



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZÁLEZ

“Positividad de Ki-67 en meningiomas de diferentes grados histológicos.”

TESIS:

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DIEGO DE JESÚS VILLAVERDE RODRÍGUEZ

ASESOR:

DRA. MARIA DEL ROCÍO ESTRADA HERNÁNDEZ

**ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL
GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ.**

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



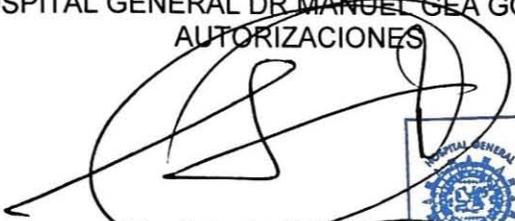
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

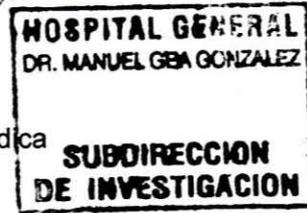
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZALEZ
AUTORIZACIONES


Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación



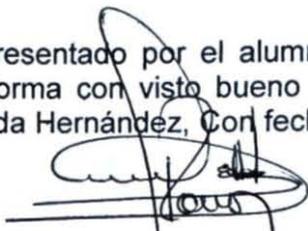

Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirectora de investigación Biomédica




Dra. Sara Parraguire Martínez
Jefa de división de Anatomía patológica


Dra. María del Rocio Estrada Hernández
Investigador principal

Este trabajo de tesis con No. **01-65-2016**, presentado por el alumno Diego de Jesús Villaverde Rodríguez se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la tesis Dra. María del Rocío Estrada Hernández, Con fecha de agosto del 2016 para su impresión final.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Dra. María del Rocío Estrada Hernández', written over a horizontal line.

Dra. María del Rocío Estrada Hernández
Investigador principal.

Este Trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el servicio de Anatomía patológica bajo la dirección de la Dra. María del Rocío Estrada Hernández, con apoyo de la Dra. Sara Parraguirre Martínez, Jefa de división de anatomía patológica.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, quien me ha permitido llegar hasta donde estoy y superar todos los obstáculos sin importar lo difícil que llegaran a ser. También le agradezco haber puesto en mi camino a las personas aquí mencionadas, que me apoyaron día a día y gracias a ellos he crecido como persona, como profesionista, como amigo y como familia.

Agradezco a mi Padre Alfonso y a mi Madre Sandra, por darme las herramientas necesarias, los valores, la moral y el soporte que tanto requerí en muchos momentos; por darme siempre un sabio consejo o una palabra de aliento en el momento de mayor debilidad, darme consuelo en los fracasos y celebrar a mi lado mis triunfos. Les agradezco infinitamente el apoyarme incondicionalmente en mis decisiones fuesen buenas o malas y permanecer a mi lado sin importar el resultado.

Agradezco a mi abuela Irma, mi hermano Alfonso y su esposa Lucero, quienes me vieron en los momentos más difíciles y me apoyaron incondicionalmente, encontrando en ellos siempre una palabra de consuelo y una sonrisa amable que me permitían continuar mi marcha

Agradezco a mis maestros Rocío, Isaías, Sara, Ana Lilia y Germán, que no solo me inculcaron la profesión y la buena praxis de la patología durante estos tres años, sino que también me enseñaron acerca de la vida, me orientaron y cuidaron como compañeros y grandes amigos. No tengo forma de pagar lo que han hecho por mí.

Agradezco a Raquel, quien ha estado a mi lado en las buenas y en las malas, y quien me ha motivado cada día para ser mejor en todos los aspectos; Por ser la razón por la cual me supero día a día y por saber que cuento incondicionalmente con su apoyo y con su amor de aquí al resto de nuestras vidas.

Agradezco a las personas que han sido una motivación para mi, grandes amigos como Ahtziri, Elizabeth, María de Lourdes, Aldo, Itzel, Haydee, Nadia, Yolotzin y una lista de incontables personas que han hecho que mi vida sea increíble.

Termino diciendo a cada una de estas personas, que haber estado en mi vida hace que les dedique todo mi trabajo, todas mis oraciones y todo lo que soy en la vida. Les agradezco infinitamente.

Diego de Jesús Villaverde Rodríguez

ÍNDICE

Agradecimiento.....	5
Resumen.....	7
Introducción.....	8
Material y métodos.....	10
Resultados.....	11
Discusión.....	12
Conclusiones.....	12
Referencias Bibliográficas.....	13
Hoja de concentración de datos.....	15
Gráficas y tablas.....	16

Positividad de Ki-67 en meningiomas de diferentes grados histológicos.

Estrada-Hernández M¹. Villaverde-Rodríguez D².

1-Médico adscrito al servicio de anatomía patológica del Hospital General Dr. Manuel Gea González. 2-Médico residente de tercer año de la especialidad de anatomía patológica del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

INTRODUCCIÓN: Los meningiomas son neoplasias originadas de las células meningoteliales que recubren las meninges. Representan del 24 al 30% de todas las neoplasias primarias intracraneales con una incidencia anual de 13 casos en 100,000 habitantes. La mayoría de los meningiomas presentan un carácter benigno, sin embargo un 10% son clasificados como atípicos o anaplásicos. Y pueden comportarse de forma más agresiva. Actualmente muchos estudios se han encaminado a encontrar marcadores de inmunohistoquímica que se correlacionen con el grado histológico y el pronóstico de los tumores. Los marcadores de proliferación, entre ellos Ki-67 son blanco de estudio para esta correlación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Diseño observacional, descriptivo, prolectivo y transversal. Población de estudio: reportes de piezas quirúrgicas y reportes de autopsia con diagnóstico de meningioma grados histológicos I, II y III, obtenidos y autorizados en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", bloques de parafina y laminillas teñidas con hematoxilina y eosina. Tamaño de la muestra: muestra por conveniencia, todos los casos de meningioma presentes en el periodo de enero del 2005 a junio del 2016.

RESULTADOS: se obtuvieron quince casos diagnosticados como meningiomas, 11 de ellos de grado histológico I (73%), cuatro grado II (20%) y un caso grado III (7%). La edad media de los pacientes fue de 53.6 años y hubo un predominio del sexo femenino (53.3%) en comparación con el sexo masculino (46.7%). El porcentaje de expresión de Ki-67 en meningiomas grado I fue de 0.89%, grado II de 5.29% y grado III de 12.3%.

CONCLUSIONES: con base a lo descrito por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los índices de proliferación medios con Ki-67 equivalen a 3.7% en meningiomas grado I, 7.4% en meningiomas grado II y 14.7% en meningiomas grado III. Sin embargo en publicaciones de autores como Telugu, hacen referencia a un espectro amplio en la expresión de Ki-67, dificultando la posibilidad de utilizarlo como un estudio estándar para la gradificación de estas neoplasias, y sobre todo por la desventaja que tiene sobre la evaluación morfológica convencional.

PALABRAS CLAVES: Meningioma, Ki-67, Grados histológicos, índice de proliferación.

INTRODUCTION: the meningiomas are a group of neoplasms originated in the meningothelial cells of the meninges. They account for about 24 to 30% of all the primary intracranial neoplasms, with an annual incidence rate of up to 13 cases per 100,000 population. Most of them present a benign behavior, but up of 10% are classified as atipic or anaplastic, who can show an aggressive behavior. Currently there are studies who want to find immunohistochemistry markers to assess the histological grade and the prognostic factors of these tumors. The labeling index, Ki-67 for example may be the object of study to make this correlation.

MATERIALS AND METHODS: Observational, descriptive, prolective and transversal design. Study population: surgical specimens reports and autopsy reports with meningioma grade I, II or III diagnosis, authorized in the General Hospital “Dr. Manuel Gea González”, with paraffin blocks and slides stained with hematoxilin & eosin. Sample Size: A convenience sample, all cases presented in the period of January 2005 to June 2016.

RESULTS: fifteen cases with meningioma diagnosis was studied. 11 of them was classified as Grade I (73%), four was grade II (20%) and one was classifies as grade III (7%). The median age was 53.6 years with a female predominance (53.3%) compared with male (46.7%). The expression average of KI-67 in grade I meningiomas was 0.89%, grade II 5.29% and grade III 12.3%.

CONCLUSIONS: the world Health Organization proliferation index with Ki-67 was 3.7% for grade I tumors, 7.4% grade II tumors and 14.7% grade III tumors. In other authors studies like Telugu, describes a spread spectrum with the Ki-67 labeling, limiting the use as a standard study to sort out this tumors, and with the marked disadvantage with the conventional morphologic assessment of the neoplasms.

KEY WORDS: Meningiomas, Ki-67, histologic grade, proliferation index.

INTRODUCCIÓN:

El cerebro y la médula espinal, están recubiertos por capas de tejido conectivo llamadas meninges, del griego antiguo “*meninx*” que significa “membrana”. A diferencia de los anfibios que solo presentan dos meninges, los mamíferos se caracterizan por tener tres de estas; la pía madre, la cual es delgada, vascular y próxima al cerebro; La membrana aracnoidea, llamada así por su similitud a una telaraña; y la dura madre, la cual es la capa más externa, conocida como paquimeninge por su espesor mayor a los de las otras capas.⁽¹⁾

La dura madre es una capa gruesa y colagenosa, que se adhiere a los huesos adyacentes, y se continúa por el foramen magno hacia la médula espinal.⁽¹⁾

Las leptomeninges en un término usado para designar a la pía madre y la aracnoides. Ésta última se encuentra adherida a la dura madre en su cara externa, y está compuesta por una

capa de células translúcidas y que forman trabéculas que se adhieren en su cara contralateral a la pía madre y al cerebro. El espacio subaracnoideo, una cavidad virtual entre la pía madre y la aracnoides, se encuentra revestido por una capa de células aracnoideas.⁽¹⁾

Las células aracnoideas, también denominadas células meningoteliales, son escasas y están localizadas dentro de las membranas en todo el neuroaxis, pero su concentración es alta en los capuchones de las granulaciones aracnoideas, aquí es donde reciben el nombre de células aracnoideas en capuchón. Las células meningoteliales tienen forma epitelioides a fusiforme (alargada) y típicamente son vistas en pequeños grupos (10 a 20 células), tienen tendencia a formar remolinos y cuerpos de psamoma. Las células tienen núcleos con cantidad moderada de cromatina y presentan una zona central clara.⁽²⁾ Se considera que una alteración en su proliferación puede desencadenar la aparición de neoplasias tanto benignas como malignas llamadas meningiomas.

El estudio de los meningiomas ha despertado el interés de la medicina por décadas; la capacidad de estos para dejar una huella innegable de su presencia en los cráneos de nuestros antepasados, teniendo registros de estos daños en cráneos de la época precolombina en el Perú, e incluso de cráneos que datan de la prehistoria.⁽³⁻⁴⁾

La primera descripción de esta entidad data del año 1557, hecha por un médico suizo llamado Félix Plater, al realizar la autopsia de uno de sus pacientes, Caspar Bonecurtius. El estudio postmortem reveló un tumor carnoso, del tamaño de una manzana, de consistencia firme y con orificios abundantes y con venas entrelazadas. La característica principal fue la ausencia de relación con el parénquima cerebral, de tal manera que a la manipulación, pudo removerlo, dejando una cavidad en su lugar.⁽⁵⁾

Antoine Louis, médico francés nacido en 1723, llamó a estos tumores como “*tumeurs fungueuses de la Dure-mère*” o tumores fungoides de la duramadre. Describió sus hallazgos en la revista *Memoire de l'Académie Royale de Chirurgie* en 1774.⁽⁶⁾ Otras designaciones se le dieron a la neoplasia a través del tiempo, como “tumor meloide” por Sir James Paget, “Sarkoma der dura mater” por Virchow, “endoteloma” por Bouchart y Golgi; estos dos últimos se popularizaron durante el siglo de 1800 a 1900. Fue hasta 1922 que Harvey Cushing acuñó el término de meningioma por primera vez ante la necesidad de unificar los criterios de la entidad.⁽¹⁾

La etiología de la neoplasia también ha experimentado cambios conforme a la historia, desde 1813 cuando se consideraba que se asociaba a traumatismo craneoencefálico, propuesta hecha por Berlinguieri, y que

se mantuvo vigente hasta 1986, cuando Barnett y colegas descartaron esta posibilidad. La irritación constante por abscesos, hemorragias y tuberculosis se asociaron al desarrollo de meningiomas, además de otras causas como síndromes familiares (Von Recklinghausen) y radiación.⁽¹⁾

Los meningiomas representan del 24 al 30% de las neoplasias primarias intracraneales. Presentan una incidencia anual de 13 casos por 100,000, ocurre en pacientes de mediana edad, con un pico en la sexta y séptima década de la vida, y tiende a presentarse con mayor frecuencia en mujeres, con un promedio de 1.7:1 en comparación con los hombres.⁽⁷⁾

La mayoría de los meningiomas tienen un carácter benigno, sin embargo 10% de éstos son clasificados como atípicos o anaplásicos, y pueden comportarse de forma más agresiva. Las características morfológicas de cada tumor les confieren un grado histológico propuesto por la OMS.⁽⁷⁾ El grado I corresponde a tumores benignos, el grado II y III corresponden a tumores de alto grado, los cuales tienen implicaciones pronósticas y determinan la agresividad del tumor.⁽⁷⁾

Todos los meningiomas, independientemente del subtipo histológico, se originan de las células aracnoideas que recubren las leptomeninges. Hay autores que han asociado un fenómeno hiperplásico de las células aracnoideas en la génesis de los meningiomas, ya que algunas características presentes en casos de hiperplasia de células aracnoideas.⁽⁸⁾

Los meningiomas, las células aracnoideas normales y la hiperplasia de células meningoteliales comparten

propiedades inmunohistoquímicas similares.⁽⁹⁾

Hay una fuerte asociación entre meningiomas y neurofibromatosis tipo 2, radiación ionizante, radioterapia; el síndrome de Castleman con las variantes cordoide y linfoplasmocítica; las gamapatías policlonales con la variante linfoplasmocítica. Además se consideran neoplasias dependientes de estrógenos.

Los meningiomas no están relacionados con traumatismos craneoencefálicos.⁽¹⁰⁾

Inmunohistoquímicamente los meningiomas benignos, atípicos y anaplásicos presentan positividad para vimentina, antígeno de membrana epitelial, receptores de progesterona, Ki67 y S100.⁽¹¹⁾

Actualmente muchos estudios se han encaminado a encontrar marcadores de inmunohistoquímica que se correlacionen con el grado histológico y el pronóstico de los tumores que incide directamente en la conducta terapéutica, ya que los meningiomas de grado I son tratados con cirugía, mientras que los tumores de grado II y III necesitan además radioterapia como apoyo para una adecuada respuesta.⁽¹²⁾ Sin embargo hay características tanto histológicas (atipia, invasión a estructuras adyacentes, histología posterior a recidiva), como de comportamiento biológico de estos tumores que dificulta la evaluación del pronóstico y del tratamiento posquirúrgico.⁽¹³⁾

Existen casos que demuestran un comportamiento biológico agresivo con un grado histológico I, estos tumores presentan recurrencia en el 7%-20%.⁽¹³⁾ Los marcadores de proliferación, entre ellos p53, Ki-67, AgNOR (argyrophilic

nucleolar organizer regions), BrdU (5-bromo-2-deoxiuridin) y PCNA (proliferation cell nuclear-antigen), son blanco de estudio para esta correlación. El índice de marcación de Ki-67 (Ki-67 Labeling Index) propone una valoración adecuada, ya que se expresa en todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y M) con excepción de G0.⁽¹²⁾ Esto le confiere una fuerte asociación con la supervivencia libre de recurrencia y el grado histológico del meningioma.⁽¹³⁾

MATERIAL Y MÉTODOS:

El estudio realizado es de tipo observacional, descriptivo, prolectivo, y transversal.

El universo de estudio fueron las Libretas de registros de piezas quirúrgicas de la División de Anatomía Patológica del hospital "Dr. Manuel Gea González". La población de estudio fueron los reportes de piezas quirúrgicas y reportes de autopsia con diagnóstico de meningioma grados histológicos I, II y III, obtenidos y autorizados en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", bloques de parafina y laminillas teñidas con hematoxilina y eosina. En el periodo del 1 de enero del 2005 al 31 de junio del 2016.

Se obtuvieron y analizaron once casos de meningiomas obtenidos en el archivo de la División de Patología del hospital "Dr. Manuel Gea González", los cuales contaron con bloques parafinados y laminillas teñidas con hematoxilina y eosina.

Los criterios de inclusión fueron las laminillas adecuadas para la selección de campos de meningioma grado I, II y III, y bloques de parafina con material

suficiente para realizar el marcador de inmunohistoquímica (Ki-67).

Los casos fueron previamente diagnosticados y subclasificados en base a la World Health Organization (WHO) Classification of tumours of the central nervous system 2007 ⁽⁷⁾.

Se evaluaron las zonas representativas que contaran con células neoplásicas. Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica con los campos asignados.

El inmunomarcaje para Ki-67 se realizó de manera particular utilizando técnica de inmunoperoxidasa / polímeros libres de biotina. Sistema de detección MATCH 1 de Biocare con anticuerpo monoclonal de conejo. Se incluyeron controles histológicos positivos adecuados dentro de los las laminillas inmunomarcadas .

De los once casos analizados, se incluyeron dos casos (18.2%) de meningiomas grado II y nueve casos (81.8%) de meningiomas grado I, con diagnóstico por variante histológica.

Se observaron las tinciones de inmunohistoquímica de Ki-67 con microscópico óptico por dos médicos patólogos; se tomaron fotomicrografías de las áreas representativas con un aumento de 400x con el software "LA-EZ" de laboratorios Leica.

Las fotomicrografías fueron procesadas, editadas y analizadas por medio del software "ImageJ". Se contabilizaron las células con inmunoespresión de Ki-67 de forma nuclear. Las células con expresión citoplasmática fueron consideradas como negativas, al igual que la falta de expresión del marcador. Posteriormente se obtuvo el porcentaje

de expresión de Ki-67 en las células tumorales y las células meningoteliales adyacentes al tumor.

Se realizaron gráficas de los casos, y se obtuvo el porcentaje de la expresión en células meningoteliales tumorales dentro del meningioma.

Finalmente los datos obtenidos se reportaron con estadística descriptiva para su evaluación.

RESULTADOS:

Se incluyeron 15 casos diagnosticados como meningiomas, obtenidos de biopsias quirúrgicas y estudios de autopsia, que incluyeron bloques de parafina y laminillas teñidas con hematoxilina y eosina.

La edad promedio fue de 53.6 años, con una edad mínima de 19 años y máxima de 85 años (Gráfica 1). Hubo un predominio del sexo femenino (53.33%) a comparación de pacientes del sexo masculino (46.67%) (Gráfica 2).

De los 15 casos revisados, 11 de estos (73%) fueron diagnosticados como grado I, 3 casos (20%) como grado II y 1 caso (7%) grado III de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Las variantes histológicas de cada grado se distribuyeron de la siguiente forma (Tabla 1). Cuatro casos de meningioma meningotelial (26.67%), cuatro casos de transicional (26.67%), un caso de meningioma angiomatoso (6.67%), un caso de meningioma metaplásico (6.67%) y un caso de meningioma linfoplasmocítico (6.67%), en caso del grado I. Cuatro casos de meningioma atípico (20%) de grado II. Un caso de meningioma anaplásico (6.67%) grado III.

El análisis de Ki-67 en las células neoplásicas arrojó los resultados expresados en la Tabla 2 y la Gráfica 3:

Los meningiomas clasificados como grado I tuvieron un índice de proliferación promedio de 0.89%, los meningiomas atípicos (grado II) tuvieron un índice de proliferación de 5.29% y el meningioma grado III tuvo un índice de proliferación de 12.3%

DISCUSIÓN:

Con base a los estudios realizados para la estadificación de los meningiomas a partir de su índice de proliferación, se han expuesto múltiples abordajes, donde la serie de Tegalú es la más extensa en nuestra revisión. Los resultados arrojados semejan a los obtenidos por la Organización Mundial de la Salud, con un rango de variación mínimo. Sin embargo no se ha difundido el abordaje de los tumores meningoteliales a partir de la expresión de Ki-67, por lo que el análisis morfológico sigue siendo el estudio idóneo para el diagnóstico.

En este estudio obtuvimos porcentajes de expresión de índice de proliferación bajos, lo cual es esperado de acuerdo con los estudios antes mencionados. El índice de proliferación promedio en los meningiomas de grado histológico I fue de 0.89%, comparado con la media de 3.8% descrita en el fascículo de la OMS en series más extensas. De igual manera los meningiomas grado II presentaron una media de 5.29% a comparación de la media de 7.2% de la OMS, medida en la cual se basan para realizar las recomendaciones de considerar un meningioma grado II cuando su índice de proliferación sea mayor a 7%. El grado III mostró un índice de proliferación de 6.37%, el

cual se aleja de la media descrita de 14.7%.

En el estudio de Telugu et al, el autor observó que los promedios de los índices de proliferación en casos de meningiomas de diferentes grados, se acercaban a los descritos por la OMS, siendo 3.1%, 7% y 14.2% para los meningiomas grado I, II y III respectivamente. Este autor describe además que hay una variabilidad en los índices de proliferación, con un rango de expresión bastante amplio, teniendo casos de meningiomas grado I que varían desde 0% hasta 11% de células neoplásicas, o en los casos diagnosticados como grado II que pueden variar de igual manera, desde 0% hasta más de 11%. Sin embargo los casos de meningiomas grado III permanecieron constantes, con expresión de Ki-67 mayores a 11%.

La variación dentro de los índices de proliferación hace que la aplicación en forma rutinaria sea difícil de seguir, sobre todo en una estirpe tumoral que no presenta dificultad diagnóstica en la mayoría de los casos, y que los criterios morfológicos para sus variantes están bien establecidos.

La evaluación de Ki-67 en meningiomas puede ser una herramienta que nos puede orientar en casos de dificultad diagnóstica y en aquellos casos que deben de ser diferenciados con tumores metastásicos de otras estirpes. Puede llegar a ser de gran ayuda, sin embargo no se puede perder de vista que la morfología de los tumores siguen siendo la base del diagnóstico.

CONCLUSIÓN:

Actualmente la estandarización de los índices de proliferación para la

clasificación de los meningiomas es poco satisfactoria debido a la amplia variabilidad en los comportamientos de estas neoplasias, que independiente a su grado, pueden presentar comportamientos biológicos agresivos. Los estudios histológicos convencionales son la base diagnóstica de estos tumores y para poder introducir como estudio de rutina el inmunomarcaje con Ki-67, es necesario realizar y apoyar series de casos más extensas y con mayor impacto para observar la expresión de estos marcadores por las células neoplásicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Necmettin PM, Black P, Fahlbusch R. Meningiomas A comprehensive text. 1st Ed Pennsylvania Saunders Elsevier 2010.
- 2.- Prayson R. Neuropathology 2nd E. Cleveland Saunders Elsevier 2011.
- 3.- Moodie RL. Studies in palaeopathology XVIII: Tumors of the head among pre-Columbian Peruvians. Ann Med Hist. 1926;8:394-412.
- 4.- Abbott KH, Courville CB. Historical notes on the meningiomas. A study of hyperostosis in prehistoric skulls Bull Los Angeles Neurol Soc 1939 (4)101-113.
- 5.- Netsky MG. The first account of a meningioma. Bull Hist Med. 1956; (30) 465-468.
- 6.- Louis A. Mémoire sur les tumeurs fongueuses de la Dure-mère. Mem Acad R Chir Paris. 1774; (5):1-59.
- 7.- World Health Organization Classification of tumours of the central nervous system. 4^a Ed. Lyon 2007.
- 8.- Hsu DW, Efrid JT, Hedley-Whyte E. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. J Neurosurg. 1997; 86(1):113-120.
- 9.- Alguacil-Garcia A, Pettigrew NW, Sima AA. Secretory meningioma. A distinct subtype of meningioma. AmJSurgPathol. 1986; 10(2):102-11.
- 10.- Ellison D, Love S, Chimelli L. Neuropathology a reference text of CNS pathology. 3rd Ed. Italy Saunders Elsevier 2013.
- 11.- Liu H, Wilkerson M, Schuerch C. Handbook of practical immunohistochemistry. 1st Ed. Danville Springer 2011.
- 12.- Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. Neurosurgery. 2005; 57(3):538-50.
- 13.- Ohta M, Iwaki T, Kitamoto T, Takeshita I, Tateishi J, Fukui M. MIB-1 Staining index and Scoring of Histological Features in Meningioma. Indicators for the prediction of biologic potential and postoperative management. Cancer. 1994; 74(12):3176-89.
- 14.- Perry A, Lulis EA, Gutmann DH. Meningothelial hyperplasia: a detailed clinicopathologic immunohistochemical and genetic study of 11 cases. Brain Pathol. 2005; 15(2):109-115.
- 15.- Ng HK, Tse CC, Lo ST. Meningiomas and arachnoid cells: an immunohistochemical study of epithelial markers. Pathology. 1987; 19(3):253-257.

16.-Telugu RB, Chowhan AK, Rukmangadha N, Patnayak R, Phaneendra BV, Prasad BC, Reddy MK. Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of Meningiomas with Reference to Proliferative markers p53 and Ki-67. J Clinical Diagn Res. 2016; 10(1):EC 15-19.

17.-Devaprasath A, Chacko G. Diagnostic validity of the Ki-67 labeling

index using the MIB-1 monoclonal antibody in the grading of meningiomas Neurol India. 2003; 51(3):336-340.

18.- Saglam EA, Barak A, Soylemezoglu F. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. Pathol Res Pract. 2008; 204(5):305-14.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

#Caso	Muestra	Grado Histológico (I,II,III)	Indice de proliferación con Ki-67 (porcentaje)
1	Células neoplásicas de meningioma		
2	Células neoplásicas de meningioma		
3	Células neoplásicas de meningioma		

Gráfica 1: Distribución de Meningiomas por Grado Histológico

■ GRADO I ■ GRADO II ■ GRADO III

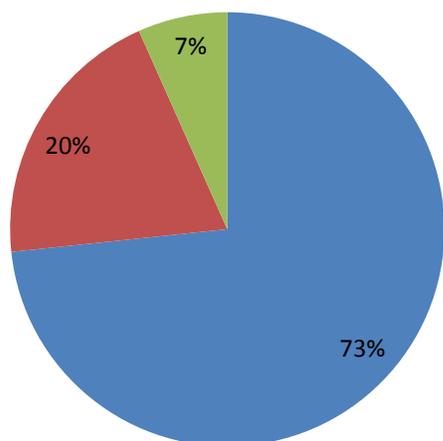
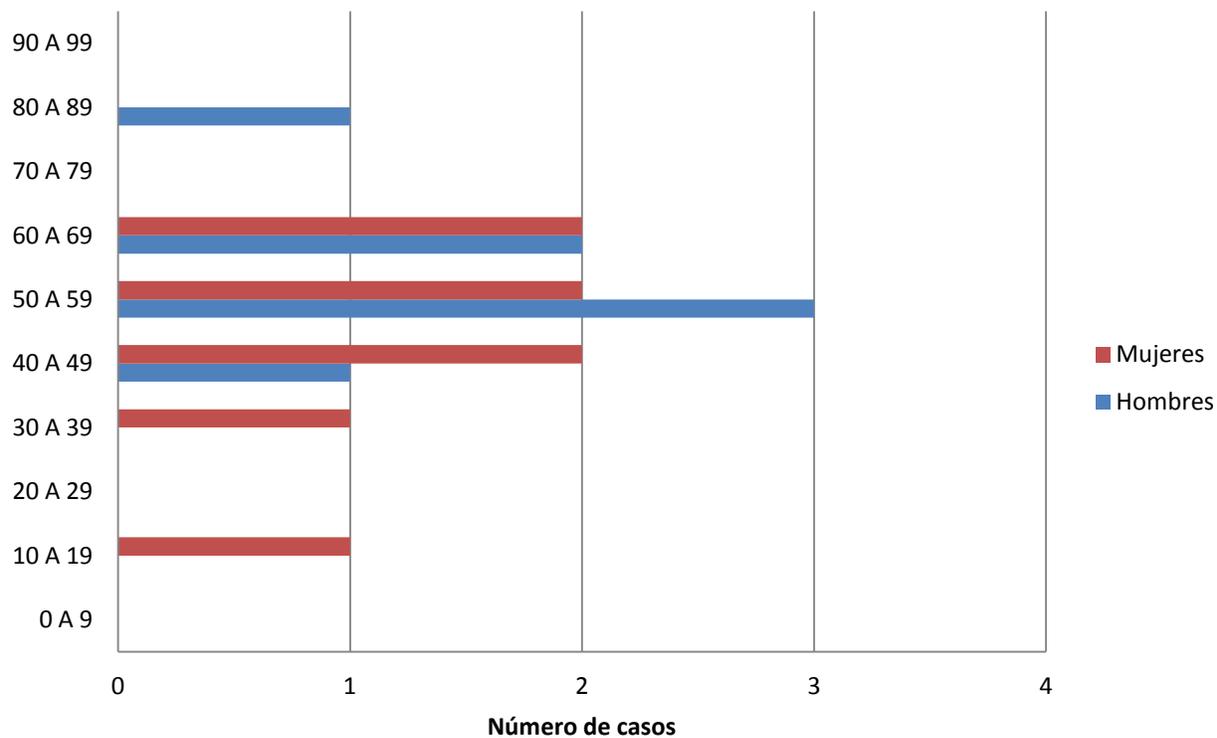


TABLA 1: Porcentaje de casos por subtipo histológico

GRADO I	CASOS	PORCENTAJE
MENINGOTELIALES	4	26.67
TRANSICIONAL	4	26.67
ANGIOMATOSO	1	6.67
METAPLÁSICO	1	6.67
LINFOPLASMACÍTICO	1	6.67
GRADO II	CASOS	PORCENTAJE
ATÍPICO	3	20.00
GRADO III	CASOS	PORCENTAJE
ANAPLÁSICO	1	6.67

Gráfica 2: Distribución por edad y sexo



Gráfica 3: Porcentaje de expresión de Ki-67 en células neoplásicas.

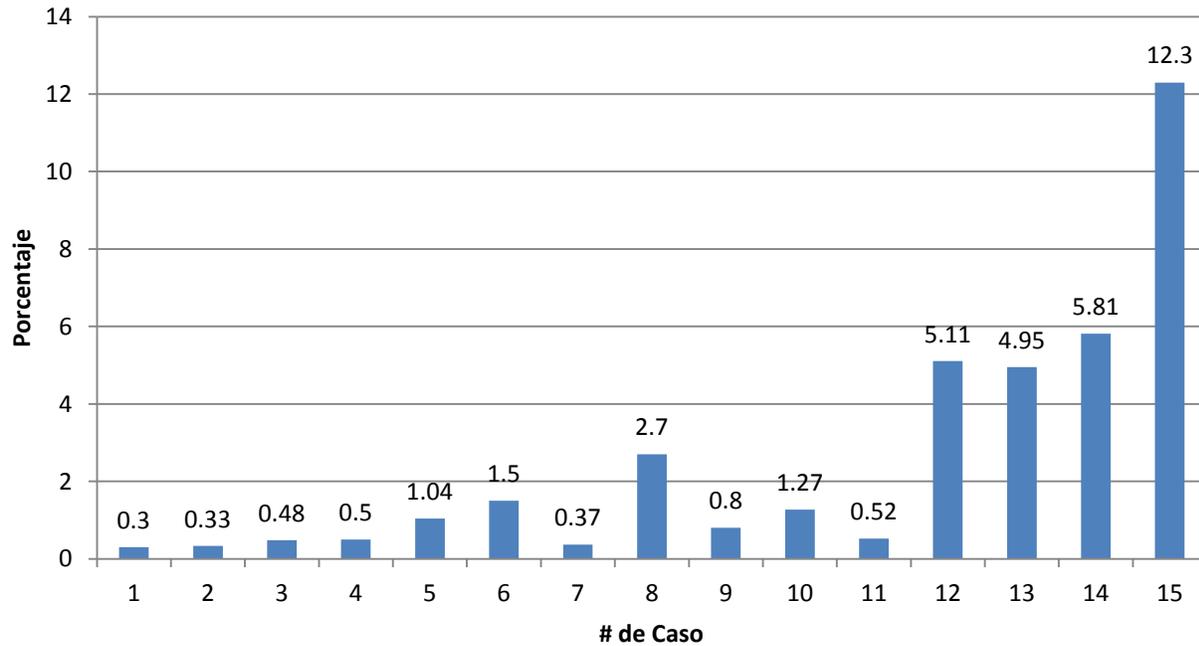


Tabla 2: Índice de proliferación por subtipo y grado histológico

Subtipo histológico	Grado Histológico (WHO)	# de caso	Índice de proliferación (Ki-67)
Meningotelial	I	1	0.3
Metaplásico	I	2	0.33
Meningotelial	I	3	0.48
Meningotelial	I	4	0.5
Transicional	I	5	1.04
Transicional	I	6	1.5
Transicional	I	7	0.37
Transicional	I	8	2.7
Angiomatoso	I	9	0.8
Meningotelial	I	10	1.27
Linfoplasmocítico	I	11	0.52
Atípico	II	12	5.11
Atípico	II	13	4.95
Atípico	II	14	5.81
Anaplásico	III	15	12.3