



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES DE
INMUNOHISTOQUÍMICA: RECEPTOR DE
PROGESTERONA, PROTEÍNA 63 Y KI67 EN LOS
DIFERENTES GRADOS DE MENINGIOMAS”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. MARIA DE LOURDES GONZALEZ GOMEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:
ANATOMIA PATOLÓGICA**

**ASESOR DE TESIS
DR. CARLOS SÁNCHEZ LARA**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
339.2012**



ISSSTE

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES DE
INMUNOHISTOQUÍMICA: RECEPTOR DE
PROGESTERONA, PROTEÍNA 63 Y KI67 EN LOS
DIFERENTES GRADOS DE MENINGIOMAS”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. MARIA DE LOURDES GONZALEZ GOMEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:
ANATOMIA PATOLÓGICA**

**ASESOR DE TESIS
DR. CARLOS SÁNCHEZ LARA**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
339.2012**



ISSSTE

2014

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILIBALDO PATIÑO
CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. LUIS CISNEROS SOTELO
PROFESOR TITULAR

DR. CARLOS SÁNCHEZ LARA
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Los meningiomas comprenden alrededor del 30% de los tumores intracraneales, ocurren comúnmente en pacientes de edad media y ancianos, con predominancia por las mujeres. Crecen lentamente y en general, tienen comportamiento biológico benigno. Los meningiomas se originan de las células aracnoideas o de vellosidades aracnoideas; morfológicamente tienen mucha variación lo que refleja el amplio potencial de adaptación de las células aracnoideas. De acuerdo a las características morfológicas se le asigna un grado histológico que determina la malignidad de los tumores. El grado histológico de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la extensión de la resección quirúrgica inicial son factores pronósticos determinantes en estos tumores. Sin embargo, una tasa de recidiva cercana al 20% en meningiomas benignos totalmente resecados plantea la necesidad de considerar nuevos factores pronósticos, como la expresión en cortes histológicos de marcadores inmunohistoquímicos como el: Ki67, p63 y receptor de progesterona. La mayoría de los meningiomas tienen las siguientes características inmunohistoquímicas: positividad para: antígeno de membrana epitelial (EMA), proteína S – 100 y Vimentina. Se estudiaron 47 casos de meningiomas del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, de los cuales 44 eran grado I y 3 grado II, a todos se les realizó los siguientes marcadores de inmunohistoquímica: receptor de progesterona, proteína 63 y Ki67. la expresión del marcador de receptor de progesterona fue en promedio de 38.1% (en un rango de 0 a 99%), la expresión fue nuclear; la expresión del marcador proteína p63 fue en promedio de 34.4% (en un rango de 0 a 90%), la expresión fue en su totalidad nuclear, incluso en los 3 casos de grado 2, en ningún caso se observó expresión en el citoplasma. La expresión del Ki67 fue en promedio de 1.6% (en un rango de 0 – 4%). Se demostró que la expresión del receptor de progesterona es alta en meningiomas de grado I y

baja en meningiomas de grado II, en todos los casos la expresión fue nuclear. La expresión de la proteína 63 no fue significativa ya que no se expresó en la mayoría de los meningiomas grado I y en los meningiomas grado II no se expresó en el citoplasma; ya que de acuerdo a la literatura la expresión de dicha proteína es alta y nuclear en los meningiomas grado I, pero es alta, en el núcleo y citoplasma en los meningiomas grado II y III por lo que se requiere de una muestra con mayor número de meningiomas grado II y III para que el uso de la proteína p63 aporte resultados más útiles. Al no expresarse en todos o la mayoría de los meningiomas grado I, el rol que juega la proteína 63 en los meningiomas sigue siendo no clara. La expresión del marcador Ki67 fue como se esperaba en los meningiomas grado I, menor al 5 %, sin embargo no se expresó en más del 5% en los meningiomas grado II, por lo cual también se requiere de una muestra más grande con estos grados de meningiomas para que el resultado sea más significativo. Es importante mencionar que en nuestro país en hospitales públicos como el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos los recursos económicos son limitados por lo cual no siempre se cuenta con el material necesario para la realización de todos los marcadores de inmunohistoquímica que son apoyo para determinar el grado de meningioma; fue útil la realización de este estudio para tener historial de casos mexicanos y comparar los resultados con lo encontrado en la literatura internacional.

ABSTRACT

Meningiomas comprise about 30 % of intracranial tumors, commonly occur in middle-aged and elderly patients, predominantly women. They grow slowly and generally have benign biological behavior. Meningiomas arise from the arachnoid cells or arachnoid villi, morphologically have much variation reflecting the broad potential for adaptation of the arachnoid cells. According to morphological features is assigned a histological grade that determines the tumor malignancy . The histologic grade of the classification of the World Health Organization and the extent of initial surgical resection are crucial prognostic factors in these tumors. However, a recurrence rate of nearly 20% in completely resected benign meningiomas suggests the need to consider new prognostic factors such as histological expression of immunohistochemical markers such as Ki67, p63 and progesterone receptor. Most meningiomas have the following immunohistochemical characteristics: positivity for epithelial membrane antigen (EMA) , S-100 protein and vimentin . The histologic grade of the classification of the World Health Organization and the extent of initial surgical resection are crucial prognostic factors in these tumors . However, a recurrence rate of nearly 20% in completely resected benign meningiomas suggests the need to consider new prognostic factors such as histological expression of immunohistochemical markers such as Ki67, p63 and progesterone receptor. We studied 47 cases of meningiomas at the Department of Pathology of Adolfo López Mateos Hospital, ISSSTE. in this series 44 were grade I and 3 grade II. All tumors underwent the following immunohistochemical markers: progesterone receptor, p63 protein and Ki67. Marker expression of progesterone receptor was on average 38.1 % (range of 0 to 99%), the expression was nuclear; expression of the marker p63 averaged 34.4 % (range of 0 to 90%), the expression was nuclear, including 3 patients with grade 2, in any case was observed in the cytoplasm. Ki67 expression was on average 1.6 % (range of 0-4 %). It was shown that the

expression of the progesterone receptor is high in grade I meningiomas and low in grade II,. The expression of 63 protein was not significant because it was not expressed in most meningiomas grade I and grade II meningiomas; according to the literature the expression of this protein is high in the nucleus and cytoplasm in grade II and III meningiomas. A larger number of cases of grade II and III meningiomas is required to evaluate the use of the protein 63 in our material. Due to lack of expression in all or most meningiomas grade I , is unclear the role of p63. Expression of the marker Ki67 was as expected in meningiomas grade I, less than 5% , though not expressed in more than 5% in meningiomas grade II, so also it requires a larger sample with these grade of meningiomas. It is noteworthy that in our country, public hospitals economic resources are low so the use of immunohistochemistry is limited and usually is not required for meningiomas evaluation; This study gives insight in the use of this markers in mexican population and its comparison with the results in other groups.

Agradecimientos

A mis padres María de Lourdes y Jaime, por brindarme la oportunidad de aprender, soñar y lograr; de ustedes es esta tesis y eternamente les estaré agradecida.

A mi esposo Antonio por llevarme a la realidad, apoyarme incondicionalmente, por su amor y comprensión.

A mi hija Hazel por llenar aún más de luz mi vida y darme motivos para seguir superándome.

A mis hermanos Jaime y Ana Laura por su apoyo, confianza y por ser en ocasiones su figura a seguir.

A mi maestro Dr. Fernando de la Torre por tantas enseñanzas que a veces no se encuentran en los libros.

A mi maestro, amigo y asesor de tesis Carlos Sánchez Lara por su apoyo y confianza para la realización de este trabajo y durante mi residencia.

A mis amigos Lily, Lisbeth, Damián, Guillermo, Fernando y Luis por compartir conocimientos y ser parte de este camino que apenas empieza.

A todo el personal del servicio de Patología del Hospital Regional Lic Adolfo López Mateos por su apoyo para mi aprendizaje y realización de esta tesis en especial a: Raquel Guerrero Alquicira por la realización de la inmunohistoquímica, a Erika Calleros, Edna Díaz, Marcelino Mata, Armando Camacho y Mario Flores.

Al Dr. José de Jesús Curiel Valdés por brindarme la facilidad de tomar las fotografías.

María de Lourdes

INDICE

Introducción	2
Material y métodos	9
Resultados	11
Discusión	29
Conclusiones	31
Bibliografía	32

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas representan alrededor del 30% de los tumores intracraneales, ocurren comúnmente en pacientes de edad media y ancianos, con predominancia por las mujeres. Crecen lentamente y en general, tienen comportamiento biológico benigno. Es frecuente que crezcan durante el embarazo, lo cual indica la presencia de receptores de estrógenos y progesterona. Su frecuencia se encuentra entre 12 y 20% de todas las neoplasias intracraneales en adultos. En la médula espinal representan el 25 al 30% de todos los casos.¹ Tienen la llamada “cola dural” en resonancia magnética y tomografía computada, como dato patognomónico.

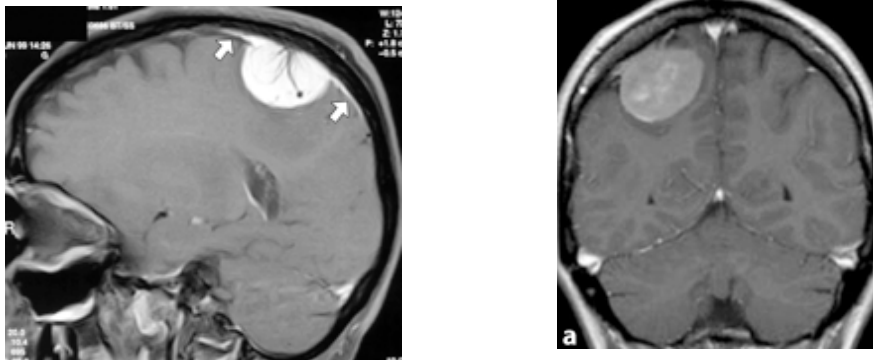


Figura 1 y 2. Imágenes de resonancia magnética que muestran la “cola dural” patognomónica de meningiomas. Neuro-Oncology of CNS tumors p.81

Se asocian a radiación previa y más frecuentemente a síndromes tumorales familiares como la Neurofibromatosis tipo 2. La mayoría de los meningiomas son únicos, aunque se han descrito casos de meningiomas múltiples. Los sitios donde aparecen los meningiomas intracraneales son: región parasagital, con

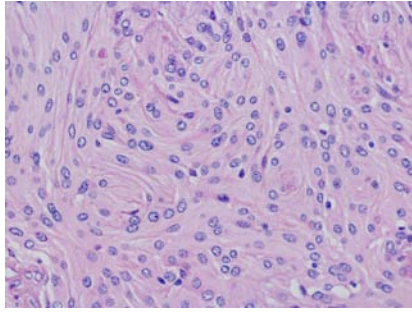
una extensión amplia y en la cercanía al seno longitudinal superior, en la convexidad, en las alas del esfenoides, área supraselar en los tubérculos de la silla turca, en el surco olfatorio, ángulo pontocerebeloso, hoz del cerebro, tienda del cerebelo, agujero magno e intraventriculares.³

La sintomatología depende de la localización y los síntomas más comunes son: cefalea, crisis convulsivas, alteraciones de la visión y aumento de la presión intracraneana.

Los meningiomas se originan de las células aracnoideas o de vellosidades aracnoideas; morfológicamente tienen mucha variación lo que refleja el amplio potencial de adaptación de las células aracnoideas. De acuerdo a las características morfológicas se le asigna un grado histológico que determina la malignidad de los tumores.

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, se clasifican, por el subtipo histológico en: Grado I (meningotelial, fibroblástico, transicional, psamomatoso, angiomaso y microquístico); Grado II, (cordoide , y de células claras) y Grado III (rabdoide, papilar y anaplasico o maligno).

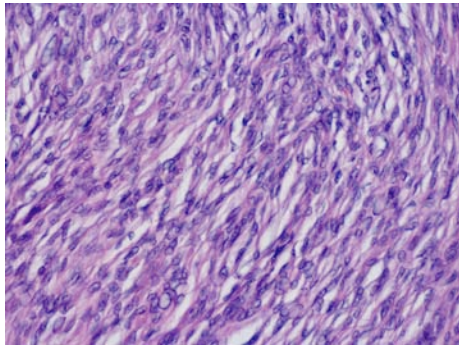
Meningioma meningotelial: tiene grupos de células meningoteliales arregladas en espiral, con núcleos redondos y pálidos, con invaginaciones del citoplasma que dan un aspecto de cuerpos de inclusión. La presencia de formaciones basófilas con depósito de calcio en forma concéntrica y laminar (cuerpos de psammoma) es muy frecuente y útil en el diagnóstico.



Caso 4372-12
Meningioma meningotelial

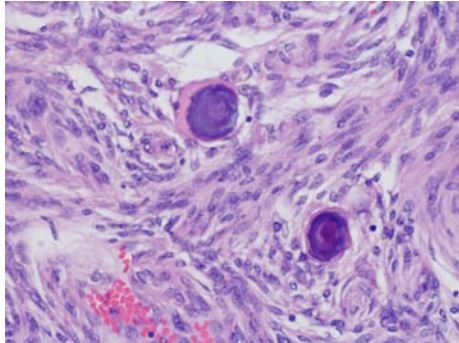
Meningioma transicional: Se considera la forma mixta del meningotelial y el fibroblástico. Las células son alargadas, con estructuras en forma de remolino. Algunos tienen microquistes, vasos sanguíneos abundantes con paredes gruesas hialinas, células con citoplasma vacuolado y pueden tener pleomorfismo.

Meningioma fibroblástico. Está formado por células fusiformes, que forman haces o fascículos arremolinados y ocasionalmente presentan cuerpos de psammoma. Estas células son semejantes a los fibroblastos, pero los núcleos tienen apariencia meningotelial .



Caso 5352-10
Meningioma fibroblástico

Meningioma psammomatoso: Variedad que contiene número exagerado de cuerpos de psammoma y calcificaciones.

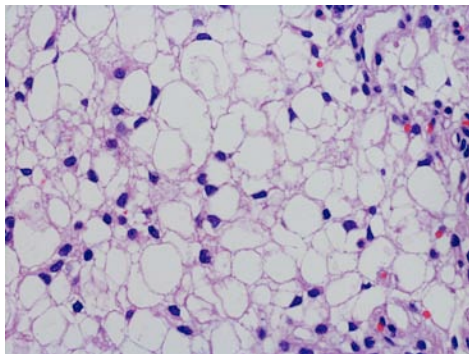


Caso 3749-10

Cuerpos de psammomma

Meningioma angiomaso: Variedad en la que se observan gran cantidad de vasos sanguíneos de paredes hialinizadas, engrosados y esclerosadas, que dan la impresión de ser vasos sanguíneos de una malformación arteriovenosa. Estos vasos alternan con áreas de meningioma transicional o mixto.

Meningioma quístico: Tiene pleomorfismo y vascularización prominente, presenta microquistes que alternan con otro tipo de células xantomasas.



Caso 3601-12 Meningioma quístico

Meningioma atípico: son muy raros, en jóvenes, pueden tener las mismas localizaciones de las variedades benignas. Se consideran Meningiomas Atípicos (grado II de la OMS) cuando tienen uno de los siguientes criterios:

- 1.- 4 mitosis al menos por 10 campos de alto poder
- 2.- Tres de las cuatro siguientes características:
 - a) Hiper celularidad.
 - b) Macronucleolo.
 - c) Arquitectura en láminas.
 - d) Formación de células pequeñas.
- 3.- Invasión cerebral

Para clasificarse como **meningioma maligno** debe tener:

1. 20 mitosis o más por 10 campos de alto poder
2. Pérdida de la diferenciación meningotelial reemplazada por apariencia de tipo carcinoma, sarcoma o melanoma.

Los meningiomas malignos causan metástasis a pulmón, hueso e hígado. Un análisis citogenético ha demostrado pérdida de la heterogocidad en los cromosomas 1, 6, 10 y 14 en meningiomas más agresivos.

La mayoría de los meningiomas tienen las siguientes características inmunohistoquímicas: positividad para: antígeno de membrana epitelial (EMA), proteína S – 100 y Vimentina.

El grado histológico de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la extensión de la resección quirúrgica inicial son factores pronósticos determinantes en estos tumores. Sin embargo, una tasa de recidiva cercana al 20% en meningiomas benignos totalmente resecados plantea la necesidad de

considerar nuevos factores pronósticos, como la expresión en cortes histológicos de marcadores inmunohistoquímicos como el: Ki67, p63 y receptor de progesterona.

Actualmente algunos marcadores de inmunohistoquímica útiles para determinar el grado histológico de los meningiomas son los siguientes, de acuerdo a la intensidad y cantidad de expresión de estos marcadores de inmunohistoquímica.

1. Marcador inmunohistoquímico proteína 63 (p63): es un miembro de la familia del gen p53. El gen se localiza en el cromosoma 3q27-29. que codifica al menos seis diferentes transcripciones de transactivación (TAp63) o efectos negativos (DNp63) en p53 , lo que resulta en supresores de tumores y efectos oncogénicos respectivamente. Una alteración o sobre expresión del p63 interferiría en la función protectora del p53.¹³ Durante la embriogénesis, es esencial para el desarrollo de varios epitelios. Es un marcador sensible y específico de las células mioepiteliales.
2. Marcador inmunohistoquímico Ki 67: es un anticuerpo monoclonal para evaluar con exactitud la fracción de crecimiento de las neoplasias humanas ya que está asociado a la proliferación celular, se expresa exclusivamente en el núcleo de las células que se encuentran en fase de proliferación (G1, S, G2 y M) y no se detecta en aquellas en fase G0, en reposo.
3. Marcador de inmunohistoquímica receptor de progesterona (RP): También conocido como NR3C3 (subfamilia de receptores nucleares 3, grupo C, miembro 3), es un receptor intracelular esteroide que se une

específicamente a la progesterona. En los seres humanos, es codificado por un gen único PGR que reside en el cromosoma 11q22, tiene dos formas principales, A y B, que difieren en su peso molecular. Actualmente se ha utilizado, en cáncer de mama, como marcador de buen pronóstico y terapéutico si su expresión es significativa.

La aplicación de los marcadores de inmunohistoquímica a los meningiomas ha facilitado la clasificación del grado histológico y por tanto su pronóstico.¹³

Se han realizado varios estudios tratando de correlacionar la expresión del p63 con el grado histológico, siendo en unos estadísticamente significativa la expresión y no cuando se toma en cuenta un solo marcador como el p63, sino con el uso de mínimo 3 marcadores.¹¹ Se necesita especificar el lugar de expresión del p63 en el tumor ya que existen diferencias en los grados de meningiomas y su expresión citoplásmica y nuclear; siendo mayor la nuclear de los de grado III.¹¹

El efectuar un pronóstico seguro sobre la recidiva de los tumores ha sido uno de los objetivos más importantes para patólogos, clínicos y cirujanos implicados en el tratamiento del cáncer.

Existen importantes publicaciones sobre la existencia de receptores para factores de crecimiento y hormonas como los de estrógenos, D1 dopaminérgicos y especialmente de progesterona en los meningiomas, estos últimos particularmente, podrían estar implicados en el crecimiento tumoral y por tanto como terapia blanco en el tratamiento.⁸

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y descriptivo, Se buscó en registros electrónicos del servicio de patología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, las biopsias de cerebro diagnosticadas como Meningioma, del año 2005 a 2012, de las cuales se eligieron 50. Todas las biopsias de fijaron en formol al 10%, se realizó el proceso histológico para la realización de laminillas con tinción de hematoxilina y eosina. De todas las biopsias se verificó que existiera tejido en parafina necesario para realizar los estudios de inmunohistoquímica. Se realizó una segunda revisión al diagnóstico previamente dado por parte del investigador principal y el asesor de tesis para corroborar el diagnóstico de meningioma, tomando en cuenta los datos histológicos de la gran variedad de subtipos que existen de meningiomas. Se realizaron 3 nuevos cortes de cada biopsia en forma de microarreglos que contenían un área significativa de tumor en laminillas electrocargadas y se les aplicó los siguientes marcadores de inmunohistoquímica: receptor de progesterona (RP), proteína 63 (p63) y Ki67; mediante el uso de equipo automatizado de VENTANA (Roche). Cada marcador tuvo control interno y externo. Posteriormente se evaluó la reactividad a estos marcadores de la siguiente forma:

Receptor de progesterona		
Puntaje	Intensidad en el núcleo	Porcentaje de células positivas
0	Sin tinción	
+	Débil	>10% o <10%
++	Moderada	>10% o <10%
+++	Intensa	>10% o <10%

Proteína 63		
Puntaje	Intensidad en el núcleo/citoplasma	Porcentaje de células positivas
0	Sin tinción	
+	Débil	0 - 25%, 26 - 50%, 51 - 75% y 76 - 100%
++	Moderada	0 - 25%, 26 - 50%, 51 - 75% y 76 - 100%
+++	Intensa	0 - 25%, 26 - 50%, 51 - 75% y 76 - 100%

Ki 67	
Porcentaje de células positivas	
	< 5%
	> 5%

Nota: El servicio de Patología del Hospital cuenta con los tres marcadores de inmunohistoquímica previamente mencionados (p63, receptor de progesterona y Ki67) para la realización del estudio.

RESULTADOS:

Tabla 1: Subtipo y grado histológico de los casos; así como estado del material necesario para el estudio de inmunohistoquímica.						
	Número quirúrgico	Grado histológico	Subtipo histológico	Laminilla adecuada	Bloque adecuado	Inmunohistoquímica adecuada
1	8060-D-08	2	Células claras	Si	Si	Si
2	7717-A-08	1	Transicional	Si	Si	Si
3	3136-09	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
4	2214	1	Meningotelial	Si	Si	Si
5	562	1	Transicional	Si	Si	Si
6	760-10	1	Transicional	Si	Si	Si
7	730-10	1	Transicional	Si	Si	Si
8	664-10	1	Transicional	Si	Si	Si
9	3749-10	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
10	5352-A-10	1	Psamomatoso	Si	Si	Si
11	4449-A-10	1	Meningotelial	Si	Si	Si
12	4086-A-09	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
13	2834-10	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
14	2562-10	1	Cavernoso	Si	Si	Si
15	7683-10	1	Meningotelial	Si	Si	Si
16	4691-11	1	Meningotelial	Si	Si	Si
17	2767-11	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
18	2493-11	1	Transicional	Si	Si	Si
19	927-B-11	1	Meningotelial	Si	Si	Si
20	701-12	1	Microquístico	Si	Si	Si
21	5395-11	1	Transicional	Si	Si	Si
22	5080-11	2	Células claras	Si	Si	Si
23	5649-12	1	Meningotelial	Si	Si	Si

24	3137-12	1	Meningotelial	Si	Si	Si
25	1653-12	1	Transicional	Si	Si	Si
26	1630-12	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
27	3783-12	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
28	4374-12	1	Meningotelial	Si	Si	Si
29	3601-12	1	Microquístico	Si	Si	Si
30	5840-12	1	Meningotelial	Si	Si	Si
31	4282-12	1	Meningotelial	Si	Si	Si
32	4418-TO-12	1	Meningotelial	Si	Si	RP No
33	3646-12	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
34	1258-13	1	Meningotelial	Si	Si	Si
35	1130-13	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
36	967-13	1	Transicional	Si	Si	Si
37	866-13	1	Transicional	Si	Si	Si
38	2601-13	1	Angiomatoso	Si	Si	Si
39	2560-13	1	Transicional	Si	Si	Si
40	2391-13	1	Transicional	Si	Si	Si
41	1312-13	1	Meningotelial	Si	Si	Si
42	3399-13	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
43	3310-13	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
44	3259-13	2	Céluas claras	Si	Si	Si
45	3164-13	1	Transicional	Si	Si	Si
46	5399-13	1	Fibroblástico	Si	Si	Si
47	5360-13	1	Transicional	Si	Si	Si
48	5021-13	1	Meningotelial	Si	Si	Si
49	5405-13	1	Transicional	Si	Si	No
50	4201-13	1	Transicional	Si	Si	No



De las 50 biopsias encontradas para el estudio, 47 de ellas se diagnosticaron como meningioma grado 1 y 3 de ellas como meningioma grado 2 (Gráfica 1); todas contaron con laminilla de tinción de hematoxilina y eosina, bloque de parafina y tejido suficiente para la elaboración de inmunohistoquímica; sin embargo al realizar el estudio de inmunohistoquímica, tres de ellas no tuvieron

el marcaje esperado en la biopsia ni en el control externo por lo cual fueron eliminados del estudio.

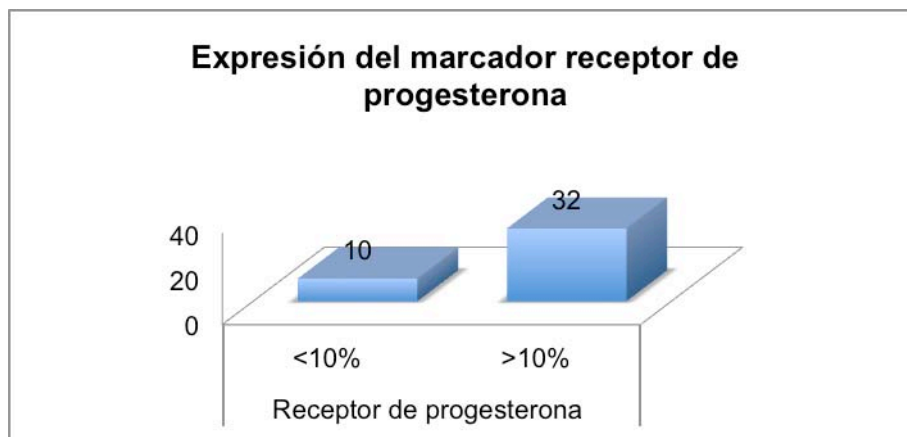
Tabla 2: Grado histológico y resultado de los 3 marcadores de inmunohistoquímica: RP, p63 y Ki67											
			Receptor de progesterona		Proteína 63					Ki 67	
			<10%	>10%	N/C	0-25%	26-50%	51-75%	76-100%	<5%	>5%
	Número quirúrgico	Grado histológico									
1	8060-08	2	+		+++/-				+++	+	
2	7717-08	1		++	+/-	+				+	
3	3136-09	1		+	+/-		+			+	
4	2214-09	1		+++	+++/-			++		+	
5	562-09	1	++		+/-	+				+	
6	760-10	1		+++	+++/-		+			+	
7	730-10	1		+++	+++/-				+++	+	
8	664-10	1		+++	+++/-				+++	+	
9	3749-10	1	+		-/-	-				+	
10	535-10	1		++	+++/-				++	-	
11	4449-10	1	+		+/-	+					+
12	4086-09	1		++	-/-	-				-	
13	2834-10	1		++	+/-	-				+	
14	2562-10	1	+		-/-	-				-	
15	7683-10	1		+++	+/-			++		-	
16	4691-11	1		+++	+++/-			++		+	
17	2767-11	1	++		-/-	-				+	
18	2493-11	1		+++	+++/-			++		++	
19	927-11	1		+++	+++/-				++	+	
20	701-12	1		+++	-/-	-				+	
21	5395-11	1		+++	-/-	-				+	
22	5080-11	2	+		+/-				++	++	
23	5649-12	1		++	+++/-			++		+++	
24	3137-12	1		+++	+++/-				+++	+++	

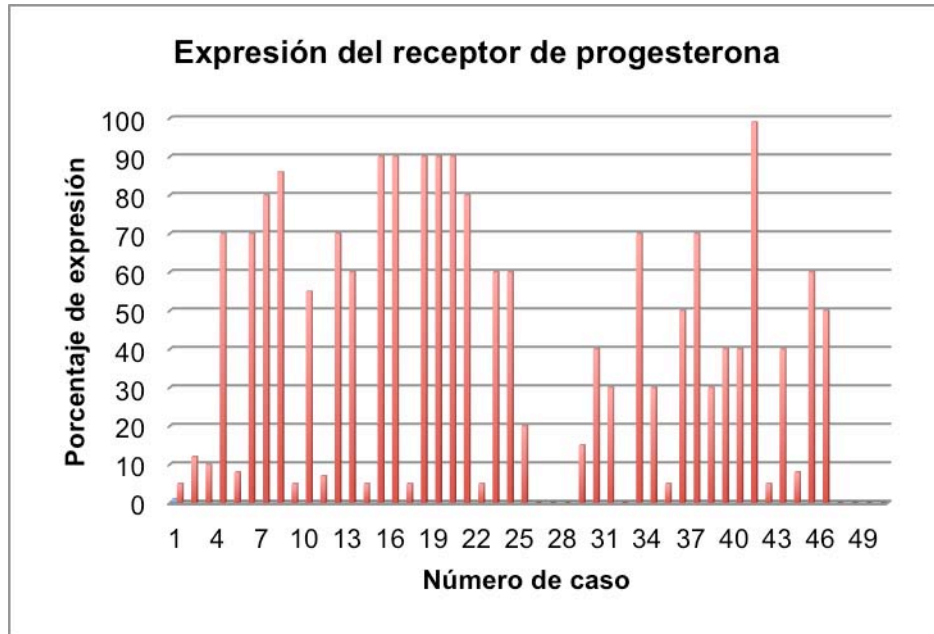
25	1653-12	1		+	-/-	-					+	
26	1630-12	1	-		-/-	-					+	
27	3783-12	1	-		-/-	-					+	
28	7374-12	1	-		+/-	+					+	
29	3601-12	1		+	-/-	-						++
30	5840-12	1		+++	++/-			++			+	
31	4282-12	1		+++	+/-		+				+	
32	4418-12	1	-	-	+/-	+					+	
33	3646-12	1		+++	+/-	+					+	
34	1258-13	1		+	+/-		+				+	
35	1130-13	1	+		+/-		+				+	
36	967-13	1		++	+/-		+				+	
37	866-13	1		++	-/-	+					+	
38	2601-13	1		++	-/-	-					+	
39	2560-13	1		+++	+/-			+			+	
40	2391-13	1		+	++/-			++			+	
41	1312-13	1		++++	+++/-			+++			+	
42	3399-13	1	+		-/-	-					-	
43	3310-13	1		+	-/-	-					+	
44	3259-13	2	+		-/-			+			+	
45	3164-13	1		++	++/-		++				++	
46	5399-13	1		+++	++/-		++				++	
47	5360-13	1		X	-/-		X				X	
48	5021-13	1		-	-/-		+				+	
49	5405-13	1		X	X	-	-	-	-		X	
50	4201-13	1		X	X	-	-	-	-		X	

Marcador	Moda	Mediana	Promedio
RP	5	35	38.1
p63	0	30	34.4
Ki67	1	1	1.6

Tabla 3: Resultados del marcador receptor de progesterona.				
Expresión del receptor de progesterona			RP	
			<10%	>10%
No.	Número quirúrgico	Grado histológico		
1	8060-08	2	+	
2	7717-08	1		++
3	3136-09	1		+
4	2214-09	1		+++
5	562-09	1	++	
6	760-10	1		+++
7	730-10	1		+++
8	664-10	1		+++
9	3749-10	1	+	
10	535-10	1		++
11	4449-10	1	+	
12	4086-09	1		++
13	2834-10	1		++
14	2562-10	1	+	
15	7683-10	1		+++
16	4691-11	1		+++
17	2767-11	1	++	
18	2493-11	1		+++
19	927-11	1		+++
20	701-12	1		+++
21	5395-11	1		+++
22	5080-11	2	+	
23	5649-12	1		++
24	3137-12	1		+++
25	1653-12	1		+
26	1630-12	1	-	
27	3783-12	1	-	
28	7374-12	1	-	
29	3601-12	1		+

30	5840-12	1		+++
31	4282-12	1		+++
32	4418-12	1	-	-
33	3646-12	1		+++
34	1258-13	1		+
35	1130-13	1	+	
36	967-13	1		++
37	866-13	1		++
38	2601-13	1		++
39	2560-13	1		+++
40	2391-13	1		+
41	1312-13	1		++++
42	3399-13	1	+	
43	3310-13	1		+
44	3259-13	2	+	
45	3164-13	1		++
46	5399-13	1		+++
47	5360-13	1		X
48	5021-13	1		-
49	5405-13	1		X
50	4201-13	1		X





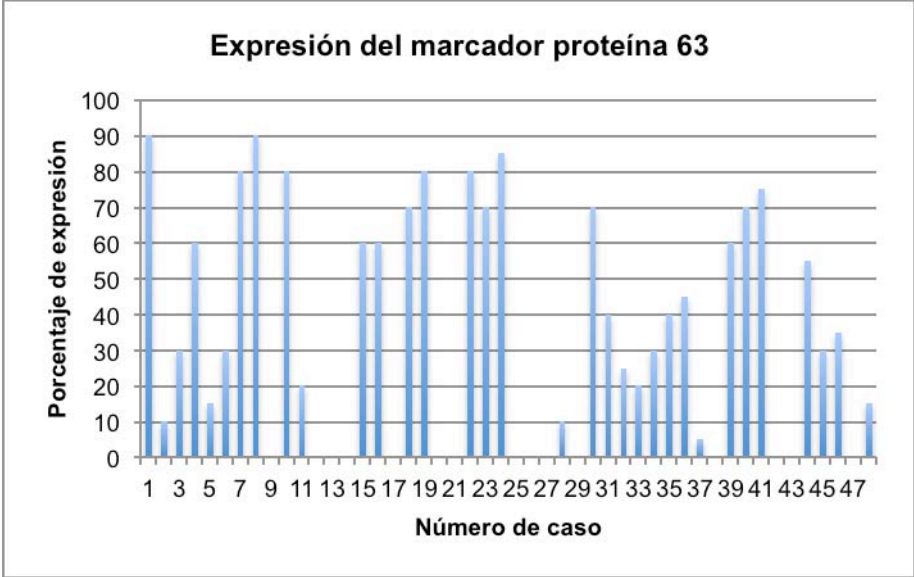
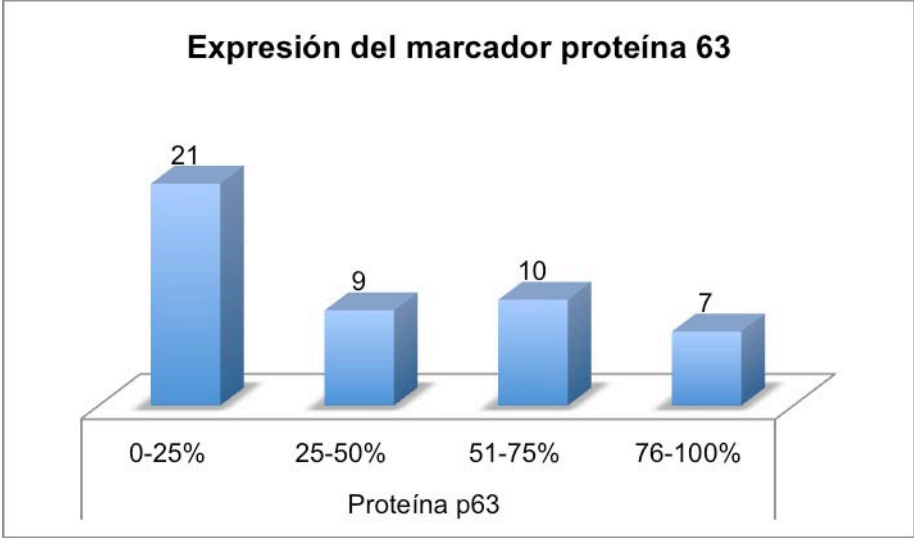
La expresión del receptor de progesterona fue mayor al 10% en 32 de los 47 casos estudiados, todos grado 1, en diez fue menor al 10% y en 5 casos fue negativo, los tres casos de meningioma grado 2 fueron positivos (+) en menos del 10% del tejido.

			Proteína 63				
			N/C	0-25%	26-50%	51-75%	76-100%
	Número quirúrgico	Grado histológico					
1	8060-08	2	+++/-				+++
2	7717-08	1	+/-	+			
3	3136-09	1	+/-		+		

4	2214-09	1	+++/-			++	
5	562-09	1	+/-	+			
6	760-10	1	+++/-		+		
7	730-10	1	+++/-				+++
8	664-10	1	+++/-				+++
9	3749-10	1	-/-	-			
10	535-10	1	+++/-				++
11	4449-10	1	+/-	+			
12	4086-09	1	-/-	-			
13	2834-10	1	+/-	-			
14	2562-10	1	-/-	-			
15	7683-10	1	+/-			++	
16	4691-11	1	+++/-			++	
17	2767-11	1	-/-	-			
18	2493-11	1	+++/-			++	
19	927-11	1	+++/-				++
20	701-12	1	-/-	-			
21	5395-11	1	-/-	-			
22	5080-11	2	+/-				++
23	5649-12	1	+++/-			++	
24	3137-12	1	+++/-				+++
25	1653-12	1	-/-	-			
26	1630-12	1	-/-	-			
27	3783-12	1	-/-	-			
28	7374-12	1	+/-	+			
29	3601-12	1	-/-	-			
30	5840-12	1	+++/-			++	

31	4282-12	1	+/-		+		
32	4418-12	1	+/-	+			
33	3646-12	1	+/-	+			
34	1258-13	1	+/-		+		
35	1130-13	1	+/-		+		
36	967-13	1	+/-		+		
37	866-13	1	+/-	+			
38	2601-13	1	-/-	-			
39	2560-13	1	+/-			+	
40	2391-13	1	++/-			++	
41	1312-13	1	+++/-			+++	
42	3399-13	1	-/-	-			
43	3310-13	1	-/-	-			
44	3259-13	2	-/-			+	
45	3164-13	1	++/-		++		
46	5399-13	1	++/-		++		
47	5360-13	1	-/-		X		
48	5021-13	1	-/-		+		
49	5405-13	1	X	-	-	-	-
50	4201-13	1	X	-	-	-	-

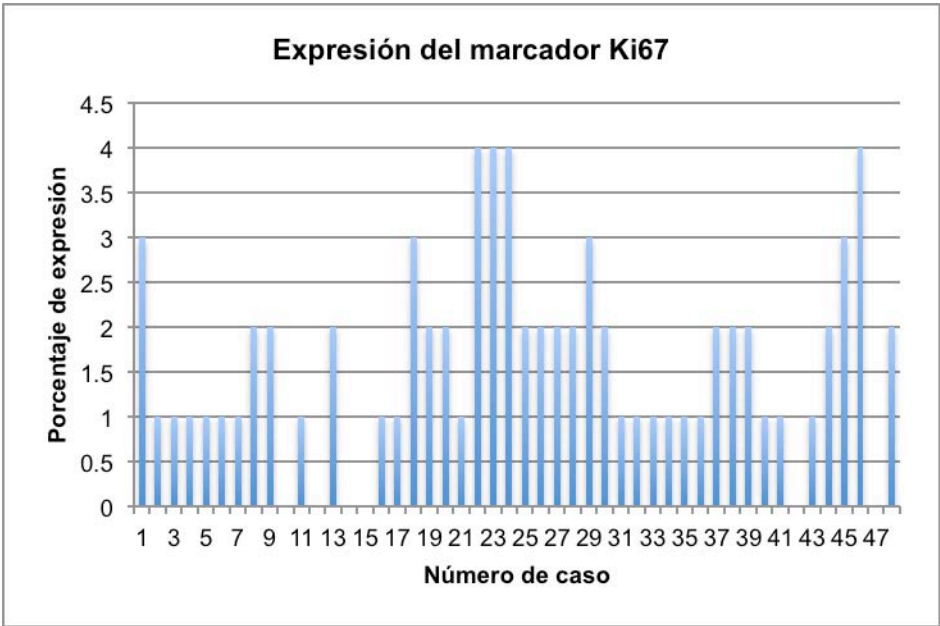
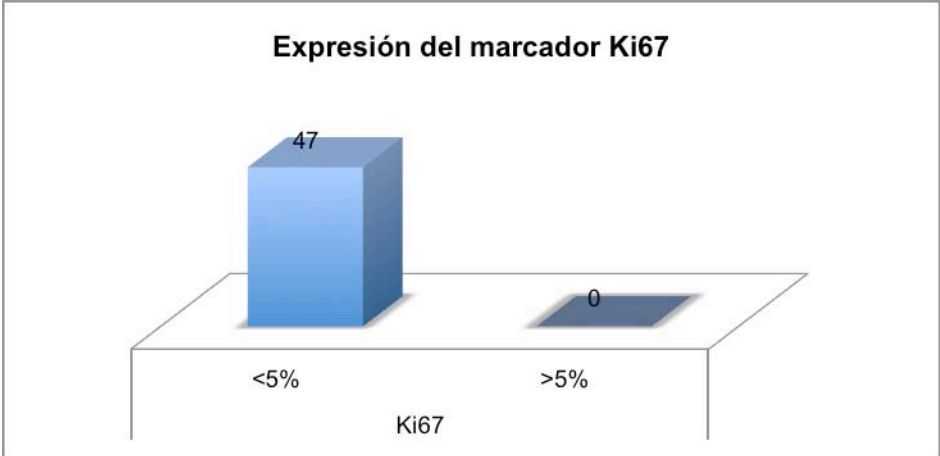
La expresión de la proteína 63 fue en su mayoría de 0 o menor al 25% (21 casos), de éstos casos 14 fueron totalmente negativos, entre los casos que tuvieron expresión entre 51 – 100% (17 casos) se encuentran los meningiomas grado 2, la expresión en todos los casos fue nuclear, no se encontró expresión citoplasmática.

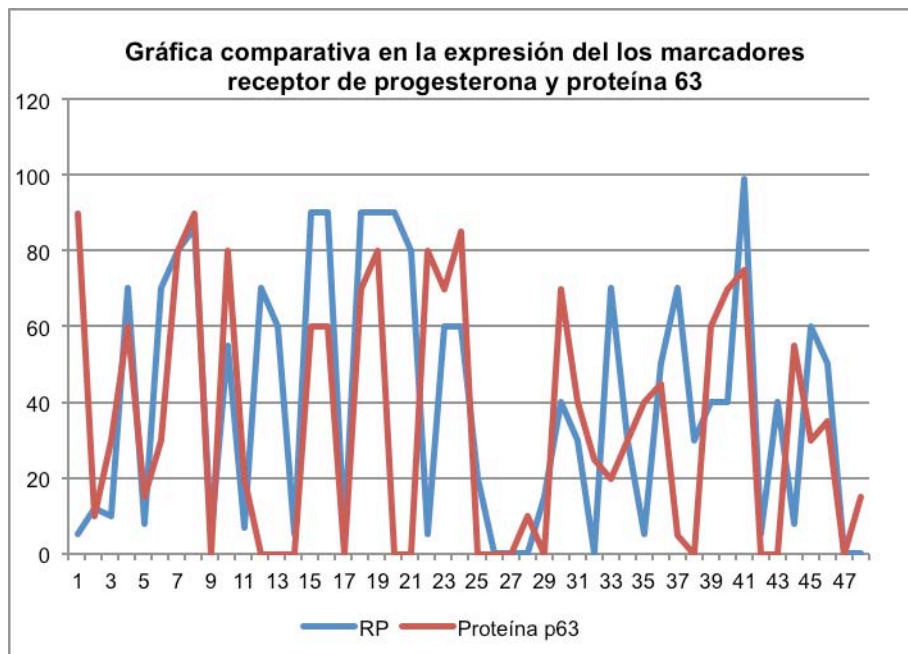


La expresión del marcador Ki67 como era esperado fue menor al 5%, incluso en los tres casos de meningioma grado 2.

Tabla 5: Resultados del marcador Ki67				
			Ki 67	
			<5%	>5%
	Número quirúrgico	Grado histológico		
1	8060-08	2	+	
2	7717-08	1	+	
3	3136-09	1	+	
4	2214-09	1	+	
5	562-09	1	+	
6	760-10	1	+	
7	730-10	1	+	
8	664-10	1	+	
9	3749-10	1	+	
10	535-10	1	-	
11	4449-10	1	+	
12	4086-09	1	-	
13	2834-10	1	+	
14	2562-10	1	-	
15	7683-10	1	-	
16	4691-11	1	+	
17	2767-11	1	+	
18	2493-11	1	++	
19	927-11	1	+	
20	701-12	1	+	
21	5395-11	1	+	
22	5080-11	2	++	
23	5649-12	1	+++	

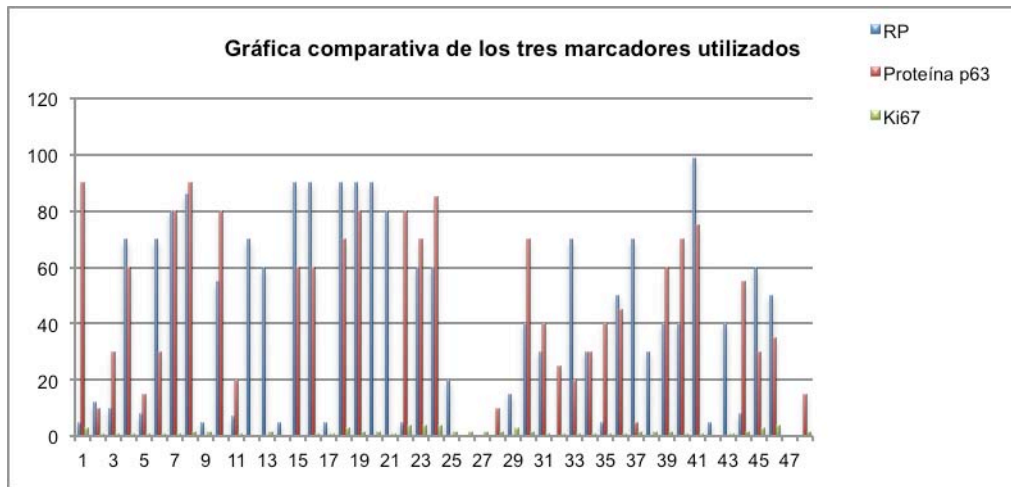
24	3137-12	1	+++	
25	1653-12	1	+	
26	1630-12	1	+	
27	3783-12	1	+	
28	7374-12	1	+	
29	3601-12	1	++	
30	5840-12	1	+	
31	4282-12	1	+	
32	4418-12	1	+	
33	3646-12	1	+	
34	1258-13	1	+	
35	1130-13	1	+	
36	967-13	1	+	
37	866-13	1	+	
38	2601-13	1	+	
39	2560-13	1	+	
40	2391-13	1	+	
41	1312-13	1	+	
42	3399-13	1	-	
43	3310-13	1	+	
44	3259-13	2	+	
45	3164-13	1	++	
46	5399-13	1	++	
47	5360-13	1	X	
48	5021-13	1	+	
49	5405-13	1	X	
50	4201-13	1	X	



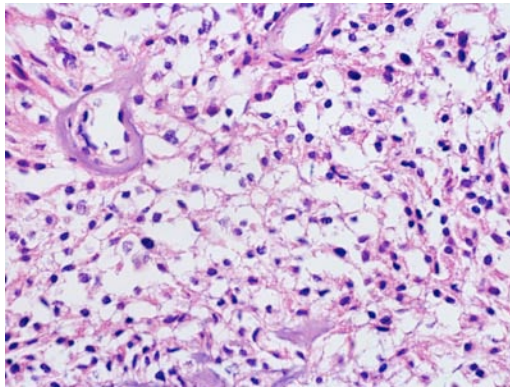


En la gráfica anterior se puede observar que coinciden en la mayoría de los casos el porcentaje de la expresión del marcador de receptor de progesterona y proteína 63.

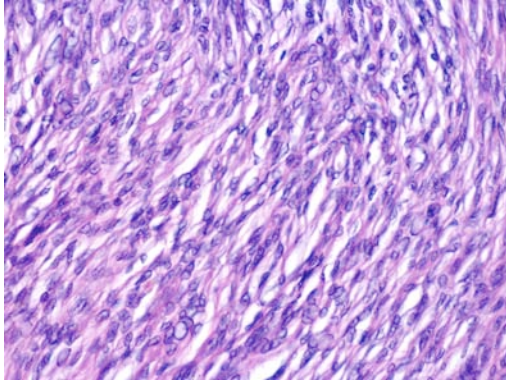
En la siguiente gráfica se comparan los tres marcadores: receptor de progesterona, proteína 63 y Ki67.



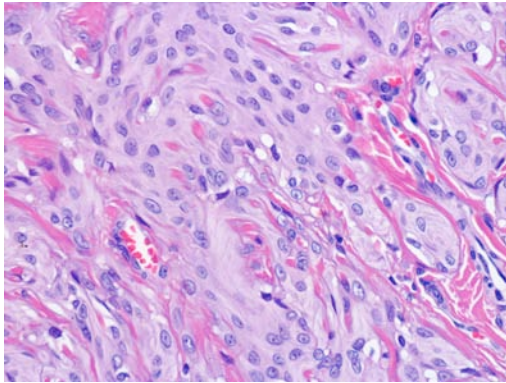
FOTOGRAFIAS



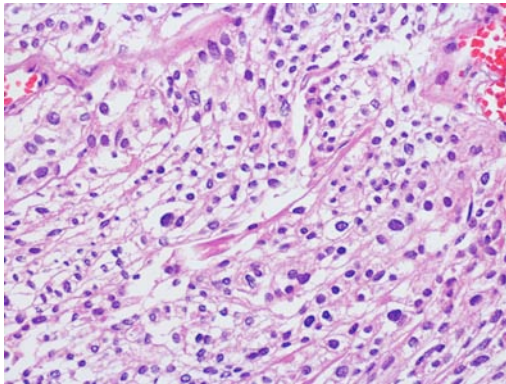
Caso 1: Meningioma microquístico



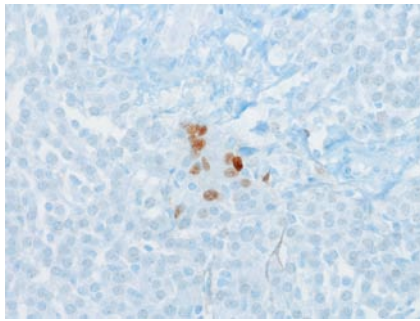
Caso 10: Meningioma fibroblástico



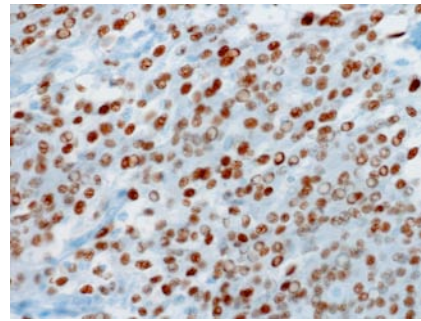
Caso 16: Meningioma meningotelial



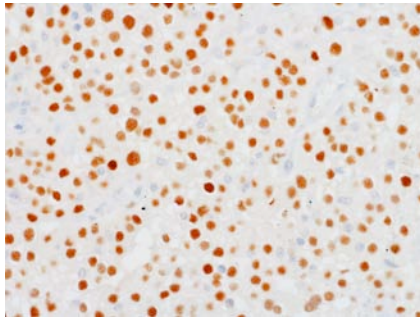
Caso 44:
Meningioma de células claras



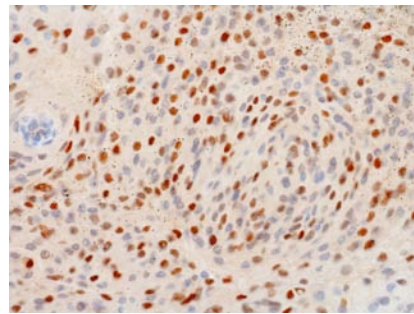
Caso 1: Receptor de progesterona en meningioma de células claras



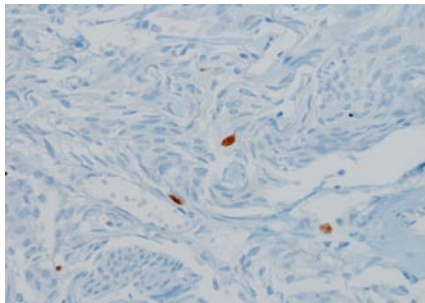
Caso 6: Receptor de progesterona en meningioma transicional



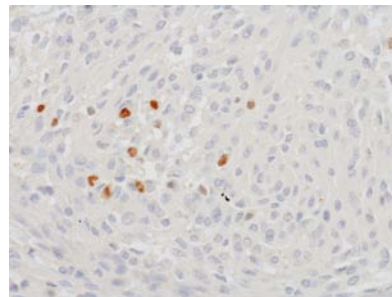
Caso 1: Proteína 63 en meningioma de células claras



Caso 8: Proteína 63 en meningioma transicional



Caso 44: Ki67 en meningioma de células claras



Caso 23: Ki67 en meningioma meningotelial

DISCUSIÓN:

En el presente estudio la expresión del marcador de receptor de progesterona fue en promedio de 38.1% (en un rango de 0 a 99%), la expresión fue nuclear; la expresión del marcador proteína p63 fue en promedio de 34.4% (en un rango de 0 a 90%), la expresión fue en su totalidad nuclear, incluso en los 3 casos de grado 2, en ningún caso se observó expresión en el citoplasma. La expresión del Ki67 fue en promedio de 1.6% (en un rango de 0 – 4%). Se demostró que la expresión del receptor de progesterona es alta en meningiomas de grado I y baja en meningiomas de grado II, en todos los casos la expresión fue nuclear. La expresión de la proteína 63 no fue significativa ya que no se expresó en la mayoría de los meningiomas grado I y en los meningiomas grado II no se expresó en el citoplasma; ya que de acuerdo a la literatura la expresión de dicha proteína es alta y nuclear en los meningiomas grado I, pero es alta, en el núcleo y citoplasma en los meningiomas grado II y III por lo que se requiere de una muestra de biopsias con mayor número de meningiomas grado II y III para que el uso de la proteína 63 aporte resultados más útiles. Al no expresarse en todos o la mayoría de los meningiomas grado I, el rol que juega la proteína 63 en los meningiomas sigue siendo no clara. La expresión del marcador Ki67 fue como se esperaba en los meningiomas grado I, menor al 5 %, sin embargo no se expresó en más del 5% en los meningiomas grado II, por lo cual también se requiere de una muestra más grande con estos grados de meningiomas para que el resultado sea más significativo. Es importante mencionar que en nuestro

país en hospitales públicos como el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos los recursos económicos son limitados por lo cual no siempre se cuenta con el material necesario para la realización de todos los marcadores de inmunohistoquímica que son apoyo para determinar el grado de meningioma; fue útil la realización de este estudio para tener historialde casos mexicanos y comparar los resultados con lo encontrado en la literatura internacional.

CONCLUSIONES:

En el presente estudio se demostró que la expresión del marcador de inmunohistoquímica para receptor de progesterona se expresa en un porcentaje importante en los meningiomas grado I, como lo menciona la literatura, siendo así de buen pronóstico. La expresión del marcador para proteína 63 en los meningiomas de grado I concuerda con lo mencionado en la literatura, tienen expresión intensa y en alto porcentaje en el núcleo; sería de gran utilidad la ampliación de este estudio con más casos de meningiomas grado II e incluir meningiomas grado III; para que el estudio tenga mayor significancia estadística y se determine o no la expresión en el citoplasma y núcleo de los meningiomas grado II y III. La expresión del marcador Ki67 fue como era esperado en los meningiomas grado I, menor al 5% sin embargo también se requiere de una muestra con mayor número de casos grado II y III que tendrían de acuerdo con la literatura una expresión mayor al 5%. La aplicación de estos tres marcadores a los meningiomas es entonces de ayuda para determinar el grado histológico en los grado I, se requiere ampliar el presente estudio para corroborar la expresión en los meningiomas grado II y III.

BIBLIOGRAFIA

1. Felix I. Atlas de Neuropatología. Vol. 1 y 2. México Ed Auroch
2. Girolami H. *et al.* Manual of Basic Neuropathology. 4ª ed. Ed Butterworth-Heinemann. Philadelphia 2004
3. Hayat MA *et al.* Tumors of the Central Nervous System. Ed Springer. NY 2010
4. Jeffrey J. Diagnostic Neuropathology Smears. Ed Lippincott Williams & Wilkins. 1a ed 2007
5. Lane T. *et al.* Central Nervous System Diseases and Inflammation. Ed Springer. NY 2008
6. Ojeda di Ninno H, Castro de la Matta O. Receptores de progesterona en meningioma. Rev Med Hered 1995;6(3);121-130
7. Pane E, An Atlas of Pathology of the Brain. 1969.
8. Perry A, *et al.* "Malignancy in meningioma". Cancer. 1999;8(9)2046-2056
9. Prayson R, *et al.* Brain Tumors. Ed Demos Medical. New York 2010.
10. Rohkamm R. Color Atlas of Neurology. Ed Thieme. Germany, 2004.
11. Rushing E, *et al.* Correlation of p63 immunoreactivity with tumor grade in meningiomas. Int J Surg Pathol. 2008;1(38)
12. Schiff D. Cancer Neurology. Ed Humana Press, 2a. ed.NJ. 2008.
13. Sharifi N, Nourieh K. An Immunohistochemical Study of 63 Protein Expression in Meningioma. Iranian J Pathol. 2008;3(3) 146-150
14. Tonn J, *et al.* Neuro-Oncology of CNS Tumors. Ed Springer. NY 2006
15. Wilkinson I, *et al.* Essential Neurology. 4ª ed. Ed Blackwell Publishing. USA 2005.