



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESPECIALIDAD EN NEUROCIRUGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

PROPIEDADES MECÁNICO-REOLÓGICAS DE LOS
MENINGIOMAS Y PREDICCIÓN CON EL FACTOR DE
ANISOTROPÍA DE CONSISTENCIA TUMORAL,
VASCULARIDAD Y PLANO DE CLIVAJE

TITULACIÓN POR TESIS
QUÉ PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROCIRUGÍA

PRESENTA:

DR. LUIS ALBERTO ORTEGA PORCAYO

TUTOR:

DR. JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR
SUBDIRECTOR DE NEUROCIRUGÍA

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Coautores:

M.C. Paola Ballesteros Zebadúa²

Dr. Oscar René Marrufo Meléndez³

Dr. Juan José Ramírez Andrade¹

TA. Mariana Ramírez Gilly⁴

Dr. Alberto Tecante Coronel⁴

Dr. Juan Barges Coll¹



**Departamentos e Instituciones
Afiliadas a la Investigación:**



¹*Departamento de Neurocirugía, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.* México, Distrito Federal.

²*Laboratorio de Física Médica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.* México, Distrito Federal.

³*Neuroimagineología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.* México, Distrito Federal.

⁴*Departamento de Biotecnología y Alimentos, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.* México, Distrito Federal.

Agradecimientos y Dedicatoria.

Estaré siempre profundamente agradecido con mi alma mater, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” en cuyas paredes aprendí el arte de la neurocirugía y conocí a seres humanos ejemplares a quienes orgullosamente llamaré maestros por el resto de mi vida... Sergio Gómez Llata, Juan Luis Gómez Amador, Rogelio Revuelta, Juan Barges, Edgar Nathal, Nicasio Arriada, Miguel Ramos Peek, Sergio Moreno, Ulises García, Alfonso Arellano, Axayacatl Gutiérrez, Miguel Ángel Celis.

Dedicada al amor e inspiración de los últimos seis años, quién fue mi soporte emocional para terminar esta sorprendente y apasionante especialidad... Pilar.

La conclusión de mis estudios jamás hubieran sido realidad sin el apoyo de mis padres, quiénes me dieron educación, amor, sabiduría y un ejemplo siempre de conocimiento y humildad...Arturo y Martha.

Tres almas que me vieron crecer dándome soporte, consejos y una insuperable hermandad... Karla, Pepe y Perla

A mis abuelos quiénes estuvieron orgullosos eternamente de mí ahora y en otros tiempos... Jesús, Ana, Carmen y Gilberto.

A la amistad invaluable de las personas mas cercanas de mi vida que a pesar de abandonarlos en los últimos años siempre han estado al pendiente de mi destino... Sergio, Juan, Ale², Toño, Blanca, Beto, Pons.

Dedicado a la ciencia, inspirado en la filosofía.

Índice

1. Justificación	Pág. 7
2. Trascendencia	Pág. 7
3. Introducción General	Pág. 8
4. Hipótesis	Pág. 22
5. Objetivos	Pág. 24
6. Metodología	Pág. 25
7. Resultados	Pág. 35
8. Análisis de resultados	Pág. 58
9. Conclusión	Pág. 68
10. Lecturas sugeridas	Pág. 69
11. Bibliografía	Pág. 70

Justificación

La siguiente tesis se realizó para darle un valor clínico al factor de anisotropía (FA) obtenido a partir del tensor de difusión en la resonancia magnética como una herramienta de planeación preoperatoria para predecir consistencia tumoral, vascularidad y plano de clivaje en meningiomas. Así como la medición objetiva cuantitativa de las propiedades mecánicas y reológicas de los meningiomas y la correlación con aspirabilidad y consistencia tumoral transoperatoria.

Trascendencia

La vascularidad, plano de clivaje y consistencia tumoral determinan la complejidad transoperatoria de la resección tumoral, dichas variables ayudaran a discernir entres diferentes abordajes quirúrgicos para lesiones de localización y tamaño similar pero con diferentes propiedades quirúrgicas.

Se demostrará la correlación que existe entre la densidad celular, la difusión del agua y el grado histopatológico de los meningiomas. Las propiedades mecánicas de tejidos vivos es un tema central en biomecánica. La biomecánica del encéfalo ha sido investigada previamente in vitro, sin embargo los resultados en compresión y deformabilidad son limitados. No encontramos en la literatura reportado ningún estudio que

analice las propiedades mecánicas y reológicas de los meningiomas. Por lo que su estudio generará conocimiento esencial en biomecánica que dará aportaciones valiosas a las herramientas quirúrgicas actuales y en un futuro al campo de la neurocirugía robótica.

Introducción general

Epidemiología

Los meningiomas corresponden a 20% de todos los tumores intracraneales en hombres y 38% en mujeres.¹ La prevalencia estimada en Estados Unidos es de aproximadamente 97.5/100,000, con 138,000 individuos diagnosticados actualmente con este tumor¹ y una incidencia que varía de 1.85,² 2.3³ y hasta 13.27⁴ por 100,000 habitantes por año en otras partes del mundo como Alemania, Canadá e Italia. En México, se ha reportado que los meningiomas representan del 13 al 26% de los tumores intracraneales.⁵

En la mayoría de los grupos étnicos existe una mayor incidencia en mujeres que en hombres^{6,7} con un ratio de 1:1.4 a 2.6.^{3,8,9} La edad media de presentación es de 56.4 años en hombres y 55.9 en mujeres, mientras que un subgrupo de meningiomas atípicos y malignos se presentan a los 63.2 años en hombres y 53.6 años en mujeres.¹⁰ La incidencia de los

meningiomas aumenta con la edad, siendo hasta 3.5 veces mayor la incidencia en pacientes mayores de 70 años.^{11, 12} La incidencia anual aumenta en la octava década a 8.4/100,000.³

En niños los meningiomas constituyen de 0.4-4% de los tumores primarios intracraneales,¹³⁻¹⁶ con una incidencia anual de 1.32/100,000.¹⁷ A diferencia de los adultos existe un predominio en hombres con un ratio hombre:mujer de 1.2 a 1.9:1.^{14, 17} La mayoría se asocian a neurofibromatosis tipo 2 (NF-2).^{14, 15}

Los meningiomas pueden ser encontrados de forma incidental. Se deben valorar los riesgos y beneficios de la cirugía contra la historia natural de la enfermedad. Es importante destacar que la mayoría de los meningiomas tienen un comportamiento benigno, con mínimo crecimiento y sin evidencia de sintomatología.¹⁸⁻²² No obstante, el crecimiento depende del grado de histopatología. La media de tiempo para doblar su tamaño es de 425 días (138-1045) para el Grado I, 178 días (34-551) para el Grado II y 205 días (30-472) para el Grado III.²³ Debido a que los rangos son muy amplios no es posible concluir que la histopatología es el único factor que determina la tasa de crecimiento.

Los pacientes con diagnóstico de meningioma tienen una supervivencia en 2, 3 y 5 años de 81%, 85% y 69%.^{1, 24} La

sobrevida disminuye a 56% en pacientes mayores de 65 años independientemente de la histopatología y es de 55% en casos de meningioma maligno. El pronóstico es similar en pacientes que reciben radiación en comparación con los que se da observación y seguimiento. Sin embargo, en los casos de meningioma benigno (Grado I), la cirugía tiene mejor sobrevida en comparación con los grupos que se da observación, radiación o cirugía + radiación.²⁵ Dos de los factores más importantes que determinan el pronóstico de un paciente son la histopatología y la extensión de la resección.^{26,}

²⁷

Histopatología.

En 1864, John Cleland propuso que los meningiomas se originaban de la aracnoides y no de la duramadre. Más tarde, Harvey Cushing acuñó el término de meningotelioma que finalmente modificó por meningioma, afirmando que se originaban de células de la aracnoides.^{28, 29} Esta teoría sigue prevaleciendo en la actualidad, la cuál deriva de la observación de que la mayoría de los sitios dónde aparecen los meningiomas hay células aracnoideas; no esta claro si estas células son las únicas responsables del origen de los meningiomas.³⁰

La mayoría de los meningiomas son benignos (clásicos) Grado I, con bordes regulares y de crecimiento lento,³¹ siendo la variante meningotelial la más común.³ Sin embargo, existen una minoría de comportamiento clínicamente agresivo, que en su mayoría corresponden a tumores Grado II (atípicos) o Grado III (anaplásicos).³² Los factores asociados con disminución en la sobrevida son anaplasia y mitosis de 20 o más por 10 campos de alto poder (CAP). Definiendo anaplasia como la pérdida de las características meningoteliales y asemejando su histopatología a un carcinoma, sarcoma o melanoma. La mayoría de los meningiomas malignos se localizan en la convexidad y 73.3-75% son supratentoriales,³³ con un radio de los meningiomas en la bóveda craneal:base de cráneo de 2.3:1.³⁴ El riesgo de metástasis extracraneales es de hasta un 11% con una sobrevida de 1.5 años.²⁶

Invasión cerebral. La mayoría de los meningiomas son tumores encapsulados, con bordes regulares que no transgreden la piamadre. Sin embargo no siempre se tiene un buen plano de clivaje en toda la superficie tumoral.³⁵ Existen algunos casos en los que hay invasión cerebral y en respuesta se genera una respuesta gliótica que encasilla islotes de parénquima dentro del tumor.²⁶ Por lo que la invasión cerebral es un factor pronóstico de recurrencia y probablemente de malignidad.³⁶ Los intentos por predecir el

plano de clivaje preoperatorio con la interfase tumor-corteza observada en la resonancia magnética (RM) en la secuencia T2 no han tenido buenos resultados³⁷ y su correlación con la invasión cerebral vista en patología también se encuentra en duda.

Marcadores adyuvantes. Debido a que la histopatología no puede predecir de forma precisa el comportamiento biológico del tumor se han estudiado diversos marcadores de proliferación, proteínas reguladoras del ciclo celular, receptores hormonales y factores de crecimiento.³⁸⁻⁴⁶ En algunos casos se han correlacionado con el grado tumoral y predicción de recurrencia, pero sin resultados consistentes.²⁶ El marcador de proliferación Ki 67 es el único utilizado frecuentemente, se trata de una proteína nuclear presente durante la fase activa del ciclo celular.⁴⁷ El anticuerpo MIB-1 reconoce el antígeno Ki 67, dando un porcentaje de las células tumorales que son positivas del total. El problema es que existe una gran variabilidad en la técnica de laboratorio, métodos de conteo y la interpretación de resultados.⁴⁸ No obstante, se ha demostrado una relación entre la supervivencia libre de recurrencia y el MIB-1 LIs tanto en el grupo de pacientes ajustados a la extensión de la resección como en el grupo de resección total.⁴⁸⁻⁵⁰

Se ha postulado que la activación de los receptores de progesterona (RP) tienen un rol en la tasa de crecimiento de los meningiomas. Aproximadamente 70% de los meningiomas son positivos para progesterona, independientemente del género del paciente.⁵¹ Los tumores con RP positivos tienen un menor índice de proliferación y por lo tanto mejor pronóstico.^{51, 52} A diferencia de los receptores de estrógenos, los cuáles se presentan solo ocasionalmente y se asocian a características patológicas agresivas y anormalidades cromosómicas.⁴⁵

Variables clínico-radiológicas. No ha sido posible establecer una relación entre la histopatología y las características clínico-radiológicas de los pacientes. Clínicamente los pacientes con tumores malignos presentan algún grado de paresia (50%) y es menos probable que sean asintomáticos (14%). La asociación de edema peritumoral con malignidad no es contundente debido a que un porcentaje elevado de tumores benignos presentan edema peritumoral severo (20%). La presencia de calcificaciones o de reforzamiento heterogéneo de contraste que sugiera necrosis tiene un valor limitado para predecir el comportamiento biológico del tumor.³ Lee et al. demostró una asociación entre la histología tumoral y el sitio de origen, demostrando un predominio de los meningiomas meningoteliales en la línea media de la base de

cráneo y en la medula espinal. Lo que sugiere que estos subtipos de meningiomas pudiesen tener características embriológicas y genéticas diferentes a otros tumores benignos.⁵³

Extensión de la resección tumoral

La cirugía es el tratamiento de elección en meningiomas sintomáticos. La posibilidad de realizar abordajes extensos con menos complicaciones y el entendimiento de la anatomía de los meningiomas ha permitido su resección radical dependiendo de su localización.^{54, 55} En el caso de meningiomas incidentales (asintomáticos) existen varios argumentos a favor de la cirugía. Primero, un cierto porcentaje de meningiomas son atípicos o malignos y se beneficiarían de tratamiento quirúrgico. Segundo, existen lesiones malignas que pudiesen simular un meningioma por imagen. Tercero, la ansiedad generada a los pacientes por un tumor sin tratamiento bajo observación. Finalmente, la resección disminuye los cuidados, costos y herramientas para el seguimiento de estos pacientes.⁵⁶

En 1957 Donald Simpson demostró que la recurrencia clínica de los meningiomas en su serie era tan alta como un 21%. Sin embargo, al realizar la clasificación de la extensión de la resección (Clasificación de Simpson), realizó un análisis en el

que determinó que la recurrencia era de 9% cuándo se realizaba una resección Grado I (resección macroscópica completa con escisión del implante dural y de hueso anormal), 19% para Grado II (resección macroscópica del tumor y coagulación del implante dural), 29% para Grado III (resección macroscópica del tumor intradural, sin coagulación del implante dural y cuando se deja un seno venoso invadido o hueso hiperostótico) y 39% para Grado IV (resección parcial de la lesión) y finalmente el grupo Grado V (descompresión con o sin biopsia).⁵⁷ Sin embargo cuando se mide la sobrevida libre de enfermedad en tumores Grado I a 5 años con resecciones Simpson (S) I, II, III y IV estas resultan en 95%, 85%, 88% y 81% respectivamente.⁵⁸ Lo que significa que la extensión de la resección no es el único factor que determina la evolución de estos pacientes y una cirugía más conservadora que ponga en menos riesgo al paciente podría mejorar su sobrevida y déficit neurológico postquirúrgico. Pero cuándo se analizan los meningiomas por localización el tener una resección S1 de un meningioma de la convexidad representa una mejoría en la sobrevida libre de tratamiento y disminuye la tasa de riesgo relativo 4.9 a 13.2 veces dependiendo el grado Simpson de la resección.⁵⁹

Mirimanoff et al.²⁷ reportó después de una resección total una sobrevida libre de recurrencia de 93% a 5 años, 80% a 10 años

y 68% a 15 años, la cuál disminuye considerablemente con una resección parcial a 63%, 45% y 9% respectivamente. No obstante, después de 20 años de seguimiento se ha demostrado una recurrencia de hasta 19% después de una resección total y en pacientes con meningiomas atípicos o malignos existe un riesgo de recurrencia de 38% y 78% respectivamente después de una resección total.⁶⁰

La localización es un factor fundamental para realizar una resección radical. El fresado del hueso y la remoción de la duramadre en los tumores de la base de cráneo pone al paciente en riesgo de lesión de estructuras neurovasculares y de fistulas complejas de líquido cefalorraquídeo (LCR).⁵⁸ En el caso de meningiomas de la convexidad Hasseleid et al.⁵⁹ reportó con una resección S1, una sobrevida libre de enfermedad a 1, 5 y 10 años de 99%, 94% y 90% respectivamente independiente de la histopatología. Inclusive cuándo se realiza una resección más radical reseccando 2 cm a la periferia de duramadre (Simpson 0) se ha reportado una sobrevida libre de enfermedad del 100% en meningiomas Grado 1.⁶¹ Sin embargo en tumores de base de cráneo excluyendo a los meningiomas del seno cavernoso no existe diferencia en la sobrevida entre resección S1 y S2.⁵⁸ Lo cuál pone en duda la validez de la clasificación de Simpson para predecir sobrevida libre de enfermedad y apoya la realización

de nuevos métodos preoperatorios y postoperatorios basados en características anatómicas y localización.^{62, 63}

Herramientas diagnósticas de meningiomas

El avance en las técnicas de imagen ha permitido una mejor planeación preoperatoria. Actualmente los estudios realizados para el diagnóstico y planeación preoperatoria de un meningioma en nuestro centro son la tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM).

En la TC los meningiomas aparecen como lesiones bien circunscritas con una buena interfase tumor/cerebro, lo que facilita su identificación como lesiones extra-axiales.⁶⁴ Son lesiones esféricas o lobuladas, o en placa, rodeadas de un plano aracnoideo lleno de LCR.⁶⁵ Frecuentemente presentan una “cola dural”, la cuál representa el implante dural, el cuál al engrosarse da una apariencia pedunculada. En la TC simple los meningiomas son isodensos o ligeramente hiperdensos relativos a la corteza cerebral, debido a calcificaciones o matriz celular compacta.⁶⁶

En la TC contrastada típicamente presentan un reforzamiento homogéneo.⁶⁷ Ocasionalmente existe heterogeneidad debido a productos de sangrado, necrosis, grasa u otros elementos tisulares.⁶⁸ El edema peritumoral es muy variable dependiendo

de factores angiogénicos.⁶⁹ Para meningiomas en contacto con los senos venosos, la venotomografía provee información confiable acerca de la infiltración venosa y la presencia de anastomosis venosas colaterales.⁷⁰ La TC por emisión de positrones a demostrado resultados prometedores para diferenciar meningiomas anaplásicos de los benignos y para el estudio del potencial de proliferación.^{71, 72}

En RM son típicamente isointensos o hipointensos relativo a la sustancia gris en T1 y T2; solo una minoría son hiperintensos en T2, la variabilidad en T2 permite una mejor identificación del tumor y se ha relacionado con la consistencia tumoral, hipervascularidad microscópica e histopatología agresiva.⁷³ Los vacíos de señal representan vasos sanguíneos o calcificaciones. Posterior a la administración de medio de contraste (gadolinio) se observa un reforzamiento denso y homogéneo. Dicho reforzamiento se extiende linealmente hacia el implante dural “cola dural”, la cuál puede ser consecuencia de inflamación o infiltración tumoral.^{74, 75} La perfusión en la resonancia magnética puede ayudar a diferenciar algunos subtipos de meningiomas analizando el volumen sanguíneo cerebral relativo en el tumor y en el parénquima cerebral con edema peritumoral.⁷⁶

Predicción de consistencia tumoral

Los avances en la calidad de las imágenes y en las diferentes secuencias obtenidas por resonancia han revolucionado el diagnóstico de la patología oncológica intracraneal, incluidos los meningiomas. Una mejoría en la resolución del tumor y de la anatomía desplegada en múltiples planos, permite al neurocirujano percibir en tercera dimensión las relaciones entre tumor, duramadre, nervios craneales y estructuras vasculares.⁷⁷ La relación entre los hallazgos de resonancia con consistencia tumoral^{73, 78-81} e histopatología^{73, 78, 79, 81-85} han sido contradictorios en diferentes estudios, por lo que no existe consenso entre la relación entre imagen (TC,RM), histopatología, plano de clivaje y consistencia tumoral.

Inicialmente la teoría respecto a la relación entre consistencia tumoral y la hiperintensidad en T2 señalaba que la consistencia del tumor se debía a la cantidad de agua.⁷³ Sin embargo, si solo la cantidad de agua definiera la consistencia de un tumor, todos los tumores blandos tendrían que ser hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, pero la relación con T1 muestra resultados contradictorios con consistencia y los tiempos de relajación de un tejido son directamente proporcionales a la cantidad de agua libre en T1 y T2. Solo los protones móviles dan una señal en la secuencias convencionales de resonancia. Cuando los protones son moléculas largas o inmóviles en sólidos no dan una señal

detectable en resonancia.^{81, 86} Por lo que el tiempo de relajación esta relacionado no solo con la cantidad de agua, sino con la relación del agua a través del tumor dependiendo su estructura. Las imágenes con el tensor de difusión permiten medir las propiedades del agua en un espacio en tercera dimensión y cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La difusión de agua paralelo a los tractos de sustancia blanca se restringen menos que la difusión de agua a través de tractos perpendiculares; en consecuencia las señales de la imagen medida son mayores para el gradiente de difusión que codifica perpendicular a los tractos de sustancia blanca. Esta variación en la direccionalidad de las moléculas de agua es lo que se denomina “anisotropía por difusión”. Las imágenes por difusión tiene un amplio campo de aplicaciones clínicas. Con la información de la direccionalidad se han representado los tractos nerviosos en mapas de color esquemáticos;^{87, 88} estudiando así su configuración espacial y la repercusión anatómica en tumores cerebrales,^{89, 90} determinando la infiltración de células tumorales en sustancia blanca.^{89, 91} También se puede determinar la densidad celular investigando los valores de la fracción de anisotropía (FA), difusión media (MD) y la infiltración de células tumorales dentro de la región de interés (ROI), lo que permite localizar las zonas de mayor densidad

tumoral.⁹² La densidad celular^{92, 93} y las características histológicas (contenido de tejido fibroso)⁷³ son factores que determinan la consistencia de un tumor. El FA es una variable numérica indirecta de densidad celular en la que los valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular).⁹⁴ La posibilidad de medir la densidad celular a través del FA podría predecir de forma objetiva la densidad celular y la consistencia tumoral.

En dos estudios previos se ha intentado predecir la consistencia tumoral con resonancia magnética utilizando la FA⁹⁴ y más recientemente la elastografía⁹⁵ obteniendo resultados alentadores correlacionando la dureza con los resultados de la resonancia. Lamentablemente en ambos estudios la medición de la consistencia fue cualitativa utilizando escalas para determinar la dureza del tumor dependiendo de la opinión del cirujano.

Poca información existe acerca de las propiedades mecánicas de los tumores cerebrales y en ninguno de los estudios previos se correlacionó la RM con las propiedades mecánicas del tumor. Por lo que es de suma importancia la correlación entre el esfuerzo (esfuerzo es la razón de una fuerza aplicada entre

el área sobre la que actúa) y la deformabilidad (deformación es el cambio relativo en las dimensiones o en la forma de un cuerpo como resultado de la aplicación de un esfuerzo) para obtener datos objetivos de consistencia tumoral. Así como un módulo de elasticidad; el cuál se refiere al esfuerzo entre la deformación.⁹⁶

Por lo que el siguiente estudio tiene la finalidad de correlacionar y predecir las propiedades mecánicas objetivas (fuerza de ruptura, impulso, constante de elasticidad, fracturabilidad y deformabilidad) y subjetivas (aspirabilidad, consistencia, plano de clivaje y vascularidad) de los meningiomas con las características radiológicas en RM (T1,T2 y FA) y su histopatología.

Hipótesis

Hipótesis nula - H_0 :

1. La FA obtenida por RM no predice la consistencia tumoral y la vascularidad de los meningiomas.
2. La FA obtenida por RM en la cápsula tumoral no predice el plano de clivaje de los meningiomas.
3. La FA obtenida por RM no se correlaciona con las propiedades mecánico-reológicas de los meningiomas y su histopatología.

4. La relación T1/T2 en RM no predice la consistencia tumoral en meningiomas.
5. La relación T1/T2 en RM no se relaciona con las propiedades mecánico-reológicas de los meningiomas.

Hipótesis alternativa- H₁:

1. La FA obtenida por RM predice la consistencia tumoral y la vascularidad de los meningiomas.
2. La FA obtenida por RM en la cápsula tumoral predice el plano de clivaje de los meningiomas.
3. La FA obtenida por RM se correlaciona con las propiedades mecánico-reológicas de los meningiomas y su histopatología.
4. La relación T1/T2 en RM predice la consistencia tumoral en meningiomas.
5. La relación T1/T2 en RM se relaciona con las propiedades mecánico-reológicas de los meningiomas.

Objetivos

Generales.

1. Predecir la consistencia tumoral con el valor obtenido de la FA y compararlo con la relación T1-T2 de la RM.
2. Predecir el plano de clivaje de los meningiomas con el FA periférico del tumor.

3. Determinar las propiedades mecánicas y reológicas de los meningiomas.

Específicos.

1. Determinar el valor de corte de FA en que un meningioma es duro y no aspirable.
2. Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el factor de anisotropía y la relación T1/T2 para predecir consistencia tumoral.
3. Validar la Clasificación de consistencia tumoral propuesta por Zada et al.⁹⁷ con las pruebas mecánicas y reológicas.
4. Correlacionar las características por resonancia magnética (T1/T2, anisotropía) con consistencia, plano de clivaje, vascularidad e histopatología de los meningiomas.
5. Determinar fuerza de ruptura, impulso, constante de elasticidad, fracturabilidad, deformabilidad y elasticidad de los meningiomas para correlacionarlo con características imagenológicas (T1/T2, anisotropía) e histopatológicas (subtipos y grados).

Metodología

Diseño. Es un estudio analítico, longitudinal y prospectivo.

Población y muestra. Se incluyeron todos los pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” con diagnóstico de meningioma en los que se realizó resonancia magnética con tensor de difusión, resección del meningioma y análisis de las propiedades mecánicas y reológicas en un periodo de 12 meses.

Criterios de selección del estudio

Inclusión:

- a) Pacientes que acudan a la consulta preoperatoria de neurocirugía y se realice el diagnóstico de meningioma por imagen.
- b) Se corrobore el diagnóstico de meningioma por el Departamento de Neuropatología en el postoperatorio.
- c) Se pueda realizar el análisis de las propiedades mecánico-reológicas del meningioma en el postoperatorio.
- d) Acepte participar y de su consentimiento informado para el protocolo de estudio y la realización del procedimiento neuroquirúrgico.

Exclusión

- a) Neuroinfección.
- b) Previo tratamiento neuroquirúrgico de la lesión o radiocirugía.

c) Contraindicación para el procedimiento quirúrgico.

Variables

Independientes:

1. Medición de el factor de anisotropía obtenido por resonancia magnética.
2. Relación de intensidades en T1/T2 en resonancia magnética.

Dependientes:

1. Fuerza de corte
2. Impulso
3. Elasticidad
4. Consistencia transoperatoria.
5. Plano de clivaje.
6. Vascularidad percibida
7. Sangrado transoperatorio.
8. Histopatología.

Otras:

1. Edad
2. Género
3. Localización
4. Técnica quirúrgica
5. Grado de resección con escala de Simpson.
6. Pronóstico con escala de Karnofsky

Técnica imagenológica

Se realizaron imágenes preoperatorias de resonancia en un equipo de RM de 3T, General Electric. A cada paciente se le realizó un total de 43 imágenes de tensor de difusión (spin echo EPI, TR:10150 ms, TE: 84.1 ms, tamaño de matriz: 128x128, grosor de corte de 2.6 mm), se utilizaron gradientes de difusión en 25 direcciones no paralelas ($b=800 \text{ s/mm}^2$). Para la obtención de los mapas de la FA se utilizó una estación de trabajo (Advantage Workstation GE versión AW4.5_02.113_CTT_5.X); en donde se procesaron las imágenes del tensor de difusión con el software Functool 9.4.05a. Dentro de este software se aplicaron tres técnicas para el posicionamiento de las ROI's para realizar la fracción de anisotropía. En la primera se trazaron dos vectores perpendiculares sobre el diámetro máximo del tumor. Se colocó un ROI central y dos ROI's en cada dirección positiva y negativa. Se obtuvo el promedio de los valores de fracción de anisotropía de cada uno de los nueve ROI's para obtener la fracción de anisotropía promedio de todo el tumor. (Figura 1A) En la segunda se realizó el análisis del tumor en T1 con contraste y en el mapa de la fracción de anisotropía para colocar dos ROI en la zona de mayor homogeneidad e hiperintensidad en el mapa de fracción de anisotropía para excluir áreas quísticas, de sangrado o necrosis. (Figura 1B) En

el tercero se colocó un ROI en el diámetro máximo tumoral.
(Figura 1C)

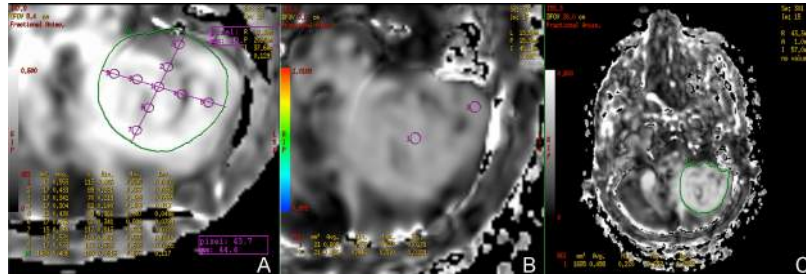


Figura 1. Técnicas para medición del factor de anisotropía. A. 9 ROI's. B. 2 ROI's. C. 1 ROI de la superficie tumoral en su diámetro máximo.

Se realizó también el análisis del factor de anisotropía en la cápsula de los tumores para realizar la correlación con el plano de clivaje. (Figura 2)

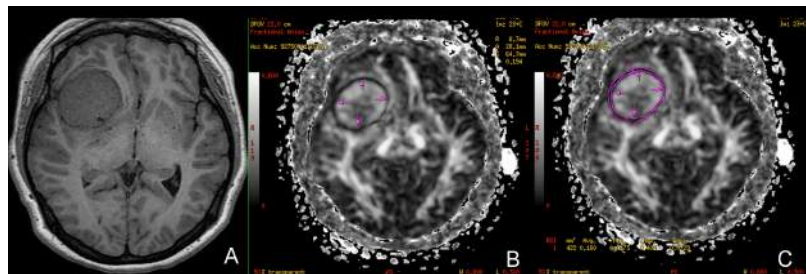


Figura 2. Técnica para medición del factor de anisotropía capsular. A. RM corte axial en el diámetro máximo tumoral en la secuencia T1. B. Se observa la cápsula tumoral. C. Se realiza la medición del factor de anisotropía delimitando con volumetría la cápsula en su diámetro máximo.

Se realizó el análisis de la RM para predecir consistencia tumoral utilizando la intensidad en T1, T2, difusión, coeficiente aparente de difusión, reforzamiento con medio de contraste, presencia de quistes y edema cerebral peritumoral.

Clasificamos la relación T1/T2 utilizando cuatro grados como previamente reportado en dos estudios: 1- alta probabilidad de blando, 2- probabilidad de blando, 3 – probabilidad de firme y 4 - alta probabilidad de firmeza.^{80, 95} EL reforzamiento de medio de contraste se clasificó en: 1 – Intenso homogéneo, 2 – Intenso heterogéneo, 3 – Leve homogéneo y 4 – leve heterogéneo. El edema peritumoral se clasificó en tres grados:³⁷ 1 – Sin edema, 2 – edema focal menos de 3 cm en la secuencia de T2 y 3 – edema generalizado más de 3 cm en la secuencia T2.

Las mediciones y análisis de las imágenes se realizaron por un observador independiente (OMM) ciego al análisis reportado por el cirujano y a las propiedades mecánico-reológicas.

3. Análisis transoperatorio e histopatología.

Inmediatamente posterior a la resección tumoral se realizó un cuestionario al cirujano para valorar extensión de la resección (Simpson), consistencia tumoral, vascularidad y plano de clivaje. La consistencia tumoral se valoró según la escala publicada por Zada et al.⁹⁷ (Tabla 1) la cuál valora características tumorales, de la cápsula y los instrumentos a utilizar para la resección; así como dividiendo los tumores en duros (Grado 4-5 de la escala de Zada) y blandos (Grado 1-3 de la escala de Zada). La vascularidad se clasificó en alta,

moderada y baja. Se cuantificó el sangrado de la cirugía para correlacionarlo con la vascularidad percibida por el cirujano. El plano de clivaje se clasificó en bueno (extrapial) y malo (subpial).

Tabla 1. Clasificación de Zada et al.⁹⁷ de consistencia tumoral.

Grado	Descripción	Cápsula	Instrumentos para devastación
1	Extremadamente suave.	Fácilmente doblable o sin cápsula.	Succión.
2	Suave, tumor succionable con estroma fibroso remanente.	Doblable después de una devastación parcial.	Mayoría con succión; estroma fibroso resecaado con cápsula.
3	Promedio, no succionable libremente, requiere devastación mecánica.	Doblable después de devastación suficiente.	Resección por partes; aspiración ultrasónica y/o disección cortante.
4	Duro, requiere devastación mecánica.	Firme, difícil de colapsar a pesar de la devastación.	Resección por partes, ultrasónico, asa de cauterio y/o resección cortante.
5	Extremadamente duro y/o calcificado, requiere frecuentemente resección en bloque.	Rígida no se dobla o colapsa.	Devastación difícil aún con aspiración ultrasónica, asa de cauterio, y/o disección mecánica/cortante.

Una vez obtenida la muestra se realizaron tres cortes con bisturí sobre el tumor de aproximadamente 2.5 cm de diámetro y 5 mm de espesor para realizar pruebas mecánicas y

reológicas. El resto de la muestra fue enviado al departamento de neuropatología para diagnóstico histopatológico definitivo.

Pruebas mecánicas y reológicas.

Las muestras fueron trasladadas en frascos dentro de una hielera entre 0-6 C° del quirófano del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía hacia la Facultad de Química de la UNAM, dónde fueron mantenidas en refrigeración 0-6 C° previo a las pruebas mecánicas y reológicas.

Pruebas mecánicas. Se determinó la fuerza de corte de las muestras de los meningiomas con una máquina de pruebas mecánicas (MTS, modelo Sintech 1/S, EUA). Se utilizó la celda Warner-Bratzler con las siguientes especificaciones: espesor de la cuchilla 1.016 mm (0.040 in), cuchilla en forma de V con un ángulo de 60° borde biselado con corte a la mitad, separadores con espacio de 2.032 mm de espesor para permitir el paso de la cuchilla. (Figura 3B) Las pruebas se realizaron a una velocidad constante de 240 mm/min una sola vez por ser destructivas. Durante las pruebas mecánicas se analizó la fracturabilidad inicial y posterior a la ruptura, deformabilidad, elasticidad (Fuerza/Velocidad*Tiempo), impulso mecánico (Fuerza*Tiempo) para la ruptura del meningioma y finalmente dureza mecánica (aquellos tumores con una fuerza de corte

igual o mayor a 35 N lo consideramos como duros y menor a 35 N como blandos).

Pruebas reológicas de visco-elasticidad. Se utilizó una cizalla angular oscilatoria en un reómetro (TA Instruments, Modelo ARES-RFS III, EUA). Se hicieron dos pruebas por espécimen: barrido ascendente de deformación a frecuencia constante de oscilación (6.28 rad/s); el intervalo estudiado dependió del espécimen. Esta prueba permitió identificar la zona de visco-elasticidad lineal del mismo; esto es, la zona donde los módulos de almacenamiento y de pérdida, G' y G'' respectivamente, son independientes de la deformación. Posteriormente se realizó un barrido ascendente de frecuencia de oscilación a deformación constante dentro de la zona de visco-elasticidad lineal. El intervalo estudiado fue 0.1 a 100 rad/s. (Figura 3A)

Las pruebas mecánico-reológicas fueron realizadas por dos observadores independientes (ATC, MRG) ciegos a la consistencia reportada por el cirujano o las mediciones de RM.



Figura 3. Representación esquemática de las máquinas utilizadas para la medición de las pruebas mecánico-reológicas. A. Reómetro con cizalla angular oscilatoria. B. Máquina de pruebas mecánicas con celda Warner-Bratzler.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva fue expresada con medias. Todas las variables fueron estudiadas con la correlación de Spearman o Pearson dependiendo las variable y la normalidad de la muestra. Se realizaron pruebas no paramétricas de muestras independientes con la prueba de Kruskal-Wallis en donde se analizó utilizando chi cuadrada para analizar la relación T1/T2, vascularidad, histopatología y Karnofsky. Los factores de anisotropía del tumor y de la cápsula fueron comparados con la consistencia tumoral, plano de clivaje y propiedades mecánico-reológicas con la prueba de U Mann-Whitney. Se

realizó un análisis de regresión logística para descartar el efecto de múltiples variables en el plano de clivaje.

Consideraciones éticas y de bioseguridad

El presente trabajo de investigación se realizó con estricto apego a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en su título quinto. El protocolo se sometió a evaluación por el comité de ética de nuestra Institución. La muestra se transportó como residuo peligroso biológico infeccioso RPBI dentro de una bolsa amarilla debidamente identificada. Se realizó la investigación de las propiedades mecánicas en la facultad de química de la UNAM y posterior al manejo de la muestra se dispuso nuevamente en una bolsa de RPBI la cuál fue recolectada y desechada junto con los RPBI del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Resultados

Se estudiaron las propiedades imagenológicas, quirúrgicas, reológico-mecánicas e histopatológicas de 16 meningiomas. En la Tabla 2 se muestran los datos demográficos de los pacientes, histopatología y localización de los meningiomas. Todos los pacientes fueron de raza hispana, con una mayor incidencia en mujeres (62.5%) y un radio masculino:femenino (1.4:1). El 31% estuvieron en el rango de edad de 16-39 años,

31% de 40-59 años y 58% mayores de 60 años. La clasificación histopatológica fue la siguiente: Transicional (5), meningotelial (4), fibroblástico (3), meningoblástico (1) y atípico (3). Lo cuál corresponde a 81% de meningiomas Grado I y 19% Grado II. Dos de los tres meningiomas atípicos se presentaron en pacientes mayores de 60 años de edad.

El 35.3% se localizaron en la base de cráneo y 58% fueron de la bóveda craneal. La implante más común fue en el proceso clinoides (18.8%). La técnica quirúrgica consistió en devastación central y resección en 14 pacientes. En dos meningiomas la resección fue en bloque; en uno por la dureza tumoral y en otro por la localización y pequeño tamaño tumoral. Se realizó una resección Simpson 1 en 29.4% y Simpson 2 en 47.1%. En dos pacientes se realizó resección Simpson 3 y en uno Simpson 4.

Tabla 2. Localización, datos demográficos e histopatología

Localización	Sexo	Edad	Histopatología	Grado
<i>Clinoides</i>	Femenino	26	Meningotelial	1
<i>Clinoides</i>	Masculino	37	Meningotelial	1
<i>Clinoides</i>	Masculino	64	Transicional	1
<i>Convexidad frontal</i>	Masculino	61	Fibroblástico	1
<i>Convexidad parietal</i>	Masculino	66	Atípico	2

<i>Hoz tercio medio</i>	Femenino	40	Transicional	1
<i>Hoz tercio medio</i>	Femenino	59	Transicional	1
<i>Intraventricular</i>	Femenino	62	Fibroblástico	1
<i>Parasagital tercio medio</i>	Femenino	16	Meningoblástico	1
<i>Parasagital tercio medio</i>	Femenino	51	Fibroblástico	1
<i>Parasagital tercio posterior</i>	Femenino	52	Atípico	2
<i>Petroso</i>	Femenino	66	Atípico	2
<i>Plano esfenoidal</i>	Masculino	22	Transicional	1
<i>Pterional</i>	Femenino	76	Meningotelial	1
<i>Tentorial</i>	Femenino	52	Transicional	1
<i>Tentorial</i>	Masculino	28	Meningotelial	1

Consistencia tumoral.

En la Tabla 3 se muestra la relación de la consistencia tumoral con la histopatología, la relación T1/T2, el factor de anisotropía y la fuerza de corte.

Tabla 3 . Relación de consistencia tumoral con histopatología, relación T1/T2, factor de anisotropía y propiedades mecánicas.

Consistencia tumoral	Histopatología	Relación T1/T2	Factor de anisotropía	Fuerza de corte
<i>Grado 2 (Blando)</i>	Transicional	1 (Alta probabilidad de blando)	0.174	3.82

		Hipo/Hiper		
<i>Grado 2 (Blando)</i>	Meningotelial	1 (Alta probabilidad de blando) Hipo/Hiper	0.46	0.21
<i>Grado 3 (Semiblando)</i>	Fibroblástico	1 (Alta probabilidad de blando) Hipo/hiper	0.345	3.16
<i>Grado 3 (Semiblando)</i>	Transicional	2 (Probabilidad de blando) Iso/Hiper	0.362	9.15
<i>Grado 3 (Semiblando)</i>	Atípico	1 (Alta probabilidad de blando) Hipo/Hiper	0.205	17.43
<i>Grado 3 (Semiblando)</i>	Atípico	2 (Probabilidad de blando) Hipo/Iso	0.55	18.48
<i>Grado 3 (Semiblando)</i>	Transicional	3 (Probabilidad de duro) Iso/Iso	0.205	6.54
<i>Grado 3 (Semiblando)</i>	Transicional	3 (Probabilidad de duro) Iso/Iso	0.268	25.54
<i>Grado 3 (Semiblando)</i>	Meningotelial	2 (Probabilidad de blando) Hipo/Iso	0.333	33.24
<i>Grado 4 (Duro)</i>	Meningotelial	3 (Probabilidad de duro) Iso/Iso	0.186	13.46
<i>Grado 4 (Duro)</i>	Transicional	3 (Probabilidad de duro) Iso/Iso	0.354	37.16
<i>Grado 4 (Duro)</i>	Atípico	1 (Alta probabilidad de blando) Hipo/Hiper	0.318	70.56
<i>Grado 4 (Duro)</i>	Fibroblástico	2 (Probabilidad de blando) Hipo/Iso	0.392	110.32
<i>Grado 4 (Duro)</i>	Fibroblástico	2 (Probabilidad de blando) Iso/Hiper	0.346	4.96
<i>Grado 5 (Muy duro)</i>	Meningotelial	4 (Alta probabilidad de	0.464	76.041

Grdo 5 (Muy duro)		duro) Iso/Hipo		
	Meningoblástico	4 (Alta probabilidad de duro) Iso/Hipo	0.453	54.25

Propiedades mecánicas-reológicas

Fuerza de corte. Para medir la dureza tumoral se realizaron pruebas mecánicas que consistieron en determinar la fuerza de corte expresados en Newtons (N), el impulso expresado en N*seg. (producto de la fuerza (N) aplicada por la cizalla y el tiempo en que tardo a llegar al pico máximo de ruptura del meningioma) y una constante de elasticidad (fuerza de corte(N) entre el producto de la velocidad de la cizalla(mm/min) y el tiempo a la ruptura(min)).

La fuerza de corte tuvo un coeficiente de correlación alto (CC0.653/p=0.034) con la consistencia asignada por el cirujano en cinco grados con una diferencia estadísticamente significativo entre el grupo 3 y el 5 (p=0.04) y una diferencia estadísticamente significativa con una mayor fuerza de corte para tumores duros (p=0.046) cuando se clasificó en Duro/Blando. (Gráfica 1) A mayor fuerza de corte es más dura la consistencia subjetiva reportada por el cirujano, lo cuál valida la clasificación de consistencia tumoral. Se observó una correlación moderada con la fracturabilidad

(CC0.470/p=0.066) durante la prueba mecánica de cizalla. Para la fuerza de corte utilizamos un punto de corte en 35 N. Aquellos tumores con una fuerza de corte igual o mayor a 35 N lo consideramos como duro y menor a 35 N como blando.

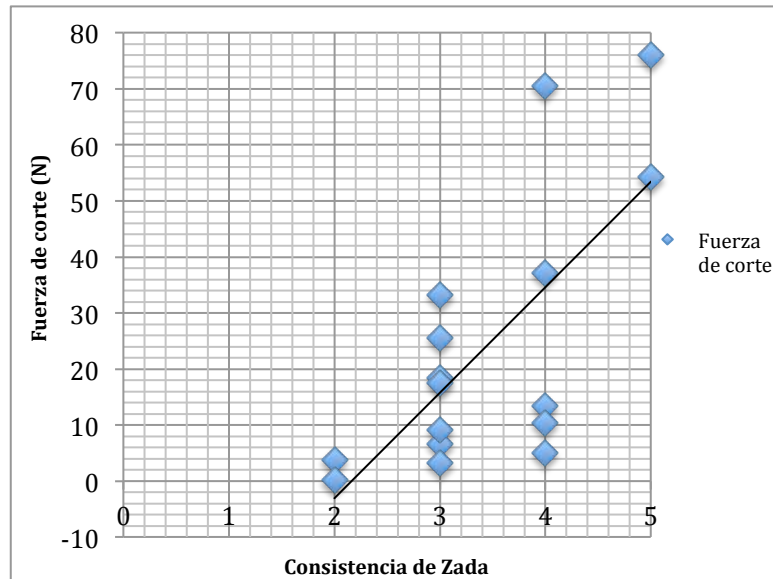
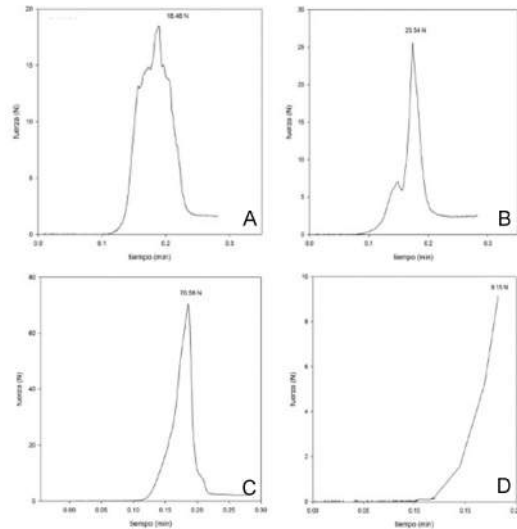


Gráfico 1. Correlación entre la fuerza de corte y la consistencia de Zada. (p=0.04) A mayor fuerza de corte mayor la consistencia tumoral reportada por el cirujano.

Existe una correlación alta (CC0.667/p=.005) entre la consistencia mecánica y la fracturabilidad tumoral con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.01) La mayoría de los tumores blandos tienen fracturabilidad inicial o posterior a la ruptura tumoral. (Gráfica 2A, 2B) Solo un tumor blando no fue fracturable, debido a la alta deformabilidad y elasticidad que impidió la ruptura del tumor al finalizar la

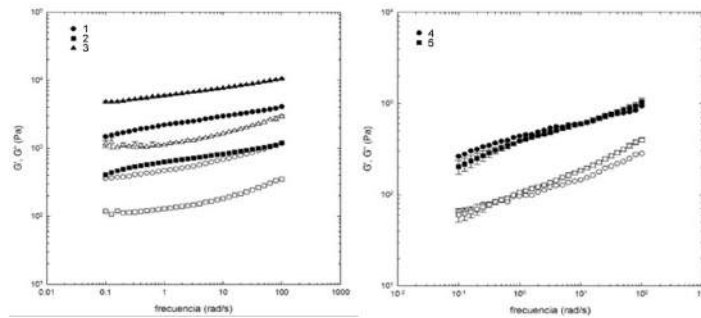
prueba. (Gráfica 2D) De los cuatro tumores considerados como duros en las pruebas mecánicas solo uno de ellos tuvo fracturabilidad después de la ruptura, pero ninguno tuvo fracturabilidad antes de la ruptura. ($p=0.01$). (Gráfica 2C)



Gráfica 2. Pruebas mecánicas con celda de Warner-Bratzler. Patrones de ruptura con la cizalla. A. Fracturabilidad inicial, ruptura y fracturabilidad posterior a la ruptura. B. Fracturabilidad inicial y ruptura. C. Ruptura sin fracturabilidad. D. Final de la prueba sin ruptura por gran deformabilidad.

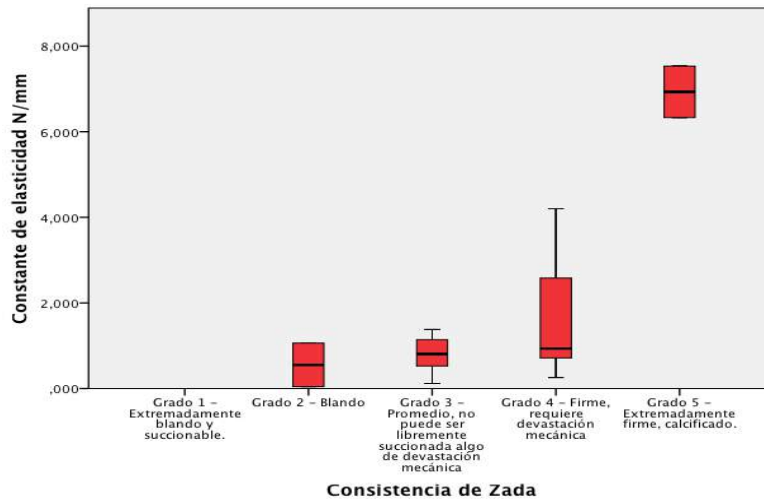
El impulso en mecánica clásica es el producto de la fuerza y el tiempo. El impulso tuvo un coeficiente de correlación alto con la consistencia tumoral ($0.549/p=0.028$). A mayor el impulso es más dura la lesión. Sin embargo la correlación del impulso (Newton*seg) con el factor de anisotropía es baja y no significativa. ($CC0.143/p=0.59$).

Reología. Se realizaron pruebas reológicas en cinco muestras de meningioma. El módulo de almacenamiento G' fue mayor que el módulo de pérdida G'' en todo el intervalo de frecuencias. Los módulos dinámicos mostraron diferencias de aproximadamente un ciclo logarítmico. Esto implica el predominio del carácter elástico sobre el viscoso. Se observó una dependencia de ambos módulos dinámicos con la frecuencia; lo cuál indica una baja tendencia a fluir. Dos de los meningiomas presentaron una gran deformabilidad, no mostraron un pico de fuerza máximo, sino sólo una señal ascendente de fuerza hasta finalizar la prueba, lo cuál sucede en materiales altamente deformables con mayor elasticidad. (Gráfica 3)



Gráfica 3. Módulos de almacenamiento. Diferencias de más de un ciclo logarítmico en las 5 muestras lo que indica un comportamiento homogéneo de deformabilidad y elasticidad.

Realizamos la medición de la constante de elasticidad (Fuerza/Velocidad*tiempo (N/mm)) en todos los tumores y observamos que a mayor es la constante de elasticidad mayor es la consistencia tumoral reportada por el cirujano.($p=0.040$) (Gráfica 4)

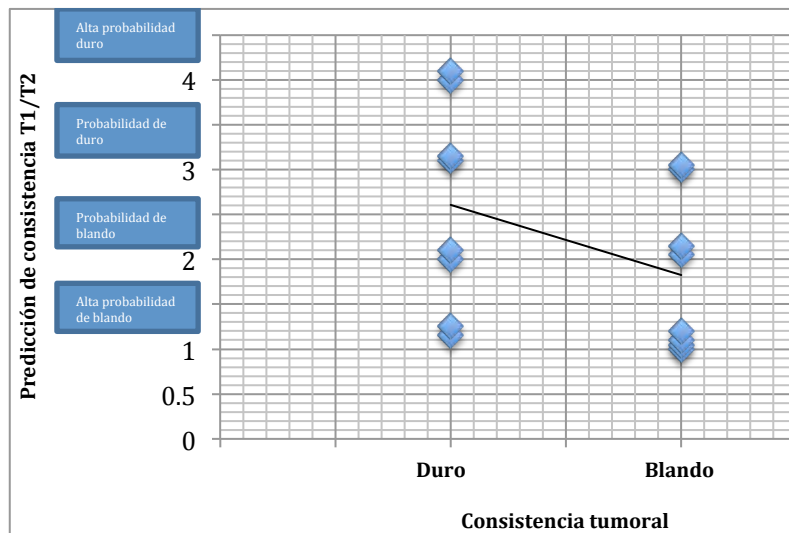


Gráfica 4. Constante de elasticidad (N/mm). Obsérvese que a mayor es la constante de elasticidad, mayor es la consistencia subjetiva es reportada por el cirujano y menor la aspirabilidad tumoral. Existe una diferencia significativa entre el grupo 3, 4 y el grupo 5. ($p=0.04/0.05$)

Predicción de consistencia tumoral con resonancia magnética.

Predicción de consistencia con la relación T1-T2. Dividimos la relación entre T1-T2 en cuatro grados como previamente reportado⁹⁵ (Grado 1 - Alta probabilidad de blando, Grado 2 – Probabilidad de blando, Grado 3 – Probabilidad de duro,

Grado 4 – Alta probabilidad de duro) para correlacionarlo con la consistencia tumoral. Tabla 3. Observamos una alta correlación entre la consistencia tumoral y la predicción de T1/T2 (CC0.622/p=0.01) y una moderada correlación con la fuerza de corte (CC0.532/p=0.034) y la constante de elasticidad (CC0.49/p=0.05). Se realizó el análisis de T1/T2 con las dos escalas de consistencia. (Gráfica 5 y 6).



Gráfica 5. Relación entre cuatro grados de predicción con la relación T1/T2 y la consistencia tumoral. La sensibilidad es solo del 25% para un tumor duro. Sin embargo cuando la probabilidad es alta la especificidad es del 100%. (Los datos en el eje Y son aleatorios con el propósito de que no se sobrepongan los puntos e la gráfica).

Cuando dividimos la muestra en duro-blando la relación T1-T2/alta probabilidad tiene una sensibilidad de 25% y una especificidad de 100% para predecir un tumor duro, con un VPP de 100% y un VPN de 57.14%. Cuando consideramos

probabilidad de duro y alta probabilidad de duro como un solo grupo la sensibilidad sube a 50%, la especificidad baja a 75%, con un VPP de 66.67% y un VPN de 60%.

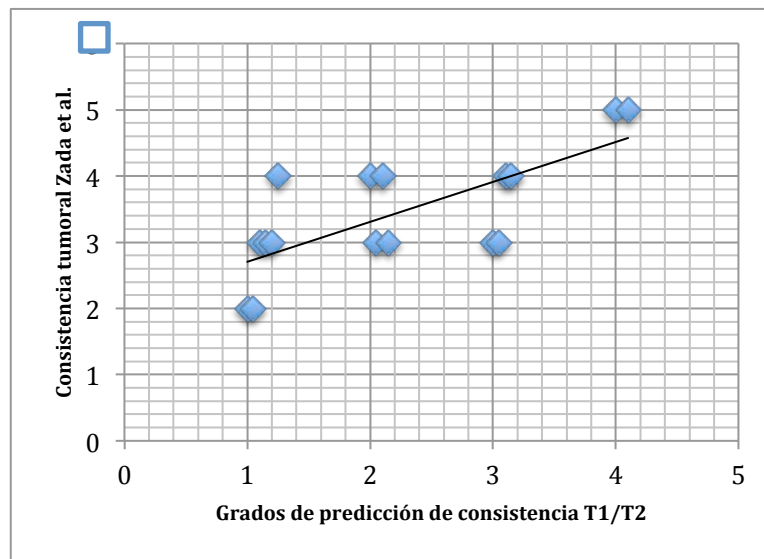
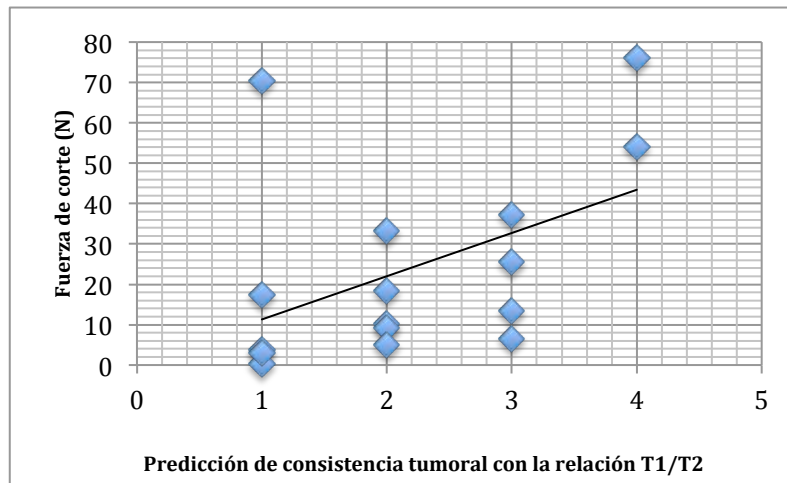


Gráfico 6. Relación entre cuatro grados de predicción con la relación T1/T2 y cinco grados de consistencia tumoral. En los dos tumores que la probabilidad fue alta para encontrar un tumor duro encontramos un tumor Grado 5. (Extremadamente duro). (Los datos en el eje X son aleatorios con el propósito de que no se superpongan los puntos e la gráfica).

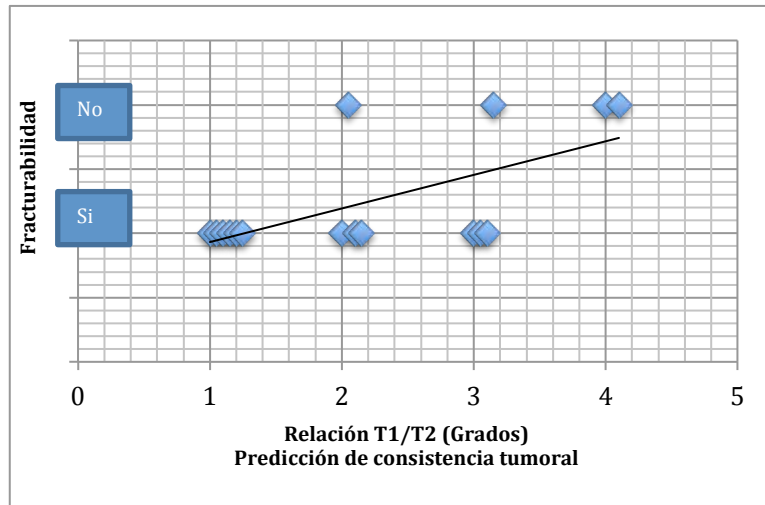
Cuando realizamos el análisis de la relación de T1-T2 con cinco grados de consistencia encontramos que cuando se predice una alta probabilidad de duro la prueba tuvo un 100% de especificidad para tumor Grado 5 (Tumor extremadamente duro). Por lo que los dos tumores isointensos en T1 e hipointensos en T2 con respecto a la corteza fueron los tumores más duros con la clasificación de Zada y con fuerzas

de corte altas (>35 N). Uno de ellos con extensas calcificaciones. (Gráfica 6)

La relación T1/T2 se correlaciona con las pruebas mecánico-reológicas; los tumores con probabilidad duro tienen menor fracturabilidad ($p=0.046$) y mayor dureza mecánica (fuerza de corte mayor a 35 N). (Gráfica 7) Lo que implica que todos los tumores con alta probabilidad de blando tuvieron fracturabilidad inicial o posterior a la ruptura y todos los tumores con alta probabilidad de duro no presentaron fracturabilidad en las pruebas. (Gráfica 8)



Gráfica 7. Relación entre cuatro grados de predicción con la relación T1/T2 y la dureza mecánica expresada en fuerza de corte. Existe una correlación alta pero la diferencia no estadísticamente significativa. ($p=0.052$)



Gráfica 8. Relación entre cuatro grados de predicción con la relación T1/T2 y la fracturabilidad. Nótese en la gráfica que los tumores Grado 4 (Alta probabilidad de duro) no tuvieron fracturabilidad inicial o posterior a la ruptura y todos los Grado 1 (Alta probabilidad de blando) presentaron fracturabilidad en las pruebas mecánicas. (p=0.046)

Factor de anisotropía. Existe una correlación moderada (CC 0.407) entre el FA y la consistencia tumoral (duro/blando), la cuál es menor cuando se relaciona con la clasificación de consistencia tumoral de Zada et al.⁹⁷ (5 grados).

Realizamos un análisis de lo tumores dividiéndolos en blandos y duros de acuerdo al punto de corte (FA = 0.3) previamente publicado por Kashimura et al.⁹⁴ para predecir consistencia tumoral. (Figura 4)

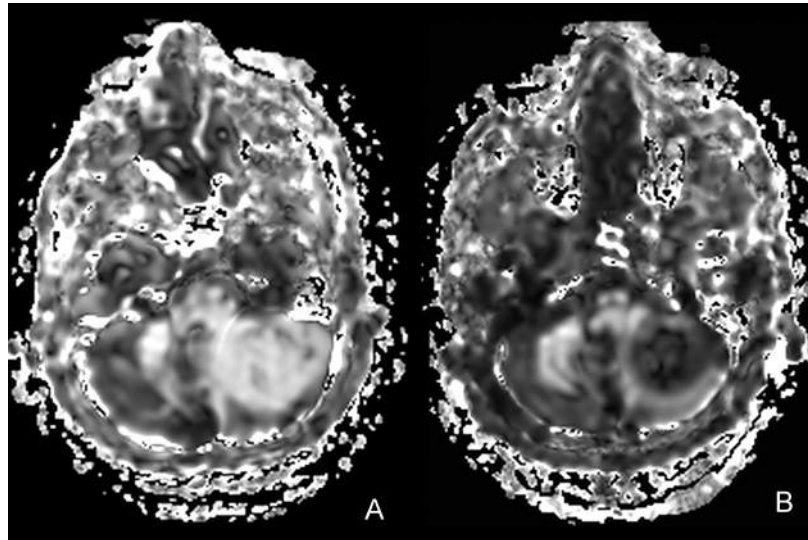


Figura 4. Se observan dos tumores similares pero con diferente consistencia tumoral y factor de anisotropía. A. Meningioma petroso de consistencia dura con un factor de anisotropía de 0.55. B. Meningioma tentorial de consistencia blanda con un factor de anisotropía de 0.26.

Encontramos una sensibilidad de 88%, una especificidad del 43%, un valor predictivo positivo (VPP) de 64% y valor predictivo negativo (VPN) de 75%. Cuando hicimos un punto de corte en 0.42 encontramos una especificidad del 86% con un VPP de 75%. Cuando pusimos un punto de corte de 0.27 la sensibilidad para detectar un tumor duro es del 88% con un VPN del 75%. (Gráfica 9) A pesar de la sensibilidad y especificidad alcanzada los valores para FA en tumores duros no fueron significativamente mayores que los tumores blandos. ($p=.115$)

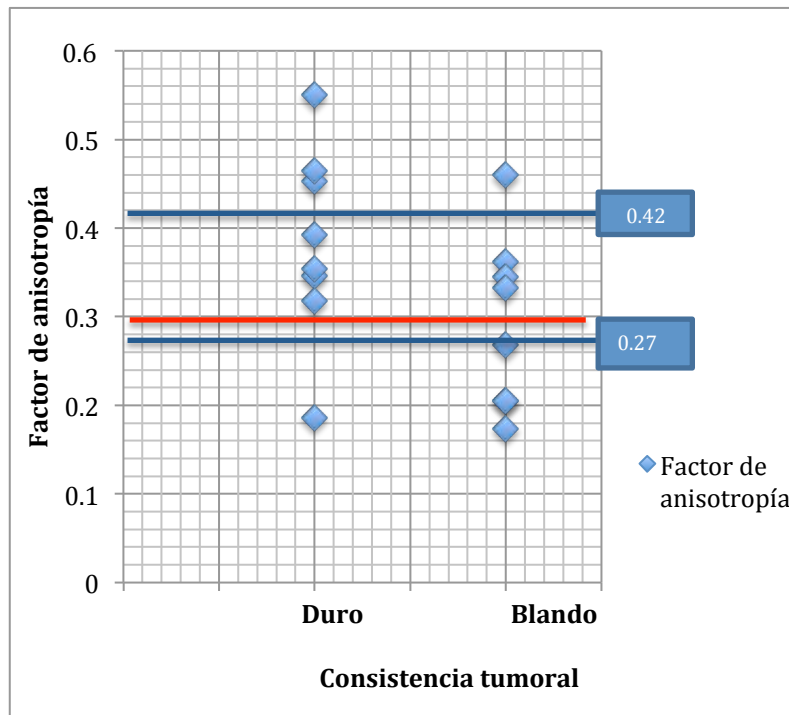


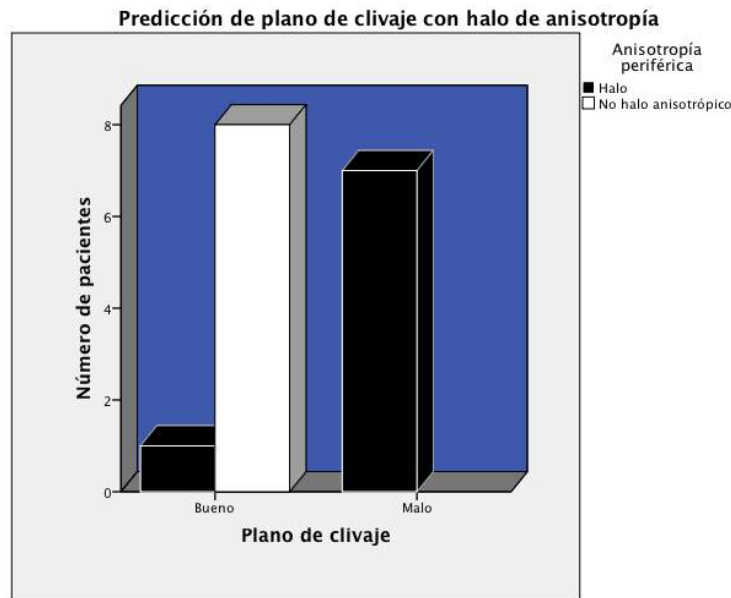
Gráfico 9. Muestra los valores del FA y la consistencia tumoral. La línea horizontal roja muestra el punto de corte 0.3. La línea horizontal superior muestra el punto de corte para una especificidad del 86% con un VPP de 75%. La línea horizontal inferior muestra el punto de corte para una sensibilidad de 88% con un VPN del 75%

No existe una correlación significativa entre el factor de anisotropía y las propiedades mecánico-reológicas: la fuerza de corte (CC0.192/p=0.3), el impulso (CC0.087/p=0.749), la elasticidad (CC0.110/p=0.684) y la fracturabilidad (CC0.397/p=0.69). Sin embargo todos los tumores sin fracturabilidad tienen un FA mayor de 0.35, lo que indica una homogeneidad en la consistencia de los tumores duros.

Solo un paciente del grupo de tumores duros (Grado IV) tuvo un FA menor de 0.3 (FA0.186), en el cuál se obtuvieron pruebas mecánico-reológicas características de un tumor blando con una fuerza de corte baja (13.46 N), impulso bajo (48 N*seg) y baja constante de elasticidad (0.934 N/mm). Realizamos un subanálisis excluyendo este paciente para realizar la prueba U Mann-Whitney. Con dicha exclusión el factor de anisotropía fue significativamente mayor en los tumores duros ($p=0.035$). Subiendo la sensibilidad de la prueba a 100% pero aún con una baja especificidad 43%.

Plano de clivaje.

La medición del factor de anisotropía en la cápsula tumoral predice el plano de clivaje ($p\leq 0.001$). Cualitativamente se observa un halo anisotrópico (hipointenso) en el mapa de anisotropía; el cuál predice adecuadamente un mal plano de clivaje. (Figura 5 y 6) Esta prueba tuvo en una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89% para predecir un mal plano de clivaje. Con un VPP de 88% y VPN 100%. En ocho tumores observamos el halo negro capsular. En 7 de ellos el cirujano reportó un mal plano de clivaje. El análisis de regresión lineal demostró que el factor de anisotropía capsular (halo negro) es un predictor independiente de mal plano de clivaje. (Gráfica 10)



Gráfica 10. Predicción de plano de clivaje con halo anisotrópico de la cápsula tumoral. Sensibilidad 100% y especificidad 89%. ($p \leq 0.001$).

El plano de clivaje tiene una correlación moderada significativa con la fuerza de corte ($CC0.506/p=0.046$) y el impulso mecánico ($CC0.560/p=0.024$). Los tumores con buen plano de clivaje presentaron fuerzas de corte e impulsos más bajos (consistencia mecánica blanda). El mal plano de clivaje se asoció con una anisotropía periférica baja pero con una consistencia tumoral dura; que necesitó de fuerzas de corte e impulsos mecánicos más altos para su ruptura.

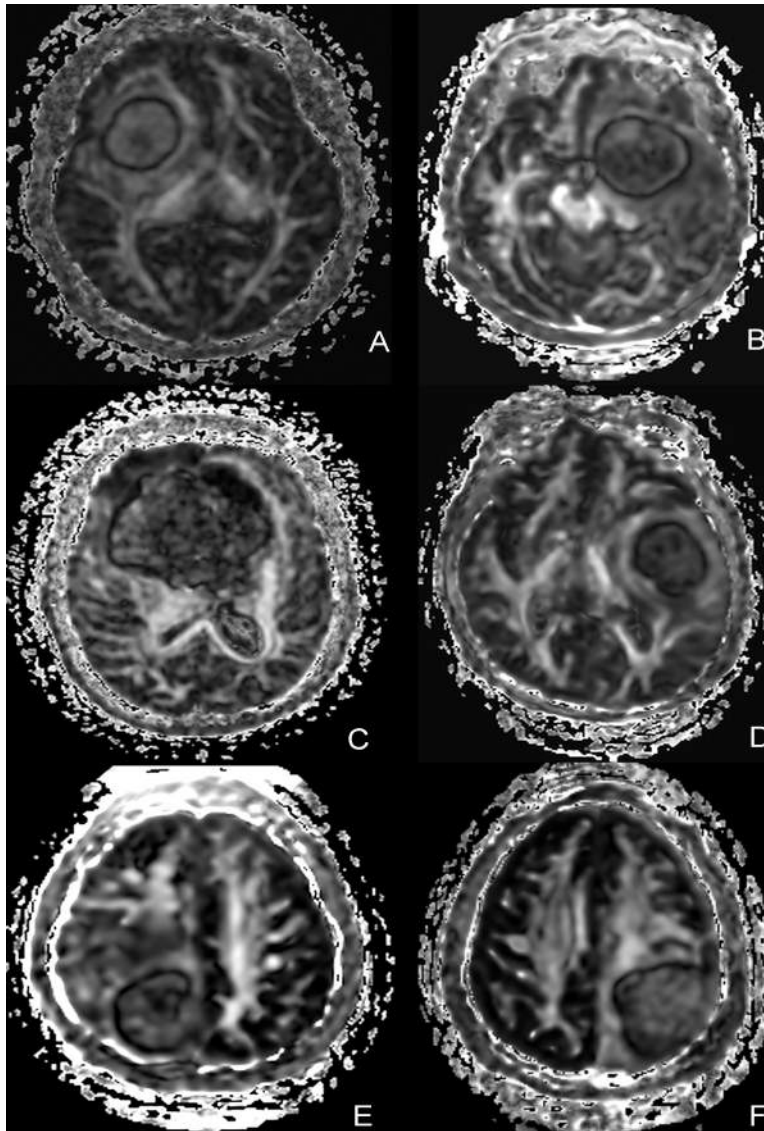


Figura 5. Se muestran 6 ejemplos del halo negro anisotrópico (Bajo factor de anisotropía) en la cápsula tumoral que predice un mal plano de clivaje. A,B. Meningiomas clinoideos. C. Meningioma del plano esfenoidal. D. Meningioma tentorial. E. Meningioma de la hoz. F. Meningioma de la convexidad. Nótese (E,F) que en el sitio de implantación dural no se observa el halo negro capsular.

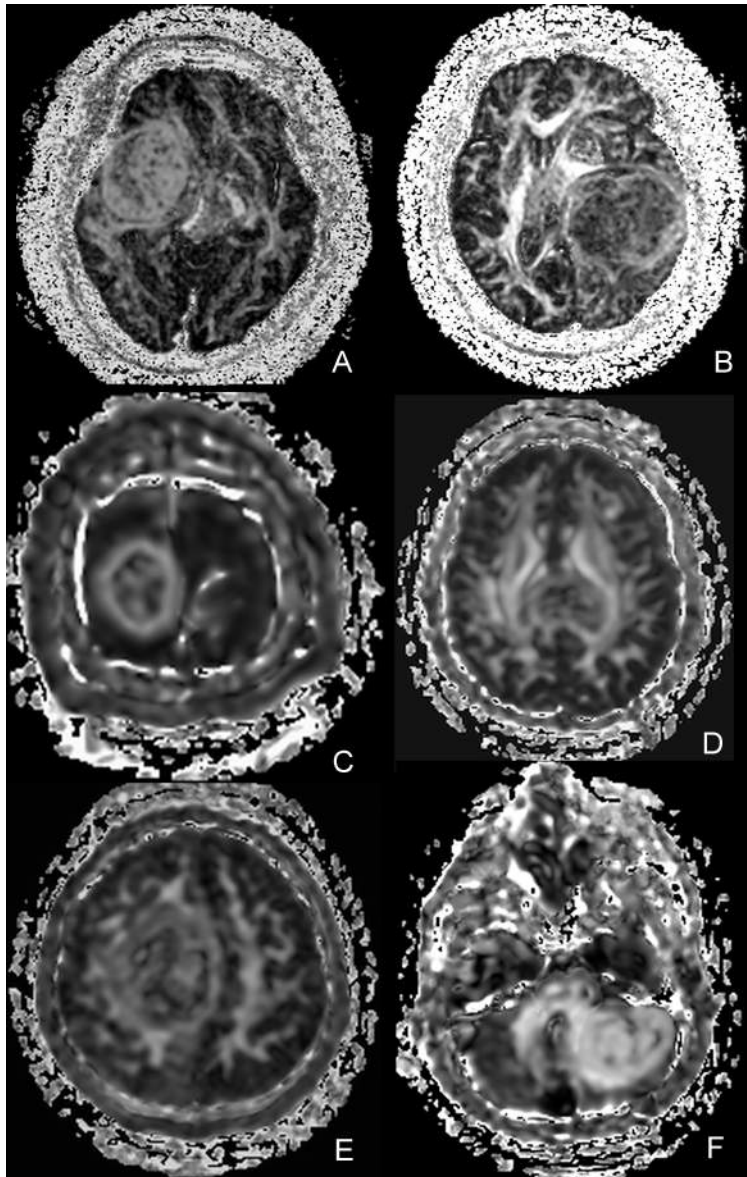


Figura 6. Se muestran 6 ejemplos sin el halo negro anisotrópico lo cuál predice un buen plano de clivaje. A. Meningioma del ala del esfenoides pterional. B. Meningioma intraventricular. C. Meningioma de la convexidad. D. Meningioma de la hoz. E. Meningioma parasagital. F. Meningioma petroso.

Un buen plano de clivaje se correlaciona con una menor vascularidad percibida por el cirujano (CC0.495/p=0.05), aunque esto no necesariamente se traduce en menor sangrado (CC0.083/p=.759) transoperatorio pero si en un menor tiempo quirúrgico (CC0.493/p=0.05). El edema peritumoral tiene una baja correlación con el plano de clivaje y no encontramos en este estudio que fuera predictivo para plano de clivaje. (p=0.28)

Histopatología

No existe correlación significativa entre la histopatología y la consistencia tumoral. El factor de anisotropía y la relación T1-T2 no pueden predecir la histopatología tumoral. Los tumores fibroblásticos se encontraron en la clasificación Grado IV el 50% y Grado III el 50%, por lo que no encontramos correlación significativa entre el subgrupo de tumores fibroblásticos y una consistencia tumoral dura. Ningún subgrupo histopatológico se correlaciona significativamente con la consistencia tumoral.

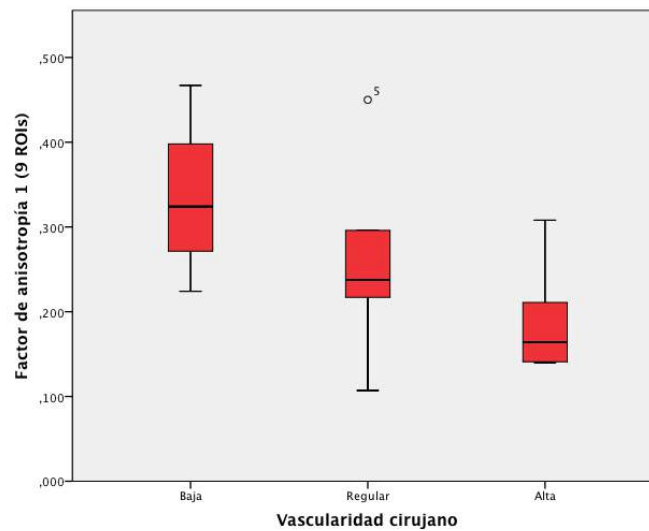
Pronóstico

Sangrado

Se clasificaron los pacientes en la vascularidad tumoral percibida en el transoperatorio por el cirujano (alto, regular y

bajo) y el sangrado cuantificado al final de la cirugía por el neuroanestesiólogo.

El cirujano tuvo una percepción de mayor vascularidad en pacientes con un menor factor de anisotropía. ($p = 0.044$) (Gráfico 10) El 83% de los pacientes en los que se percibió una vascularidad alta tuvieron un factor de anisotropía menor de .221. Sin embargo a pesar de la percepción del cirujano el factor de anisotropía no se correlacionó significativamente con el sangrado quirúrgico cuantificado. (CC 0.212/ $p=0.431$)

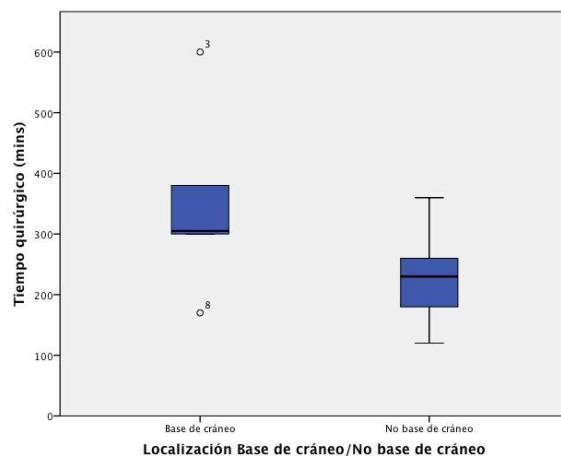


Gráfica 11. Se observa un menor valor del factor de anisotropía cuando se percibió por el cirujano una vascularidad más elevada. ($p = 0.044$)

La edad tuvo una correlación moderada no significativa con la vascularidad (CC0.449/ $p=0.081$) y el sangrado cuantificado (CC0.412/ $p=.112$).

Tiempo quirúrgico

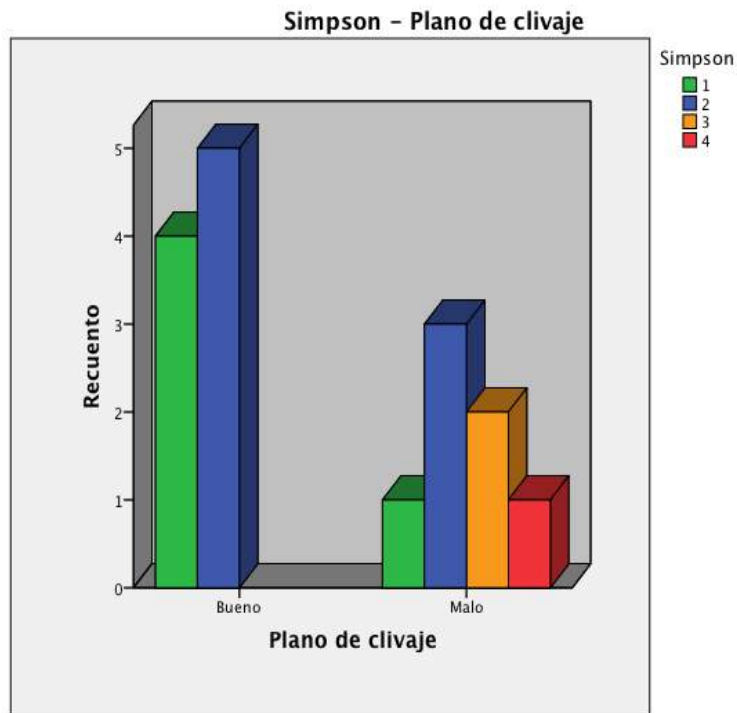
El tiempo quirúrgico depende de la localización tumoral, el plano de clivaje y la vascularidad tumoral. Los tumores de la base de cráneo tuvieron un mayor tiempo quirúrgico en promedio, sin embargo no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. (343 min vs 235 min – CC0.477/p=0.062) (Gráfica 11) Cuando el tumor tuvo un mal plano de clivaje se tuvo un mayor tiempo quirúrgico. (CC0.493/p=0.05). Finalmente, una mayor vascularidad percibida y sangrado cuantificado tuvieron una correlación moderada pero no significativa con el tiempo quirúrgico (CC0.590/p=0.16 – CC0.586/p=0.17).



Gráfica 12. Diagrama de cajas en dónde se observa un mayor tiempo quirúrgico en los tumores de la base de cráneo. (343 vs 235 minutos)

Simpson

La extensión de la resección valorado con la escala de Simpson se correlacionó moderadamente con el edema peritumoral (CC 0.599/p=0.014) y el plano de clivaje (CC 0.505/p=0.046) (Gráfica 13). La consistencia tumoral (CC 0.205/p=0.4) y la vascularidad (0.378(p=0.1) tuvieron correlaciones no significativas con la escala de Simpson.



Gráfica 13. Se muestra la correlación entre el plano de clivaje y la extensión de la resección. La extensión de la resección es mejor cuando mejora el plano de clivaje.

Pronóstico KPS

Solo el sangrado transoperatorio tuvo una correlación moderada significativa con el Karnofsky (CC0.557/p=0.025).

La localización tumoral se correlaciona de forma moderada pero no significativa con el KPS postoperatorio (CC0.414/p=0.111). El grado histopatológico no se correlacionó con el KPS en el corto plazo de seguimiento (tiempo promedio 4.6 meses/1-10 meses). Los tumores atípicos y fibroblásticos tuvieron los KPS más altos. Los transicionales tuvieron los KPS más bajos.

Análisis de Resultados

Propiedades mecánico-reológicas.

Para nuestro conocimiento este es el primer estudio en dónde se estudian las propiedades mecánico-reológicas de los meningiomas para lo cuál diseñamos un método de cizalla utilizado en otras áreas como biotecnología e ingeniería de alimentos para medir la fuerza de corte, impulso mecánico, constante de elasticidad, fracturabilidad y deformabilidad; lo cuál predice en su conjunto la dureza (capacidad para resistir a fuerzas para penetrar),⁹⁶ la consistencia subjetiva reportada por el cirujano y la aspirabilidad de un meningioma.

Las propiedades mecánicas medidas le dan objetividad a la consistencia reportada por el cirujano, tuvimos una diferencia significativa entre la fuerza de corte y las consistencias reportadas en ambas escalas de consistencia (duro/blando/ $p=0.046$)(cinco grados/ $p=0.04$). La clasificación de Duro/Blando es muy simplista para clasificar a todos los meningiomas, de tal modo que con este estudio le damos validación a la clasificación reportada por Zada et al.⁹⁷ como una medición objetiva para el cirujano con respaldo en pruebas mecánicas útil para futuros estudios en consistencia tumoral.

De los cuatro tumores considerados como duros solo uno de ellos tuvo fracturabilidad después de la ruptura, pero ninguno tuvo fracturabilidad antes de la ruptura, lo que indica una mayor firmeza y homogeneidad en los tumores duros que tuvieron una fuerza de ruptura mayor de 35 N ($p=0.01$). La constante de elasticidad aquí reportada representa una parte del módulo de elasticidad de Young, tomamos en cuenta la fuerza de ruptura, el tiempo del inicio de la fuerza a la ruptura y la velocidad de la cizalla; la deformabilidad del meningioma fue imposible de medir debido a que fueron pruebas destructivas. Sin embargo con esta constante de elasticidad obtenida sin una medición de la deformabilidad obtuvimos una mayor constante de elasticidad en los tumores más duros que se fue correlacionando con todas las escalas de consistencia

tumoral (Gráfica 4/ $p=0.04$). Indirectamente se concluye que los tumores con mayor constante elástica representan tumores con mayor dificultad para su aspirabilidad y mayor resistencia a la ruptura.

Predicción de consistencia tumoral con resonancia magnética (Factor de anisotropía vs Relación T1-T2).

Zee et al.⁷⁹ y Chen et al.⁷³ reportaron que la hiperintensidad en T2 se asocia con consistencia blanda, hipervascularidad y mayor agresividad tumoral. Si bien es cierto que dos de los tres tumores atípicos fueron hiperintensos en T2 no encontramos una correlación clara entre la vascularidad y la consistencia cuando únicamente se utiliza la hiperintensidad en T2.

Sin embargo debido a los estudios contradictorios utilizando solo T2; algunos autores^{80, 81} empezaron a relacionar las intensidades en T1-T2, concluyéndose que existe una alta probabilidad de tumor blando cuando el tumor es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y una alta probabilidad de duro cuando son isointensos en T1 e hipointensos en T2. Dicha hipótesis la pudimos reproducir en nuestros resultados encontrando una sensibilidad de 25% y una especificidad de 100% para predecir un tumor duro, con un VPP de 100% y un VPN de 57.14%. Esta relación T1-T2 se correlacionó con

ambas escalas de consistencia utilizadas y las propiedades mecánico-reológicas; confirmando así su validez y su gran utilidad en el caso de tumores con alta probabilidad de duro o de blando. Sin embargo la mayoría de los meningiomas no se pueden clasificar en alta probabilidad de blando o duro, lo que explica la baja sensibilidad de la prueba.

Kashimura et al.⁹⁴ reportó que el valor del FA es significativamente mayor en tumores duros que en los blandos, siendo el FA un predictor independiente de consistencia tumoral. Este es el primer y único en reportar el valor de 0.42 como punto de corte para tumores duros. En nuestro estudio el FA alcanzó una sensibilidad de 88%; mucho mayor que la relación T1-T2, pero con una especificidad del 43%, que sube a 86% cuando se utiliza de punto de corte 0.42, con un VPP de 75%. Aunque la tendencia es similar, no alcanzamos los valores de sensibilidad y especificidad previamente reportados por Kashimura et al.⁹⁴ (Sensibilidad 91%, Especificidad 67%). En nuestro estudio los valores para FA en tumores duros no fueron significativamente mayores que los tumores blandos. (p=.115)

Las principales limitaciones del estudio de Kashimura et al.⁹⁴ derivan de la medición cualitativa de la consistencia tumoral, la subdivisión limitada entre duro/blando y la colocación del

ROI para el factor de anisotropía fue solo en el área central del diámetro máximo tumoral. Para mejorar y validar el estudio del FA se realizaron las mediciones mecánico-reológicas de los meningiomas y utilizamos la clasificación de Zada et al.⁹⁷ para describir la consistencia tumoral. Sin embargo, no encontramos correlación del FA con las propiedades mecánico-reológicas y la consistencia tumoral expresada en 5 grados. Existe una gran variabilidad del factor de anisotropía dependiendo de la colocación del ROI. En el presente estudio hicimos tres diferentes protocolos para la colocación de las ROI's (Figura 1), eliminando el sesgo de selección del ROI. La mayor correlación entre FA y consistencia la observamos con el protocolo de dos ROI's en la zona de mayor hiperintensidad y homogeneidad del mapa de anisotropía. (Figura 1B)

La sensibilidad y especificidad de ambas pruebas (relación T1-T2 y FA) es buena para predecir tumores muy duros o muy blandos, sin embargo aquellos Grado 3 y 4 tienen un gran rango de error para predecir consistencia. La elastografía por resonancia magnética (ERM) muestra resultados prometedores para el estudio de las propiedades viscoelásticas cerebrales⁹⁸ y para el estudio de la consistencia de meningiomas⁹⁵; en este último estudio se demostró una correlación significativa entre la dureza tumoral en la ERM, el radio de dureza tumoral y el

tejido cerebral circundante y la consistencia tumoral reportada en 5 grados, llegando a una sensibilidad de 85.7% y una especificidad de 80% para predecir un tumor duro; sin embargo en nuestro conocimiento este estudio con elastografía no ha sido replicado en otro centro y no utilizaron mediciones cuantitativas (pruebas mecánico-reológicas) para correlacionar el valor de la ERM.

Se ha propuesto como método para disminuir la consistencia tumoral transoperatoria la realización de embolización endovascular, eliminando las aferencias arteriales, para así poder reseca un tumor más suave.⁸¹ Sin embargo, no existe ningún estudio que ratifique la disminución en la consistencia tumoral de meningiomas embolizados.

Predicción de plano de clivaje con factor de anisotropía.

Algunos autores han utilizado la tomografía,^{99, 100} resonancia magnética^{73, 83, 101} y arteriografía^{35, 37, 101, 102} para predecir la reseabilidad y pronóstico. Alvernia et al.³⁷ demostró en una serie de 100 pacientes que un mayor tamaño (6 cm), edema peritumoral generalizado y un patrón de irrigación pial-cortical por angiografía se correlacionan con un mal plano de clivaje (plano subpial).

Una cápsula tumoral con un factor de anisotropía bajo (halo negro) predice un mal plano de clivaje. En la regresión lineal observamos que el halo negro periférico en la cápsula tumoral es un factor independiente para predecir un mal plano de clivaje. ($p=0.001$) El halo negro encontrado en el mapa de anisotropía en 8 de los 16 tumores corresponde a la cápsula tumoral y no a una interfase entre el tumor y el cerebro. (Figura 7) Nuestra hipótesis es que una cápsula con menor factor de anisotropía (Halo negro) es más blanda y presenta irrigación de predominio pial-cortical. Un menor factor de anisotropía predijo una mayor vascularidad percibida por el cirujano ($p=0.044$); de aquí deriva la hipótesis de que el factor de anisotropía disminuido en la cápsula pudiese estar relacionado con una irrigación de predominio pial-cortical. En nuestra opinión el cirujano pierde el plano de clivaje (disección subpial) por dos razones: 1) fácilmente aspire o penetre la cápsula tumoral. 2) La vascularidad pial-cortical predispone a un mal plano de clivaje como previamente demostrado en otros estudios,^{35, 37, 101} indicando una penetración pial del tumor. El factor de anisotropía periférica (halo negro) pudiese ser un estudio no invasivo para predecir la vascularidad pial de un meningioma, sin embargo recomendamos hacer estudios en un futuro que correlacionen

el factor de anisotropía periférico con los patrones de irrigación de la arteriografía para corroborar esta hipótesis.

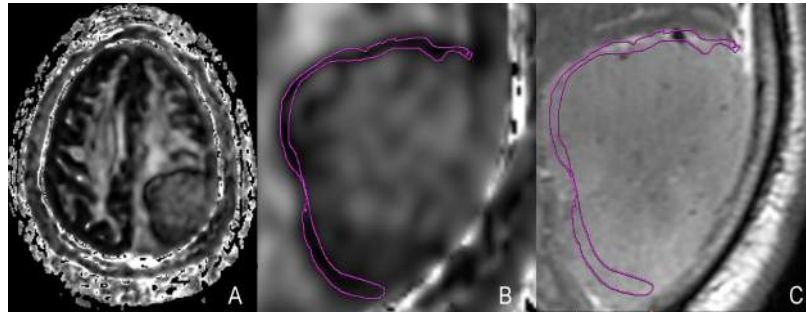


Figura 7. A. Mapa del factor de anisotropía dónde se observa un halo negro en la cápsula tumoral, nótese que dicho halo negro no se observó en la zona de implantación en ninguno de los tumores. B. Se muestra la volumetría del halo negro anisotrópico “cápsula tumoral” realizado en el mapa del factor de anisotropía. C. Fusión con la secuencia T2 dónde se observa como el halo marcado en el factor de anisotropía corresponde a la periferia tumoral “cápsula” y no a la interfase entre tumor y cerebro.

Histopatología, vascularidad y tiempo quirúrgico.

Carpeggiani et al.⁷⁸ reportó un estudio con 43 meningiomas en dónde encontró una prevalencia estadísticamente significativa en tumores duros con histopatología fibroblástica. En nuestro análisis no encontramos diferencia entre tumores fibroblásticos y tumores duros; los tumores fibroblásticos resultaron ser Grado III y IV, ninguno de ellos extremadamente duro.

Los estudios de predicción de histopatología con secuencias de resonancia han sido contradictorios,^{76, 78, 85, 103-107} no existiendo

secuencia alguna que pueda predecir confiablemente la histopatología de un meningioma. En nuestro análisis no pudimos predecir la histopatología con las secuencias de resonancia en T1, T2, difusión, coeficiente aparente de difusión, patrón de reforzamiento de contraste, edema peritumoral y el factor de anisotropía.

La vascularidad se ha relacionado a hiperintensidad en T2 y señales de vació en T1.⁷³ No encontramos correlación entre señales de vació en T1, hiperintensidad en T2 o la forma de captación de medio de contraste y la vascularidad tumoral. Sin embargo se observó una mayor vascularidad en meningiomas con menor factor de anisotropía. (Gráfica 11/p=0.044)

Suzuki et al.¹⁰⁸ reportó que la histología y la consistencia es predecible con la secuencia de T2 y que esto pudiese predecir la dificultad y el tiempo requerido para la resección. En nuestra serie el tiempo quirúrgico y la dificultad quirúrgica dependieron del plano de clivaje y la localización en la base de cráneo. La histopatología no tiene relación con tiempo quirúrgico, vascularidad o pronóstico postoperatorio y a pesar de que sabemos que la consistencia tumoral es un factor indiscutible de dificultad quirúrgica; está no influyó en el tiempo de cirugía. Probablemente la consistencia tumoral tenga una mayor influencia en el tiempo quirúrgico de

procedimientos endoscópicos de la base de cráneo; en dónde la predicción de la consistencia tumoral toma un papel fundamental para la elección del abordaje, la extensión de la resección y el tiempo quirúrgico.

La consistencia tumoral, vascularidad y plano de clivaje son en nuestra opinión los factores transoperatorios que determinan la complejidad quirúrgica de un meningioma. Predecir estas variables mejora el plan preoperatorio ayudándonos a realizar una mejor selección del abordaje, valoración de la complejidad de la resección y prevención de complicaciones relacionadas con la cirugía. La selección del abordaje en tumores de la base del cráneo a través de técnicas endonasales endoscópicas abordan al tumor desde su origen, erradicando inicialmente su aporte vascular y su implante dural, lo cuál en teoría facilita su resección. No obstante, depende de una adecuada consistencia tumoral y una baja vascularidad para poder realizar satisfactoriamente su resección, así como de la utilización de aditamentos quirúrgicos especiales como el aspirador ultrasónico. Es por eso que la predicción de estas variables a través de estudios de imagen es útil y continuará bajo investigación.

Con el advenimiento de tecnología en robótica, especialmente herramientas quirúrgicas automatizadas,¹⁰⁹ robots y técnicas

de realidad virtual se necesita del conocimiento de las propiedades mecánicas del cerebro¹¹⁰ y de los tumores para la aplicación adecuada de fuerzas sobre instrumentos quirúrgicos para la ruptura, aspirabilidad y resección de un tumor cerebral.

Conclusión

La consistencia tumoral de los meningiomas reportada por el cirujano se correlaciona con las pruebas mecánico-reológicas. La relación T1-T2 de la resonancia predice adecuadamente un tumor duro (iso/hipo) o blando (hipo/hiper) cuando la probabilidad de predicción es alta. El FA calculado a partir del tensor de difusión de la resonancia magnética se correlaciona con la consistencia tumoral y predice vascularidad y plano de clivaje en meningiomas. A partir de esta tesis se desprenden tres líneas de investigación: 1) La predicción de consistencia tumoral con nuevas secuencias de RM como la elastografía utilizando mediciones cuantitativas como las propiedades mecánico-reológicas descritas por primera vez en este estudio. 2) La realización de angiografía cerebral y fracción de anisotropía para correlacionar los patrones de irrigación de arteriografía y comprobar si la fracción de anisotropía periférica es indicativo de un patrón de irrigación subpial-cortical. 3) La realización de embolización preoperatoria y la medición de consistencia tumoral cualitativa y

cuantitativamente para comprobar si es posible disminuir la consistencia y vascularidad tumoral para facilitar la resección.

Lecturas sugeridas

- A.** Alvernia JE, Sindou MP. Preoperative neuroimaging findings as a predictor of the surgical plane of cleavage: prospective study of 100 consecutive cases of intracranial meningioma. *Journal of neurosurgery*. Mar 2004;100(3):422-430.
- B.** Carpeggiani P, Crisi G, Trevisan C. MRI of intracranial meningiomas: correlations with histology and physical consistency. *Neuroradiology*. 1993;35(7):532-536.
- C.** Chen TC, Zee CS, Miller CA, et al. Magnetic resonance imaging and pathological correlates of meningiomas. *Neurosurgery*. Dec 1992;31(6):1015-1021; discussion 1021-1012.
- D.** Hoover JM, Morris JM, Meyer FB. Use of preoperative magnetic resonance imaging T1 and T2 sequences to determine intraoperative meningioma consistency. *Surgical neurology international*. 2011;2:142.
- E.** Kashimura H, Inoue T, Ogasawara K, et al. Prediction of meningioma consistency using fractional anisotropy value measured by magnetic resonance imaging. *Journal of neurosurgery*. Oct 2007;107(4):784-787
- F.** Murphy MC, Huston J, 3rd, Glaser KJ, et al. Preoperative assessment of meningioma stiffness using magnetic resonance elastography. *Journal of neurosurgery*. Oct 19 2012.
- G.** Sindou MP, Alaywan M. Most intracranial meningiomas are not cleavable tumors: anatomic-surgical evidence and angiographic predictability. *Neurosurgery*. Mar 1998;42(3):476-480.
- H.** Suzuki Y, Sugimoto T, Shibuya M, Sugita K, Patel SJ. Meningiomas: correlation between MRI characteristics and operative findings including consistency. *Acta neurochirurgica*. 1994;129(1-2):39-46.

- I. Zada G, Yashar P, Robison A, et al. A proposed grading system for standardizing tumor consistency of intracranial meningiomas. *Neurosurgical focus*. Dec 2013;35(6):E1
- J. Yamaguchi N, Kawase T, Sagoh M, Ohira T, Shiga H, Toya S. Prediction of consistency of meningiomas with preoperative magnetic resonance imaging. *Surgical neurology*. Dec 1997;48(6):579-583.

Bibliografía

1. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*. Dec 2005;57(6):1088-1095; discussion 1088-1095.
2. Staneczek W, Janisch W. Epidemiologic data on meningiomas in East Germany 1961-1986: incidence, localization, age and sex distribution. *Clinical neuropathology*. May-Jun 1992;11(3):135-141.
3. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *Journal of neurosurgery*. Nov 1989;71(5 Pt 1):665-672.
4. Cordera S, Bottacchi E, D'Alessandro G, Machado D, De Gonda F, Corso G. Epidemiology of primary intracranial tumours in NW Italy, a population based study: stable incidence in the last two decades. *Journal of neurology*. Mar 2002;249(3):281-284.
5. Miranda-Maldonado IC, Larralde- Contreras L, Niderhauser-García A, Barboza-Quintana O, Ancer-Rodríguez J. Clasificación morfológica de meningiomas en una casuística del Hospital Universitario Dr. José E González. *Patología Rev Latinoam*. 2011;49(3):188-195.
6. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology*. 1989;8(6):283-295.
7. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain

- and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro-oncology*. Jan 1999;1(1):14-25.
8. D'Alessandro G, Di Giovanni M, Iannizzi L, Guidetti E, Bottacchi E. Epidemiology of primary intracranial tumors in the Valle d'Aosta (Italy) during the 6-year period 1986-1991. *Neuroepidemiology*. 1995;14(3):139-146.
 9. Lovaste MG, Ferrari G, Rossi G. Epidemiology of primary intracranial neoplasms. Experience in the Province of Trento, (Italy), 1977-1984. *Neuroepidemiology*. 1986;5(4):220-232.
 10. Das A, Tang WY, Smith DR. Meningiomas in Singapore: demographic and biological characteristics. *Journal of neuro-oncology*. Apr 2000;47(2):153-160.
 11. Kuratsu J, Ushio Y. Epidemiological study of primary intracranial tumours in elderly people. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Jul 1997;63(1):116-118.
 12. Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, O'Fallon WM, Sunku J, Kurland LT. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Annals of neurology*. Jan 1995;37(1):67-73.
 13. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *Journal of neuro-oncology*. Sep 1996;29(3):197-205.
 14. Baumgartner JE, Sorenson JM. Meningioma in the pediatric population. *Journal of neuro-oncology*. Sep 1996;29(3):223-228.
 15. Merten DF, Gooding CA, Newton TH, Malamud N. Meningiomas of childhood and adolescence. *The Journal of pediatrics*. May 1974;84(5):696-700.
 16. Schoenberg BS, Schoenberg DG, Christine BW, Gomez MR. The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood. A population study. *Mayo Clinic proceedings*. Jan 1976;51(1):51-56.
 17. Kuratsu J, Ushio Y. Epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. A population-based

- survey in Kumamoto Prefecture, Japan. *Pediatric neurosurgery*. Nov 1996;25(5):240-246; discussion 247.
18. Olivero WC, Lister JR, Elwood PW. The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *Journal of neurosurgery*. Aug 1995;83(2):222-224.
 19. Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J, Danaila L, Rubin G. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology*. Sep 28 2004;63(6):1133-1134.
 20. Yoneoka Y, Fujii Y, Tanaka R. Growth of incidental meningiomas. *Acta neurochirurgica*. 2000;142(5):507-511.
 21. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. Jul 2003;53(1):62-70; discussion 70-61.
 22. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *Journal of neurosurgery*. May 2000;92(5):766-770.
 23. Jaaskelainen J, Haltia M, Laasonen E, Wahlstrom T, Valtonen S. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. An analysis of 43 patients. *Surgical neurology*. Aug 1985;24(2):165-172.
 24. Cahill KS, Claus EB. Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. Clinical article. *Journal of neurosurgery*. Aug 2011;115(2):259-267.
 25. McCarthy BJ, Davis FG, Freels S, et al. Factors associated with survival in patients with meningioma. *Journal of neurosurgery*. May 1998;88(5):831-839.
 26. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurgical focus*. 2007;23(4):E3.
 27. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *Journal of neurosurgery*. Jan 1985;62(1):18-24.

28. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. *Brain*. 1922;45:282.
29. Cushing H, Eisenhardt L. *Meningiomas: Their Classification, Regional Behavior, Life History, and Surgical end Results*. 1938.
30. Black PM. Meningiomas. *Neurosurgery*. Apr 1993;32(4):643-657.
31. Feun LG, Raub WA, Jr., Landy HJ, Green B, Wolfson A, Markoe A. Retrospective epidemiologic analysis of patients diagnosed with intracranial meningioma from 1977 to 1990 at the Jackson Memorial Hospital, Sylvester Comprehensive Cancer Center: the Jackson Memorial Hospital Tumor Registry experience. *Cancer detection and prevention*. 1996;20(2):166-170.
32. Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A, Kepes JJ. *Meningiomas*. France: IARC Press Lyon; 2000.
33. Elia-Pasquet S, Provost D, Jaffre A, et al. Incidence of central nervous system tumors in Gironde, France. *Neuroepidemiology*. May-Jun 2004;23(3):110-117.
34. Sadamori N, Shibata S, Mine M, et al. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Jul 29 1996;67(3):318-322.
35. Sindou MP, Alaywan M. Most intracranial meningiomas are not cleavable tumors: anatomic-surgical evidence and angiographic predictability. *Neurosurgery*. Mar 1998;42(3):476-480.
36. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *The American journal of surgical pathology*. Dec 1997;21(12):1455-1465.
37. Alvernia JE, Sindou MP. Preoperative neuroimaging findings as a predictor of the surgical plane of cleavage: prospective study of 100 consecutive cases of intracranial meningioma. *Journal of neurosurgery*. Mar 2004;100(3):422-430.
38. Hancq S, Salmon I, Brotchi J, et al. S100A5: a marker of recurrence in WHO grade I meningiomas.

- Neuropathology and applied neurobiology*. Apr 2004;30(2):178-187.
39. Korshunov A, Shishkina L, Golanov A. DNA topoisomerase II-alpha and cyclin A immunoreexpression in meningiomas and its prognostic significance: an analysis of 263 cases. *Archives of pathology & laboratory medicine*. Sep 2002;126(9):1079-1086.
 40. Loussouarn D, Brunon J, Avet-Loiseau H, Campone M, Mosnier JF. Prognostic value of HER2 expression in meningiomas: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Human pathology*. Apr 2006;37(4):415-421.
 41. Lusi EA, Chicoine MR, Perry A. High throughput screening of meningioma biomarkers using a tissue microarray. *Journal of neuro-oncology*. Jul 2005;73(3):219-223.
 42. Maiuri F, De Caro MB, Esposito F, et al. Recurrences of meningiomas: predictive value of pathological features and hormonal and growth factors. *Journal of neuro-oncology*. Mar 2007;82(1):63-68.
 43. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. *Cancer*. Jun 1 1998;82(11):2262-2269.
 44. Potti A, Panwalkar A, Langness E, et al. Role of her-2/neu overexpression and clinical features at presentation as predictive factors in meningiomas. *American journal of clinical oncology*. Oct 2004;27(5):452-456.
 45. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *Journal of neurosurgery*. Aug 2006;105(2):163-173.
 46. Wolfsberger S, Doostkam S, Boecher-Schwarz HG, et al. Progesterone-receptor index in meningiomas: correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurgical review*. Oct 2004;27(4):238-245.
 47. Quinones-Hinojosa A, Sanai N, Smith JS, McDermott MW. Techniques to assess the proliferative potential of brain

- tumors. *Journal of neuro-oncology*. Aug 2005;74(1):19-30.
48. Willis J, Smith C, Ironside JW, Erridge S, Whittle IR, Everington D. The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. *Neuropathology and applied neurobiology*. Apr 2005;31(2):141-149.
 49. Bruna J, Brell M, Ferrer I, Gimenez-Bonafe P, Tortosa A. Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. Apr 2007;27(2):114-120.
 50. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. *Cancer*. Mar 1 2002;94(5):1538-1547.
 51. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *Journal of clinical pathology*. Oct 2004;57(10):1033-1037.
 52. Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, Walter GF, Samii M, Ostertag H. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: correlation with clinical and histological features. *Neurosurgery*. Aug 1993;33(2):212-217; discussion 217-218.
 53. Lee JH, Sade B, Park BJ. A surgical technique for the removal of clinoidal meningiomas. *Neurosurgery*. Jul 2006;59(1 Suppl 1):ONS108-114; discussion ONS108-114.
 54. Alexiou GA, Gogou P, Markoula S, Kyritsis AP. Management of meningiomas. *Clinical neurology and neurosurgery*. Apr 2010;112(3):177-182.
 55. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurgical focus*. 2007;23(4):E1.
 56. Chamoun R, Krisht KM, Couldwell WT. Incidental meningiomas. *Neurosurgical focus*. Dec 2011;31(6):E19.

57. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Feb 1957;20(1):22-39.
58. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, et al. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *Journal of neurosurgery*. Nov 2010;113(5):1029-1035.
59. Hasseleid BF, Meling TR, Ronning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *Journal of neurosurgery*. Dec 2012;117(6):999-1006.
60. Jaaskelainen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surgical neurology*. Nov 1986;26(5):461-469.
61. Kinjo T, al-Mefty O, Kanaan I. Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. *Neurosurgery*. Sep 1993;33(3):394-399; discussion 399.
62. Adachi K, Kawase T, Yoshida K, Yazaki T, Onozuka S. ABC Surgical Risk Scale for skull base meningioma: a new scoring system for predicting the extent of tumor removal and neurological outcome. Clinical article. *Journal of neurosurgery*. Nov 2009;111(5):1053-1061.
63. Levine ZT, Buchanan RI, Sekhar LN, Rosen CL, Wright DC. Proposed grading system to predict the extent of resection and outcomes for cranial base meningiomas. *Neurosurgery*. Aug 1999;45(2):221-230.
64. Nakasu S, Hirano A, Llena JF, Shimura T, Handa J. Interface between the meningioma and the brain. *Surgical neurology*. Sep 1989;32(3):206-212.
65. Sheporaitis LA, Osborn AG, Smirniotopoulos JG, Clunie DA, Howieson J, D'Agostino AN. Intracranial meningioma. *AJNR. American journal of neuroradiology*. Jan-Feb 1992;13(1):29-37.
66. Ginsberg LE. Radiology of meningiomas. *Journal of neuro-oncology*. Sep 1996;29(3):229-238.

67. Kizana E, Lee R, Young N, Dorsch NW, Soo YS. A review of the radiological features of intracranial meningiomas. *Australasian radiology*. Nov 1996;40(4):454-462.
68. Russell EJ, George AE, Kricheff II, Budzilovich G. Atypical computed tomography features of intracranial meningioma: radiological-pathological correlation in a series of 131 consecutive cases. *Radiology*. Jun 1980;135(3):673-682.
69. Pistolesi S, Fontanini G, Camacci T, et al. Meningioma-associated brain oedema: the role of angiogenic factors and pial blood supply. *Journal of neuro-oncology*. Nov 2002;60(2):159-164.
70. Zhen J, Liu C, Jiang B, He J, Pang Q, Wang G. Preoperative evaluation of venous systems with computed tomography venography in parasagittal meningiomas. *Journal of computer assisted tomography*. Mar-Apr 2008;32(2):293-297.
71. Alexiou GA, Vartholomatos G, Tsiouris S, et al. Evaluation of meningioma aggressiveness by (99m)Tc-Tetrofosmin SPECT. *Clinical neurology and neurosurgery*. Jul 2008;110(7):645-648.
72. Fotopoulos AD, Alexiou GA, Goussia A, et al. (99m)Tc-Tetrofosmin brain SPECT in the assessment of meningiomas-correlation with histological grade and proliferation index. *Journal of neuro-oncology*. Sep 2008;89(2):225-230.
73. Chen TC, Zee CS, Miller CA, et al. Magnetic resonance imaging and pathological correlates of meningiomas. *Neurosurgery*. Dec 1992;31(6):1015-1021; discussion 1021-1012.
74. Nagele T, Petersen D, Klose U, Grodd W, Opitz H, Voigt K. The "dural tail" adjacent to meningiomas studied by dynamic contrast-enhanced MRI: a comparison with histopathology. *Neuroradiology*. May 1994;36(4):303-307.
75. Hutzelmann A, Palmie S, Buhl R, Freund M, Heller M. Dural invasion of meningiomas adjacent to the tumor margin on Gd-DTPA-enhanced MR images:

- histopathologic correlation. *European radiology*. 1998;8(5):746-748.
76. Zhang H, Rodiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Preoperative subtyping of meningiomas by perfusion MR imaging. *Neuroradiology*. Oct 2008;50(10):835-840.
 77. Engelhard HH. Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: diagnostic imaging, preoperative embolization. *Surgical neurology*. Feb 2001;55(2):89-101.
 78. Carpeggiani P, Crisi G, Trevisan C. MRI of intracranial meningiomas: correlations with histology and physical consistency. *Neuroradiology*. 1993;35(7):532-536.
 79. Zee CS, Chin T, Segall HD, Destian S, Ahmadi J. Magnetic resonance imaging of meningiomas. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. Jun 1992;13(3):154-169.
 80. Hoover JM, Morris JM, Meyer FB. Use of preoperative magnetic resonance imaging T1 and T2 sequences to determine intraoperative meningioma consistency. *Surgical neurology international*. 2011;2:142.
 81. Yamaguchi N, Kawase T, Sagoh M, Ohira T, Shiga H, Toya S. Prediction of consistency of meningiomas with preoperative magnetic resonance imaging. *Surgical neurology*. Dec 1997;48(6):579-583.
 82. Demaerel P, Wilms G, Lammens M, et al. Intracranial meningiomas: correlation between MR imaging and histology in fifty patients. *Journal of computer assisted tomography*. Jan-Feb 1991;15(1):45-51.
 83. Elster AD, Challa VR, Gilbert TH, Richardson DN, Contento JC. Meningiomas: MR and histopathologic features. *Radiology*. Mar 1989;170(3 Pt 1):857-862.
 84. Spagnoli MV, Goldberg HI, Grossman RI, et al. Intracranial meningiomas: high-field MR imaging. *Radiology*. Nov 1986;161(2):369-375.
 85. Chernov MF, Kasuya H, Nakaya K, et al. (1)H-MRS of intracranial meningiomas: what it can add to known clinical and MRI predictors of the histopathological and biological characteristics of the tumor? *Clinical neurology and neurosurgery*. Apr 2011;113(3):202-212.

86. Naruse S, Horikawa Y, Tanaka C, Hirakawa K, Nishikawa H, Yoshizaki K. Significance of proton relaxation time measurement in brain edema, cerebral infarction and brain tumors. *Magnetic resonance imaging*. 1986;4(4):293-304.
87. Kamada K, Todo T, Masutani Y, et al. Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. *Journal of neurosurgery*. Apr 2005;102(4):664-672.
88. Dellani PR, Glaser M, Wille PR, et al. White matter fiber tracking computation based on diffusion tensor imaging for clinical applications. *Journal of digital imaging : the official journal of the Society for Computer Applications in Radiology*. Mar 2007;20(1):88-97.
89. Witwer BP, Moftakhar R, Hasan KM, et al. Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *Journal of neurosurgery*. Sep 2002;97(3):568-575.
90. Stadlbauer A, Nimsky C, Buslei R, et al. Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: Histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. *NeuroImage*. Feb 1 2007;34(3):949-956.
91. Provenzale JM, McGraw P, Mhatre P, Guo AC, Delong D. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. Aug 2004;232(2):451-460.
92. Kinoshita M, Hashimoto N, Goto T, et al. Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors. *NeuroImage*. Oct 15 2008;43(1):29-35.
93. Beppu T, Inoue T, Shibata Y, et al. Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surgical neurology*. Jan 2005;63(1):56-61; discussion 61.

94. Kashimura H, Inoue T, Ogasawara K, et al. Prediction of meningioma consistency using fractional anisotropy value measured by magnetic resonance imaging. *Journal of neurosurgery*. Oct 2007;107(4):784-787.
95. Murphy MC, Huston J, 3rd, Glaser KJ, et al. Preoperative assessment of meningioma stiffness using magnetic resonance elastography. *Journal of neurosurgery*. Oct 19 2012.
96. Tippens PE. *Physics*. 7th ed. Dubuque, Iowa: McGraw-Hill; 2007.
97. Zada G, Yashar P, Robison A, et al. A proposed grading system for standardizing tumor consistency of intracranial meningiomas. *Neurosurgical focus*. Dec 2013;35(6):E1.
98. Green MA, Bilston LE, Sinkus R. In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography. *NMR in biomedicine*. Aug 2008;21(7):755-764.
99. Go KG, Wilmlink JT, Molenaar WM. Peritumoral brain edema associated with meningiomas. *Neurosurgery*. Aug 1988;23(2):175-179.
100. Mantle RE, Lach B, Delgado MR, Baeesa S, Belanger G. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *Journal of neurosurgery*. Sep 1999;91(3):375-383.
101. Ildan F, Tuna M, Gocer AP, et al. Correlation of the relationships of brain-tumor interfaces, magnetic resonance imaging, and angiographic findings to predict cleavage of meningiomas. *Journal of neurosurgery*. Sep 1999;91(3):384-390.
102. Sekhar LN, Swamy NK, Jaiswal V, Rubinstein E, Hirsch WE, Jr., Wright DC. Surgical excision of meningiomas involving the clivus: preoperative and intraoperative features as predictors of postoperative functional deterioration. *Journal of neurosurgery*. Dec 1994;81(6):860-868.
103. Kasoff SS, Spiller M, Valsamis MP, et al. Relaxometry of noncalcified human meningiomas. Correlation with

- histology and solids content. *Investigative radiology*. Jan 1995;30(1):49-55.
- 104.** Englund E, Brun A, Larsson EM, Gyorffy-Wagner Z, Persson B. Tumours of the central nervous system. Proton magnetic resonance relaxation times T1 and T2 and histopathologic correlates. *Acta radiologica: diagnosis*. Nov-Dec 1986;27(6):653-659.
- 105.** Kaplan RD, Coons S, Drayer BP, Bird CR, Johnson PC. MR characteristics of meningioma subtypes at 1.5 tesla. *Journal of computer assisted tomography*. May-Jun 1992;16(3):366-371.
- 106.** Soyama N, Kuratsu J, Ushio Y. Correlation between magnetic resonance images and histology in meningiomas: T2-weighted images indicate collagen contents in tissues. *Neurologia medico-chirurgica*. Jul 1995;35(7):438-441.
- 107.** Maiuri F, Iaconetta G, de Divitiis O, Cirillo S, Di Salle F, De Caro ML. Intracranial meningiomas: correlations between MR imaging and histology. *European journal of radiology*. Jul 1999;31(1):69-75.
- 108.** Suzuki Y, Sugimoto T, Shibuya M, Sugita K, Patel SJ. Meningiomas: correlation between MRI characteristics and operative findings including consistency. *Acta neurochirurgica*. 1994;129(1-2):39-46.
- 109.** Brett PN, Fraser CA, Hennigan M, Griffiths MV, Kamel Y. Automatic surgical tools for penetrating flexible tissues. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*. 1995;14(3):264-270.
- 110.** Miller K, Chinzei K. Mechanical properties of brain tissue in tension. *J Biomech*. 2001;35:483-490.