



Meningioma intraóseo primario esfenoidal bilateral con mutación de TRAF7

Primary intraosseous bilateral sphenoid meningioma with TRAF7 mutation

Vaneza Avila^{1,3}, Juanita León³, Javier Jacobo^{1,2}, Diego Pineda^{1,2}, Alejandro González^{2,4}, Jorge Aristizabal^{1,2}, Iván Bobadilla^{2,4}, Natalia Sánchez^{2,5}, Carolina Mantilla^{1,6}, Ricardo Oliveros^{1,6}, Antonio Becerra⁷, Andrés F. Cardona^{1,2*}

¹Unidad Funcional Clínica de Neuro-Oncología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

²Grupos de Investigación GIGA CTIC, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

³Unidad Funcional Asistencial de Hospitalización, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

⁴Unidad Funcional Asistencial de Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

⁵Instituto de investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

⁶Departamento de Patología, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

⁷Departamento de Neurocirugía, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

Recibido: 28 abril 2025

Aceptado: 10 marzo 2025

*Correspondencia : Andrés F. Cardona.acardona@fctic.org


Resumen

Los meningiomas intraóseos primarios (MIPs) son tumores raros, que representan entre el 1 y 2% de todos los meningiomas. Se caracterizan por un crecimiento insidioso con compromiso óseo progresivo, lo que plantea un desafío diagnóstico debido a su similitud radiológica con lesiones osteoescleróticas o metastásicas. La clasificación molecular de los tumores cerebrales promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) han identificado las mutaciones en TRAF7 como alteraciones frecuentes en los meningiomas no asociados a NF2, hallazgo que tiene implicaciones pronósticas y sobre las estrategias terapéuticas. Presentamos el caso de un meningioma intraóseo primario esfenoidal bilateral (OMS Grado 1) con mutación en TRAF7 en una mujer de 47 años. La lesión fue identificada incidentalmente en una resonancia magnética, mostrando un proceso expansivo intraóseo bilateral con extensión dural en el esfenoids. El estudio histopatológico confirmó un meningioma meningotelial con infiltración ósea adyacente positivo para la mutación TRAF7 (p.Arg641His), motivo por el que se propuso realizar radioterapia con intensidad modulada (IMRT/VMAT) hasta 54 Gy ante la persistencia y

Med 2025; 47(1): 159-168

<https://doi.org/10.56050/RM-47-1-013>

www.revistamedicina.net

© 2025 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con  **index** en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

evolución del tumor residual intraóseo. Durante el seguimiento periódico con imágenes se evidenció estabilidad global después de 10 meses de la intervención. Este caso resalta la importancia de la integración del perfil molecular en el manejo de los MIPs, dado que la presencia de mutaciones en TRAF7 redefine la biología de la enfermedad a favor de un comportamiento clínico opuesto al de los meningiomas NF2. La extensa infiltración ósea y la enfermedad residual también favorecieron un enfoque terapéutico multimodal, incluyendo la citoreducción quirúrgica y la radioterapia para optimizar el control locoregional y los desenlaces clínicos a largo plazo.

Palabras claves: Meningioma intraóseo primario. Mutación de TRAF7. Meningotelial.

Abstract

Primary intraosseous meningiomas (PIMs) are rare tumors, representing 1–2% of all meningiomas. They are characterized by insidious growth with progressive bone involvement, posing a diagnostic challenge due to their radiological similarity to osteosclerotic or metastatic lesions. The molecular classification of brain tumors promoted by the World Health Organization (WHO) has identified TRAF7 mutations as frequent alterations in non-NF2 meningiomas, a finding with prognostic and therapeutic implications. We present the case of a bilateral primary intraosseous sphenoid meningioma (WHO Grade 1) with TRAF7 mutation in a 47-year-old woman. The lesion was incidentally identified on MRI, showing an expansile bilateral intraosseous process with dural extension into the sphenoid bone. Histopathological examination confirmed a meningothelial meningioma with adjacent bone infiltration positive for the TRAF7 mutation (p.Arg641His). Therefore, intensity-modulated radiotherapy (IMRT/VMAT) up to 54 Gy was proposed due to the persistence and progression of the residual intraosseous tumor. Periodic imaging follow-up demonstrated overall stability 10 months after the intervention. This case highlights the importance of integrating molecular profiling in managing MIPs, given that TRAF7 mutations redefine disease biology, favoring a clinical behavior opposite to NF2 meningiomas. Extensive bone infiltration and residual disease also favor a multimodal therapeutic approach, including surgical cytoreduction and radiotherapy, to optimize locoregional control and long-term clinical outcomes.

Keywords: Primary intraosseous meningioma. TRAF7 mutation. Meningothelial.

Introducción

Los meningiomas representan el 40,8% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central y el 56,2% de los que tienen un carácter benigno. Su tasa de incidencia es de 9,73 por 100.000 habitantes en los Estados Unidos y la mortalidad atribuible esta circunscrita a las lesiones atípicas recurrentes y a los meningiomas anaplásicos^{1,2}. Los meningiomas intraóseos primarios (MIPs) corresponden con una variante poco frecuente que representa <2% de todas las lesiones meningoteliales y están caracterizadas por su origen intraóseo

en lugar de la duramadre. Esta presentación atípica se asocia con un patrón de crecimiento insidioso, con afectación progresiva del hueso y, en algunos casos, con un extenso compromiso dural en placa o extracraneal^{1,2}. La identificación incidental de estas lesiones mediante neuroimagen plantea retos diagnósticos, especialmente en la diferenciación con patologías osteoescleróticas o metastásicas³.

Desde el punto de vista molecular, la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2021), redefinió el panorama de los meningiomas

con base en múltiples perfiles genómicos, destacando que la mayoría de los meningiomas no relacionados a NF2 presentan alteraciones en *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, *SMO* y *PIK3CA*, permitiendo caracterizar la enfermedad por estratos con deferencias clínicas, en el pronóstico y en la localización⁴. Aunque el abordaje terapéutico de los meningiomas intraóseos con invasión dural sigue siendo un desafío, la cirugía continúa siendo el pilar del tratamiento, a pesar de estar limitada por la extensa afectación ósea y la proximidad con estructuras críticas, casos donde la radioterapia con intensidad modulada (IMRT/VMAT) se ha establecido como una estrategia complementaria eficaz para el control locorregional, especialmente ante la presencia de tumor residual o en aquellos casos con infiltración ósea más agresiva^{5,6}. A continuación, se presenta el caso atípico de un meningioma meningotelial intraóseo primario esfenoidal bilateral (OMS grado 1) con mutación en *TRAF7* y rápida evolución imaginológica. Este hallazgo destaca la importancia de una estrategia multimodal en el manejo de los meningiomas intraóseos, integrando no

solo la histopatología clásica, sino también el perfil molecular para una mejor estratificación pronóstica.

Descripción del caso

Se presenta el caso de una mujer de 47 años, sin antecedentes patológicos, en quien se identificó de manera incidental una lesión esfenoidal bilateral mediante resonancia magnética cerebral después de notar asimetría facial a nivel temporal y periorbitario izquierdo. Los hallazgos imaginológicos incluyeron engrosamiento y alteraciones en la señal en las secuencias FLAIR, T1 y T2, afectando las paredes laterales de la órbita izquierda, la escama temporal anterior, el ala mayor del esfenoides y el hueso frontal izquierdo, con extensión dural hacia el compartimento extraconal y compresión del músculo recto lateral del mismo lado. Este hallazgo sugirió la presencia de una lesión multicompartimental compatible con meningiomas intraóseos primario. La revaloración por imágenes pocas semanas después del estudio basal identificó extensión esfenoidal derecha (**Figura 1**).

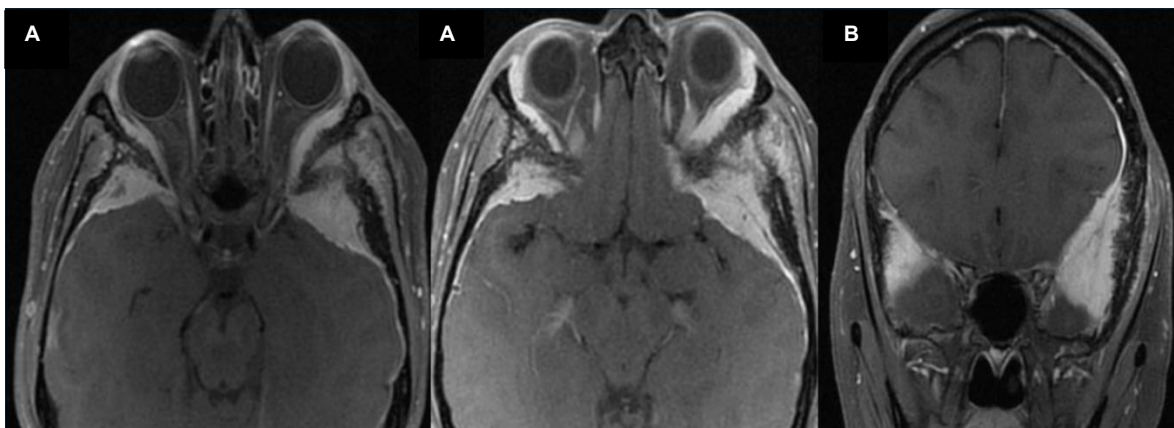


Figura 1. Resonancia magnética cerebral con contraste incluyendo diferentes secuencias. **A.** corte axial y **B.** Coronal, evaluando la base del cráneo y órbitas. Lesión expansiva intraósea en la base del cráneo, con afectación bilateral predominante en las paredes laterales de las órbitas, los esfenoides y el hueso frontal. Hipointensidad e isointensidad en T1 y T2 con realce heterogéneo tras la administración del gadolinio, compatible con un meningioma intraóseo primario. Extensión extradural con infiltración ósea y compromiso del compartimento extraconal bilateral, asociado a compresión del músculo recto lateral izquierdo. Ausencia de invasión evidente del parénquima cerebral, pero con afectación dural secundaria dada la morfología del realce en la región frontal y periorbitaria.

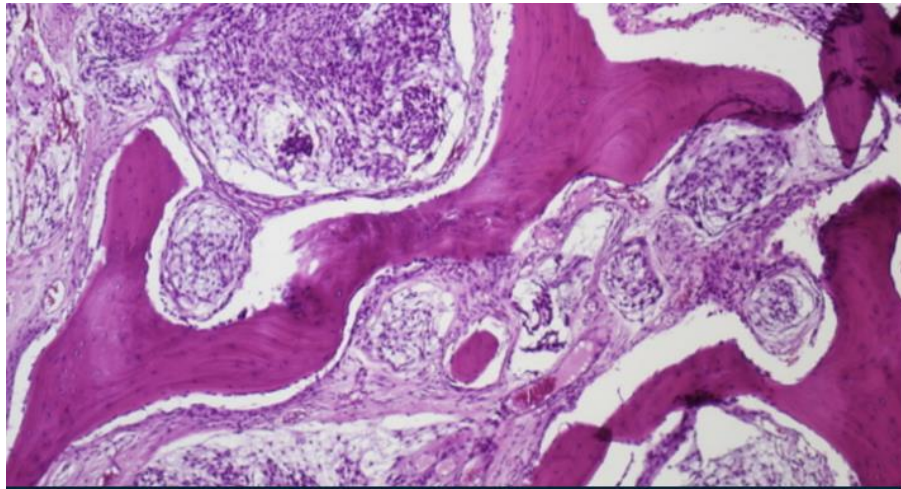


Figura 2. La imagen muestra una microfotografía histológica teñida con hematoxilina y eosina que sugiere un meningioma intraóseo con un patrón meningoelial caracterizado por remolinos celulares (Whorls) y áreas de formación ósea trabecular. Proliferación celular meningoelial con patrón sincitial y remolinos, característico de meningioma grado 1 según la OMS. Hiperostosis y remodelación ósea con trabéculas óseas engrosadas, lo que sugiere un componente osteoblástico dentro del tumor. Osteólisis focal y neofonnación ósea, indicativa de una posible interacción entre el crecimiento tumoral y el microambiente óseo. Ausencia de pleomorfismo nuclear significativo, atipia celular o mitosis prominentes, lo que respalda un comportamiento biológico benigno en este campo específico. Estos hallazgos son consistentes con un meningioma intraóseo primario de tipo osteoblástico.

Ante estos hallazgos, se realizó una resección quirúrgica parcial del componente tumoral esfenoidal izquierdo. El estudio anatomopatológico reveló una neoplasia epitelial compuesta por células con citoplasma amplio y núcleos redondos organizadas en grupos, sin clara evidencia de mitosis, necrosis o hiper celularidad (**Figura 2**). La inmunohistoquímica (IHC) resultó positiva para EMA, y receptores de progestágenos (RP) y la proliferación celular medida por el Ki67 fue del 2%, hallazgos compatibles con meningioma meningoelial intraóseo (OMS grado 1). Debido a la presencia de tumor residual intraóseo esfenoidal derecho de rápido crecimiento se indicó tratamiento complementario con IMRT/VMAT 54 Gy en fraccionamiento de 200 cGy/día sobre el campo esfenoidal bilateral (**Figura 3**) que toleró satisfactoriamente excepto por mínima radiodermatitis. Tras el término de la IMRT/VMAT la paciente notó disminución de la asimetría temporal bilateral, con rápida

reducción de la expansión frontotemporal atribuible al tumor. En paralelo, se realizó un perfilamiento genómico exhaustivo por NGS (panel TSO500 - TruSight Oncology 500 que evalúa 523 genes incluyendo variantes de ADN y ARN, inestabilidad de microsatélites - MSI, carga mutacional tumoral - TMB y la deficiencia de recombinación homóloga - HRD) que mostró negatividad para *NF2*, *CDKN2A/B* y *TERT*, estabilidad de microsatélites, una baja carga mutacional (TMB 1.5 Mts/Mb) y la presencia de la mutación p.Arg641His en el gen *TRAF7* con una FAV del 29,6% (del inglés VAF, Variant Allelic Fraction) (**Figura 4**). En adición, se documentaron las alteraciones c.283G>A en *ARFRP1*, c.1300C>T en *ATR*, c.618_642del en *MDC1*, y c.998G>A en *PRKARIA*. Durante el seguimiento con resonancia magnética cerebral se ha encontrado estabilidad global y beneficio clínico, alcanzando un intervalo libre de progresión de 10 meses.

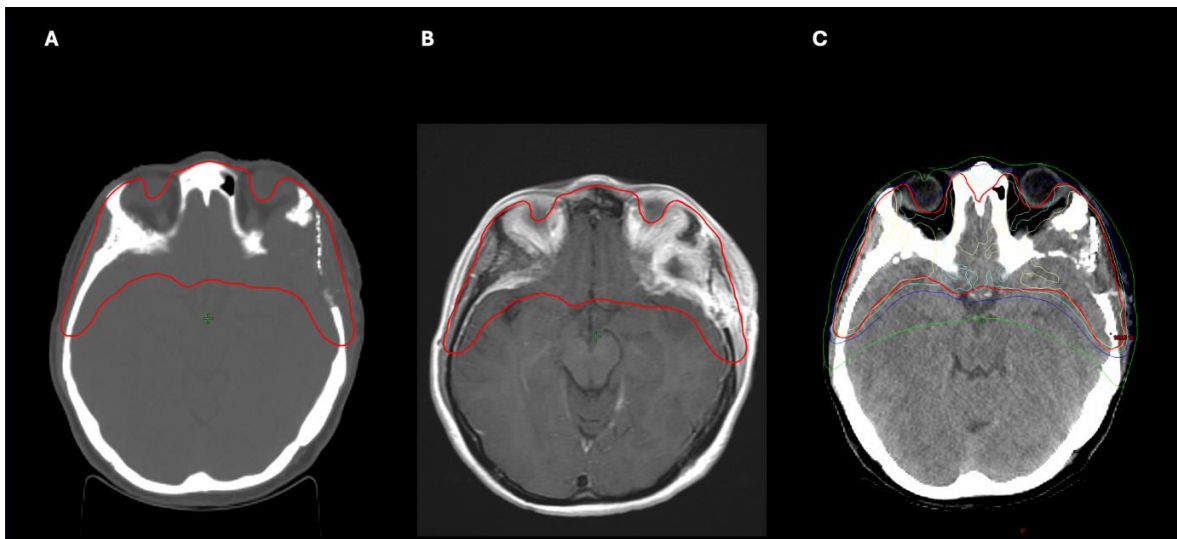


Figura 3. Esquema de la simulación de la radioterapia (IMRT/VMAT dosis por fracción 200 cGys y total de 54 Gy). **A.** tomografía computarizada corte axial: contornos rojos sobre la base del cráneo, lo que sugiere la delimitación del volumen tumoral o la zona objetivo de tratamiento. **B.** Resonancia magnética con contraste con la región delineada en rojo que corresponde a la misma zona marcada en la tomografía (indica la fusión de ambas imágenes para mejorar la precisión en la delimitación del área a tratar). **C.** Tomografía con múltiples líneas de contorno; el contorno rojo corresponde con el volumen objetivo de planificación, y las líneas adicionales en otros colores indican la distribución de la radiación en los tejidos circundantes.

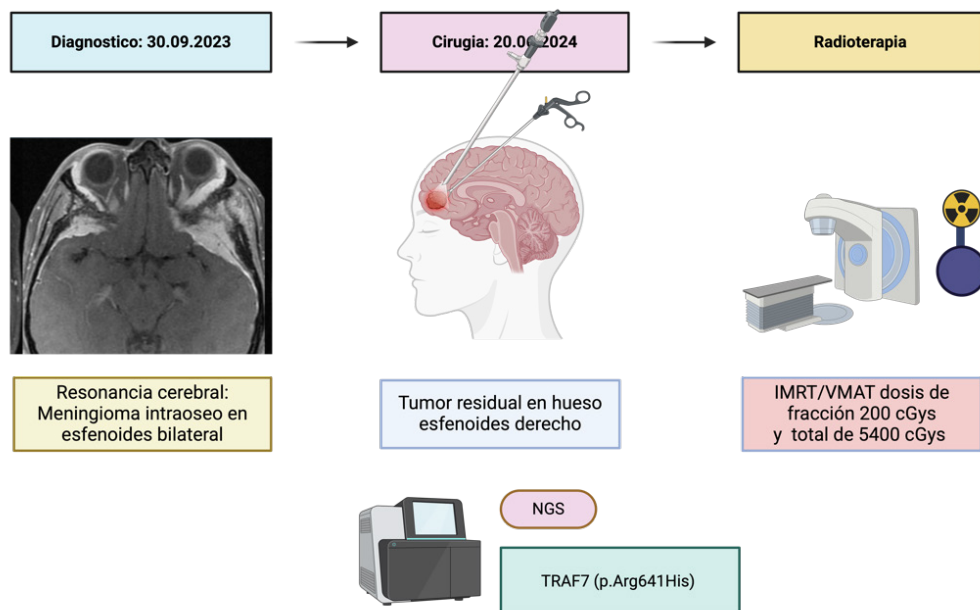


Figura 4. Línea de tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento de la paciente.

Discusión

Los MIPs representan una entidad infrecuente dentro del espectro de los meningiomas, caracterizados por su localización en la base de cráneo, en la cavidad orbitaria y en el área frontoparietal predominantemente ósea; la mayoría de estas lesiones son OMS grado 1 con un patrón de crecimiento sincitial que presenta una histología meningotelial y marcación positiva para EMA, RP y SSTR2. Aunque la mayoría de los MIPs son de crecimiento lento y presentan un comportamiento clínico benigno, existen raros casos agresivos que dificultan el proceso diagnóstico y su manejo⁷. Nuestro caso, tuvo una presentación clínica rápidamente evolutiva con extensión esfenoidal bilateral que requirió un abordaje neuroquirúrgico inicial. Dada su agresividad recibió tratamiento complementario con IMRT/VMAT logrando un adecuado control temporal. Actualmente, el manejo multimodal es el estándar para los casos con tumor residual o márgenes quirúrgicos comprometidos⁸.

Características clínicas, pronóstico y análisis molecular

El análisis molecular reveló la presencia de la mutación *TRAF7* (p.Arg641His) y ausencia de alteraciones en *NF2*, *CDKN2A/B* y *TERT*. La mutación de *TRAF7* se encuentra en aproximadamente 20-25% de los meningiomas, predominantemente en tumores de bajo grado con compromiso de la base del cráneo y no está relacionada con *NF2* o se encuentra involucrada en la patogénesis de ciertos subtipos de meningiomas, especialmente secretores, que presentan comutaciones en *AKT1* y *KLF4*, que tienden a presentar un curso clínico menos agresivo y menor riesgo de recurrencia en comparación con los meningiomas positivo para *NF2*⁹.

El *TRAF7* es un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 16p13.3 que codifica una ligasa E3 ubiquitina implicada en la regulación de múltiples vías de señalización intracelular, incluyendo NF- κ B y MAPK. Desempeña un papel crítico en la proliferación y supervivencia celular, participando

en la ubiquitinación de proteínas como *p53* y *NEMO* que regula la vía del NF- κ B y *c-FLIP*, modulando la apoptosis y la señalización asociada con la inflamación crónica. Además, ejerce un efecto inhibitorio sobre *KRAS*, *CDC42*, *PAK1* y *RHOA*, regulando la arquitectura del citoesqueleto y la proliferación de las células meníngeas. La pérdida de *TRAF7* promueve la activación de *CDC42* y *PAK1*, aumenta la actividad de *RAS* y estimula la cascada de las *MAPK*, favoreciendo la proliferación tumoral y contribuyendo al desarrollo de los meningiomas^{10,11}. La **Figura 5** ilustra la importancia de *TRAF7* para la evolución de los meningiomas.

El perfil molecular de este caso es consistente con los meningiomas del grupo MG2 dentro de la clasificación molecular propuesta en 2021 por Nassiri y colaboradores, donde se agrupan los tumores NF2-wild type (silvestre) con mutaciones en *TRAF7*, *AKT1* y *KLF4*; estos tumores, han demostrado un menor potencial de recurrencia y una tasa menor de progresión en comparación con los meningiomas de los grupos MG3 y MG4, que se caracterizan por presentar alteraciones en *TERT*, *CDKN2A/B*, y una alta inestabilidad cromosómica asociada con peor pronóstico^{11,12}. Desde el punto de vista clínico, la ausencia de alteraciones en *TERT* y *CDKN2A/B* sugiere un riesgo bajo de progresión, aunque el impacto de la extensión ósea y dural sobre el pronóstico sigue siendo incierto^{12,13}. En adición, la rápida progresión tumoral, clínica e imaginológica, divergen de la tasa de proliferación celular favoreciendo un comportamiento opuesto.

El origen de los MIPs, no se encuentra bien establecido, pero se han propuesto hipótesis como la migración anómala de células aracnoideas a través de vainas arteriales que nutren el periostio del cráneo. Otra de las teorías es que las células aracnoideas atrapadas en las suturas craneales durante el nacimiento tienen con crecimiento progresivo hacia un meningioma, o que el trauma craneal previo, favorece el atrapamiento de células meningoteliales en las fracturas¹⁴. Una serie de casos publicada por Butscheidt y colaboradores reportaron que los MIPs representaron únicamente el 2.4% de todos los

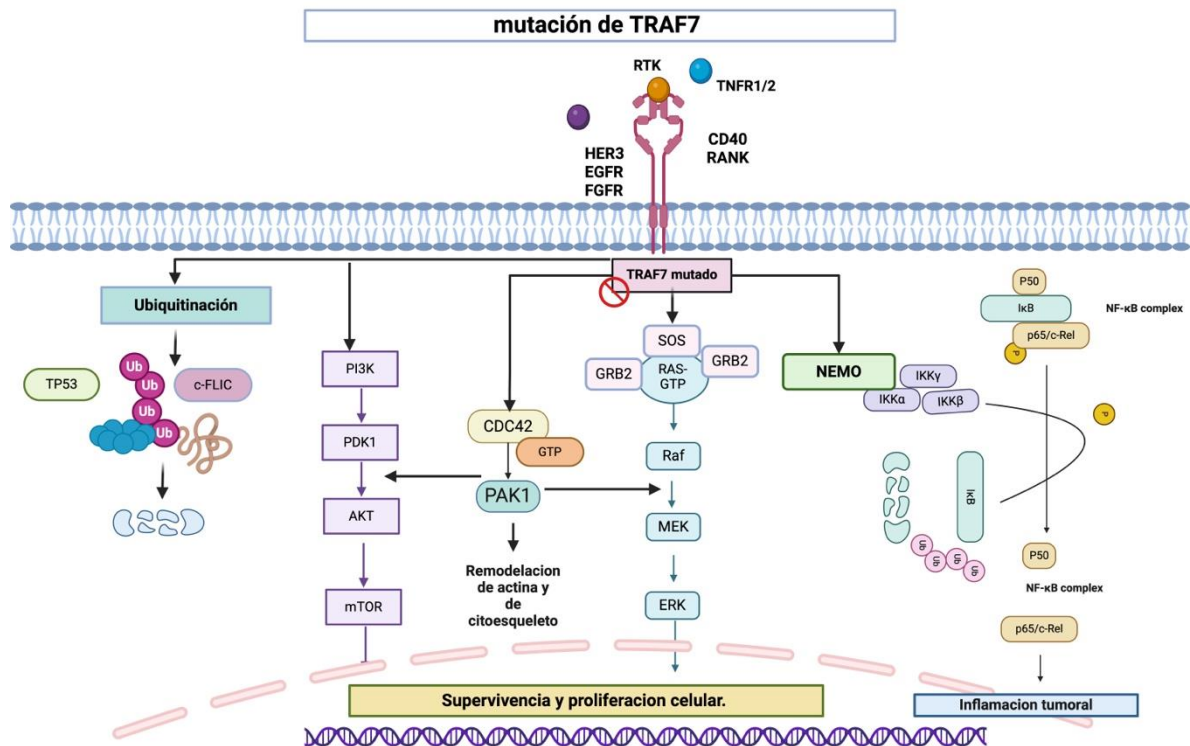


Figura 5. Mutaciones en la vía TRAF7 en pacientes con meningiomas. TRAF7 (Factor Asociado al Receptor del TNF7) es una proteína adaptadora que participa en diversas rutas de señalización intracelular clave en los meningiomas mutados. Se activa mediante receptores de tirosina quinasa (RTK, Receptor Tyrosine Kinase) como HER3 (Receptor 3 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano), EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico) y FGFR (Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos), así como por receptores de la familia del factor de necrosis tumoral (TNFR, Tumor Necrosis Factor Receptor), incluyendo CD40 (Cluster de Diferenciación 40), RANK (Receptor Activador del Factor Nuclear κ B) y TNFR1/2 (Receptores 1 y 2 del Factor de Necrosis Tumoral). Una vez activado, TRAF7 regula procesos celulares esenciales como la proliferación, supervivencia, migración e inflamación tumoral. Además, modula la ubiquitinación de proteínas como p53 (Proteína Tumoral p53) y c-FLIP (Proteína Inhibidora Tipo FLICE Celular), reduciendo la apoptosis y favoreciendo la progresión del tumor. Además, activa la vía PI3K/AKT/mTOR (Fosfatidilinositol 3-Cinasa / Proteína Quinasa B / Diana de Rapamicina en Mamíferos), promoviendo el crecimiento celular y la resistencia a la apoptosis. También interviene en la regulación de la GTPasa CDC42 (Ciclo de División Celular 42) y la quinasa PAK1 (Quinasa Activada por p21 Tipo 1), activando rutas como MAPK (Quinasa Activada por Mitógenos) y facilitando la migración tumoral a través de RAF (Fibrosarcoma Acelerado Rápidamente), MEK (Quinasa de MAPK/ERK) y ERK (Quinasa Regulada por Señales Extracelulares). Finalmente, TRAF7 estimula la vía inflamatoria NF- κ B (Factor Nuclear kappa-B de Células B) mediante la activación de NEMO (Modulador Esencial de NF- κ B, también conocido como IKK γ), promoviendo la fosforilación y degradación de I κ B (Inhibidor de NF- κ B). Esto permite la translocación nuclear del complejo NF- κ B (p65/p50), aumentando la expresión de citocinas proinflamatorias y generando un microambiente tumoral favorable.

meningiomas, siendo predominantes en las mujeres (85%) y teniendo una aparición más temprana en comparación con los meningiomas convencionales.

La localización más común fue en el esfenoides y la mayoría fueron tumores meningoteliales (93%), presentación clínica similar a nuestro caso¹⁵.

Consideraciones terapéuticas y perspectivas futuras

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en estos casos y la administración complementaria de radioterapia está recomendada para meningiomas OMS grado 1 con extensión dural, resección subtotal o márgenes dudosos como ocurrió en el caso enunciado previamente^{5,8,16}. Los meningiomas con mutaciones de TRAF7 suelen presentar un fenotipo histopatológico característico, con una arquitectura epitelioide y patrones de crecimiento sin alta tasa mitótica. Asimismo, estas mutaciones han sido relacionadas con mayor estabilidad cromosómica. Sin embargo, la presencia de infiltración ósea, reportada en 7-18% de los casos sugiere una capacidad de invasión local que puede influir en la decisión de indicar el uso de la IMRT/VAMT¹⁷. Existe una sólida evidencia que respalda la eficacia de la radioterapia como tratamiento para los meningiomas de bajo grado con características particulares. Previamente, Maclean y colaboradores presentaron un metaanálisis que incluyó 18 estudios con más de 1.000 pacientes, demostrando tasas de control local a 5 y 10 años del 89% y 100% con dosis entre 45–57,6 Gy, respectivamente¹⁸. La tasa de toxicidad tardía fue hasta del 12%, con cifras que no excedieron el 5% en la mayoría de los estudios¹⁸. Una revisión sistemática de casos de MIPs realizada por Omofoye y colaboradores incluyó 111 pacientes, en lo que se encontró que la cirugía fue la principal estrategia terapéutica (97%), logrando una resección total en el 84% de los pacientes. La radioterapia se realizó en uno de cada 10 casos, cuando hubo enfermedad residual o compromiso meníngeo¹⁹. Aunque la radioterapia ha demostrado mejorar el control tumoral locoregional, es necesario un mayor seguimiento para evaluar la efectividad del tratamiento en MIPs con infiltración dural. Desde una perspectiva traslacional, la identificación de mutaciones en *TRAF7* y en otras vías relacionadas (*AKT1*, *PIK3CA*, *SMO*) abre la posibilidad a otras estrategias terapéuticas como los inhibidores de *PI3K/AKT/mTOR*

o moduladores de la vía *NF-κB*, intervenciones que han mostrado potencial en modelos preclínicos de meningiomas *TRAF7* mutado^{20,21}.

Este reporte de caso, aunque aporta evidencia valiosa sobre la caracterización clínica, imagenológica, molecular y terapéutica de un MIP con mutación en TRAF7, presenta limitaciones en los análisis inherentes a la baja frecuencia de esta entidad tumoral y por la ausencia de series comparativas y ensayos clínicos. Asimismo, el seguimiento radiológico de 10 meses, aunque libre de progresión, resulta aún insuficiente para evaluar el comportamiento de la enfermedad a largo plazo, considerando variables como la tasa de recurrencia y la supervivencia libre de progresión tras la radioterapia en este subtipo específico de meningioma. Pese a estas limitaciones, el caso contribuye significativamente a la literatura existente al documentar una presentación poco común con integración diagnóstica avanzada, y subraya la necesidad de estudios multicéntricos y prospectivos que permitan validar el rol de la clasificación molecular en meningiomas intraóseos con mutaciones en genes diferentes a *NF2*.

En conclusión, este caso aporta evidencia adicional sobre la heterogeneidad molecular de los MIPs y la relevancia del perfil genómico en la toma de decisiones clínicas. La identificación de una mutación en TRAF7 con estabilidad genómica y bajo índice proliferativo difiere de la evolución clínica e imagenológica ante la evidencia de una extensa infiltración ósea que requirió el uso de la IMRT/VMAT. La implementación de las clasificaciones moleculares en la práctica clínica debe mantener la correlación clínico patológica para permitir la correcta estratificación de los pacientes.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de los autores

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción del manuscrito.

Responsabilidades éticas

Los autores confirman haber obtenido consentimiento informado de los pacientes sujetos de investigación en humanos, de acuerdo con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

Referencias

1. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol.* 2023 Oct 4;25(12 Suppl 2):iv1-iv99. doi: 10.1093/neuonc/noad149.
2. Elder JB, Atkinson R, Zee CS, Chen TC. Primary intraosseous meningioma. *Neurosurg Focus.* 2007;23(4):E13. doi: 10.3171/FOC-07/10/E13.
3. Takase H, Yamamoto T. Bone Invasive Meningioma: Recent Advances and Therapeutic Perspectives. *Front Oncol.* 2022 Jun 30;12:895374. doi: 10.3389/fonc.2022.895374.
4. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science.* 2013 Mar 1;339(6123):1077-80. doi: 10.1126/science.1233009.
5. Clynych AL, Norrington M, Mustafa MA. Cranial meningioma with bone involvement: surgical strategies and clinical considerations. *Acta Neurochir.* 2023;165:1355-1363. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-023-05535-4>
6. Moraes FY, Chung C. Radiation for skull base meningiomas: a review of the literature on the approach to radiotherapy. *Chin Clin Oncol.* 2017 Jul;6(Suppl 1):S3. doi: 10.21037/cco.2017.06.08.
7. Soni N, Ora M, Bathla G, Szekeres D, Desai A, Pillai JJ, et al. Meningioma: Molecular Updates from the 2021 World Health Organization Classification of CNS Tumors and Imaging Correlates. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2025 Feb 3;46(2):240-250. doi: 10.3174/ajnr.A8368.
8. National Comprehensive Cancer Network. (2024). *Central Nervous System Cancers (Version 1. 2025)*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
9. Kwon SY, Shin HS, Kim TH, Kim HJ. Primary Intraosseous Osteolytic Meningioma of the Skull Mimicking Scalp Mass: A Case Report and Review of Literature. *Brain Tumor Res Treat.* 2015 Oct;3(2):151-5. doi: 10.14791/btrt.2015.3.2.151.
10. Wang EJ, Haddad AF, Young JS, Morshed RA, Wu JPH, Salha DM, et al. Recent advances in the molecular prognostication of meningiomas. *Front Oncol.* 2023 Jan 4;12:910199. doi: 10.3389/fonc.2022.910199.
11. Szulzewsky F, Thirimanne HN, Holland EC. Meningioma: current updates on genetics, classification, and mouse modeling. *Ups J Med Sci.* 2024 Mar 18;129. doi: 10.48101/ujms.v129.
12. Nassiri F, Liu J, Patil V, Mamatjan Y, Wang JZ, Hugh-White R, et al. A clinically applicable integrative molecular classification of meningiomas. *Nature.* 2021;597:119-125. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03850-3>
13. Poursina O, Qiu J. Primary intraosseous meningioma: a case of early symptomatic calvarial origin meningioma. *J Surg Case Rep.* 2024 Oct 30;2024(10):rjae676. doi: 10.1093/jscr/rjae676.
14. Ueno M, Shimato S. A Case of Recurrence of Benign Convexity Primary Intraosseous Meningioma. *NMC Case Rep J.* 2024 Jan 31;11:19-25. doi: 10.2176/jns-nmc.2023-0171.
15. Butscheidt S, Ernst M, Rolvien T, Hubert J, Zustin J, Amling M, et al. Primary intraosseous meningioma: clinical, histological, and differential diagnostic aspects. *J Neurosurg.* 2019 Jun 21;133(2):281-290. doi: 10.3171/2019.3.JNS182968.
16. Chen WC, Perlow HK, Choudhury A, Nguyen MP, Mirchia K, Youngblood MW, et al. Radiotherapy for meningiomas. *J Neurooncol.* 2022 Nov;160(2):505-515. doi: 10.1007/s11060-022-04171-9. Epub 2022 Oct 31.
17. Chen WC, Lucas CG, Magill ST, Rogers CL, Raleigh DR. Radiotherapy and radiosurgery for meningiomas. *Neurooncol Adv.* 2023 Jun 3;5(Suppl 1):i67-i83. doi: 10.1093/oaajnl/vdac088.
18. Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in Radiotherapy for Meningioma. *Clin Oncol.* 2014;26(1):51-64. doi: 10.1016/j.clon.2013.10.001
19. Omofoye OA, Huynh T, Jhun R, Ashfaque H, Cronk K. Primary intraosseous meningioma of the calvarium: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Dec;199:106283. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106283.
20. Preusser M, Brastianos P, Mawrin C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol.* 2018 Feb;14(2):106-115. doi: 10.1038/nrneuro.2017.168.
21. Mair MJ, Berghoff AS, Brastianos PK, Preusser M. Emerging systemic treatment options in meningioma. *J Neurooncol.* 2023 Jan;161(2):245-258. doi: 10.1007/s11060-022-04148-8.