual de los meningiomas cerebrales y algunas de sus cuestiones más controvertidas como son el manejo actual y la historia natural de los meningiomas

incidentales, la caracterización biomolecular de los mismos, la utilidad clínica de la profilaxis antiepiléptica y del tratamiento radioterápico, y la plausibilidad de implementar programas poblacionales de búsqueda activa de meningiomas incidentales. Las publicaciones se han realizado en revistas del **primero, segundo y tercer cuartiles (Q1, Q2 y Q3)**, clasificadas según *Journal Citation Report* (JCR) de *Web Of Science* y en los **cuartiles primero y segundo (Q1 y Q2)** según el *SCImago Journal Rank* (SJR) de *Scopus* (<https://www.scimagojr.com>). El SJR es un índice bibliométrico que tiene en cuenta las citas de los 3 últimos años y pondera por prestigio de revista citadora; utiliza un algoritmo similar al de Google y está basado en la base de datos SCOPUS (propiedad de Elsevier); es muy similar al *Eigenfactor* de WOS (que usa las citas actuales de los últimos 5 años y también pondera por prestigio de la revista citadora). Para revistas clínicas no muy subespecializadas, **el SJR y el *Eigenfactor* homogeneizan la diferencia entre especialidades y dan una mejor aproximación al impacto real** de la publicación que el simple factor de impacto bruto calculado por el JCR/WOS de Clarivate®.

### 3.2. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS.

Para el desarrollo de los estudios se ha elegido el diseño más conveniente enfocado a obtener resultados y conclusiones con la mayor evidencia científica posible. A continuación, se detallan los diseños empleados en cada estudio.

Estudio 1:

Delgado-López PD, Cubo-Delgado E, González-Bernal JJ, Martín-Alonso J. **A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Nov 2;20(12):62.** doi: 10.1007/s11910-020-01084-w. PMID: 33136206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136206/>

Diseño: Revisión amplia (*overview*) de la literatura.

Estudio 2:

Delgado-López PD, Ortega-Cubero S, González Bernal JJ, Cubo-Delgado E. **Seizure prophylaxis in meningiomas: A systematic review and meta-analysis.** *Neurologia.* 2020 Sep 4:S0213-4853(20)30225-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.014. Epub ahead of print. PMID: 32896461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896461/>

Diseño: Revisión sistemática de la literatura según **criterios PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) y realización de meta-análisis cuantitativo y cálculo de OR combinada.

Estudio 3:

Delgado-López PD, Corrales-García EM. **Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.** *Clin Transl Oncol.* 2020 Jul 10. doi: 10.1007/s12094-020-02434-3. Epub ahead of print. PMID: 32651886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651886/>

Diseño: Revisión sistemática de la literatura según criterios PRISMA.

Estudio 4:

Delgado-López PD, Montalvo-Afonso A, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero AM, Ortega-Cubero S, Sánchez-Rodríguez A, Rodríguez-Salazar A. **Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study.** *Acta Neurochir (Wien).* 2021 Mar 22. doi: 10.1007/s00701-021-04815-1. Epub ahead of print. PMID: 33751215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751215/>

Diseño: Estudio clínico observacional de cohortes ambispectivo: prospectivo para el brazo de meningiomas incidentales y retrospectivo para el brazo de meningiomas sintomáticos. Análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier y Regresión de Cox.

Estudio 5:

Delgado-López PD, González-Bernal JJ. **Feasibility of a screening program for the detection of asymptomatic intracranial meningiomas.** 2021 (en revisión).

Diseño: Revisión amplia de la literatura, discusión de factibilidad y cálculo de incidencia, recursos y medios.

### 3.3. METODOLOGÍA APLICADA.

Descripción de los Métodos de cada estudio:

Estudio 1:

Delgado-López PD, Cubo-Delgado E, González-Bernal JJ, Martín-Alonso J. **A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma.** *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 **Nov** 2;20(12):62. doi: 10.1007/s11910-020-01084-w. PMID: 33136206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136206/>

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica y puesta al día de los aspectos más importantes de la biología molecular de los meningiomas **desde el punto de vista del clínico, no del biólogo molecular.** La clasificación actual de meningiomas de la OMS (última actualización publicada en 2016) mantiene la distinción de 3 grados histológicos y 15 subtipos. Esta clasificación ha sido criticada por su variabilidad inter-observador y por su limitado poder predictivo para anticipar recidivas y un eventual comportamiento agresivo.

En el trabajo se describen y detallan 5 cuestiones relevantes a la biología molecular de los meningiomas: los inconvenientes diagnósticos de la actual clasificación histopatológica de los meningiomas; la nueva clasificación de los meningiomas en seis clases de metilación de ADN y su poder predictivo de malignidad (superior a la clasificación anatomopatológica); las vías moleculares intracelulares relacionadas con la tumorigénesis de los meningiomas y los marcadores moleculares más frecuentemente encontrados en cada variedad y localización tumoral; las principales teorías patogénicas

del edema peritumoral presente en muchos meningiomas y sus implicaciones terapéuticas; y una revisión de los tratamientos actuales disponibles y de las terapias dirigidas.

Estudio 2:

Delgado-López PD, Ortega-Cubero S, González Bernal JJ, Cubo-Delgado E. **Seizure prophylaxis in meningiomas: A systematic review and meta-analysis. *Neurologia*. 2020 Sep 4;S0213-4853(20)30225-5.** English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.014. Epub ahead of print. PMID: 32896461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896461/>

En este trabajo se realizó una búsqueda sistemática mediante los **criterios PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis*) en diversas bases de datos médicas (*PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y clinicaltrials.gov*) sobre la efectividad de la profilaxis antiepiléptica en el manejo de los meningiomas, previamente libres de crisis, como en el caso de los meningiomas incidentales. Se identificaron 4.368 estudios que fueron cribados retirando los duplicados (121) y los no directamente relacionados con el tema (4.166) quedando 81 trabajos que fueron revisados, y aplicando los criterios de elegibilidad, finalmente fueron seleccionados 12 estudios para el análisis cualitativo y 6 para el análisis cuantitativo (meta-análisis). Se calcularon las *Odds Ratio* (ORs) combinadas con intervalos de confianza al 95% para la efectividad de la profilaxis antiepiléptica frente a los controles mediante el paquete informático libre Epidat 3.1 (SERGAS, Servicio Gallego de Salud). La calidad de los estudios observacionales (no se incluyó ningún estudio tipo ensayo aleatorizado) se estimó mediante la escala MINORS (*Methodological Items for Non-Randomized Studies*). Para el cálculo de riesgos combinados se empleó el modelo de efectos aleatorios de Mantle-Haenszel. La heterogeneidad de los estudios se estimó mediante el gráfico de Galbraith y se cuantificó con el estadístico Q mediante el test de heterogeneidad de Dersimonian-Laird. El sesgo de publicación se evaluó mediante diagramas de embudo (*funnel plot*) y las pruebas de Begg y Egger. Se realizó un test de sensibilidad (repetición del meta-análisis omitiendo un estudio cada vez) para determinar la influencia de cada estudio en la estimación global del efecto.

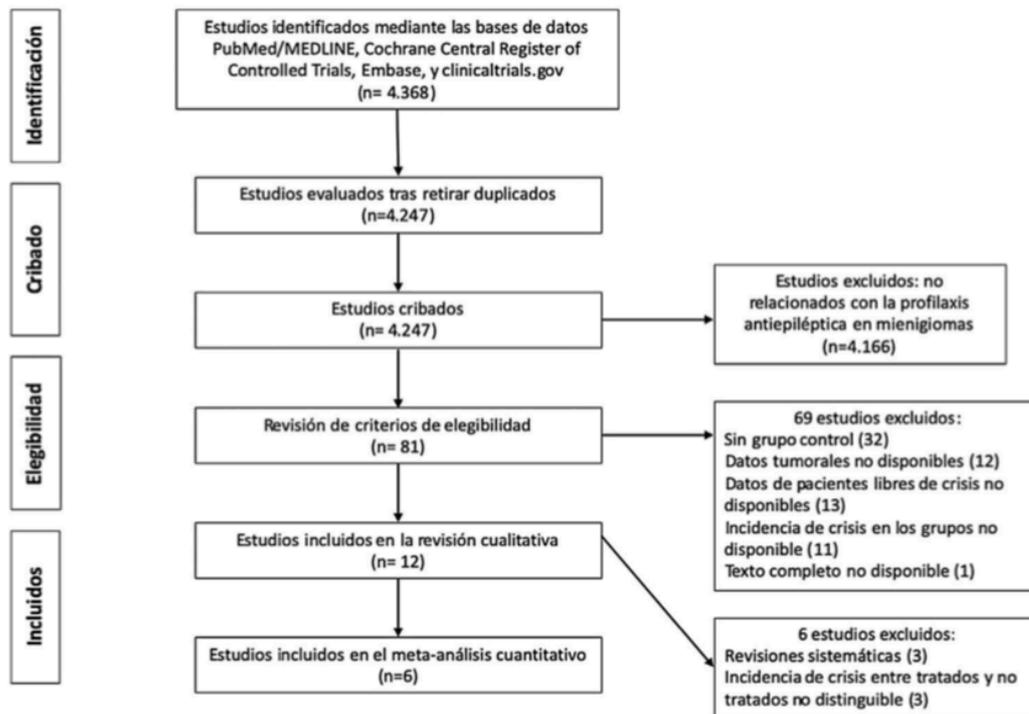


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA.

Figura 10. Diagrama de flujo tipo PRISMA donde se recoge la estrategia de búsqueda y selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática y en el meta-análisis

Estudio 3:

Delgado-López PD, Corrales-García EM. **Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.** *Clin Transl Oncol.* 2020 Jul 10. doi: 10.1007/s12094-020-02434-3. Epub ahead of print. PMID: 32651886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651886/>

En este trabajo se realizó una búsqueda sistemática mediante los criterios PRISMA en diversas bases de datos médicas (*PubMed*, *SCOPUS*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Embase* y *clinicaltrials.gov*) utilizando las palabras clave adecuadas y los operadores booleanos necesarios para estudiar el papel de la radioterapia en los meningiomas no benignos (grados II y III). Conocer la efectividad de la RT en este subgrupo de meningiomas (que no son menos del 15-20% de todos los meningiomas) tiene mucho interés terapéutico pues un porcentaje de los meningiomas hallados de

forma incidental podrían corresponder a este subgrupo. Se identificaron 3.889 artículos que, tras el cribado y aplicación de los criterios de elegibilidad, se revisaron exhaustivamente 90 estudios. De ellos, 43 fueron finalmente incluidos en el análisis cualitativo (22 estudios de meningiomas de grado II y 21 estudios de meningiomas de grado II-III). En este caso no fue posible realizar un análisis cuantitativo (meta-análisis) dada la heterogeneidad de los estudios, la escasez de estudios prospectivos y la presencia de sesgos de selección.

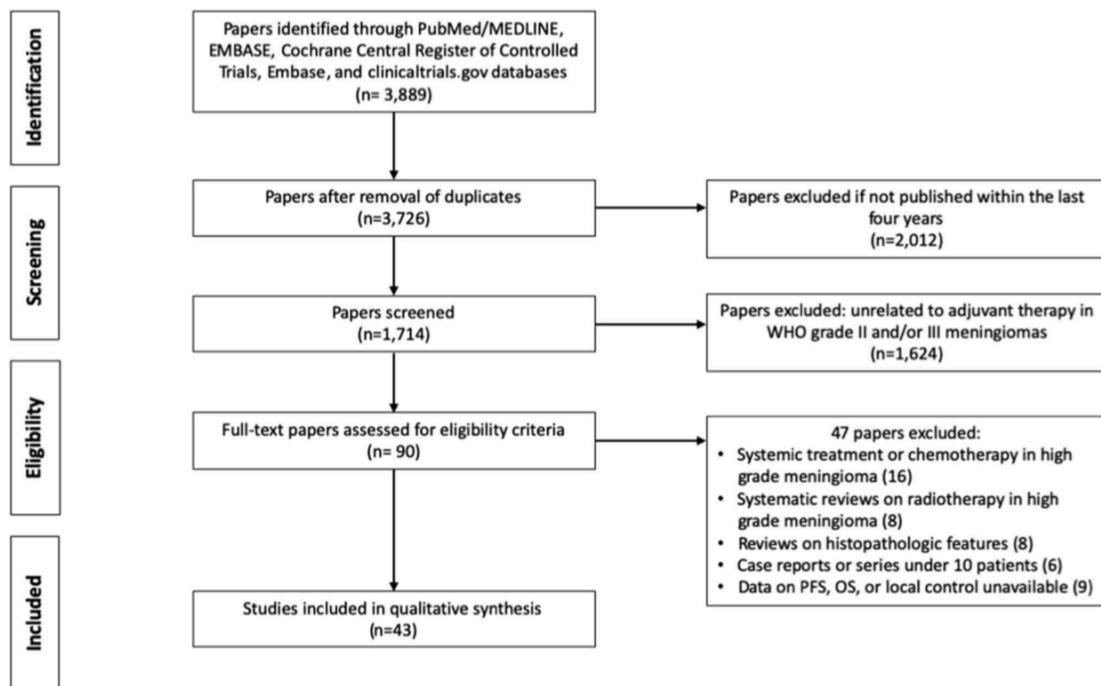


Fig. 1 PRISMA flow chart

Figura 11. Diagrama de flujo tipo PRISMA donde se recoge la estrategia de búsqueda y selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Estudio 4:

Delgado-López PD, Montalvo-Afonso A, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla Díez JM, Galacho-Harriero AM, Ortega-Cubero S, Sánchez-Rodríguez A, Rodríguez-Salazar A. **Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single center prospective cohort study.** Acta Neurochir (Wien). 2021 Mar 22. doi: 10.1007/s00701-021-04815-1. Epub ahead of print. PMID: 33751215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751215/>

**Trabajo principal de la Tesis.** En este trabajo se realizó un estudio clínico observacional prospectivo unicéntrico de todos los meningiomas incidentales asintomáticos referidos a nuestro servicio en el período 2015-2019. Se empleó una cohorte de meningiomas intervenidos en el mismo período como grupo control (en este grupo la información clínica se obtuvo de forma retrospectiva de las historias clínicas informatizadas). Se incluyeron pacientes mayores de edad con diagnóstico radiológico inequívoco de meningioma incidental (realizado por síntomas inespecíficos no relacionados con la masa cerebral o por cefalea ya resuelta en el momento de ser referidos a nuestro servicio). El estudio recibió la aprobación por el Comité de Ética e Investigación Clínica del HUBU (con número de referencia 2035).

El tamaño de los tumores se midió mediante una técnica de volumetría computerizada empleando el software de planificación y segmentación **Eclipse®** de la casa comercial norteamericana **Varian®**. Este software utiliza las imágenes de RM de cortes finos (1 mm) de las secuencias de T1 con contraste de gadolinio para neuronavegación (unos 250 cortes por estudio). El sistema tiene herramientas de segmentación que permiten delinear de forma extremadamente precisa los contornos del tumor en los 3 ejes de espacio e integrar el volumen final proporcionando una medida en  $\text{cm}^3$  con dos decimales. **Esta delineación se realizó por el autor de esta tesis de forma manual** en la estación de trabajo, preferentemente sobre las secuencias axiales. Esto implica un trabajo de precisión de unos 20 minutos por estudio. En total se contornearon una media de 4 estudios por tumor, sobre un total de 109 meningiomas incidentales.

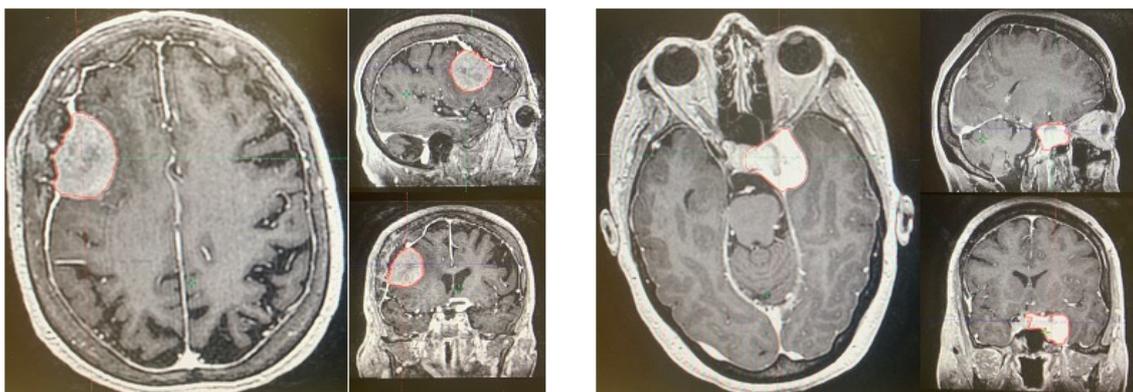


Figura 12. Se muestran dos ejemplos de cómo el software de planificación y segmentación Eclipse® de Varian® permite delinear de forma muy precisa el contorno tumoral en los tres ejes del espacio y calcula automáticamente el volumen total (en cm<sup>3</sup> con dos decimales) sumando las sucesivas superficies contorneadas teniendo en cuenta el grosor de cada plano axial o slice, generalmente de 1 mm de espesor.

Así mismo, se calculó el diámetro medio de la esfera equivalente del tumor mediante la fórmula  $D = (2 \cdot V)^{1/3}$ , donde V es el volumen del tumor. La tasa de crecimiento tumoral se calculó dividiendo el incremento de volumen entre el tiempo transcurrido entre la primera y la última RM, transformado en cm<sup>3</sup>/año. En el caso de los meningiomas sintomáticos, solamente se realizó una medida preoperatoria mediante el clásico método de medición que aproxima el volumen mediante la fórmula  $V = a \cdot b \cdot c / 2$ , donde a, b, y c son los diámetros máximos del tumor en cada eje del espacio. El tiempo de duplicación del tumor se calculó mediante la fórmula  $T_d = (t_2 - t_1) \cdot \log(2) / \log(q_2/q_1)$ , donde t<sub>1</sub> es la fecha al diagnóstico, t<sub>2</sub> es la fecha al final del seguimiento, q<sub>1</sub> y q<sub>2</sub> son los volúmenes al diagnóstico y al final del seguimiento, respectivamente.

### Métodos de medida o estimación del volumen

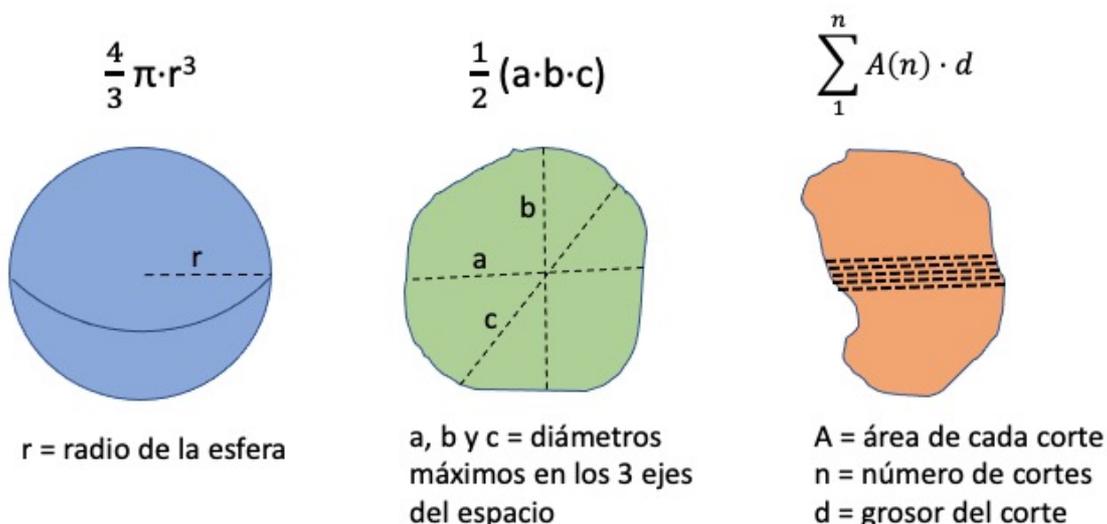


Figura 13. El volumen de una esfera se calcula de forma exacta mediante el radio de la misma (imagen izquierda). Las figuras esféricas irregulares, como los hematomas cerebrales o los meningiomas, no son esferas perfectas y su volumen se aproxima mediante la fórmula de la imagen central, dividiendo entre dos el producto de los tres diámetros máximos. Para formas más irregulares aún, sólo la volumetría por adición de todos sus cortes axiales proporciona una estimación casi perfecta (imagen derecha). Este último fue el sistema empleado para medir el

*volumen de todos los meningiomas incidentales estudiados con el planificador Eclipse® de Varian®.*

El objetivo (*endpoint*) primario del estudio fue la confirmación radiológica (crecimiento) o sintomática (aparición de síntomas o signos neurológicos nuevos) de progresión tumoral que precisó tratamiento quirúrgico y/o radioterápico. Secundariamente se midieron la tasa de crecimiento, número de pacientes que se hicieron sintomáticos y la morbilidad y mortalidad de ambas cohortes. Se consideró indicación absoluta de ofrecer cirugía cuando se constató un crecimiento tumoral >15% o cuando aparecieron síntomas neurológicos nuevos. Las indicaciones relativas incluyeron casos en los que se constató crecimiento tumoral adyacente o comprimiendo o invadiendo senos venosos cerebrales o el tronco cerebral. Los pacientes se siguieron en la consulta externa de Neurocirugía mediante evaluación clínica y RM seriadas. Participaron los mismos 5 neurocirujanos en el seguimiento de los meningiomas incidentales y en la cirugía de los sintomáticos.

Se realizó un estudio de supervivencia, calculando la probabilidad de estar vivo o libre de progresión tumoral significativa (es decir >15% en volumen) durante el período de seguimiento, mediante curvas de Kaplan-Meier. Se emplearon diferentes covariables para estratificar las curvas y comparar la supervivencia libre de evento, utilizando el test de log-rank. Para el estudio de los factores relacionados con el crecimiento tumoral se empleó el método de Regresión de Cox univariante. Cuando el valor p de la variable estudiada fue  $p < 0.1$ , dicha variable se introdujo en el modelo multivariable. Las covariables de estudio se categorizaron de forma dicotómica (mujer vs varón; edad < 70 vs edad > 70, etc.). Las covariables de estudio fueron: sexo, edad, tamaño al diagnóstico, localización, presencia de calcificación, edema peritumoral, hiperseñal T2, y restricción a la difusión en la secuencia DWI de la RM. El estudio de regresión y las gráficas de Kaplan-Meier se realizaron con la versión 24 del paquete estadístico SPSS para Mac (IBM Corp, Armonk, NY, USA) propiedad del autor.

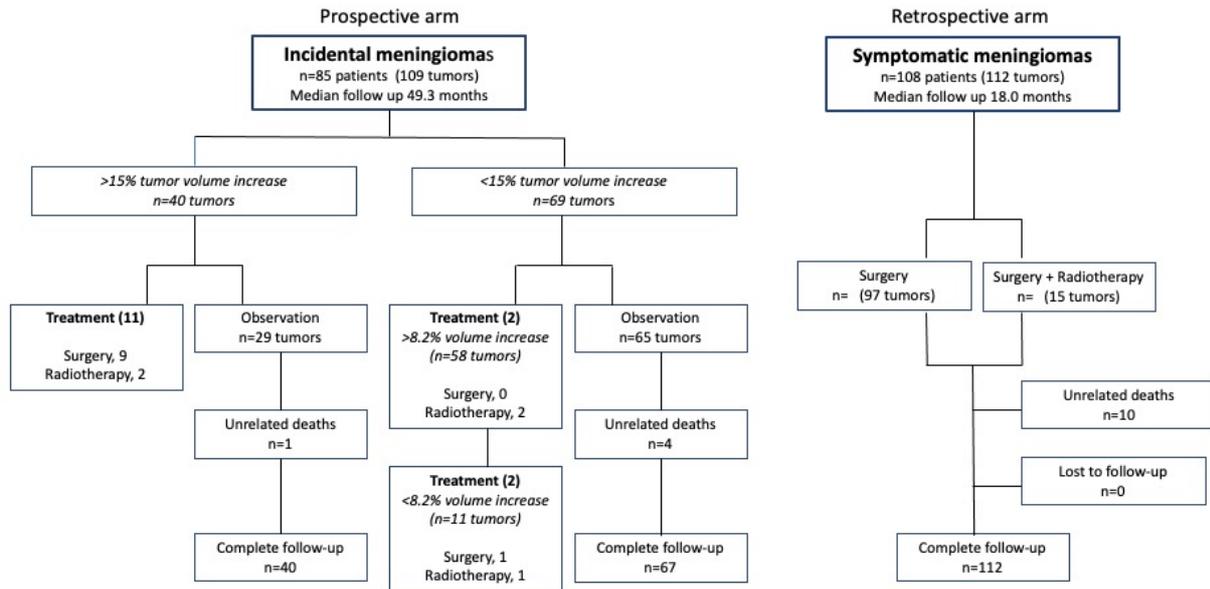


Figura 14. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en los brazos prospectivo y retrospectivo del estudio de cohortes.

Estudio 5:

Delgado-López PD, González-Bernal JJ. **Feasibility of a screening program for the detection of asymptomatic intracranial meningiomas.** 2021 (en revisión).

En este estudio se realizó una revisión bibliográfica actualizada sobre los requisitos necesarios para implementar un programa de cribado poblacional organizado de cualquier enfermedad oncológica.

Característica	Descripción
Gravedad, características y carga de la enfermedad	La enfermedad a cribar debe ser un problema importante de salud por su incidencia, morbimortalidad y discapacidad asociada.
	La historia natural (evolución sin tratamiento) de la enfermedad es bien conocida, incluyendo su expresión fenotípica y sus variedades o subtipos.
	La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos que permiten su categorización en enfermedad/ausencia de enfermedad.
	Existe un período pre-sintomático suficientemente largo como para que el cribado sea efectivo en al menos el 80% de los casos.
	No existe prevención primaria o no está implantada o no es eficaz.

Prueba diagnóstica de cribado	La prueba de cribado es simple, segura, válida, fiable y eficiente, con alta precisión (S y E), valores predictivos para la prevalencia e índice de concordancia kappa.
	Existe consenso sobre la prueba de confirmación diagnóstica si el cribado es positivo.
Efectividad de la intervención precoz	Existe consenso y evidencia científica sólida en que el tratamiento en la fase pre-sintomática mejora la mortalidad, morbilidad o calidad de vida, respecto al tratamiento en la fase sintomática.
	El tratamiento es aplicable y accesible a la población diana.
	La población diana que se beneficia del cribado está bien definida.
Factibilidad	Se trata de una intervención coste-efectiva en el contexto del sistema sanitario que lo soporta.
	No existen impedimentos sociales ni éticos.
	El resultado del programa de cribado es medible y evaluable.
	El cribado es factible dentro del Sistema Nacional de Salud en relación a la necesidad de recursos humanos, materiales, infraestructuras, costes, inversiones necesarias, etc.

*Tabla 1. Requisitos formales para la implementación de un programa de cribado organizado oncológico.*

Así mismo, se exploran las justificaciones y soporte bibliográfico de un eventual cribado de meningiomas asintomáticos en la población general, mediante RM, y se discute su factibilidad. Además, se proporciona un protocolo de cribado aplicado al área de referencia del autor, proporcionando cálculos sobre incidencia de meningiomas incidentales y otros *incidentalomas* intracraneales, estimación de la carga de trabajo adicional, y una estimación de la morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento y evitada por el cribado. Se discuten diversas cuestiones sobre la aplicabilidad del programa, criterios de selección de subpoblaciones, estudios de coste-efectividad, y problemas éticos relacionados con el *screening*.

### 3.4. MEDIOS EMPLEADOS.

- Reuniones periódicas con Tutora y Directores de Tesis para diseñar, coordinar y desarrollar la metodología y cronograma de trabajo. Reuniones y comunicaciones virtuales durante el tiempo de pandemia Covid-19 mediante videoconferencia y grupo de trabajo de *Whatsapp*.
- Acceso a los datos clínicos y de imagen de los pacientes de ambas cohortes: meningiomas incidentales y meningiomas sintomáticos intervenidos. Acceso a

las historias clínicas informatizadas mediante el **aplicativo Jimena 3.0** y **R.I.S.** de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, disponible en la **intranet del HUBU**.

- Aprobación del estudio observacional prospectivo por el **Comité de Ética e Investigación clínica del HUBU (CEICm referencia número 2035** – ver Documento completo en el Anexo).
- Sistema informático de medición del volumen de los meningiomas basado en las imágenes de RM cerebral mediante software de segmentación y planificación. Visor radiológico y programa de planificación prequirúrgico denominado **Planificador Eclipse® de Varian®** (EEUU) disponible en la intranet del servicio de Oncología Radioterápica y del Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica del HUBU. Permiso y privilegios de administrador proporcionados por el Jefe de Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica y de la Jefa de Servicio de Oncología Radioterápica.
- Recursos informáticos adquiridos en propiedad por el autor. Base de datos informatizada con los datos clínico-epidemiológicos de los pacientes almacenada en formato Microsoft Excel® y custodiada por el autor. Análisis estadístico de los datos mediante los paquetes estadísticos de análisis de datos biomédicos **Epidat 3.1** (SERGAS, Servicio Gallego de Salud), y **SPSS® v 24 para Mac** (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Redacción del texto de las publicaciones mediante Microsoft Word®.
- Financiación: **No se ha solicitado financiación alguna** de ámbito público ni privado para la realización del trabajo ni para la redacción de los manuscritos.



## **4. ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA TESIS.**

#### 4 ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA TESIS:

##### **4.1. A practical overview on the molecular biology of meningioma**

*Current Neurology and Neuroscience Reports* 2020;20(12):62  
doi: 10.1007/s11910-020-01084-w

##### **4.2. Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic meningiomas (WHO grade III) meningiomas: a systematic review**

*Clinical and Translational Oncology* 2021 Feb;23(2):205-22  
doi: 10.1007/s12094-020-02434-3

##### **4.3. Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y meta-análisis**

*Neurología* 2020 Sep 4:S0213-4853(20)30225-5  
doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.014

##### **4.4. Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study**

*Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2021 Mar 22. Online ahead of print.  
doi: 10.1007/s00701-021-04815-1

##### **4.5. Justification of a screening program for the detection of intracranial meningiomas**

*Revista Española de Salud Pública*, 2021 (en revisión)



## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

**5.1. Resumen de resultados de los estudios**

**5.2. Estimación de incidencias y prevalencias**

**5.3. Discusión específica de los estudios**

**5.4. Discusión general de los estudios**

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

- 5.1. Resumen de resultados de los estudios
- 5.2. Estimación de incidencias y prevalencias
- 5.3. Discusión específica de los estudios
- 5.4. Discusión general de los estudios

### 5.1. RESUMEN DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS.

Los resultados de los 5 estudios se describen resumidamente a continuación.

Estudio 1:

Delgado-López PD, Cubo-Delgado E, González-Bernal JJ, Martín-Alonso J. **A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Nov 2;20(12):62.** doi: 10.1007/s11910-020-01084-w. PMID: 33136206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136206/>

La principal contribución de este trabajo es la puesta al día sobre los aspectos que más interesan al clínico sobre la biología molecular de los meningiomas, es decir, la parte práctica y *traslacional* de la ingente cantidad de información molecular publicada. En realidad, ni siquiera los biólogos moleculares son capaces de estar al día en todos los avances y hallazgos de esta subespecialidad, por lo cual el artículo es de gran utilidad para los neurocirujanos, oncólogos y neurólogos no expertos en biología molecular, pero con interés en los tumores cerebrales de esta estirpe.

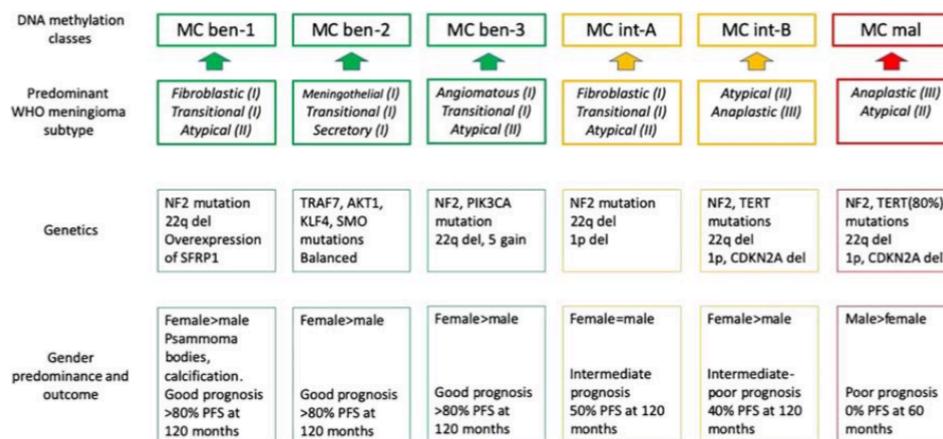


Fig. 2 Correlation between DNA methylation classes and WHO histopathologic subtyping [15, 25\*\*]. Prognosis correlates with methylation classes. Note that intermediate class A (MC int-A) includes many WHO grade I meningiomas and, conversely, benign class 3 (MC ben-3) includes some atypical lesions. NF2 is widely distributed among

all methylation classes with the exception of MC ben-2, where meningothelial, transitional, and secretory subtypes accumulate. TERT mutation occurs in intermediate-B and malignant classes. Male predominance occurs only in the malignant class

Figura 15. Se muestra la correlación entre las clases de metilación de ADN y la clasificación histopatológica de la OMS, así como las mutaciones más frecuentes y el pronóstico asociado.

Específicamente, se apuntan las dificultades diagnósticas que implica la categorización actual de los meningiomas en 3 grados patológicos y la ausencia de poder pronóstico de las 15 variedades histológicas. En el artículo se detallan los resultados del muchas veces citado trabajo de Sahm et al<sup>1</sup>, donde se proporciona una nueva clasificación de los meningiomas en virtud de marcadores epigenéticos, concretamente el perfil de metilación del ADN tumoral. Así, se describen 6 clases de metilación que correlacionan mejor con el comportamiento biológico del tumor y su capacidad de recidiva que la gradación histopatológica clásica. Como muestra la Figura 2 del artículo, en las **tres clases benignas** se acumulan la mayoría de los meningiomas meningoteliales, fibrosos, transicionales y angiomatosos, pero también una proporción no desdeñable de los atípicos. En las **dos clases intermedias** se acumulan la mayoría de los atípicos, algunos anaplásicos y, sorprendentemente, también un porcentaje de los fibrosos (clásicamente clasificados como de grado I). Finalmente, en la **clase de metilación maligna** se sólo existen atípicos y anaplásicos. Esta nueva clasificación es interesante porque **explica el frecuente y discrepante hallazgo clínico** de meningiomas clasificados como grado I de la OMS pero que se comportan de forma agresiva con prontas recidivas y, contrariamente, meningiomas de grado II de la OMS que una vez extirpados nunca vuelven a recurrir, incluso tras una resección parcial.

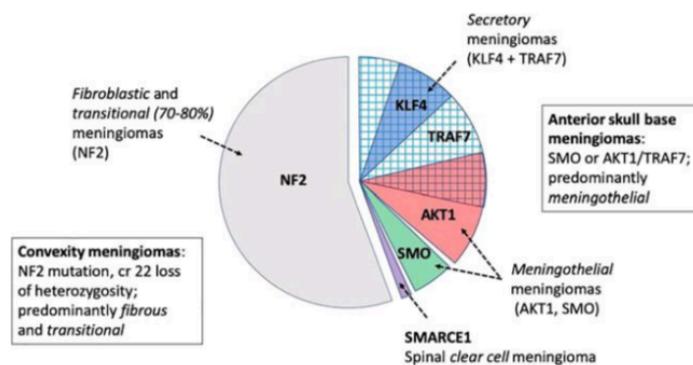


Fig. 1 Main gene mutations found in meningioma and relation with location and histopathologic subtype [30••, 39–41, 43–46]. NF2-mutated meningiomas can appear at any location, commonly at the convexity, and comprise the majority of fibroblastic and transitional

subtypes. Conversely, non-NF2 mutants predominate among skull base meningiomas and they are preferentially of the meningothelial subtype, carrying various gene mutations and two-gene mutation overlapping (KLF4 and TRAF7) as in secretory meningiomas

Figura 16. Se muestran las principales mutaciones genéticas de los meningiomas y su correlación con la localización y subtipo histológico.

**Table 2** Tumorigenic driver mutations present in meningioma and their main characteristics [30, 31, 39–41]

Gene mutation	Chromosome loci	Characteristics
NF2	22q	Most common mutation in sporadic meningioma (50–60%). Inactivation of NF2 is an early pathogenic event in both grade I and grade II/III meningiomas. NF2 encodes for <i>Merlin</i> protein, involved in cell shape formation.
KLF4	9q	Linked to tumor suppression and stem-cell maintenance. Present in 9% of meningiomas. More prevalent in grade I meningiomas, especially in the secretory subtype.
TRAF7	16p	Highly specific mutation for meningioma. Present in 15–20% of meningiomas. About 97% of secretory meningiomas carry mutation of both KLF4 and TRAF7 but no NF2.
AKT1	14q	Typically observed in meningothelial meningiomas. Present in 6–9% of meningiomas. Associated with reduced time to recurrence in skull base meningiomas. Activates PI3K/AKT/mTOR signaling pathway.
TERT	5p	Present in 10% of grade I but in 95% of grade III meningiomas. Associated with recurrence, progression and shorter recurrence-free survival.
POLR2A	17p	Present in 6% of benign meningiomas and mutually exclusive with other mutations.
SMO	7q	Present in 3–5% of meningiomas. Typically observed in grade I meningothelial tumors of the anterior medial skull base. Belongs to the <i>Sonic Hedgehog</i> pathway.
PIK3CA	3q	Favors the formation of meningothelial or transitional skull base subtypes and typically lacks mutation in NF2, AKT1 and SMO. Belongs to the PI3K/AKT/mTOR pathway.
SMARCE1	17q	Present in younger patients with cranial or spinal clear cell meningiomas.
H3K27	Histone	Loss of trimethylation of H3K27, worsens prognosis and helps to determine grade in cases with borderline features between grade I and II.

Tabla 2. Se muestran las principales características de las mutaciones tumorigénicas identificadas en todos los tipos de meningiomas.

**Table 3** Current recommended therapy for meningioma according to WHO grade, presentation, and extent of resection [77–84]

Grade I	Incidental meningiomas, small asymptomatic, without edema	<p><b>Careful observation.</b>  <b>Repeat MRI</b> in 3–6 months and every year thereafter as long as the patient remains candidate for surgery and no progression occurs.  <b>Preventive surgery</b> in feasible in younger patients as alternative to active surveillance</p>
	Symptomatic, large, infiltrative, or extensive edematous meningiomas	<p><b>Maximal safe resection</b> for mass relief and histologic confirmation.  <b>First-line radiotherapy (RT)</b> can be considered individually in small but growing meningiomas in older patients with significant comorbidities who do not want to undergo surgery.</p>
	Following partial resection	<p>Many partially resected WHO grade I tumors will not progress so <b>observation</b> is a valid option.  <b>Adjuvant RT</b> (50–54 Gy in 1.8–2 Gy per fraction). Debatable in poorly accessible areas like skull base or posterior sagittal sinus</p>
	Non-resectable meningiomas	<p><b>First-line RT</b>, especially for skull base and optic nerve sheath meningiomas. Larger tumors carry higher risk of post-RT edema and neurologic defect, therefore inoperable patients harboring large tumors are poor candidates and should not be irradiated.                      Several radiation techniques are available: stereotactic radiotherapy, stereotactic radiosurgery, intensity-modulated RT, proton therapy.</p>
	Postoperative surveillance	<p>In asymptomatic or minimally symptomatic tumors, <b>repeat MRI</b> in 3–6 months, annually for 3–5 years and every 2–3 years thereafter if no progression occurs.                      Those previously treated with surgery or radiotherapy, repeat MRI annually for 3–5 years and then every 2 years as long as the patient remains candidate for reoperation (at least 10–15 years).</p>
	At recurrence	<p>Local recurrence can be <b>closely observed, re-operated or irradiated</b> (conventional RT or radiosurgery). Occasionally meningioma metastasizes outside the skull to the spine via cerebrospinal fluid. Surgery of distant metastasis is feasible.</p>

Grades II and III	Symptomatic meningioma	<b>Maximal safe resection</b> including dural tail and attachment if possible.
	Atypical grade II meningioma (Two ongoing phase III trials, the ROAM/EORTC-1308 and NRG-BN-003, are currently testing the efficacy of adjuvant RT versus observation in WHO grade II meningiomas [85, 86])	If <b>incomplete resection</b> or biopsy: <b>Adjuvant RT</b> If <b>gross total resection</b> : <i>High risk</i> of complications (advanced age, near critical structures, comorbidity, large radiation field): <b>observation or adjuvant RT</b> if patient prefers to minimize likelihood of recurrence and accepts RT-related toxicity. <i>Low risk</i> of complications: <b>adjuvant RT or observation</b> if patient is concerned about RT-related toxicity.
	Malignant grade III meningioma	<b>Adjuvant RT</b> regardless of the extent of resection.
	Postoperative surveillance	Atypical meningioma: <b>repeat MRI</b> at 3–6–12 months then every 6–12 months for 5 years, then every 1–3 years for life. Malignant meningioma: <b>repeat MRI</b> every 3–6 months for 3–5 years and every 6–12 months thereafter, for life.
	At recurrence	Most recurrences occur within 2–3 years of initial resection. Extracranial metastases in 10%. <b>Re-operation or RT</b> when feasible. Systemic therapy not yet established. Consider inclusion in <b>clinical trials</b> : antiangiogenics, immunotherapy, mTOR inhibitors...

*Tabla 3. Recomendaciones actuales sobre el manejo de los meningiomas de todos los grados y en todas las situaciones clínicas, así como su protocolo de seguimiento con neuroimagen.*

En este trabajo también se sistematizan las mutaciones más frecuentemente encontradas en las diversas variedades de meningiomas y cómo éstas se correlacionan con los grados histológicos y las localizaciones preferentes. Finalmente, se sistematiza el manejo actual recomendado para todo tipo de meningioma y en cualquier situación clínica, según la mejor evidencia actual. El trabajo termina resaltando las nuevas terapias dirigidas en estudio y pronosticando que la próxima actualización de la Clasificación de Tumores Cerebrales de La OMS probablemente incluya la valoración de marcadores moleculares como elemento obligatorio para la caracterización de estas lesiones, como ya se hace de rutina en gliomas<sup>2,3</sup>, ependimomas<sup>4</sup> y meduloblastomas<sup>5</sup>.

Estudio 2:

Delgado-López PD, Ortega-Cubero S, González Bernal JJ, Cubo-Delgado E. **Seizure prophylaxis in meningiomas: A systematic review and meta-analysis. *Neurologia.* 2020 Sep 4;S0213-4853(20)30225-5.** English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.014. Epub ahead of print. PMID: 32896461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896461/>

En este trabajo, se realiza una revisión sistemática y un meta-análisis sobre la utilidad de la profilaxis antiepiléptica en meningiomas previamente libres de crisis y no intervenidos.

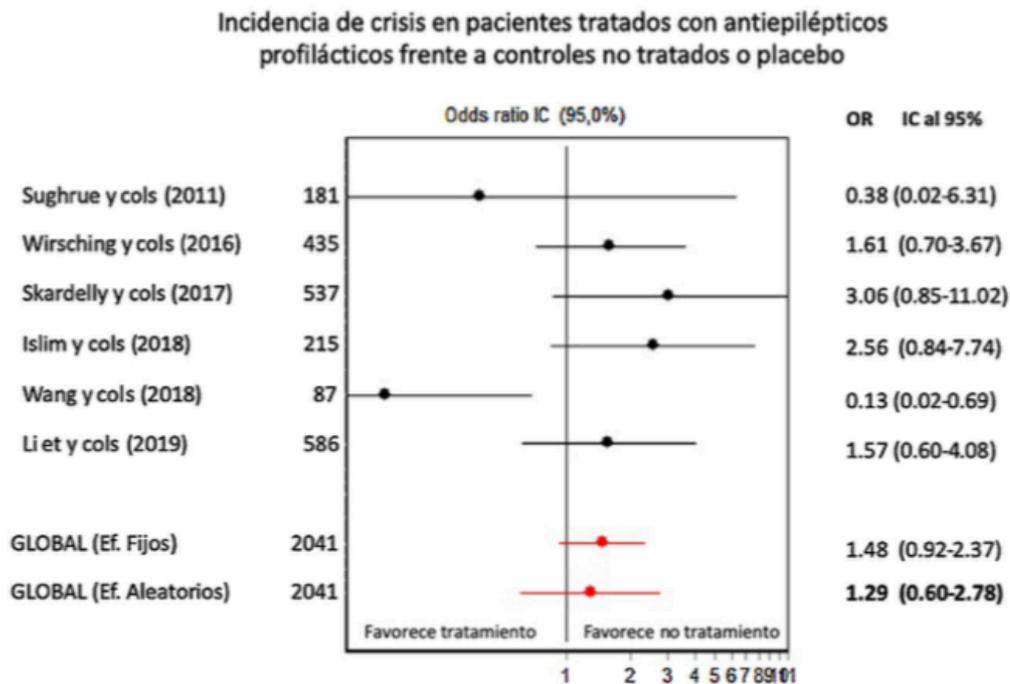


Figura 17. Gráfico (forest plot) que muestra el efecto individual y combinado de los estudios seleccionados con su intervalo de confianza al 95%. Dado que este intervalo cruza la unidad, el efecto combinado se considera no estadísticamente significativo.

El modelo de efectos aleatorios no fue capaz de demostrar una eficacia estadísticamente significativa con el uso de fármacos antiepilépticos como prevención de crisis en meningiomas no intervenidos (incidentales y sintomáticos). Dado que no existen estudios que incluyan específicamente solo meningiomas incidentales, no se puede afirmar que la profilaxis sea recomendable o no en este subgrupo.

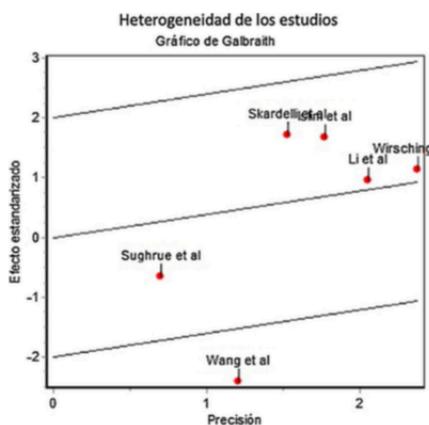


Figura 3 Gráfico de Galbraith que muestra la precisión de los estudios frente al efecto estandarizado. Nótese que el estudio de Wang et al.<sup>7</sup> se encuentra más allá de los límites de confianza, lo que sugiere una contribución relevante a la heterogeneidad entre estudios.

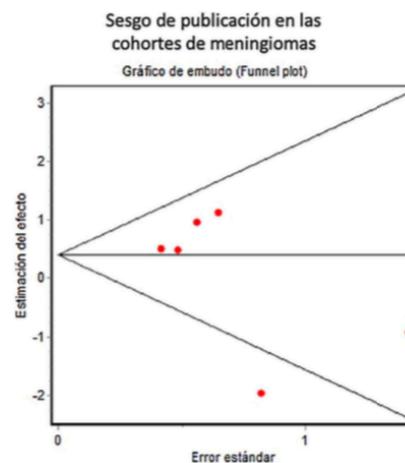


Figura 4 Gráfico de embudo que sugiere leve sesgo de publicación, esencialmente atribuible a un estudio.

Figura 18. Los gráficos de heterogeneidad y sesgo de publicación (funnel plot) muestran como un estudio presenta clara heterogeneidad respecto al resto.

Es interesante reconocer que los gráficos que estiman la heterogeneidad y el sesgo de publicación identifican un estudio (Wang et al<sup>6</sup>) con una influencia especialmente intensa y contraria al efecto global combinado, como se comprueba en el análisis de sensibilidad (este trabajo sólo incluía tumores grado II y III por lo que introduce un sesgo de selección).

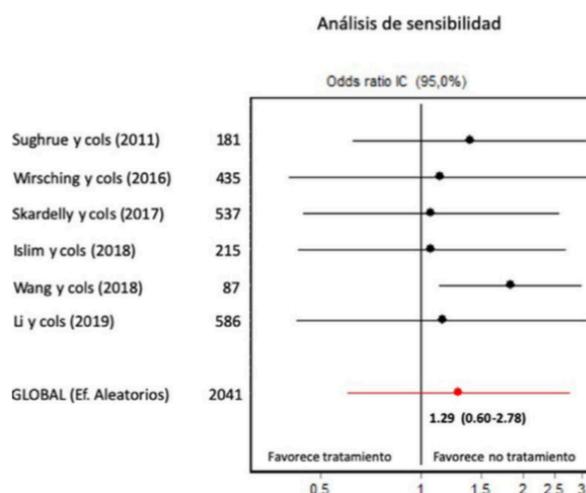


Figura 19. El análisis de sensibilidad (repetición del meta-análisis omitiendo un estudio cada vez) muestra que el estudio de Wang et al produce una marcada influencia sobre el efecto global.

Estudio 3:

Delgado-López PD, Corrales-García EM. **Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.** *Clin Transl Oncol.* 2020 Jul 10. doi: 10.1007/s12094-020-02434-3. Epub ahead of print. PMID: 32651886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651886/>

En este trabajo se realiza una revisión sistemática de la literatura respecto al efecto de la radioterapia sobre los meningiomas no benignos, es decir, atípicos y anaplásicos. Inicialmente se proporcionan los criterios que definen los 3 subtipos histológicos actuales y seguidamente se describen las características principales de los 43 estudios

encontrados. Así mismo, se proporciona un gráfico con el algoritmo de manejo de los meningiomas grado II y III según la mejor evidencia científica disponible.

**Table 1** Definition of WHO grade II and III meningiomas according to the 2016 update of the WHO classification of brain tumors

WHO classification of non-benign meningiomas	Grade II (atypical)	Grade III (anaplastic)
Gender	Preferentially affect women	Preferentially affect men
WHO histopathologic diagnostic criteria	Mitotic index > 3 per 10 high power fields Or At least 3/5 of the following Sheeting architecture (loss of whirling and/or fascicles) Small cell formation (high n/c ratio) Prominent nucleoli Hypercellularity Spontaneous necrosis (not induced by embolization or radiation) Or, Brain invasion	Mitotic index > 20/10 high power fields Or, Frank anaplasia (sarcoma, carcinoma or melanoma-like histologic features)
Histologic subtypes (most common gene mutation involved)	<i>Atypical</i> (NF2, TRAF7, AKT1 TERT) <i>Clear cell</i> (SMARCE1) <i>Chordoid</i>	<i>Anaplastic</i> (NF2, TERT) <i>Papillary Rhabdoid</i> (BAP1)
Biological behavior and prognosis	Able to infiltrate brain parenchyma Overall 30–50% recurrence rate 10-year PFS and OS: 23–58% and 50–80%	Infiltrates brain parenchyma Overall 50–90% recurrence rate 10-year PFS and OS: 0% and 15–30%

WHO World Health Organization, PFS progression free survival, OS overall survival

*Tabla 4. En esta tabla se muestran las definiciones de la OMS de los meningiomas de grado II y III.*

Lo más interesante de este trabajo respecto a resultados, es que la eficacia de la radioterapia frente a la observación en el subtipo atípico con resección completa, es decir el meningioma grado II completamente extirpado, está actualmente siendo evaluado en **dos ensayos clínicos aleatorizados internacionales**, uno europeo (**ROAM/EORTC 1308**) y otro fundamentalmente norteamericano (**NRG-BN-003**), cuyos resultados probablemente se publiquen en 2-4 años. Ambos estudios siguen una metodología similar y un esquema de radioterapia comparable. En el artículo se detallan las similitudes y diferencias de estos dos ensayos en curso.

Finalmente, el artículo aporta un esquema-protocolo de manejo de los meningiomas atípicos y anaplásicos que incluye siempre que sea factible la cirugía como tratamiento de elección inicial. Posteriormente, el grado de resección (completa o parcial) influye en la toma de decisión, de manera que la mayoría precisarán RT adyuvante en algún momento a lo largo de la evolución del paciente, salvo quizá los grado II completamente resecados y con riesgo aumentado por tratarse de campos de irradiación muy grandes, en localizaciones elocuentes o en pacientes añosos.

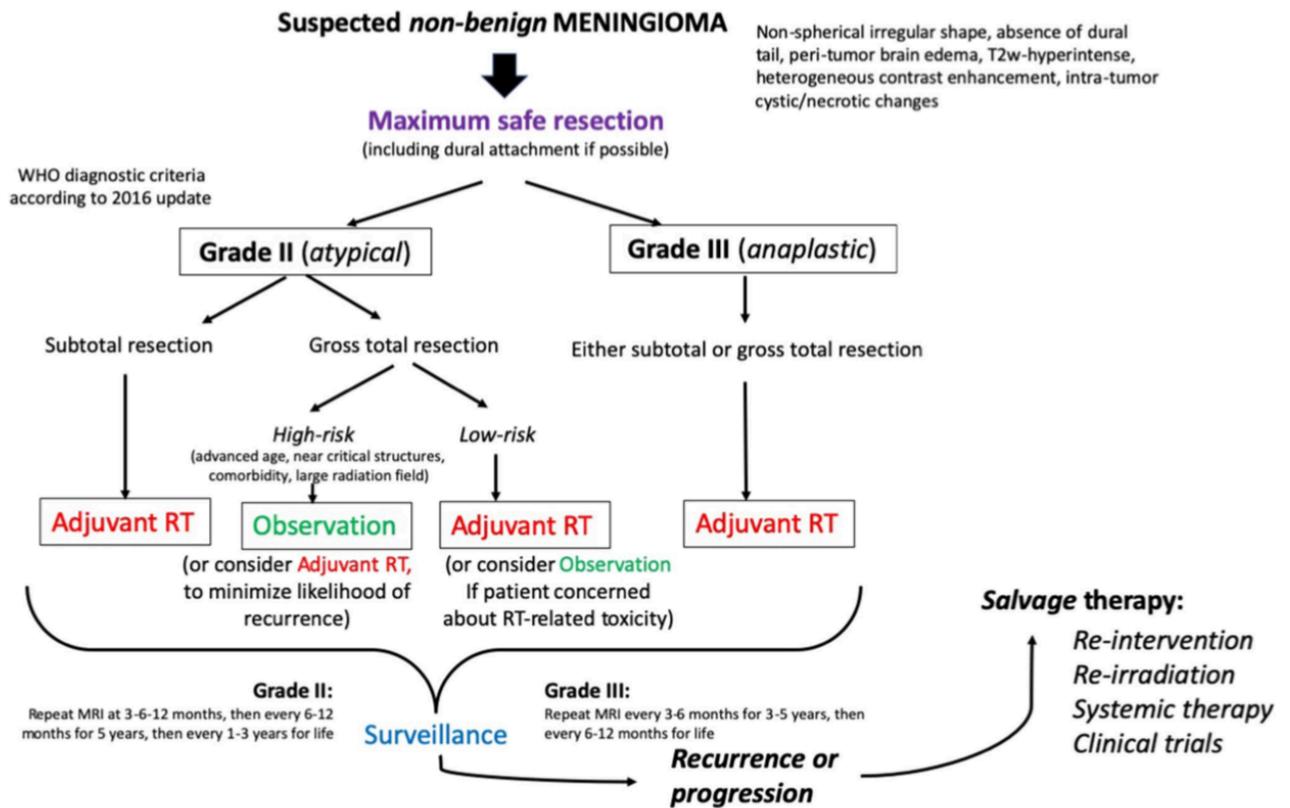


Fig. 2 Recommended indications of radiotherapy in atypical and anaplastic meningiomas

Figura 20. Esquema de tratamiento de los meningiomas atípicos y anaplásicos según la evidencia bibliográfica actual.

Estudio 4:

Delgado-López PD, Montalvo-Afonso A, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero AM, Ortega-Cubero S, Sánchez-Rodríguez A, Rodríguez-Salazar A. **Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study. Acta Neurochir (Wien). 2021 Mar 22.** doi: 10.1007/s00701-021-04815-1. Epub ahead of print. PMID: 33751215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751215/>

En este trabajo se detallan las características clínico-epidemiológicas de la cohorte de 109 meningiomas incidentales seguidos durante una media de 4 años; se comparan dichas características con una cohorte contemporánea de meningiomas intervenidos en

el mismo período (grupo control); se evalúa el crecimiento a lo largo del tiempo, considerando como crecimiento significativo un aumento de volumen >15% del basal, se estudia la influencia de varias covariables clínicas y radiológicas en la aparición de dicho crecimiento; se cuantifica la necesidad de tratamiento a lo largo del período de estudio; y se discute la idoneidad de medir el crecimiento tumoral mediante técnicas de volumetría, pues la medición de diámetros está sujeta a una evidente infravaloración de la tasa de crecimiento a lo largo del tiempo, como se ilustra en el artículo.

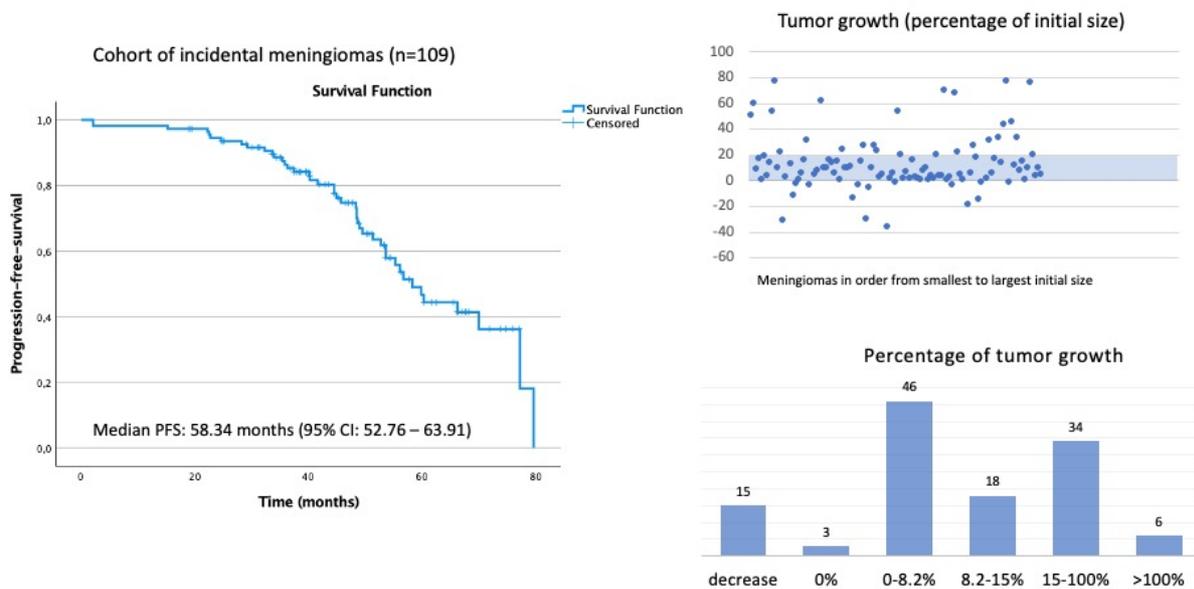


Figura 21. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (definiendo el evento como muerte o crecimiento tumoral mayor del 15% en volumen respecto al basal). La mediana de supervivencia libre de progresión significativa fue de 58 meses. El gráfico (superior derecha) muestra la tasa de crecimiento de todos los meningiomas ordenados desde menor a mayor volumen al diagnóstico; se comprueba que la mayoría han crecido dentro del rango del 20% y que un volumen inicial mayor no predispuso a un mayor crecimiento. Un porcentaje no inferior al 15% permanece estable o incluso decrece de tamaño (abajo derecha). Seis pacientes presentaron un crecimiento >100% en los primeros 4 años.

Como se comprueba en la figura, la mayoría de los tumores crecieron moderadamente, dentro del rango del 20% a lo largo del período de seguimiento. Es interesante recalcar que **un mayor tamaño al diagnóstico no predispuso a una tasa de crecimiento más elevada**, y que la **supervivencia libre de progresión significativa**, esto es > 15% en volumen, **fue de 58 meses** aproximadamente, es decir, **al menos la mitad no crecen de forma significativa en los primeros 5 años**.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier muestran que las diferentes variables, categorizadas dicotómicamente, no fueron factores predictores de supervivencia libre de progresión significativa en la muestra estudiada y a lo largo del tiempo de seguimiento.

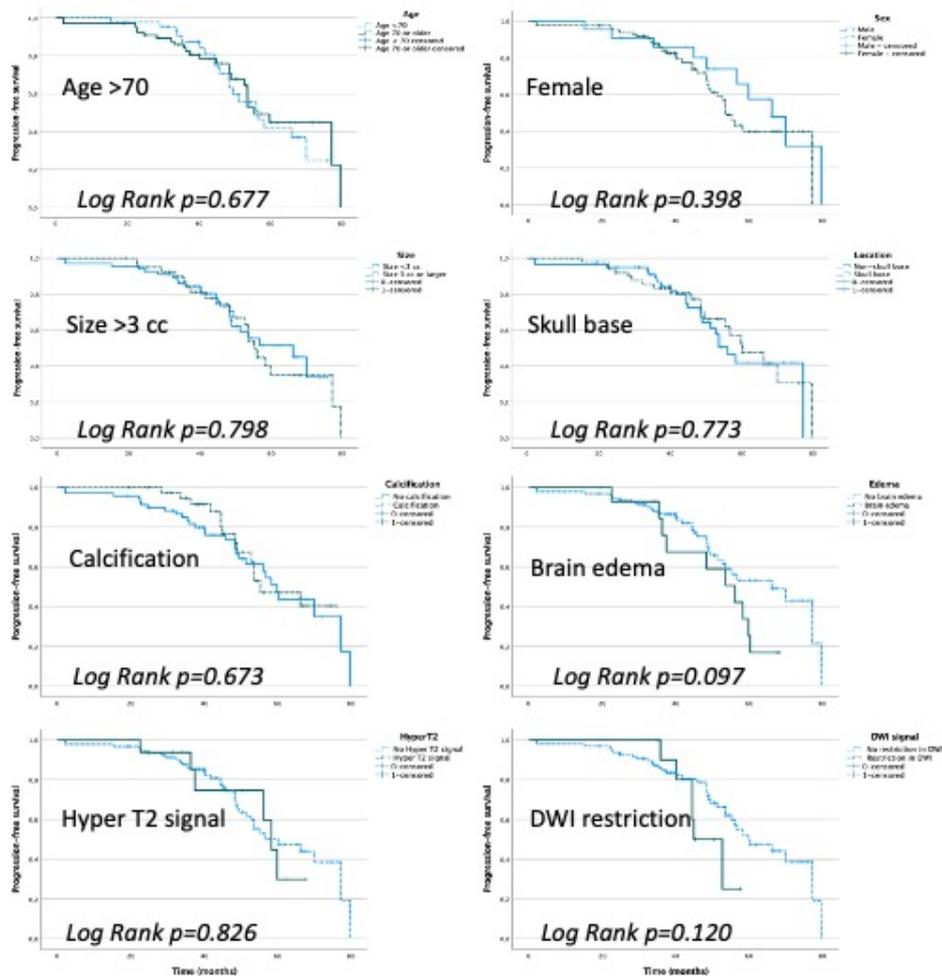


Figura 22. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión para cada covariable dicotomizada. Se observa una ausencia de diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al test de log Rank.

El estudio de dichos factores mediante Regresión de Cox no identificó variables con un riesgo (*hazard ratio*) elevado de crecimiento tumoral en la muestra estudiada, salvo la presencia de **edema cerebral en el subgrupo de mujeres**, que **triplicaba el riesgo** (HR 2,96, IC 95% 1,02-8,61), como muestra la Tabla a continuación.

Incidental meningioma cohort (n=109)		
Variable	Hazard Ratio (95% CI)	p value
Sex (Female)	1.34 (0.57-3.14)	0.491
Age (70 years or older)	0.82 (0.43-1.57)	0.565
Initial size (3 cc or larger)	0.66 (0.29-1.51)	0.333
Skull base location*	1.15 (0.59-2.24)	0.680
Calcification	0.81 (0.41-1.57)	0.529
Brain edema	2.79 (0.97-7.99)	0.056
Hyper T2 signal**	0.72 (0.26-1.98)	0.532
DWI restriction signal***	2.31 (0.89-5.98)	0.084
Female subgroup (n=87)		
Variable	Hazard Ratio (95% CI)	p value
Age (70 years or older)	0.85 (0.44-1.64)	0.639
Initial size (3 cc or larger)	0.62 (0.27-1.43)	0.267
Skull base location*	1.18 (0.59-2.34)	0.626
Calcification	0.85 (0.43-1.66)	0.629
Brain edema	<b>2.96</b> (1.02-8.61)	<b>0.046</b>
Hyper T2 signal**	0.71 (0.26-1.92)	0.519
DWI restriction signal***	2.23 (0.86-5.78)	0.099

\*Skull base location include:

\*\*Hyper T2-weighted MRI signal in surrounding brain

\*\*\*Brain restriction signal in Diffusion Weighted MRI

*Tabla 5. Análisis de regresión de Cox para la identificación de factores de riesgo relacionados con el crecimiento tumoral de los meningiomas incidentales. Únicamente la presencia de edema cerebral en el subgrupo de mujeres alcanzó la significación estadística (triplicando el riesgo).*

La medición del tamaño tumoral se estima clásicamente aproximando el volumen de una esfera, mediante la fórmula  $V = (a \times b \times c)/2$ , donde a, b, y c son los diámetros máximos del tumor en los tres ejes del espacio (axial, coronal y sagital). Este sistema es rápido, fácil de calcular por el neurorradiólogo y aproxima de forma razonable el volumen de la esfera equivalente al volumen del tumor que, por supuesto, nunca es una esfera perfecta.

Sin embargo, tiene el problema de que al ser una aproximación que se basa en diámetros, está sujeto a la variabilidad inter-observador y a la precisión de la medida y

la resolución de la imagen de la RM. Con la volumetría mediante **software de segmentación**, el volumen que se obtiene es una medida exacta y no una aproximación, lo que proporciona una evidencia real del crecimiento. Esto permite constatar que mínimos aumentos del diámetro en un eje, por ejemplo, 1-2 mm (lo que podría estar en el rango de precisión del radiólogo y de resolución de la imagen) se traduce en aumentos muy significativos del volumen tumoral, incluso del 30% como muestra la imagen a continuación.

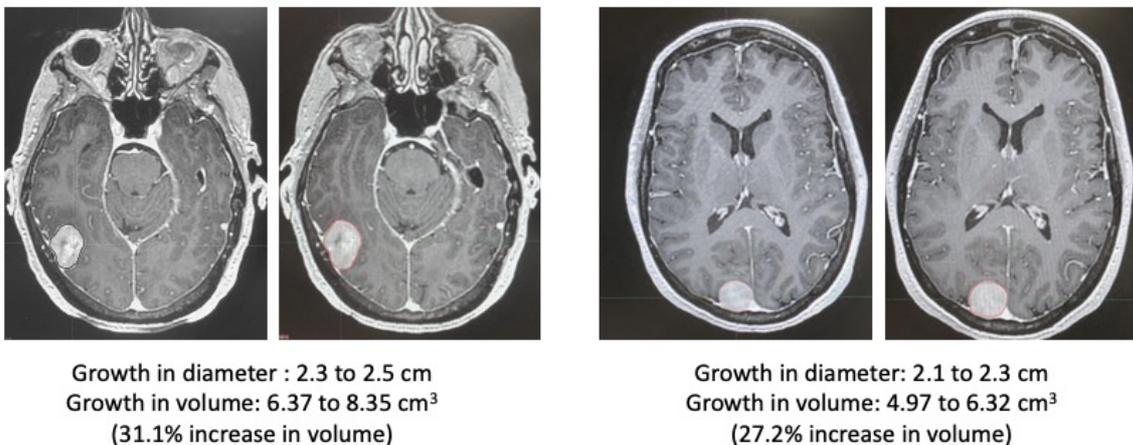


Figura 23. Se muestran dos ejemplos en los que un mero aumento de 1-2 mm del diámetro del tumor (quizá dentro del rango de resolución del estudio de RM o de la precisión del radiólogo) se traduce en un incremento muy significativo de en torno al 30% del volumen del tumor. Esta discrepancia es paradigmática del efecto infraestimador del volumen que tiene el sistema de medición por aproximación, frente a la volumetría real por segmentación.

El principal resultado del estudio mostró la tasa de crecimiento de los tumores y su tiempo de duplicación como se muestra en la Tabla a continuación.

Tumor growth among incidental meningiomas	Statistics
<b>Patients / Tumors, n</b>	<b>85 / 109</b>
Number of MRIs performed during follow up, median (range)	4 (2-9)
Initial tumor volume in cm <sup>3</sup> , mean (range)	4.74 (0.06-71.85)
Initial tumor diameter of the equivalent sphere in cm, mean (range)	2.12 (0.49-5.23)
Final tumor volume in cm <sup>3</sup> , mean (range)	6.28 (0.09-75.17)
Final tumor diameter of the equivalent sphere in cm, mean (range)	2.32 (0.56-5.31)
Follow up in months, median (range)	49.35 (2.47-97.12)
Overall tumor growth in cm <sup>3</sup> , mean (range)	1.54 (-0.93-64.71)
<b>Growth rate in cm<sup>3</sup> per year, mean, 95% CI, (range)</b>	<b>0.51, 0.20-0.82, (-0.80-14.38)</b>

Tumor doubling time in years, median (IQR)	18.69 (42.48)
Percentage of growth, median (range)	9.23 (-36.7-3.447,4)
Any growth, n (%)	91 (83.5)
>8.2%, n (%)	58 (53.2)
>15%, n (%)	40 (36.7)
Decrease in size, n (%)	15 (13.9)

Tabla 6. Características principales de la cohorte de 85 pacientes con 109 meningiomas incidentales.

La mayoría de los pacientes con meningiomas incidentales que terminaron recibiendo tratamiento en los 4 años de seguimiento fue por crecimiento tumoral significativo >15% en volumen o por crecimiento de la lesión próximo a estructuras vasculares (principalmente senos venosos cerebrales) o nerviosas (pares craneales, tronco encefálico). En la Tabla a continuación se detallan las características de los pacientes tratados.

Patient, sex/age	Location, size	Tumor growth in cm <sup>3</sup> (% of initial size), follow up in months	Reason for treatment	Treatment, histology	Outcome
#1 F/78	CPA, 1.37 cm <sup>3</sup>	+ 1.07 cm <sup>3</sup> (15.6%), 78	Tumor growth, location	Radiotherapy Fractionated SRT (5 X 5Gy)	Tumor shrinkage by 9.8% Prior mild hearing defect
#2 F/79	Cavernous sinus, 1.92 cm <sup>3</sup>	+ 0.10 cm <sup>3</sup> (5.21%), 39.7	Tumor growth, Sinus involvement	Radiotherapy Fractionated RT (50.4 Gy at 1.8 Gy/fraction)	Asymptomatic Tumor stabilized
#2 F/79	Parasagittal, 1.09 cm <sup>3</sup>	+ 0.12 cm <sup>3</sup> (11.01%) 39.7	Tumor growth, Sinus involvement	Radiotherapy Fractionated SRT (5 x 5 Gy)	Asymptomatic Tumor stabilized
#3 F/80	Cavernous sinus, 10.71 cm <sup>3</sup>	+ 1.20 cm <sup>3</sup> (11.2%), 66.8	Tumor growth, Sinus involvement	Radiotherapy Gamma-knife SRS	Asymptomatic Tumor stabilized
#4 F/68	PF convexity, 1.88 cm <sup>3</sup>	+ 0.58 cm <sup>3</sup> (31.2%), 74.9	Tumor growth	Radiotherapy Gamma-knife SRS	Tumor shrinkage by 18.6% Asymptomatic.
#5 M/80	Sphenoid, 5.43 cm <sup>3</sup>	+ 64.71 cm <sup>3</sup> (1,191.7%), 78.5	Tumor growth (exponential)	Surgery meningothelial	Dead of unrelated cause 2 years after surgery
#6	Parasagittal,	+ 1.19 cm <sup>3</sup>	Tumor growth,	Surgery	Asymptomatic

F/65	31.89 cm <sup>3</sup>	(3.73%), 67.4	Sinus involvement	meningothelial	Complete resection
#7 F/70	Convexity, 6.37 cm <sup>3</sup>	+ 1.98 cm <sup>3</sup> (31.08%), 46.4	Tumor growth	Surgery fibrous	Asymptomatic Complete resection
#8 F/52	Convexity, 0.30 cm <sup>3</sup>	+ 0.16 cm <sup>3</sup> (53.33%), 55.6	Tumor growth Patient's choice	Surgery meningotheial	Asymptomatic Complete resection
#8 F/52	Convexity, 3.21 cm <sup>3</sup>	+ 0.65 cm <sup>3</sup> (20.25%), 55.6	Tumor growth Patient's choice	Surgery meningotheial	Asymptomatic Complete resection
#9 F/54	Parasagittal, 7.55 cm <sup>3</sup>	+ 1.25 cm <sup>3</sup> (16.56%), 50.8	Tumor growth, developed seizures	Surgery transitional	Asymptomatic Complete resection
# 10 F/67	Foramen magnum, 3.67 cm <sup>3</sup>	+ 2.57 cm <sup>3</sup> (70.03%), 34.2	Tumor growth Cranial neuropathy	Surgery meningotheial	Asymptomatic, transient facial numbness Complete resection
# 11 F/68	Convexity, 2.54 cm <sup>3</sup>	+ 11.3 cm <sup>3</sup> (544.88%), 94.6	Tumor growth (exponential)	Surgery Atypical, WHO grade II	Asymptomatic Complete resection
# 12 F/77	Parasagittal, 13.12 cm <sup>3</sup>	+ 1.98 cm <sup>3</sup> (15.09%), 97.1	Tumor growth	Surgery meningotheial	Asymptomatic Complete resection
# 13 F/63	Parasagittal, 22.95 cm <sup>3</sup>	+ 17.34 cm <sup>3</sup> (75.56%), 87.4	Tumor growth	Surgery meningotheial	Asymptomatic Complete resection

SRT: Stereotactic radiotherapy. RT: radiotherapy. SRS: Stereotactic radiosurgery.

*Tabla 7. Características de los meningiomas incidentales que terminaron recibiendo tratamiento a lo largo del tiempo de estudio y las razones por las que se trataron.*

Estudio 5:

Delgado-López PD, González-Bernal JJ. **Feasibility of a screening program for the detection of asymptomatic intracranial meningiomas.** 2021 (en revisión).

En este trabajo se describen los **requisitos necesarios** para que **una enfermedad pueda ser considerada susceptible de cribado organizado poblacional**, de acuerdo a las recomendaciones de consenso nacionales e internacionales. En la Tabla a continuación se enumeran y detallan dichos requisitos formales, junto al grado de conformidad de un eventual programa de cribado dirigido a la detección precoz de meningiomas asintomáticos en la población general.

Requisito	Descripción y aplicabilidad
Carga de la enfermedad y prevalencia	Los meningiomas tienen una incidencia de 1,2 por 100.000, aparecen en el 0.9%-1% de las RM cerebrales de la población general (es el hallazgo tumoral incidental más frecuente) y la prevalencia poblacional, según estudios de autopsia es del 2-3% (incidencia y prevalencia comparables a otras neoplasias comunes).
Historia natural	Sin tratamiento, un porcentaje no inferior al 80% crecen a lo largo de los primeros 5 años y pueden eventualmente dejar secuelas neurocognitivas permanentes o producir la muerte por hipertensión intracraneal. Al menos un 15-20% son meningiomas grado II o III de la OMS, que conllevan unas tasas de recidiva y morbimortalidad altas (>50% mortalidad en los grados III). El tiempo entre el diagnóstico precoz y el diagnóstico cuando produce síntomas es muy largo (años). El tiempo de duplicación medio de su tamaño está entre 15-18 años. La tasa media de crecimiento tumoral se estima entre 0.3-0.8 cm <sup>3</sup> /año. La inmensa mayoría no producen síntomas hasta que no alcanzan los 3-4 cm de diámetro máximo, según la localización intracraneal y su relación con estructuras neurovasculares adyacentes.
Prueba de cribado	La RM es segura (solo emite radiofrecuencia), completamente inocua (excepto por las posibles reacciones al contraste de gadolinio; no se han demostrado complicaciones derivadas de exponerse a campos magnéticos de 1-3 Tesla), y fácilmente repetible (disponibilidad en muchos hospitales secundarios y en prácticamente todos los hospitales terciarios). Sensibilidad del 100% para lesiones de >2 mm de diámetro, y especificidad >90%. Falsos negativos raros e irrelevantes. Los escasos falsos positivos (diagnóstico erróneo) no generan problemas dado que todos son seguidos el en tiempo y eventualmente biopsiados o tratados si es preciso. Máxima concordancia inter-radiólogo: escasas dudas diagnósticas. Muy pocas contraindicaciones (marcapasos, desfibriladores implantables, etc.)
Prueba de confirmación	La propia RM de cribado sirve como prueba de confirmación por lo que no es preciso realizar otras pruebas ni repetir la RM.
Efectividad de la intervención precoz	La morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico o radioterápico son mucho menores (prácticamente nula) en los meningiomas de pequeño tamaño y asintomáticos. En tumores sintomáticos es esperable un >30% de complicaciones médicas durante el ingreso, al menos un 30-35% de persistencia de déficit neurológico post-tratamiento y una mortalidad asociada a la cirugía no inferior al 4%.
Aplicabilidad del cribado	La aceptación del test por la población es presumiblemente alta debido a su simplicidad y seguridad, en comparación con otras más invasivas como la colonoscopia. La RM identificaría secundariamente otras lesiones incidentales también susceptibles de vigilancia y/o tratamiento.
Coste-efectividad	No existen estudios de coste-efectividad en este contexto. Se precisan cálculos y estimaciones. El tipo de financiación sanitaria es un condicionante a tener en cuenta en la implementación del programa.
Cuestiones ético-legales	La confidencialidad de la información médica es clave y, a día de hoy, está salvaguardada por el sistema nacional de salud. A priori no existen impedimentos éticos potenciales que contraindiquen el cribado.
Factibilidad en el medio	Los procesos radiológicos y clínicos necesarios ya existen y funcionan de forma rutinaria. El manejo de los nuevos meningiomas incidentales es factible dentro del esquema de trabajo actual de las consultas externas de Neurología y Neurocirugía.

*Tabla 8. Características de un eventual programa de cribado para la detección de meningiomas incidentales asintomáticos en la población general y grado de concordancia con los requisitos formales exigidos para su implementación.*

La realización de un programa de *screening* poblacional de meningiomas asintomáticos implica abordar cuestiones prácticas de su aplicabilidad, como identificar qué población diana es la más adecuada para el cribado, el cociente coste/beneficio, el coste total del programa, estimar la morbimortalidad evitada, etc. Por otro lado, la realización de RM cerebrales de forma masiva implica el hallazgo de grandes cantidades de *incidentalomas* (múltiples lesiones halladas por casualidad) de las que también habría que hacerse cargo. Por último, un cribado de estas características provocaría diversos problemas ético-legales relativos a la confidencialidad de los datos médicos, la tendencia al sobretratamiento en entornos con conflicto de interés y el estrés psicológico inherente a saberse portador de una lesión asintomática pero potencialmente mortal. En la siguiente Tabla se enumeran dichas ventajas y desventajas:

<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
Mejora el conocimiento de la historia natural de la enfermedad al seguir a muchos pacientes durante mucho tiempo.	Puede detectar enfermedades malignas o incurables en las que el diagnóstico precoz no sea relevante.
La mayoría de los meningiomas son curables con cirugía cuando no invaden estructuras vasculo-nerviosas cerebrales por crecimiento excesivo.	Potencial fuente de estrés psicológico relacionado con la realización periódica de pruebas diagnósticas o por saberse conocedor de portar un meningioma.
El tratamiento precoz (meningiomas pequeños y asintomáticos) disminuye marcadamente la morbilidad y mortalidad quirúrgicas.	Posibilidad de sobre-tratamiento en casos de conflicto de interés. Aumento de carga de trabajo para el sistema sanitario.
Identifica secundariamente otras lesiones cerebrales benignas potencialmente mortales (aneurismas, malformaciones arteriovenosas, adenomas hipofisarios, neurinomas vestibulares, quistes aracnoideos, infartos cerebrales, microhemorragias, etc.)	Potencial mal uso de información médica confidencial. Posible discriminación ocupacional.
Medida que se enmarca en la medicina preventiva clínica: ayuda a mejorar el estado global de salud de la población	Posible baja aceptación por parte de subpoblaciones ya altamente medicalizadas.

*Tabla 9. Resumen de las posibles ventajas y desventajas de la puesta en marcha de un programa de detección precoz de meningiomas asintomáticos.*

Finalmente, el trabajo propone un **cálculo aproximado de los recursos, necesidades, incidencia y consecuencias** de realizar un programa de cribado poblacional de

meningiomas asintomáticos en nuestro entorno, específicamente, dirigido a la provincia de **Burgos**, con datos demográficos actualizados y estimaciones de incidencia y morbilidad estimados a partir de lo publicado previamente para otras poblaciones. Estos datos de **morbimortalidad** publicados **coinciden de forma muy precisa con nuestra propia casuística**, publicada en el cuarto trabajo de esta tesis.

	Descripción
Población diana	Adultos de entre 35-75 años de ambos sexos. Excluir portadores de marcapasos, embarazadas y pacientes ya en seguimiento por otras lesiones neurológicas. En la provincia de Burgos (población: 355.777 a 1 enero de 2020, población entre 35-75: 204.590*) supondría ofrecerlo a unas 185.000-200.00 personas. Asumiendo una tasa de cumplimiento del 80%, se realizaría el cribado a 152.000 personas.
Técnica de cribado	RM cerebral que incluya secuencias de T1 con contraste en secuencias axial, coronal y sagital. Actualmente se realizan unas 8-10.000 RM en Burgos al año. Se precisaría realizar un total aproximado de 150.000 RM cada 10 años. Implica multiplicar por 1,5-1,9 el ritmo actual.
Técnica de confirmación	No precisa. La misma que el cribado.
Intervalo de repetición de la prueba de cribado	Cada 7-10 años, en función del hallazgo radiológico: <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hallazgo: repetir cada 7-10 años.</li> <li>- <i>Incidentaloma</i> de bajo riesgo**: repetir anualmente</li> <li>- <i>Incidentaloma</i> de alto riesgo***: repetir a los 4-6 meses</li> </ul>
Descripción del protocolo ante prueba positiva	Si se detecta un meningioma, es preciso repetir la RM dentro de los primeros 4-6 meses para descartar crecimiento acelerado. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningioma de convexidad &lt;3 cm en convexidad: repetir anualmente. Considerar cirugía o radioterapia.</li> <li>- Meningioma de convexidad &gt;3 cm en convexidad: considerar cirugía, especialmente de lesiones próximas a senos venosos o pares craneales.</li> <li>- Tumor que invade o desplaza senos venosos cerebrales: considerar cirugía de entrada o radioterapia.</li> <li>- Tumor de base craneal: repetir RM anualmente; considerar cirugía si factible en lesiones en crecimiento; radioterapia para lesiones profundas o de alto riesgo neurológico, como las de seno cavernoso.</li> </ul>
Resultados	Total de hallazgos incidentales (asumiendo incidencia del 12-30%): 45.600 a 18.240. Total de hallazgos relevantes (asumiendo incidencia del 10%): 15.200. Número de meningiomas detectados (asumiendo 1.5%)†: 2.280 en cada ciclo de cribado completo. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asumiendo un 4% de mortalidad para los sintomáticos, se evitaría una muerte por cada 1.670 personas cribadas (91 muertes por ciclo de cribado).</li> <li>- Asumiendo un 30% de complicaciones perioperatorias para los sintomáticos, se evitaría una complicación por cada 222 personas cribadas (684 complicaciones por ciclo de cribado).</li> <li>- Asumiendo un 35% de déficit neurológicos permanentes para los sintomáticos, se evitaría un déficit permanente por cada 192 personas cribadas (789 déficits por ciclo de cribado).</li> </ul>
Coste del test	Coste estimado por estudio de RM cerebral entre 100-300€.

Coste del seguimiento	Implicaría que se detectarían 2.280 nuevos meningiomas y al menos otros 15.000 incidentalomas de forma secundaria. Carga extra de trabajo: 15.000 hallazgos a valorar por 6 facultativos en unas 276 jornadas de consulta anuales implicaría unos 2-5 pacientes extras por consulta y neurocirujano cada semana.
Coste del tratamiento y complicaciones	Coste del tratamiento: incluido en la actividad habitual del SNS. Si todos los meningiomas incidentales se terminaran tratando y asumiendo una morbilidad del 1-2% y una mortalidad del 1-0% por el tratamiento, se generarían unas 10-20 complicaciones sin prácticamente mortalidad. Coste de las complicaciones: dependiendo de la gravedad y tiempo de ingreso. QALYs ganados: se precisan cálculos específicos.
Evaluación del cribado	Precisaría la creación de un Grupo de trabajo específico de Cribado de Meningiomas que analice los resultados y los comunique.

\*Datos del *Instituto Nacional de Estadística, España, 2020*:

<https://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm> (acceso: 2 de noviembre, 2020).

\*\*Bajo riesgo: lesiones con potencial de crecimiento o de complicación limitados como los quistes aranoideos, malformación de Chiari y otros.

\*\*\*Alto riesgo: lesiones que precisan seguimiento cercano como los meningiomas, adenomas hipofisarios, gliomas de bajo grado y otros.

†Según Morris y cols <sup>(6)</sup>.

*Tabla 10. Propuesta de protocolo de cribado para la detección de meningiomas asintomáticos en la población. Los cálculos hacen referencia al área sanitaria de Burgos (población al inicio de 2020: 355.777 habitantes).*

En resumen, para la población de referencia de Burgos, un programa de cribado de meningiomas asintomáticos mediante RM cerebral implicaría **al menos duplicar o triplicar el número de estudios de RM que se realizan al año**. De esta forma se detectarían alrededor de **2.200 nuevos meningiomas** y otros **15.000 nuevos incidentalomas**, en cada ciclo de cribado de 10 años. Esto significaría una carga extra de trabajo en las consultas externas de 6 neurocirujanos de unos **2-5 nuevas consultas por cirujano y semana**. Dado que menos del 10% de los meningiomas asintomáticos precisan cirugía en los primeros 5 años, alrededor de **40 meningiomas extra** tendrían que ser operados anualmente, cifra que puede ser asumida sin dificultad por el servicio de Neurocirugía actual. El coste de los estudios de RM es variable, en torno a los **100-300€** por paciente en el ámbito sanitario público actual, pero en el rango de otras pruebas de cribado como la colonoscopia o la mamografía.

Los estudios longitudinales publicados indican que el umbral para que un meningioma sea diagnosticado clínicamente, es decir, produzca síntomas o signos neurológicos, es variable pero, en promedio, en torno a los 3 cm de diámetro. La localización influye

sustancialmente, pues en ciertas localizaciones tumores relativamente pequeños pueden ser muy expresivos neurológicamente (por ejemplo, en seno cavernoso, en ángulo ponto-cerebeloso, etc.).

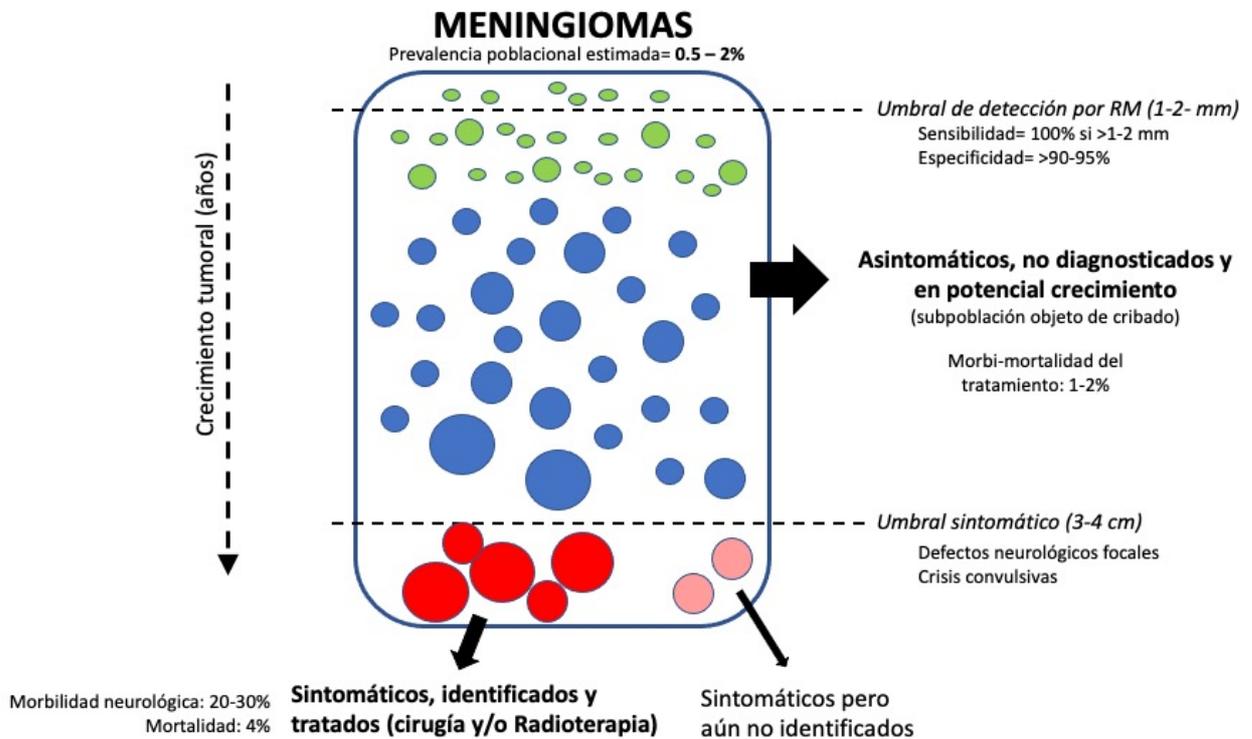


Figura 24. Esquema de la población de meningiomas y del subgrupo de meningiomas asintomáticos no diagnosticados, susceptibles de detección precoz mediante el cribado.

El cribado dirigido a meningiomas identificaría secundariamente un número relativamente elevado de otros hallazgos incidentales intracraneales, también silentes, aunque algunos con potencialidad de complicaciones y morbilidad. Dichos hallazgos precisarían ser reconocidos, valorados y eventualmente tratados si se considerara necesario. Estos otros **incidentalomas** pueden clasificarse en **5 grupos** en función de su pronóstico a priori: hallazgos irrelevantes que no precisan siquiera seguimiento por ser meras variantes anatómicas de la normalidad; hallazgos que precisan fundamentalmente seguimiento radiológico y muy ocasionalmente cirugía; hallazgos que en un porcentaje relevante necesitan tratamiento a lo largo de la historia natural de la enfermedad (donde caerían los meningiomas y también aneurismas no rotos, hidrocefalia crónicas, etc.); hallazgos que precisan tratamiento electivo prácticamente

siempre (como los macro-adenomas hipofisarios, gliomas de bajo grado, etc.); y finalmente hallazgos de enfermedades no curables o cuya historia natural es

Hallazgo incidental irrelevante	Precisa seguimiento clínico y radiológico	Puede precisar tratamiento	Precisa tratamiento en la mayoría de los casos	Incurable o historia natural poco modificable
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Megacisterna magna</i></li> <li>• <i>Cavum septum</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quiste aracnoideo</li> <li>• Malformación de Chiari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Meningioma</b></li> <li>• Aneurisma</li> <li>• Malformación Chiari.</li> <li>• Hidrocefalia crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macroadenoma hipofisario</li> <li>• Neurinoma vestibular</li> <li>• Glioma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glioblastoma</li> <li>• Metástasis</li> </ul>
↓	↓	↓	↓	↓
No precisa seguimiento	<b>Podría beneficiarse del cribado dependiendo de su historia natural</b>		El cribado no es beneficioso	

escasamente modificable (como los gliomas de alto grado o las metástasis). En principio, el cribado beneficiaría a pacientes incluidos en los tres grupos centrales, no siendo útil para el primero y el quinto, como se muestra en la gráfica a continuación.

Tabla 11. Clasificación de incidentalomas en 5 categorías en función de su gravedad y necesidad de eventual seguimiento y/o tratamiento.

Referencias:

1. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):682-694. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28314689.
2. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009 Feb 19;360(8):765-73. doi: 10.1056/NEJMoa0808710. PMID: 19228619; PMCID: PMC2820383.

3. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2481-98. doi: 10.1056/NEJMoa1402121. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26061751; PMCID: PMC4530011.
4. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell*. 2015 May 11;27(5):728-43. doi: 10.1016/j.ccell.2015.04.002. PMID: 25965575; PMCID: PMC4712639.
5. Hovestadt V, Remke M, Kool M, Pietsch T, Northcott PA, Fischer R, et al. Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays. *Acta Neuropathol*. 2013 Jun;125(6):913-6. doi: 10.1007/s00401-013-1126-5. Epub 2013 May 14. PMID: 23670100; PMCID: PMC3661908.
6. Wang YC, Chuang CC, Tu PH, Wei KC, Wu CT, Lee CC, Liu ZH, Chen PY. Seizures in surgically resected atypical and malignant meningiomas: Long-term outcome analysis. *Epilepsy Res*. 2018 Feb;140:82-89. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.12.013. Epub 2017 Dec 17. PMID: 29289807.

## 5.2. ESTIMACIÓN DE INCIDENCIAS Y PREVALENCIAS.

Dada la escasez de estudios sobre la historia natural de los meningiomas, la mayor parte de los datos epidemiológicos se basan en series de casos retrospectivas y prospectivas, y registros nacionales, como el **CBTRUS** norteamericano<sup>1</sup> (*Central Brain Tumor Registry of the United States*). En los informes CBTRUS todas las tasas de incidencia proporcionadas son ajustadas por edad (*Average annual age-adjusted incidence rates o AAAIR*). La **tasa ajustada por edad** es una estimación de la que sería la tasa cruda si la distribución de la población fuera como la estándar, considerando la distribución de población estándar la norteamericana del año 2000. Aunque la pirámide de población norteamericana es algo más joven que la española, a efectos de meningiomas, cuyo diagnóstico ocurre generalmente a partir de los 60 años, podemos asumir estas tasas estandarizadas como estimaciones válidas.

### Prevalencia:

La **prevalencia** real de los meningiomas en la población general es desconocida, pero los estudios de *screening* radiológico masivo y los estudios de autopsia indican una prevalencia en torno al **2% de la población**, probablemente del 2,8% e incluso del 3% en el subgrupo de mujeres<sup>2,3</sup>. La razón **mujer:varón** media se estima entre 1,8:1 a **2:1**, promediando por los tipos histológicos (leve mayor prevalencia en varones en los subtipos agresivos).

En EEUU, la **prevalencia** de meningiomas con **confirmación histológica**, es decir, que fueron biopsiados es de aproximadamente **97,5/100.000**, lo que supone unos 170.000 casos diagnosticados (según datos del informe CBTRUS 2009-2010)<sup>1</sup>.

### Incidencia:

La **incidencia** de los meningiomas **se influye del sexo y de la edad** fundamentalmente, dado que apenas existen causas etiológicas o factores predisponentes relacionados (salvo la exposición a radiación ionizante y algunas enfermedades genéticas raras). La incidencia es, en promedio, el doble en mujeres que en hombres, siendo la diferencia más extrema en la franja de edad de 35-44 años (donde la tasa es 3,5 veces mayor)<sup>4,5</sup>.

Respecto a la edad, la tasa de incidencia crece de forma aproximadamente lineal desde la tercera década de la vida en adelante, como se muestra en el gráfico.

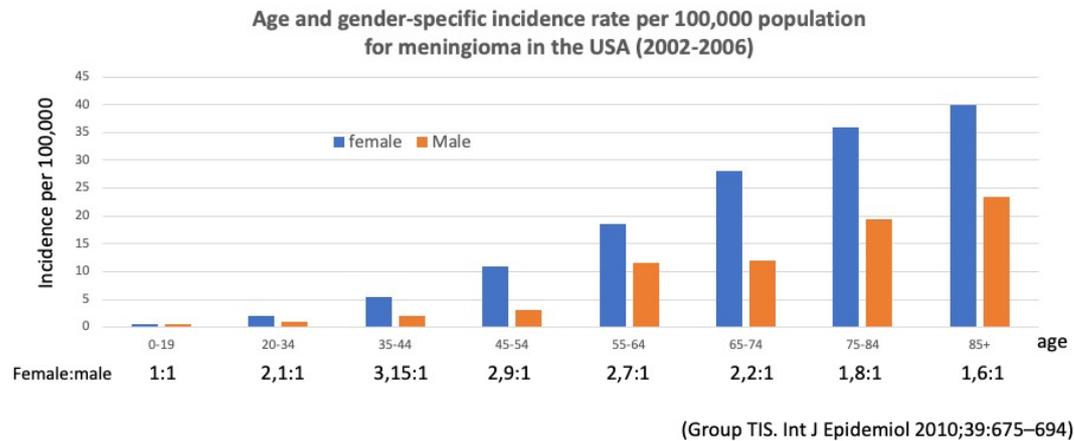


Figura 25. Incidencia de meningiomas según edad sexo (Modificada por el autor de Wiemels et al. J Neurooncol 2010;99:307-314, que a su vez toma datos de Int J Epidemiol 2010;39:675-694).

Esta incidencia aumenta progresivamente con la edad; así, en las mujeres, desde aproximadamente 5/100.000 en la década de los 35-44 años, pasando por 25/100.000 en el grupo de edad de 65-74, hasta los 40/100.000 en mayores de 80 años<sup>4</sup>.

Las **tasas de incidencia** que se reportan en los sucesivos estudios y registros de tumores **parecen haber ido en aumento con los años**, en línea con los diagnósticos de tumores cerebrales en general, y quizá en relación con una mayor facilidad y oportunidad para su diagnóstico de forma incidental. Así, desde unas tasas de incidencia iniciales de aproximadamente 6/100.000 reportadas a principios de los años 2000<sup>6</sup> o 6,5/100.000 (8,36 en mujeres y 3,61 en varones) según el CBTRUS 2009-2010<sup>1</sup>, se ha ido incrementando progresivamente hasta 7,93/100.000 (CBTRUS 2009-2013)<sup>7</sup>, 8,58/100.000 (CBTRUS 2012-2016)<sup>8</sup>, y finalmente 8,84/100.000 (CBTRUS 2013-2017)<sup>9</sup> de la actualización más reciente.

Estos datos indican que la **prevalencia es dos órdenes de magnitud mayor que la incidencia**, lo que significa que la inmensa mayoría de los pacientes permanecen no diagnosticados, ocultos en la población general.

### Población de referencia y muestra de nuestro estudio.

La población de referencia de nuestra área es de aproximadamente **750.000-800.000** habitantes. Hemos identificado 90 pacientes con tumores incidentales en 1,33 años, lo que corresponde a 67,67 pacientes por año. Igualmente, hemos identificado 108 pacientes con tumores sintomáticos en 5 años, lo que corresponde a 21,6 pacientes por año. La media de edad en la muestra estudiada es de 72,5 años (en la cohorte de incidentales) y de 62,8 años (en la cohorte de sintomáticos).

En total hemos identificado  $67,67 + 21,6 = 89,27$  **pacientes con meningioma por año**. Traducido a **incidencia poblacional** global sería  $89,27 / 7,5 = 11,9/100.000$  **por año**.

### Aplicando los datos epidemiológicos de la literatura a nuestra muestra:

**Prevalencia** total:  $2.000$  (2% población)  $\times 7,5 = 15.000$  **meningiomas en la población de referencia**.

Asumiendo una incidencia media de  $8/100.000$ , deberíamos haber identificado  $8 \times 7,5 = 60$  casos de meningiomas por año. Como en realidad hemos identificado 89,27, quiere decir que se han diagnosticado 29,27 casos extras.

Según la prevalencia teórica con histología confirmada de  $97,5/100.000$ , deberíamos poder filiar  $97,5 \times 7,5 = 731,25$  **pacientes con meningiomas**. Como operamos a un ritmo de 21,6 pacientes por año, esta prevalencia permite intervenir a ese ritmo durante unos **35 años** ( $731,25 / 21 = 34,82$ ).

En resumen:

Nuestra **incidencia total** ha resultado ser de **11,9/100.000** habitantes.

Nuestra **incidencia de sintomáticos** (con confirmación histológica):  $21,6 / \text{año} / 750.000$ , que equivale a **2,88/100.000** (incidencia similar a la de los varones; probablemente inferior a la esperada debido a pérdidas de pacientes que provienen de 3 provincias).

Razón entre prevalencia (teórica) e incidencia (real):  $2000 / 11,9 = 168,1$ .

**En base a lo anterior podemos concluir:**

- **En nuestra población de referencia podría haber aproximadamente unas 15.000 personas con meningiomas**, la inmensa mayoría de los cuales permanecen ocultos. Actualmente, detectamos 3 veces más incidentales que sintomáticos (68 vs 22 por año).
- Asumiendo una incidencia global de 8/100.000 (según la literatura más moderna), deberíamos identificar unos 60 pacientes al año. En realidad, identificamos 89, porque **nuestra incidencia es de 11,9/100.000**, siendo la diferencia, unos 30 pacientes (**un exceso de diagnóstico del 48,3%**), una mezcla de sintomáticos y asintomáticos.
- Sobre el total de meningiomas que se confirman histológicamente según los datos de prevalencia de la literatura (unos 730 meningiomas en total para nuestra población de referencia), operando a 21 pacientes por año, hay trabajo para unos 35 años. Es decir, **el crecimiento de los meningiomas es tan lento que, en promedio, permite repartir la cirugía en más de 3 décadas.**

**Referencias:**

1. CBTRUS (2009–2010) CDTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in eighteen states in 2002–2006. Central Brain Tumor Registry of the United States, Hisdale
2. Krampla W, Newrkla S, Pfisterer W, Jungwirth S, Fischer P, Leitha T, Hruby W, Tragl KH. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). *Cancer*. 2004 Mar 15;100(6):1208-12. doi: 10.1002/cncr.20088. PMID: 15022288.
3. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1821-8. doi: 10.1056/NEJMoa070972. PMID: 17978290.

4. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010 Sep;99(3):307-14. doi: 10.1007/s11060-010-0386-3. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20821343; PMCID: PMC2945461.
5. INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol.* 2010 Jun;39(3):675-94. doi: 10.1093/ije/dyq079. Epub 2010 May 17. Erratum in: *Int J Epidemiol.* 2012 Feb;41(1):328. Montestruq, L [corrected to Montestrucq, L]. PMID: 20483835.
6. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet.* 2004 May 8;363(9420):1535-43. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16153-9. PMID: 15135603.
7. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016 Oct 1;18(suppl\_5):v1-v75. doi: 10.1093/neuonc/now207. PMID: 28475809.
8. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100. doi: 10.1093/neuonc/noz150. PMID: 31675094; PMCID: PMC6823730.
9. 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 Oct 30;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. doi: 10.1093/neuonc/noaa200. PMID: 33123732; PMCID: PMC7596247.



### 5.3. DISCUSIÓN ESPECÍFICA DE LOS ESTUDIOS.

Estudio 1:

Delgado-López PD, Cubo-Delgado E, González-Bernal JJ, Martín-Alonso J. **A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Nov 2;20(12):62.** doi: 10.1007/s11910-020-01084-w. PMID: 33136206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136206/>

En este trabajo describimos claramente las desventajas del actual sistema de clasificación de meningiomas basado exclusivamente en características histopatológicas. La mayoría de los tumores cerebrales ya se categorizan en función de marcadores genéticos y moleculares, como las mutaciones del gen IDH (Isocitrato Deshidrogenasa) en astrocitomas, o la presencia de la co-delección 1p19q en oligodendrogliomas. Esta diferenciación confiere un valor pronóstico y de respuesta a los tratamientos. Aunque ya existen evidencias sólidas de que ciertas mutaciones y perfiles de metilación proporcionan características diferenciales en cuanto a pronóstico a los meningiomas, todavía no constituyen un estándar de clasificación validado por la OMS. Esto impide predecir adecuadamente qué comportamiento tendrán los meningiomas, más allá de los datos proporcionados por su tamaño, localización y aspecto radiológico.

Aunque la mutación del **gen NF-2** (y otras más específicas de los diferentes subtipos y localizaciones, como se muestra en las figuras del artículo) está ampliamente distribuida entre las distintas variedades de meningiomas, el método más prometedor para ser incluido en la siguiente actualización de la clasificación de meningiomas es la determinación del **perfil epigenético de metilación de ADN** en las **6 clases descritas**. Los primeros trabajos al respecto proporcionan evidencia razonable sobre una capacidad de predecir la recidiva del meningioma superior a la categorización histopatológica en 3 grados y 15 subtipos.

Las vías oncogénicas intracelulares que derivan en la formación de los meningiomas no están perfectamente definidas aún y su conocimiento exacto permitirá diseñar tratamientos (moléculas) específicamente dirigidas a interferir en esas señales

intracelulares. En el artículo se resumen estas vías que, por cierto, son comunes y compartidas en la oncogénesis de otros tumores cerebrales como hemos estudiado y compendiado recientemente en el caso de los gliomas (Delgado-López et al<sup>1</sup>).

**La evidencia científica actual no permite distinguir fielmente meningiomas sintomáticos de asintomáticos desde el punto de vista de marcadores clínicos o moleculares.** Sin embargo, si se impone la clasificación basada en marcadores moleculares, es probable que, en un futuro próximo, seamos capaces de anticipar el comportamiento biológico con la mera biopsia del tumor, para poder decidir si merece la pena un esfuerzo de resección completa y asumir el riesgo operatorio, en función de la probabilidad futura de recidiva o malignización. Esta cuestión queda pendiente y no resuelta en el momento actual.

Estudio 2:

Delgado-López PD, Ortega-Cubero S, González Bernal JJ, Cubo-Delgado E. **Seizure prophylaxis in meningiomas: A systematic review and meta-analysis.** *Neurologia.* 2020 Sep 4;**S0213-4853(20)30225-5**. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.014. Epub ahead of print. PMID: 32896461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896461/>

Este trabajo tiene un enfoque eminentemente práctico y trata de dilucidar, dentro de las limitaciones del meta-análisis, si es preciso tratar de antemano y de forma preventiva (pacientes que no han presentado ninguna crisis previamente) a todos los pacientes diagnosticados de meningioma que van a ser intervenidos. En general, **se estima que el 30% de los meningiomas presentan crisis en algún momento de su historia natural**<sup>2,3</sup>. Sin embargo, no podemos predecir exactamente quién las presentará ni en qué momento de su evolución. La localización y el aspecto radiológico ayudan (más probable en los tumores de convexidad frontal o parietal y si presentan edema cerebral perilesional). La decisión de tratar preventivamente de forma sistemática a todos los meningiomas tiene gran importancia clínica por la propia toxicidad asociada a los antiepilépticos.

**El meta-análisis que presentamos no recomienda su uso de forma sistemática.** Sin embargo, es necesario matizar que se trata de una recomendación basada en estudios observacionales, la mayoría retrospectivos, sujetos a múltiples sesgos de selección y recuerdo. Dada la heterogeneidad de los mismos no es posible estratificar por localizaciones o características radiológicas y lo hacemos exclusivamente por grados histológicos.

Los meningiomas incidentales son un potencial y enorme mercado para el tratamiento antiepiléptico, si éstos se consideraran imprescindibles en el manejo clínico. Dado que en ciertas edades hasta el 2% de la población es portador de un meningioma, es muy importante dilucidar si la profilaxis debe ser generalizada, sólo por subgrupos o no debe administrarse. La evidencia actual sólo recomienda el tratamiento antiepiléptico en pacientes que ya han presentado crisis y dudosamente como profilaxis en los meningiomas considerados de riesgo antes mencionados. **No existe estudios de profilaxis anticomial relativos específicamente a los meningiomas incidentales** (o asintomáticos) por lo que la cuestión queda abierta. En nuestra serie de 109 meningiomas incidentales (4ª trabajo) sólo hallamos un caso que desarrollara crisis a lo largo del tiempo de seguimiento; este paciente terminó interviniéndose y quedó libre de crisis.

Estudio 3:

Delgado-López PD, Corrales-García EM. **Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.** *Clin Transl Oncol.* 2020 Jul 10. doi: 10.1007/s12094-020-02434-3. Epub ahead of print. PMID: 32651886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651886/>

Este trabajo proporciona un enfoque práctico a la disyuntiva de si los meningiomas no benignos, es decir de grados II y III de la OMS, deben tratarse con RT de entrada o puede evitarse o diferirse su uso. Esta cuestión es interesante respecto a los meningiomas incidentales pues, aunque es previsible que la mayoría de los incidentales sean de grado

I, un porcentaje (todavía no bien caracterizado) pueden corresponder a grados mayores (sobre todo anaplásicos o grado II de la OMS).

Lamentablemente los dos ensayos aleatorizados internacionales dirigidos a comparar el tratamiento radioterápico frente a la observación en los meningiomas anaplásicos completamente extirpados (ROAM/EORTC 1308, y el NRG-BN-003) se encuentran actualmente en curso y probablemente publiquen sus conclusiones en los próximos 2-4 años, dado que el reclutamiento de estos pacientes es relativamente lento y precisan un seguimiento prolongado. En el artículo detallamos las características de estos dos ensayos clínicos y sus diferencias.

Como norma general, todos los grados III y los grados II con resección parcial se benefician de la RT adyuvante postoperatoria, como se describe en la revisión sistemática. El caso controvertido lo constituyen los **meningiomas grado II completamente extirpados, donde tanto la observación como la RT adyuvante son actualmente opciones razonables**. Los mencionados ensayos en curso ayudarán a dilucidar esta cuestión, que por el momento queda abierta.

Estudio 4:

Delgado-López PD, Montalvo-Afonso A, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero AM, Ortega-Cubero S, Sánchez-Rodríguez A, Rodríguez-Salazar A. **Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study. Acta Neurochir (Wien). 2021 Mar 22.** doi: 10.1007/s00701-021-04815-1. Epub ahead of print. PMID: 33751215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751215/>

En esta serie prospectiva y unicéntrica de meningiomas incidentales (hallados por casualidad) hemos constatado una serie de datos significativos que proporcionan **información clínica muy útil sobre la historia natural** de estos tumores. Hemos comprobado que, en los **primeros 4 años** de seguimiento, **la gran mayoría de los meningiomas crecen** (más del 80% de los tumores lo hacen), unos pocos permanecen estables y hasta un **15% decrecen**; que la **mayoría crecen en el rango del 0-20%** en

volumen; que **muy pocos se vuelven sintomáticos** (1,2%); y que únicamente en torno a **un 15% terminan recibiendo tratamiento** durante ese período (cirugía y/o RT). En promedio, **crecen unos 0,5 cm<sup>3</sup> por año**, aunque con diferencias muy significativas de unos a otros. **Los meningiomas asintomáticos resultaron en media 7-8 veces más pequeños que los sintomáticos**. Dado que el tiempo de duplicación es de varios años, en general, se dispone de tiempo suficiente para tomar la decisión de tratar o no el meningioma en función de su tasa de crecimiento, localización y aspecto radiológico.

Aunque la literatura describe ciertas características clínicas y radiológicas como predictores de crecimiento, nuestro análisis de **regresión de Cox** no fue capaz de identificar factores pronóstico estadísticamente significativos, más allá de la presencia de **edema cerebral en el subgrupo de mujeres**. Sin embargo, los *hazard ratios* asociados a las variables estudiadas, aun sin alcanzarla significación estadística, sí iban en la línea de lo publicado. Es probable que la limitación en el número de pacientes, el tiempo de seguimiento y los escasos eventos asociados al estudio de supervivencia hayan influido en rebajar la potencia estadística de nuestra muestra.

Otro hallazgo interesante del estudio ocurrió como subproducto de medir de forma muy precisa el tamaño tumoral mediante el software de segmentación y planificación. Aunque éste es un trabajo tedioso que precisa bastante tiempo, permite obtener datos reales de volumen y no solo aproximaciones basadas en diámetros elegidos de forma arbitraria y sujetos a gran variabilidad interobservador. A medida que se realizaron las medidas sobre todos los cortes de RM de cada tumor, resultó patente que la valoración del tamaño tumoral mediante **el método aproximativo de los diámetros mayores** ( $V = a \times b \times c / 2$ ) y que se emplea habitualmente en la práctica radiológica, **infraestima de forma significativa el tamaño tumoral** y no es capaz de detectar crecimientos tumorales de hasta el 30% entre dos estudios de RM consecutivos. En el artículo se muestran dos ejemplos radiológicos que ilustran este fenómeno. Aunque en la literatura ya se menciona este efecto<sup>4,5</sup>, este es el primer trabajo en el que se pone de manifiesto en una serie de meningiomas incidentales.

Es muy relevante destacar que **la morbilidad asociada al tratamiento de los meningiomas incidentales que se intervinieron o irradiaron durante el período de estudio fue prácticamente nula**; muy diferente del **30-45% de morbilidad quirúrgica en los sintomáticos**. También es interesante destacar que la mayoría de los pacientes sintomáticos y con **déficit neurológico preoperatorio** que se intervinieron quedaron con algún tipo de **secuela neurológica (alrededor del 80% de los que tenían déficit previo a la intervención)**. Esto plantea la posibilidad de si deberíamos **tratar siempre los meningiomas antes de que produzcan déficits, dado que una vez que lo hacen es bastante improbable que queden libres de secuelas**. Aunque esta afirmación no puede ser confirmada por los resultados del trabajo, entronca directamente con el 5<sup>a</sup> estudio de esta tesis donde se sugiere la posibilidad de una detección precoz organizada de meningiomas asintomáticos (cribado o *screening*).

**Los resultados de este trabajo apoyan el tratamiento conservador en la mayoría de los incidentales** sobre la base de su comportamiento biológico (crecimiento y aparición de síntomas) **en los primeros 4 años de seguimiento**. Aunque este tiempo de seguimiento es modesto en cuanto a meningiomas se refiere, proporciona una idea real, en condiciones de seguimiento reales y en el ámbito local, de la evolución natural de los meningiomas incidentales.

Estudio 5:

Delgado-López PD, González-Bernal JJ. **Feasibility of a screening program for the detection of asymptomatic intracranial meningiomas**. 2021 (en revisión).

En este trabajo repasamos los **requisitos formales** que es necesario que una enfermedad, oncológica en este caso, cumpla para ser considerada **susceptible de cribado poblacional organizado**, y el grado de concordancia de los meningiomas incidentales con dichos requisitos. A nuestro juicio, este tipo de tumores puede considerarse paradigmático en cuanto a efectividad de una detección precoz, pues cumple a priori todos los requerimientos relevantes.

Se trata de una **enfermedad prevalente** (2% de la población, algo menor que el cáncer de colon [4%] por ejemplo, pero en el mismo orden de magnitud<sup>6</sup>); presenta un **período asintomático largo** durante el cual es factible su detección; es **fácilmente diagnosticable** mediante una técnica disponible, segura, repetible y prácticamente inocua (RM); existe coincidencia entre la técnica de confirmación y la diagnóstica (por lo que **el paciente sólo precisa un test**, es decir, no hay falsos positivos a descartar mediante otra prueba diagnóstica); la decisión de tratarse puede diferirse durante tiempo dada la relativamente lenta tasa de crecimiento medio; **la morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico o radioterápico no es nula pero muy inferior a la de los meningiomas sintomáticos**, por lo que es previsible que se salven vidas y sobre todo secuelas neurológicas; y, a priori, no se presentan cuestiones de aplicabilidad o éticas insalvables.

El único punto no estudiado por el momento es el **coste y la relación coste-beneficio**. Aunque el coste de un estudio de RM es variable según el medio sanitario y el país (en España se estima entre **150-300€** en la sanidad pública), éste ha ido disminuyendo progresivamente dado el progresivo aumento del número de estudios realizados cada año. Estos costes están también en el orden de magnitud de pruebas de cribado como la colonoscopia o la mamografía. El número de personas a cribar para evitar una muerte no es bien conocido pero, en nuestra estimación, estaría en torno a 1600 pacientes (y unos 190 individuos para evitar un déficit neurológico permanente).

Puede considerarse en cierto modo paradójico que actualmente en **España** se realice **cribado organizado de varias enfermedades connatales de origen genético** (y tratables pero incurables) y **varias neoplasias** prácticamente todas con capacidad de metastatizar (malignas) y, sin embargo, no intentemos detectar patologías absolutamente benignas (por ejemplo los aneurismas) pero potencialmente mortales o que dejan graves secuelas y discapacidad, en las que se ha demostrado una efectividad del tratamiento muy superior si se realiza en fases precoces (cuando, por ejemplo, el aneurisma no está roto).

Además, el resultado de algunas de las pruebas de *screening* que se emplean es de interpretación en ocasiones dudosa (como el PSA para el cáncer de próstata), otras

necesitan otro test o procedimiento para su confirmación (como la biopsia tras la mamografía) y algunas son invasivas y con complicaciones asociadas (como la colonoscopia). Todo esto se obvia con la RM cerebral en el caso de los meningiomas y el resto de *incidentalomas* que se encuentran.

En el contexto actual de medicina de precisión y particularizada, en el que se prima la medicina preventiva, la implementación de un programa de cribado poblacional de meningiomas asintomáticos (y secundariamente de otros hallazgos benignos potencialmente mortales, como se describe en el artículo) es una medida de política sanitaria aparentemente razonable y bien sustentada científicamente, que probablemente enfrente algunas cuestiones prácticas de aplicabilidad (población diana, costes, custodia de la información), y que, de acuerdo a nuestras estimaciones, supondría una mejora de la salud global de la población.

Es pertinente resaltar que los chequeos generales que algunas empresas ofrecen a sus empleados, en ocasiones incluyen estudios de TAC o RM de cuerpo entero, apareciendo innumerables *incidentalomas*, muchos de ellos intracraneales<sup>7,8</sup>. A nadie se le escapa que si esta información médica llega a los empleadores, éstos podrían teóricamente favorecer a empleados libres de lesiones potencialmente graves frente a los portadores, para un puesto de trabajo, creando una nueva forma de **discriminación ocupacional**. Este tema ya se ha puesto de manifiesto respecto a ciertas mutaciones genéticas que predisponen a la demencia precoz y otras enfermedades neurodegenerativas (como Huntington o el Parkinson)<sup>9</sup>. Las aseguradoras podrían igualmente utilizar esta información para elevar las primas de los seguros de vida en portadores de lesiones con potencialidad de precisar procedimientos especializados o dejar secuelas y estados de invalidez costosos.

#### 5.4. DISCUSIÓN GENERAL DE LOS ESTUDIOS.

##### ¿Por qué estudiar los meningiomas asintomáticos?

Una de las cuestiones más importantes en Medicina es **conocer la historia natural** de las enfermedades, es decir, su evolución sin tratamiento. Este hecho es cada vez más difícil pues la presión social impide que se deje a pacientes sin tratar (*para ver qué pasa*), aun en ausencia de un tratamiento válido contrastado. **Para conocer la historia natural de una enfermedad es imprescindible seguir a muchos pacientes durante mucho tiempo.** Esta máxima es aplicable en el caso de los meningiomas gracias a su elevada prevalencia y a su lento crecimiento. Para tomar decisiones clínicas bien informadas es necesario conocer qué se puede esperar de un tratamiento (para eso se emplean los ensayos clínicos que comparan las modalidades de tratamiento) pero también qué se puede esperar de **no tratar** la enfermedad o de hacerlo en ciertos estadios. Esta última cuestión puede acarrear problemas éticos cuando el tratamiento es demostradamente eficaz, cosa que no siempre ocurre en el ámbito oncológico.

Cualquier neurocirujano con experiencia en tumores cerebrales enseguida se da cuenta de que las complicaciones y dificultad de extirpar un meningioma intracraneal grande, invasivo y sintomático son extraordinariamente mayores en comparación con los meningiomas pequeños y asintomáticos o pauci-sintomáticos. Así mismo, la experiencia habitual nos indica que un porcentaje de meningiomas nunca llegan a crecer lo suficiente como para dar síntomas o poner en peligro la vida del paciente, especialmente cuando se detectan en personas muy añosas y cuando las lesiones están parcial o completamente calcificadas. Encontrar un balance entre estas dos situaciones es crucial para el pronóstico vital del paciente a medio y largo plazo. **Los estudios de historia natural como el presentado en esta tesis proporcionan información del mundo real y del entorno local, con aplicabilidad directa en el proceso de transmisión de evidencia y consentimiento informado del paciente.**

Es habitual que el neurocirujano dedique varias horas a tratar de extirpar un meningioma parasagital frontoparietal grande con importante edema hemisférico

subyacente que invade el seno sagital en su tercio medio, en un paciente con hemiparesia, crisis y disfasia, asumiendo que las probabilidades de complicaciones peroperatorias y de quedar con secuelas neurológicas no son desdeñables. En esta situación no deja de preguntarse **qué hubiera pasado si ese mismo tumor se hubiera detectado varios años antes** cuando era de tamaño mucho menor, y era factible medir su crecimiento y anticiparse a una evolución tórpida que implica un riesgo elevado de secuelas tras el tratamiento. En este caso podría aplicarse aquello de *...siempre hubo un momento en que todo tuvo arreglo...* Esta es también mi opinión tras 24 años de experiencia quirúrgica en tumores cerebrales. **La no detección precoz de meningiomas asintomáticos hace perder oportunidades de vida o tiempo de calidad de vida a los pacientes afectados.**

### ¿Podemos estimar el número de meningiomas no diagnosticados en la población general?

Efectivamente, asumiendo tasas de incidencia como las comunicadas por autores previos, el número de meningiomas no diagnosticados y presentes en nuestra población de referencia podría alcanzar los 15.000. Sin embargo, bajo el protocolo diagnóstico actual (es decir, diagnosticándose cuando provocan síntomas neurológicos mas los hallados incidentalmente) la inmensa mayoría nunca llegarán a detectarse. Aunque ya somos capaces de detectar tres veces más incidentales asintomáticos que sintomáticos (68 versus 22 por año), muchísimos **permanecen ocultos.**

En la actualidad, la **tasa de incidencia global en nuestro centro es de 11,9/100.000**, algo superior a los 8/100.000 habitantes referida en la literatura lo que produce un exceso de diagnóstico del 48% aproximadamente, sobre todo a expensas de incidentales. Es interesante recalcar que diversas especialidades quirúrgicas (Oftalmología, Otorrinolaringología, etc.) y no quirúrgicas (Neurología) cada vez indican más pruebas de neuroimagen para el diagnóstico y seguimiento de sus patologías, lo que secundariamente es fuente creciente de hallazgos incidentales intracraneales como los meningiomas.

Asumiendo los datos de prevalencia poblacional descritos en la literatura sobre el total de meningiomas que se terminan confirmando histológicamente (intervenidos o biopsiados), a nuestra área de referencia le corresponderían unos 730 meningiomas. Gracias al lento crecimiento de los mismos (e interviniendo a una media de 20-25 anuales) es factible **repartir el tratamiento quirúrgico a lo largo de 3 décadas**. Esto indica la importancia de la detección precoz y la tranquilidad de poder **asumir la carga de trabajo extra de forma controlada** pues el hallazgo de tumores incidentales no supone un aluvión agudo de pacientes que precisen ser tratados de forma inmediata. Este es otro **argumento importante en favor de la implantación del cribado**.

### ¿Podemos identificar qué meningiomas asintomáticos conllevan riesgo futuro?

En neurociencia tenemos la gran suerte de contar con técnicas de neuroimagen que permiten conocer el estado del cerebro con gran precisión, de forma inocua y sin interferir en su funcionamiento. Por tanto, **es posible el diagnóstico de los meningiomas de forma no invasiva** mediante RM. Afortunadamente esta prueba tiene una especificidad casi tan alta como su sensibilidad, por lo que la posibilidad de falsos negativos es escasa (sólo los meningiomas menores de 1-2 mm podrían no ser detectados, aunque no supondrían ningún problema clínico) así como la de falsos positivos (errores diagnósticos que de todas formas precisarían un seguimiento hasta su correcta identificación y manejo). Por lo tanto, el diagnóstico precoz es factible.

Otra cuestión es **identificar** de antemano **qué meningiomas se van a comportar de forma agresiva**, es decir crecerán más rápidamente o serán más propensos a la recidiva local o la metástasis (a diferencia de otras neoplasias, la metástasis es posible incluso en los meningiomas de grado I). Hasta ahora esta propensión se podía inferir a partir del tamaño inicial, peor si >3 cm de diámetro; de la localización, peor si crece adyacente a estructuras neurovasculares críticas como los senos venosos cerebrales, el tronco y los pares craneales y peor los de convexidad que los de base craneal; del aspecto radiológico, peor si presentan contorno irregular, muy vascularizados, engloban vasos o nervios, provocan edema cerebral perilesional, realzan la señal en secuencias T2 o aumenta la restricción a la difusión en las secuencias DWI de RM; y de la clínica, peor si

se presentan ya con déficit de algún tipo o inducen crisis epilépticas. Por el contrario, las lesiones corticales, de contorno bien definido, con captación de contraste homogénea o nula, muy calcificados y en los que no se evidencia crecimiento significativo ni presentan déficits focales, tienen mucho mejor pronóstico tanto si se tratan como si no. Todas estas evidencias provienen de estudios observacionales, casi siempre retrospectivos. **Nuestro trabajo aporta evidencia prospectiva que puede denominarse de clase II** (estudio de cohortes prospectivo).

A estos factores de riesgo, recientemente se han añadido los resultados de varios estudios prometedores del ámbito de la biología molecular, esencialmente los trabajos que estudian el efecto del perfil de metilación de ADN de los meningiomas. Estos se resumen en el primer trabajo de esta tesis. Sin embargo, la biología molecular no permite en el momento actual separar de forma inequívoca qué meningiomas se van a comportar de forma más agresiva y cuáles permanecerán silentes toda la vida. Esta distinción es el objetivo final de estas investigaciones, pero por el momento los resultados de Sahm et al<sup>10</sup> deben corroborarse por otros autores en el futuro.

### ¿Por qué no tratar de detectarlos cuando todavía son pequeños y no dan síntomas?

Como se comenta más arriba, en el momento actual en España, se hace *screening* sistemático de enfermedades congénitas genéticas incurables (aunque sí tratables) y de varios cánceres (neoplasias malignas no curables en un porcentaje elevado de los casos). Si embargo, **no existe cribado de ningún tipo dirigido a detectar enfermedades benignas y potencialmente mortales** que a priori tienen solución, muchas de ellas de interés neuroquirúrgico, y relativamente prevalentes. El quinto trabajo de esta tesis apoya la factibilidad del cribado tanto por su solidez científica como por su aplicabilidad. Las políticas sanitarias de cribado van en la línea de la medicina preventiva; la prueba de testeo está disponible y es eficaz e inocua; los costes totales precisan estimaciones reales y estudios de coste-efectividad pero no parecen de entrada inasumibles para el sistema de salud; el sistema de detección, interpretación de los hallazgos y manejo clínico y quirúrgico ya existe y funciona de forma normal; la sobrecarga de trabajo extra es también asumible; y no parece que existan cuestiones ético-legales insalvables que

impidan su desarrollo. Detectar meningiomas asintomáticos en la población general mediante RM ayudaría secundariamente a conocer mejor la historia natural de muchas otras enfermedades cerebrales también no malignas y potencialmente graves o mortales.

### Vamos hacia una medicina de precisión y hacia terapias oncológicas dirigidas.

Vivimos en un panorama cambiante en cuanto a la práctica clínica oncológica se refiere: el diagnóstico se apoya cada vez más en las técnicas de biología molecular; se emplean cada vez más terapias dirigidas, muchas de ellas producto de estudios moleculares y del funcionamiento de las vías bioquímicas y señales intracelulares; y **existe una menor tolerancia individual y social a la morbilidad y secuelas neurológicas**, pues suponen una enorme carga personal y para el sistema de salud y asistencia social, fundamentalmente relacionadas con las bajas laborales y las pensiones de incapacidad.

Un paciente con un meningioma operado que queda con **secuelas neurológicas** va a requerir largas temporadas de rehabilitación, su actividad laboral se verá mermada cuando no impedida por completo, y muchas secuelas neurológicas lo son para toda la vida, generando situaciones de **dependencia e invalidez** de diversos grados. Estadísticamente, esto ocurre en al menos el **30-40% de los meningiomas tratados en el estadio sintomático, pero muy ocasionalmente cuando se tratan los asintomáticos**, según nuestra propia experiencia. **Este sería el principal argumento en favor del cribado poblacional de meningiomas.**

### Años de vida ajustados por discapacidad (DALYs – Disability Adjusted Life Years).

Aunque no existen estudios específicamente referidos a los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) en el caso de los meningiomas, la OMS ha publicado recientemente una revisión global (sobre 195 países) respecto a la *carga de enfermedad* que suponen los tumores del sistema nervioso incluidos los cerebrales<sup>11</sup>. En este estudio se muestra como los tumores del SNC han aumentado un 17,3% en el período 1990-2016, alcanzando una incidencia del 4,63/100.000 en el año 2016.

Los tumores del SNC fueron responsables de **7,7 millones de DALYs a nivel global**, con una discreta, pero no significativa, disminución en el período referido. Sin embargo, al estratificar por Índice Socio-Demográfico (un índice que tiene en cuenta la renta per cápita del país, los años de escolarización y la tasa de fertilidad) los países con índice medio o alto redujeron sus DALYs ajustados por edad en torno a un 10%, mientras que se constató un aumento del 22.5% de media en los países con índice bajo. Los autores de este trabajo atribuyen a la **detección precoz** gran parte de la disminución del *ratio* mortalidad/incidencia, a medida que se escala en el índice sociodemográfico. Esta conclusión es interesante por cuanto refrenda el papel del cribado/detección precoz en los tumores del SNC, al menos a nivel global.

Trabajos como este ponen de manifiesto la **gran variabilidad geográfica** en parte basada en desigualdades de riqueza, pero también en variaciones genéticas o medioambientales, y sirven para elaborar estrategias sanitarias y de distribución de recursos. En todo caso, se necesitan estudios que particularicen la carga de enfermedad por subtipo de tumor.

## Referencias:

1. Delgado-López PD, Saiz-López P, Gargini R, Sola-Vendrell E, Tejada S. A comprehensive overview on the molecular biology of human glioma: what the clinician needs to know. *Clin Transl Oncol*. 2020 Nov;22(11):1909-1922. doi: 10.1007/s12094-020-02340-8. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222898.
2. Youngerman BE, Joiner EF, Wang X, Yang J, Welch MR, McKhann GM 2nd, Wright JD, Hershman DL, Neugut AI, Bruce JN. Patterns of seizure prophylaxis after oncologic neurosurgery. *J Neurooncol*. 2020 Jan;146(1):171-180. doi: 10.1007/s11060-019-03362-1. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31834582.
3. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 May 23;54(10):1886-93. doi: 10.1212/wnl.54.10.1886. PMID: 10822423.
4. Chang V, Narang J, Schultz L, Issawi A, Jain R, Rock J, Rosenblum M. Computer-aided volumetric analysis as a sensitive tool for the management of incidental meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Apr;154(4):589-97; discussion 597. doi: 10.1007/s00701-012-1273-9. PMID: 22302235.
5. Zeidman LA, Ankenbrandt WJ, Du H, Paleologos N, Vick NA. Growth rate of non-operated meningiomas. *J Neurol*. 2008 Jun;255(6):891-5. doi: 10.1007/s00415-008-0801-2. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18350353.
6. Lifetime risk of developing or dying from cancer. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>. (Acceso: 1 de noviembre de 2020)
7. Al-Shahi Salman R, Whiteley WN, Warlow C. Screening using whole-body magnetic resonance imaging scanning: who wants an incidentaloma? *J Med Screen*. 2007;14(1):2-4. doi: 10.1258/096914107780154530. PMID: 17362563.
8. Ladd SC. Whole-body MRI as a screening tool? *Eur J Radiol*. 2009 Jun;70(3):452-462. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.02.011. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19345540.

9. Delgado Lopez PD, Castilla Díez JM, Martín Velasco V. Aneurismas cerebrales no rotos: controversias sobre el cribado poblacional [Unruptured cerebral aneurysms: Controversies on population screening]. *Neurocirugía (Astur)*. 2016 Sep-Oct;27(5):237-44. Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2015.12.001. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26936511.
10. Sahm F, Schimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):682-694. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28314689.
11. GBD 2016 Brain and Other CNS Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Apr;18(4):376-393. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30468-X. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797715; PMCID: PMC6416167.

## **6. CONCLUSIONES:**

**6.1. Conclusiones específicas.  
Conclusiones generales.**

**6.2. Respuestas a las preguntas de  
investigación**

## 6. CONCLUSIONES:

### 6.1. Conclusiones específicas. Conclusiones generales.

### 6.2. Respuestas a las preguntas de investigación

#### 6.1. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS.

Estudio1:

Delgado-López PD, Cubo-Delgado E, González-Bernal JJ, Martín-Alonso J. **A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Nov 2;20(12):62.** doi: 10.1007/s11910-020-01084-w. PMID: 33136206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136206/>

La biología molecular de los meningiomas es un campo en constante evolución, difícil de seguir por su vasta complejidad, y que proporciona explicaciones todavía incompletas respecto a la oncogénesis y comportamiento biológico de los meningiomas. Las técnicas de determinación de **perfiles epigenéticos de metilación de ADN** son la **novedad más prometedora** en cuanto a la posibilidad que tenemos de anticipar la capacidad del tumor de recidivar y comportarse de forma agresiva localmente o a distancia. **Este poder predictivo no es perfecto, pero parece mejorar la actual clasificación de la OMS basada en criterios meramente histopatológicos.** Es muy probable que las sucesivas actualizaciones de la clasificación de tumores cerebrales de la OMS ya incorporen marcadores moleculares y epigenéticos en la categorización de los meningiomas, cambiando su modo de clasificarlos, como ya ocurre con los gliomas o los ependimomas.

Estudio 2:

Delgado-López PD, Ortega-Cubero S, González Bernal JJ, Cubo-Delgado E. **Seizure prophylaxis in meningiomas: A systematic review and meta-analysis. *Neurologia.* 2020 Sep 4;S0213-4853(20)30225-5.** English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.014. Epub ahead of print. PMID: 32896461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896461/>

La revisión sistemática y el meta-análisis realizados **no proporcionan evidencia consistente a favor de indicar de forma sistemática la profilaxis antiepiléptica** en los

meningiomas intracraneales, sin historia de crisis previa, que vayan a ser intervenidos. Los meningiomas incidentales, por definición, no han presentado crisis previas, y constituyen un subgrupo de pacientes en los que no se ha estudiado específicamente esta cuestión, pero a los que este estudio atañe. De entrada, no sería imprescindible tratar preventivamente a todos los pacientes portadores de meningioma, ni siquiera a los que van a ser intervenidos. Una **excepción** podría ser aquellos con **rasgos radiológicos de riesgo**: localizados en convexidad frontal-parietal, de tamaño > 3 cm de diámetro, o con edema peritumoral significativo. En todo caso es necesario particularizar cada paciente, valorando la potencial toxicidad de los anticomiciales tomados a largo plazo.

Estudio 3:

Delgado-López PD, Corrales-García EM. **Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.** *Clin Transl Oncol.* 2020 Jul 10. doi: 10.1007/s12094-020-02434-3. Epub ahead of print. PMID: 32651886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651886/>

La radioterapia en los meningiomas es un tratamiento estandarizado y probado en decenas de miles de casos. La indicación de tratamiento en los grados I es, en principio, únicamente la cirugía; en los grados III y grados II incompletamente extirpados, se recomienda la RT adyuvante; y en los **grados II completamente extirpados, actualmente se contempla la posibilidad de observación radiológica versus tratamiento RT**. El efecto de la RT vs la observación en este subgrupo de pacientes está actualmente siendo testeado en dos ensayos aleatorizados internacionales cuyos resultados preliminares aún no se han publicado, y que posiblemente ayuden a dilucidar su manejo óptimo. No debemos olvidar que estos estudios emplean la clasificación en grados histológicos, sin atenerse a ninguna información molecular, lo que previsiblemente haya introducido un sesgo de selección en los mismos. Aunque estadísticamente la mayoría de los meningiomas incidentales serán de grado I, conocer la sensibilidad a la RT de cada grado histológico y qué subtipo molecular de meningioma se beneficiará más de la RT será clave de cara a tomar decisiones bien informadas.

## Estudio 4:

Delgado-López PD, Montalvo-Afonso A, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero AM, Ortega-Cubero S, Sánchez-Rodríguez A, Rodríguez-Salazar A. **Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study.** *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Mar 22. doi: 10.1007/s00701-021-04815-1. Epub ahead of print. PMID: 33751215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751215/>

Los **meningiomas incidentales** crecen una **media de 0.5 cm<sup>3</sup> al año** con grandes variaciones entre los individuos. En los **4 primeros años** de seguimiento, al menos un **80% crecen moderadamente, dentro del rango del 20% en volumen**. Sin embargo, muy pocos se tornan sintomáticos (**1,2%**) y hasta un **15% terminan precisando tratamiento** debido, fundamentalmente a crecimiento significativo (>15% en volumen) o crecimiento adyacente a estructuras neurovasculares (senos venosos, pares craneales y tronco cerebral) donde la extirpación quirúrgica se complica y la tasa de morbi-mortalidad aumenta. Las limitaciones en casuística y tiempo de seguimiento de nuestra serie impiden identificar de forma estadísticamente significativa qué factores de riesgo predicen un crecimiento excesivo de los meningiomas, aunque constatamos una tendencia que confirma los indicadores de riesgo descritos en la literatura. **La medición volumétrica mediante software de segmentación de los meningiomas proporciona datos reales de tamaño y compensa la infraestimación de la tasa de crecimiento que se obtiene de las mediciones basadas en cálculos aproximados empleando los diámetros máximos en los tres ejes espaciales.**

## Estudio 5:

Delgado-López PD, González-Bernal JJ. **Feasibility of a screening program for the detection of asymptomatic intracranial meningiomas.** 2021 (en revisión).

**Desde el punto de vista epidemiológico, un programa de cribado poblacional organizado para la detección precoz de meningiomas incidentales asintomáticos es factible y cumple los requisitos formales de implementación.** Es una enfermedad

prevalente; potencialmente grave y/o mortal; existe un período de latencia asintomático de años donde la detección precoz es posible; la prueba de cribado es precisa, inocua, repetible y sirve como test de confirmación; la morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento precoz se compara favorablemente respecto al tratamiento en fase sintomática; y es a priori aplicable a nuestro entorno socio-sanitario, que ya se encarga de esta patología de forma rutinaria. Sin embargo, ciertos aspectos relativos al coste-efectividad y otras cuestiones ético-legales relacionadas con la custodia de la información del cribado precisan ulteriores estudios.

### **CONCLUSIONES GENERALES.**

**El objetivo global de esta tesis es proporcionar evidencia en relación con la detección, seguimiento y tratamiento precoz de los meningiomas en sus estadios iniciales. Los estudios que presentamos muestran que la historia natural de los meningiomas incidentales, y las técnicas diagnósticas y de tratamiento actuales, permiten su detección precoz, la medición precisa de su volumen y tasa de crecimiento, un seguimiento clínico-radiológico prolongado durante la fase pre-sintomática, y una toma de decisión terapéutica electiva basada en su comportamiento biológico (crecimiento) y otros factores clínicos (como el aspecto radiológico o la localización).**

**Desde el punto de vista clínico-epidemiológico, la búsqueda activa de meningiomas incidentales en la población general (mediante cribado o *screening*) es factible. Se justifica en base a la efectividad y seguridad del tratamiento en fase presintomática, e implica la puesta en marcha de un programa que precisaría la realización de RM cerebrales de forma masiva pero cuyo resultado permitiría mejorar nuestro conocimiento de la historia natural de los meningiomas y secundariamente de muchos otros hallazgos incidentales intracraneales que, potencialmente, también podrían beneficiarse de su detección precoz y seguimiento.**

## 6.2. RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

- **¿Son los meningiomas incidentales una subpoblación biológica y molecularmente definida distinta del resto de meningiomas?**

Según la evidencia científica actual **no podemos afirmar que los meningiomas incidentales sean una población molecularmente distinta del resto de meningiomas;** puede que simplemente sean el estadio inicial de cualquier meningioma que eventualmente terminará dando síntomas si se le deja crecer lo suficiente. Sin embargo, ya se han identificado marcadores genéticos y epigenéticos que pueden predecir un comportamiento agresivo y mayor propensión a la recidiva.

- **¿Podemos estimar la incidencia / prevalencia poblacional de meningiomas incidentales a partir de la muestra estudiada?**

La muestra estudiada proviene de pacientes del área de referencia del centro y remitidos por otros especialistas/generalistas al haberlos encontrado por casualidad indicando una prueba de imagen craneal por otras razones, lo que no es un muestreo aleatorio estrictamente. No tenemos posibilidad de conocer la exhaustividad de este proceso de referencia por lo que no podemos realizar afirmaciones sólidas en cuanto a incidencia / prevalencia. Sin embargo, podemos asumir que los meningiomas incidentales son clínicamente representativos de la población de meningiomas asintomáticos aún no diagnosticados dado que se seleccionaron en base a la casualidad y no por producir síntomas relacionados con la presencia de la masa. Por supuesto, no se puede descartar completamente que algún meningioma considerado incidental presente síntomas inusuales, que hayan pasado desapercibidos a los facultativos.

Actualmente detectamos un exceso meningiomas del 42% respecto a los que diagnosticaríamos sólo por síntomas. Al ritmo actual de cirugía de unos 22 casos anuales (y asumiendo una **prevalencia poblacional teórica del 2% y una incidencia real en nuestro medio de 11,9/100.000**), teniendo en cuenta la lentitud de crecimiento de los mismos, **se podrán intervenir meningiomas de forma segura a lo largo de más de 3 décadas.**

- **¿Cuál es la tasa de crecimiento de los meningiomas incidentales a lo largo del tiempo?**

En nuestra experiencia la tasa media de crecimiento de los meningiomas incidentales fue de **0.51 cm<sup>3</sup> por año (IC 95% 0,20 – 0,82)**, aunque con ciertas variaciones individuales como se describe en el trabajo (alrededor de un **6% de outliers**). En los primeros 4 años de seguimiento más del **80% creció en el rango del 20% en volumen**. En torno a un 15% o no crecieron o incluso disminuyeron algo su volumen. El tiempo medio de duplicación de los tumores fue de varios años, lo que permitió tomar decisiones terapéuticas electivas e informadas.

- **¿Qué porcentaje de meningiomas incidentales acaban necesitando tratamiento en los primeros 4 años de seguimiento?**

En el período de estudio fueron tratados 9 pacientes con cirugía y 4 con radioterapia, de una serie de 85 pacientes con 109 meningiomas incidentales, lo que supone aproximadamente el **14% de la muestra**. La decisión de tratarse se debió a crecimiento significativo (>15% en volumen) en la mayoría de los casos o por crecimiento involucrando a senos venosos, pares craneales o tronco. Solamente una paciente desarrolló nuevos síntomas neurológicos (crisis epilépticas) y fue intervenida sin consecuencias.

- **¿Qué factores clínicos, epidemiológicos y radiológicos influyen en el crecimiento de los meningiomas incidentales?**

Nuestro estudio confirma los factores predictores de crecimiento ya descritos en la literatura (ver conclusiones del 4º estudio y discusión general de los estudios) aunque sólo fue capaz de identificar de forma estadísticamente significativa la presencia de **edema peritumoral en el subgrupo de mujeres (triplica el riesgo)**. La potencia estadística del estudio está afectada por el tamaño muestral, el modesto tiempo de seguimiento y,

sobre todo, por el limitado número de eventos (pacientes que se tornan sintomáticos o que presentan crecimiento significativo) ocurridos, en línea con otros estudios previos (Fountain et al).

- **¿Merece la pena realizar profilaxis antiepiléptica en todos los meningiomas o solamente en ciertas subpoblaciones?**

Los resultados del meta-análisis **no recomiendan la profilaxis antiepiléptica de forma sistemática** a todos los meningiomas, sin historia de crisis previa, y que van a ser intervenidos. La información disponible no permite asegurar qué subpoblaciones se benefician inequívocamente de la profilaxis. No existen estudios publicados sobre la necesidad de profilaxis anticrecimiento específicamente en el subgrupo de meningiomas incidentales. Los meningiomas incidentales con un tamaño al diagnóstico **>3 cm de diámetro, localización en convexidad frontal-parietal y que presentan edema perilesional** o cambios de señal en secuencias T2 y/o DWI de resonancia probablemente sean los que más se beneficien de la profilaxis.

- **¿Cuál es el papel de la radioterapia en los meningiomas no benignos, es decir, grados II y III de la OMS?**

La radioterapia adyuvante está indicada de forma rutinaria en los meningiomas grado III y grado II incompletamente extirpados, y en los meningiomas grado I que recidivan precozmente a pesar de sucesivas extirpaciones o en los que la extirpación completa o subtotal no es factible. Su utilidad en los meningiomas grado II con extirpación completa, frente a observación radiológica, está actualmente en estudio mediante dos ensayos clínicos aleatorizados internacionales (ROAM/EORTC 1308 y NRG-BN-003), cuyos resultados serán previsiblemente publicados en los próximos 2-4 años. Aunque los meningiomas incidentales son estadísticamente la mayoría grado I, es importante conocer el efecto de la RT por subpoblaciones histológicas.

- **¿Merece la pena realizar una búsqueda activa de meningiomas asintomáticos en la población general (cribado o *screening*) dado que tratados precozmente el pronóstico es mejor?**

La detección de meningiomas asintomáticos en la población general es factible y podría estar justificada a la luz de la eficacia de la prueba de detección y de la eventual morbi-mortalidad evitada. **Aunque parece cumplir con los requisitos formales para la implantación de un cribado organizado, es preciso realizar estudios de coste-efectividad** que aseguren su pertinencia. Las cuestiones éticas y de aplicabilidad precisarían estudios específicos, pero no parecen a priori obstáculos insalvables. Un cribado poblacional de una enfermedad prevalente, benigna y potencialmente mortal cuyo tratamiento precoz se compara favorablemente con el tratamiento en fase sintomática **puede considerarse paradigmático de las políticas sanitarias de prevención secundaria.**



## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

### Resumen (capítulo 1):

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):153–71.
2. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y (2000) Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg* 92(5):766-70
3. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF (1987) Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol* 27(4):319-22.
4. Behbahani M, Skeie GO, Eide GE, Hausken A, Lund-Johansen M, Skeie BS (2019) A prospective study of the natural history of incidental meningioma-Hold your horses! *Neurooncol Pract* 6(6):438-450.
5. Fountain DM, Soon WC, Matys T, Guilfoyle MR, Kirollos R, Santarius T (2017) Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 159(3):435-445.
6. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Al-Shahi Salman R, et al (2018) Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 363:k4577.
7. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, et al (2009) Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 339:b3016..
8. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, Jenkinson MD (2019) Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol* 142(2):211-221. Erratum in: *J Neurooncol*. 2019 Sep;144(2):427-429.
9. Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group (2006) Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 105(4):538-43.

10. Näslund O, Skoglund T, Farahmand D, Bontell TO, Jakola AS (2020) Indications and outcome in surgically treated asymptomatic meningiomas: a single-center case-control study. *Acta Neurochir (Wien)* 162(9):2155-2163.

#### Introducción (capítulo 2):

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Aug;67(2):153-71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.010. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18342535.
2. Behbahani M, Skeie GO, Eide GE, Hausken A, Lund-Johansen M, Skeie BS. A prospective study of the natural history of incidental meningioma-Hold your horses! *Neurooncol Pract*. 2019 Dec;6(6):438-450. doi: 10.1093/nop/npz011. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31832214; PMCID: PMC6899048.
3. Cerhan JH, Butts AM, Syrjanen JA, Aakre JA, Brown PD, Petersen RC, et al. Factors Associated With Meningioma Detected in a Population-Based Sample. *Mayo Clin Proc*. 2019 Feb;94(2):254-261. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.07.026. PMID: 30711123; PMCID: PMC6519073.
4. Håberg AK, Hammer TA, Kvistad KA, Rydland J, Müller TB, Eikenes L, Gårseth M, Stovner LJ. Incidental Intracranial Findings and Their Clinical Impact; The HUNT MRI Study in a General Population of 1006 Participants between 50-66 Years. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0151080. doi: 10.1371/journal.pone.0151080. PMID: 26950220; PMCID: PMC4780781.
5. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. 2000 May;92(5):766-70. doi: 10.3171/jns.2000.92.5.0766. PMID: 10794289.
6. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol*. 1987 Apr;27(4):319-22. doi: 10.1016/0090-3019(87)90005-x. PMID: 3824137.
7. Zhi M, Girvigian MR, Miller MJ, Chen JC, Schumacher AJ, Rahimian J, Lodin K. Long-Term Outcomes of Newly Diagnosed Resected Atypical Meningiomas and the Role of Adjuvant Radiotherapy. *World Neurosurg*.

- 2019 Feb;122:e1153-e1161. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.006. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30447464.
8. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, Schiff D, Weber DC, Wen PY, Vogelbaum MA. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015 Jan;122(1):4-23. doi: 10.3171/2014.7.JNS131644. PMID: 25343186; PMCID: PMC5062955.
  9. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review. *Clin Transl Oncol*. 2021 Feb;23(2):205-221. doi: 10.1007/s12094-020-02434-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651886.
  10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
  11. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR, Jenkinson MD. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol*. 2019 Apr;142(2):211-221. doi: 10.1007/s11060-019-03104-3. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *J Neurooncol*. 2019 Sep;144(2):427-429. PMID: 30656531; PMCID: PMC6449307.
  12. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. Volumetric analysis of the growth rate of incompletely resected intracranial meningiomas. *Zentralbl Neurochir*. 2005 Feb;66(1):17-23. doi: 10.1055/s-2004-836225. PMID: 15744624.
  13. Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg*. 2006 Oct;105(4):538-43. doi: 10.3171/jns.2006.105.4.538. PMID: 17044555.

14. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003 Jul;53(1):62-70; discussion 70-1. doi: 10.1227/01.neu.0000068730.76856.58. PMID: 12823874.
15. Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg*. 2011 May;114(5):1250-6. doi: 10.3171/2010.12.JNS101623. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21250802.
16. Nakasu S, Nakasu Y, Fukami T, Jito J, Nozaki K. Growth curve analysis of asymptomatic and symptomatic meningiomas. *J Neurooncol*. 2011 Apr;102(2):303-10. doi: 10.1007/s11060-010-0319-1. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20686821.
17. Delgado-López PD, Montalvo-Afonso A, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero AM, Ortega-Cubero S, Sánchez-Rodríguez A, Rodríguez-Salazar A. Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Mar 22. doi: 10.1007/s00701-021-04815-1. Epub ahead of print. PMID: 33751215.
18. Näslund O, Skoglund T, Farahmand D, Bontell TO, Jakola AS. Indications and outcome in surgically treated asymptomatic meningiomas: a single-center case-control study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 Sep;162(9):2155-2163. doi: 10.1007/s00701-020-04244-6. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32016587; PMCID: PMC7415028.
19. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3016. doi: 10.1136/bmj.b3016.
20. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Al-Shahi Salman R, et al. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4577. doi: 10.1136/bmj.k4577.
21. Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, Theodorou K, Fezoulidis I, Kappas C, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer*

Imaging. 2014 Apr 29;14(1):20. doi: 10.1186/1470-7330-14-20. PMID: 25609475; PMCID: PMC4331825.

22. Fountain DM, Soon WC, Matys T, Guilfoyle MR, Kirollos R, Santarius T. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Mar;159(3):435-445. doi: 10.1007/s00701-016-3071-2. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101641; PMCID: PMC5306174.
23. Chamoun R, Krisht KM, Couldwell WT. Incidental meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2011 Dec;31(6):E19. doi: 10.3171/2011.9.FOCUS11220. PMID: 22133182.

### Resultados (capítulo 5.1):

1. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):682-694. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28314689.
2. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):765-73. doi: 10.1056/NEJMoa0808710. PMID: 19228619; PMCID: PMC2820383.
3. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2481-98. doi: 10.1056/NEJMoa1402121. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26061751; PMCID: PMC4530011.
4. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell*. 2015 May 11;27(5):728-43. doi: 10.1016/j.ccell.2015.04.002. PMID: 25965575; PMCID: PMC4712639.

5. Hovestadt V, Remke M, Kool M, Pietsch T, Northcott PA, Fischer R, et al. Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays. *Acta Neuropathol.* 2013 Jun;125(6):913-6. doi: 10.1007/s00401-013-1126-5. Epub 2013 May 14. PMID: 23670100; PMCID: PMC3661908.
6. Wang YC, Chuang CC, Tu PH, Wei KC, Wu CT, Lee CC, Liu ZH, Chen PY. Seizures in surgically resected atypical and malignant meningiomas: Long-term outcome analysis. *Epilepsy Res.* 2018 Feb;140:82-89. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.12.013. Epub 2017 Dec 17. PMID: 29289807.

#### Estimación de incidencias y prevalencias (capítulo 5.2):

1. CBTRUS (2009–2010) CDTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in eighteen states in 2002–2006. Central Brain Tumor Registry of the United States, Hisdale
2. Krampla W, Newrkla S, Pfisterer W, Jungwirth S, Fischer P, Leitha T, Hruby W, Tragl KH. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). *Cancer.* 2004 Mar 15;100(6):1208-12. doi: 10.1002/cncr.20088. PMID: 15022288.
3. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1821-8. doi: 10.1056/NEJMoa070972. PMID: 17978290.
4. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010 Sep;99(3):307-14. doi: 10.1007/s11060-010-0386-3. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20821343; PMCID: PMC2945461.
5. INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol.* 2010 Jun;39(3):675-94. doi: 10.1093/ije/dyq079. Epub 2010 May 17. Erratum in: *Int J Epidemiol.* 2012 Feb;41(1):328. Montestrucq, L [corrected to Montestrucq, L]. PMID: 20483835.

6. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet*. 2004 May 8;363(9420):1535-43. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16153-9. PMID: 15135603.
7. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol*. 2016 Oct 1;18(suppl\_5):v1-v75. doi: 10.1093/neuonc/now207. PMID: 28475809.
8. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100. doi: 10.1093/neuonc/noz150. PMID: 31675094; PMCID: PMC6823730.
9. 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 Oct 30;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. doi: 10.1093/neuonc/noaa200. PMID: 33123732; PMCID: PMC7596247.

#### Discusión (capítulos 5.3 y 5.4):

1. Delgado-López PD, Saiz-López P, Gargini R, Sola-Vendrell E, Tejada S. A comprehensive overview on the molecular biology of human glioma: what the clinician needs to know. *Clin Transl Oncol*. 2020 Nov;22(11):1909-1922. doi: 10.1007/s12094-020-02340-8. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222898.
2. Youngerman BE, Joiner EF, Wang X, Yang J, Welch MR, McKhann GM 2nd, Wright JD, Hershman DL, Neugut AI, Bruce JN. Patterns of seizure prophylaxis after oncologic neurosurgery. *J Neurooncol*. 2020 Jan;146(1):171-180. doi: 10.1007/s11060-019-03362-1. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31834582.
3. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients

- with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 May 23;54(10):1886-93. doi: 10.1212/wnl.54.10.1886. PMID: 10822423.
4. Chang V, Narang J, Schultz L, Issawi A, Jain R, Rock J, Rosenblum M. Computer-aided volumetric analysis as a sensitive tool for the management of incidental meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Apr;154(4):589-97; discussion 597. doi: 10.1007/s00701-012-1273-9. PMID: 22302235.
  5. Zeidman LA, Ankenbrandt WJ, Du H, Paleologos N, Vick NA. Growth rate of non-operated meningiomas. *J Neurol*. 2008 Jun;255(6):891-5. doi: 10.1007/s00415-008-0801-2. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18350353.
  6. Lifetime risk of developing or dying from cancer. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>. (Acceso: 1 de noviembre de 2020)
  7. Al-Shahi Salman R, Whiteley WN, Warlow C. Screening using whole-body magnetic resonance imaging scanning: who wants an incidentaloma? *J Med Screen*. 2007;14(1):2-4. doi: 10.1258/096914107780154530. PMID: 17362563.
  8. Ladd SC. Whole-body MRI as a screening tool? *Eur J Radiol*. 2009 Jun;70(3):452-462. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.02.011. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19345540.
  9. Delgado Lopez PD, Castilla Díez JM, Martín Velasco V. Aneurismas cerebrales no rotos: controversias sobre el cribado poblacional [Unruptured cerebral aneurysms: Controversies on population screening]. *Neurocirugia (Astur)*. 2016 Sep-Oct;27(5):237-44. Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2015.12.001. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26936511.
  10. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):682-694. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28314689.
  11. GBD 2016 Brain and Other CNS Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019

Apr;18(4):376-393. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30468-X. Epub 2019 Feb 21.

PMID: 30797715; PMCID: PMC6416167.



## 8. ANEXOS:

### Consideraciones finales.

Los 5 estudios que componen esta tesis (uno bibliográfico de ciencia básica, dos meta-análisis clínicos, un observacional prospectivo de cohortes, y un estudio epidemiológico de factibilidad) van dirigidos a dilucidar cuestiones específicas enmarcadas en el esquema general de la tesis, al inicio presentado. Sin embargo, muchas otras cuestiones no están resueltas y permanecen abiertas, por lo que se precisan más estudios para continuar delimitando y definiendo la historia natural de los meningiomas incidentales en todas sus vertientes.

Dada la relativamente alta prevalencia de los meningiomas y su morbi-mortalidad asociada, el manejo de los mismos y sus eventuales consecuencias trascienden el ámbito neuroquirúrgico e involucran a varias otras especialidades (Radiología, Anestesiología, Neurología, Neurofisiología Clínica, Medicina Intensiva, Rehabilitación, etc.) y secundariamente a la salud pública general, pues son una fuente relevante de incapacidades temporales y permanentes.

Según la revisión de la literatura, hasta la fecha, esta es la **serie prospectiva española publicada con mayor número de pacientes portadores de meningiomas incidentales** y una de las mayores del mundo.

### Declaración de intereses:

El autor de esta tesis no posee participaciones en empresas del sector ni patentes en curso o pendientes relacionadas con los resultados del presente estudio. No se declaran conflictos de interés relativos a la composición de los artículos publicados ni a la redacción de esta tesis por compendio de artículos.

Todas las imágenes quirúrgicas operatorias y pruebas de neuro-imagen pertenecen a pacientes tratados o intervenidos en el servicio de Neurocirugía del HUBU y han sido debidamente anonimizados para evitar la identificación del paciente en concreto. Todos los esquemas, tablas y diagramas han sido elaborados por el autor mediante programas informáticos propios.

El autor de esta Tesis trabaja exclusivamente en la medicina pública española como neurocirujano de plantilla en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Burgos desde el año 2002.

El trabajo se ha realizado durante los años 2015 y 2021, recopilando datos de forma prospectiva y mediante el acceso a los datos clínicos disponibles en el sistema informatizado del centro de trabajo (Hospital Universitario de Burgos, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León) accesible a los facultativos que tratan los pacientes, autorizado por la Dirección y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro; el acceso gratuito a las bases de datos biomédicas internacionales disponibles en internet (*PubMed, SCOPUS, clinicaltrials.gov*, etc.); los medios materiales propios del autor, y sin ningún tipo de soporte de financiación público ni privado, en línea con el resto de publicaciones previas del autor.



Avda. Islas Baleares, 3 - 09006 BURGOS  
Teléfono 947 28 18 00



### Conforme del Comité Ético de Investigación con Medicamentos

Doña María Jesús Coma del Corral Secretaria Técnica del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Área de Salud Burgos y Soria,

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el estudio, titulado: **“Historia natural de los meningiomas intracraneales incidentales: ritmo de crecimiento medido mediante volumetría. Estudio prospectivo unicéntrico”** (Ref. CEIC 2035) y considera que:

Este Comité constata que dicho Estudio, no le es de aplicación el Real Decreto 1090/2015 de Ensayos Clínicos con Medicamentos.

El Comité se da por enterado, no formula objeciones y acepta que el citado Estudio sea realizado por el Dr. Pedro Delgado López del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Burgos como investigador principal.

Lo que firmo en Burgos, 27 de noviembre de 2018

Dña. María Jesús Coma del Corral

#### Actividades Transversales completadas del programa de Doctorado:

- **Estrategia en materia de investigación y de formación doctoral de la universidad.** Facultad de Ciencias de la Universidad de Burgos. 20-23 enero 2020
- **Transferencia de conocimiento e innovación.** Facultad de Ciencias de la Universidad de Burgos. 17-20 febrero 2020
- **Información bibliográfica, bases de datos, revistas y publicaciones.** Facultad de Ciencias de la Universidad de Burgos. 16-20 marzo 2020
- **Tratamiento de datos cuantitativos.** Facultad de Ciencias de la Universidad de Burgos. 15-21 abril 2020
- **Expresión de la Actividad científica.** Facultad de Ciencias de la Universidad de Burgos. 18-20 de junio 2020.
- **Investigación 2.0: posibilidades de la Red para la difusión de la investigación.** Facultad de Ciencias de la Universidad de Burgos 8-12 de junio 2020.

#### Otras actividades realizadas durante el programa de doctorado:

- **Certified Publons Academy Peer Review.** Junio, 26, 2020. Publons Academy. Certificación como Revisor de revistas científicas.
- **Taller Búsqueda de patentes.** Escuela Técnica Superior del Campus Rio Vena de la Universidad de Burgos. OTRI de UBU. Burgos, 5 de febrero de 2020.
- **V Jornada Neurooncológica del HUBU: Biología molecular de los tumores gliales: lo que el clínico debe saber.** HUBU, viernes 8 noviembre de 2019 (5 horas). Organizador: Pedro Delgado López.

#### Publicaciones del autor durante el programa de doctorado (octubre 2019-marzo 2021):

1. Delgado-López PD, Montalvo-Afonso A, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero AM, Ortega-Cubero S, Sánchez-Rodríguez A, Rodríguez-Salazar A. **Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study.** Acta Neurochir

- (Wien). 2021 Mar 22. doi: 10.1007/s00701-021-04815-1. Epub ahead of print. PMID: 33751215.
2. Luis BM, Miguel MB, Pedro DL, David IP, Itziar A, Ana GH, Enrique IJ, María LV, Noelia TF, Julio César BB, Marta UI, Rodrigo SL, María CB, Andrés LM, Javier MI, Juan Pablo GM, Gerardo HF, Carolina NF, Jorge BL, María FR, Fernando CT, Sergio OE, Lourdes FC, María GE, Gregoria ML, Adolfo SR, José Antonio FR; HUBU-COVID-19 group. **Benefits of early aggressive immunomodulatory therapy (tocilizumab and methylprednisolone) in COVID-19: Single center cohort study of 685 patients.** J Transl Autoimmun. 2021;4:100086. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100086. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33615209; PMCID: PMC7879932.
  3. Delgado-López PD, Cubo-Delgado E, González-Bernal JJ, Martín-Alonso J. **A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma.** Curr Neurol Neurosci Rep. 2020 Nov 2;20(12):62. doi: 10.1007/s11910-020-01084-w. PMID: 33136206.
  4. Montalvo-Afonso A, Delgado-López PD, Lista-Araujo MT, Rodríguez-Salazar A. **Angiographically occult and spontaneously thrombosed large brain arteriovenous malformation.** Neurocirugia (Astur). 2020 Oct 12:S1130-1473(20)30102-0. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2020.08.003. Epub ahead of print. PMID: 33060023.
  5. Iglesias-Julián E, López-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, Barraza-Vengoechea JC, Delgado-López PD, Colazo-Burlato M, Ubeira-Iglesias M, Montero-Baladía M, Lorenzo-Martín A, Minguito-de-la-Iglesia J, García-Muñoz JP, Sanlloriente-Sebastián R, Vicente-González B, Alemán-Alemán A, Buzón-Martín L. **High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients.** J Autoimmun. 2020 Dec;115:102537. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102537. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32843231; PMCID: PMC7439828
  6. Delgado-López PD, Corrales-García EM. **Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review.** Clin Transl Oncol. 2021 Feb;23(2):205-221. doi: 10.1007/s12094-020-02434-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651886.
  7. Delgado López PD, Blanco de Val B, López Martínez JL, Araus Galdós E, Rodríguez Salazar A. **Importance of cerebral angiography and intraoperative neuromonitoring in carotid endarterectomy.** Neurocirugia (Astur). 2021 Mar-Apr;32(2):99-104. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2020.03.003. Epub 2020 May 6. PMID: 32386931.
  8. Delgado-López PD, Martín-Alonso J. **Prophylactic anticonvulsant therapy in high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of longitudinal**

- studies.** Neurocirugia (Astur). 2020 Nov-Dec;31(6):268-278. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2020.02.003. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32265156.
9. Delgado-López PD, Saiz-López P, Gargini R, Sola-Vendrell E, Tejada S. **A comprehensive overview on the molecular biology of human glioma: what the clinician needs to know.** Clin Transl Oncol. 2020 Nov;22(11):1909-1922. doi: 10.1007/s12094-020-02340-8. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222898.
  10. Montero-Baladía M, Buzón L, Astigarraga I, Delgado P, Iglesias E, Callejo F, López-Veloso M, Minguito J, Fernández-Regueras M, Ubeira M, Hermida G. **Etoposide Treatment Adjunctive to Immunosuppressants for Critically Ill COVID-19 Patients.** J Infect 2020 Jun 21;S0163-4453(20)30386-8. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.006. Online ahead of print.
  11. Castrillo-Fraile V, Peña EC, Galán JMTGY, Delgado-López PD, Collazo C, Cubo E. **Author Response to Letter to the Editor.** Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2020 Feb 28;10. doi: 10.7916/tohm.v0.770. PMID: 32149015; PMCID: PMC7052429.
  12. Castrillo-Fraile V, Peña EC, Gabriel Y Galán JMT, Delgado-López PD, Collazo C, Cubo E. **Tremor Control Devices for Essential Tremor: A Systematic Literature Review.** Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2019 Dec 5;9. doi: 10.7916/tohm.v0.688. PMID: 31867136; PMCID: PMC6898897.
  13. Arian F, Errando N, Lagares A, Gándara D, Gabarros A, López-Ojeda P, Ibáñez J, Brell M, Gómez PA, Fernández-Alén JA, Morera J, Horcajadas A, Vanaclocha V, Llácer JL, Baño-Ruiz E, Gonçalves-Estella JM, Torné R, Hoyos JA, Sarabia R, Arrese I, Rodríguez-Boto G, de la Lama A, Domínguez J, Martín-Láez R, Santamarta-Gómez D, Delgado-López PD, Ley-Urzaiz L, Mateo O, Iza B, Orduna-Martínez J, de Asís Lorente-Muñoz F, Muñoz-Hernández F, Iglesias J, Vilalta J. **Variability of Clinical and Angiographic Results Based on the Treatment Preference (Endovascular or Surgical) of Centers Participating in the Subarachnoid Hemorrhage Database of the Working Group of the Spanish Society of Neurosurgery.** World Neurosurg. 2020 Mar;135:e339-e349. doi: 10.1016/j.wneu.2019.11.163. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31811967.
  14. Delgado-López PD, Roldán-Delgado H, Corrales-García EM. **Stereotactic body radiation therapy and minimally invasive surgery in the management of spinal metastases: a change in the paradigm.** Neurocirugia (Astur). 2020 May-Jun;31(3):119-131. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2019.08.005. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31668627.
  15. Delgado-López PD, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero A, Ortega-Cubero S, Herrero-Gutiérrez AI, Rodríguez-Salazar A. **Vancomycin powder for the prevention of surgical site infection in posterior elective spinal surgery.** Neurocirugia (Astur). 2020 Mar-Apr;31(2):64-

75. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2019.07.004. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31611139.
16. Delgado-López PD, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero A, Ortega-Cubero S, Rodríguez-Salazar A. **Cauda equina syndrome due to disk herniation: Long-term functional prognosis.** Neurocirugía (Astur). 2019 Nov-Dec;30(6):278-287. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2019.05.002. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31167720.
17. Delgado-López PD, Corrales-García EM, Alonso-García E, García-Leal R, González-Rodrigálvarez R, Araus-Galdós E, Martín-Alonso J. **Central nervous system ependymoma: clinical implications of the new molecular classification, treatment guidelines and controversial issues.** Clin Transl Oncol. 2019 Nov;21(11):1450-1463. doi: 10.1007/s12094-019-02082-2. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30868390.
18. Delgado-López PD, Rodríguez-Salazar A. **Abandoned techniques in spine surgery.** Neurocirugía (Astur). 2020 Jan-Feb;31(1):37-41. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2019.01.002. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30792110.

#### Libros editados y capítulos escritos durante el período de Doctorado:

1. Rosario González Rodrigálvarez, Pedro David Delgado López. **Complicaciones en cirugía del raquis.** Editores. SENEC, Valencia 2020; ISBN: 978-84-09-18520-7.p. 29-42 (2020).
2. Pedro David Delgado López, Ana Galacho Harriero. **Profilaxis antibiótica en cirugía de columna.** En: González Rodrigálvarez R, Delgado López PD, JM, editores. Complicaciones en cirugía del raquis. SENEC; ISBN: 978-84-09-18520-7.p. 29-42 (2020).