

11232 <sup>10</sup> 2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA DE MEDICINA

ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA DE MEDICINA  
\* ABR. 28 1994 \*  
SECRETARIA DE SERVICIOS  
INSTRUMENTO DE POSTGRADO MDMR

*[Handwritten signature]*

**MENINGIOMA**

**"ESTUDIO MORFOLOGICO Y ANALISIS DE DNA"**



**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGIA**

en el área de especialidades

DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION **DR. FERNANDO ORTEGA MAYNEZ** S E N T A



**IMSS**

PROFESOR DEL CURSO: DR. JOSE A. GARCIA RENTERA

ASESOR DE TESIS: DR. MIGUEL ANGEL CELIS LOPEZ



**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

1994



## **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 está 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.

**A MI PADRE:**

**En su memoria y con respeto, agradeciéndole sus consejos, amor, amistad y apoyo incondicional. Por los momentos que pasamos juntos y los muchos que nos faltaron.**

**Ahora logrando una meta que nos propusimos juntos, siento tu presencia y apoyo con la misma intensidad, hasta pronto.**

**A MI MADRE:**

**Gracias por tu comprensión y el apoyo brindado con tu fortaleza en mis momentos de flaqueza. Por tu amor que no se compara con nada y por ayudarme a cumplir con mi meta de obtener esta especialidad.**

**Doy "Gracias a Dios" por haberme dado unos padres como ustedes.**

**AGRADECIMIENTOS:**

**A MI ESPOSA:**

**Mildred Campos Rascón**

**- Por su amor y comprensión -**

**A MIS HERMANOS:**

**Sergio Luis Ortega Máynez**

**Leticia Ortega Máynez**

**Laura O. Ortega Máynez**

**- Por su apoyo, paciencia y aliento -**

**MIS ABUELITOS Y TODA MI FAMILIA**

## **A LOS PROFESORES DEL CURSO:**

- **DR. JOSE ANTONIO GARCIA RENTERIA.**
- **DR. MIGUEL SANDOVAL BALANZARIO.**
- **DR. JOSE ANTONIO MALDONADO LEON.**
- **DR. JAIME ARTURO LEON RANGEL.**
- **DR. MIGUEL ANGEL CELIS LOPEZ.**
- **DRA. MAGDALENA BECERRA.**

**Por sus enseñanzas, paciencia y amidad.**

**Quien comunica a alguien una idea constructiva, lo enriquece para siempre.**

## **A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES:**

**Por los gratos y difíciles momentos compartidos.**

## **AGRADECIMIENTO ESPECIAL:**

- **DRA. ISABEL ALVARADO.**
- **DRA. A. SOSA.**

**Por su ayuda en la realización de esta tesis**

## INDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	NOMENCLATURA	2
III.	HISTOGENESIS	2
IV.	CLASIFICACION	3
V.	CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS	4
VI.	HISTOLOGIA	6
VII.	ETIOLOGIA	7
VIII.	RADIOLOGIA	8
IX.	SIGNOS Y SINTOMAS	9
X.	TRATAMIENTO	10
XI.	INTRODUCCION, CITOMETRIA DE FLUJO	11
XII.	INTERPRETACION DE HISTOGRAMAS	13
XIII.	IMAGEN CELULAR DIGITAL	15
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	19
	VARIABLES	20
	HIPOTESIS	21
	TIPO DE ESTUDIO	22
	MATERIAL Y METODOS	22
	RESULTADOS	26
	DISCUSION	42
	CONCLUSIONES	48
	ANEXO 1 (CUADROS)	49
	BIBLIOGRAFIA	52

## **ANTECEDENTES CIENTIFICOS**

### **MARCO TEORICO:**

1.- **INTRODUCCION** : El primero en describir un meningioma fué el médico suizo Felix Plater en 1614-1536. La primera serie reportada fué hecha por el francés Antoine Louis en 1774 y consistió en un grupo de pacientes con ( fongueuses de la duremere ). Por 1900 el tumor recibió un gran número de nombres, pero fue Harvey Cushing quién en 1922 describió un tumor benigno de las meninges del sistema Nervioso Central ( SNC ). Derivado del Neuroectodermo y originado de las células aracnoideas, siendo responsable del 10 a 15% de todos los tumores primarios intracraneales y el 25% de los tumores intrarraquideos. ( 1 ).

Ocurre a cualquier edad pero son predominantes en los adultos. La mayoría de los casos ocurren entre los 20 y 60 años con un pico de incidencia máximo a los 45 años, con preponderancia de las mujeres en relación 2:1 con respecto a los hombres, con incremento a nivel intrarraquideo de 4:1. ( 31, 46, 47 ).

A pesar de que los tumores del cerebro son las neoplasias más comunes en la infancia, los meningiomas en las dos primeras décadas de la vida son raros. De acuerdo a la localización el sitio intracraneal más frecuente de origen de los meningiomas es la superficie que recubre la región parasagital 30% seguidos de los de la convexidad con un 20%, un número significativo se origina del ala estenoidal 15%, es menos común en el tubérculo sellar un 10%, en la fosa posterior un 9% y dentro de las cavidades ventriculares 2%.

En la región intrarraquidea la porción torácica es la más frecuentemente implicada. en la infancia el 66% de los meningiomas son supratentoriales, predominando los intraventriculares. ( 1. 31, 46, 47 ).

Este tipo de neoplasias son de crecimiento lento y de comportamiento benigno, excepto las variedades malignas que constituyen un porcentaje menor. Sin embargo el pronóstico no solo depende del tipo histológico sino de otros factores, teniendo gran interés al respecto el comportamiento de las células tumorales con mediciones citogenéticas, morfométricas y densitométricas. ( 2. 3, 4, 9, 10, 12, 13, 15, 20, 24, 35, 45 ).

II.- *NOMENCLATURA* : El primer reporte exclusivo de meningioma fué escrito en el año de 1774 por el francés Antoine Louis en las memoires de la Academie Royale de Chirurgie. Esto marcó el inicio de una de las nomenclaturas más cambiantes en la historia de la medicina. Virchow en 1863 fué el primero en notar nodulaciones en estos tumores y les llamó psamomas. Cushing en 1922 propuso el nombre de meningioma. La secuencia de la nomenclatura del meningioma es de gran interés en la historia de la medicina. ( 1, 46, 47 ).

III.- *HISTOGENESIS* : Actualmente es comunmente aceptado que los meningiomas se originan de la capa de celulas aracnoideas y puede iniciarse dondequiera que se encuentren estas células. Estas celulas son más comunes cerca de las colecciones de vellosidades aracnoideas en los senos venosos duros y grandes venas tributarias.

sobre el plato cribiforme en la porción medial de la fosa media y la salida de los nervios craneales. Los meningiomas ventriculares se inician de las células aracnoideas dentro del plexo coroides.

**IV.- CLASIFICACION :** La primera clasificación de los meningiomas fué realizada por Virchow en 1863. En esta centuria se han presentado una decena de estas clasificaciones, dentro de las trascendentales contamos con la de Cushing en el año de 1928 en 4 tipos: a) Meningotelial; b) Fibroblástico; c) Angioblástico; d) Osteoblástico. Posteriormente Russell y Rubinstein presentan su clasificación con 5 tipos:

- A) Sincial
- B) Transicional
- C) Fibroblástico
- D) Angioblástico
- E) Mixto

Siendo ésta última una de las más utilizadas por los Neuropatólogos, pero la más reciente es la presentada en Genova en el año de 1979, por la Organización Mundial de la Salud OMS, con pequeñas modificaciones en 1992. Con cinco tipos:

- A) 1M Meningoteliomatoso
- 2M Fibroso
- 3M Mixto
- 4M Psamomas
- 5M Angioblástico

6M Hemangioblástico

7M Hemangiopericitico

8M Papilar

9M Anaplásico

B) 1 Fibrosarcoma

2 Sarcoma de células polimórficas

3 Sarcomatosis meníngea primaria

C) 1 Fibroxantoma

2 Xantomasarcoma

D) 1 Melanoma

2 Melanomatosis meníngea

E) Otros. ( 31, 46, 47 ).

**V.- CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS :** La mayoría de los meningiomas son de forma globular, están firmemente unidos a la duramadre. Los meningiomas tienden a invadir senos venosos y el hueso. No siendo esto una indicación de malignidad. Crecen comprimiendo el cerebro dejando la pia intacta. Usualmente es firme, de consistencia ahulada y de color rosa grisáceo. Los tumores meningoteliomatosos son menos duros que los fibroblásticos. La metaplasia xantomatosa puede darle un color amarillo. Los meningiomas en placa son planos y diseminados a lo largo de la tabla interna del cráneo, con una marcada tendencia a la hiperostosis. Los meningiomas ventriculares son nodulares, blandos y unidos al plexo coroides. ( 46, 47 ).

**VI.- HISTOLOGIA :** Meningioma Meningoteliomatoso: Tan llamado Sincial, es el tipo histológico más común constituyendo el 53 al 63% de todos los meningiomas. Microscópicamente esta caracterizado por hojas de células poligonales con límites pobremente definidos. Los núcleos son centrales y grandes y ocasionalmente contienen vacuolas claras. El estroma es escaso y las células presentan una configuración globulada o lobulada. Las figuras mitóticas y necrosis usualmente estan ausentes. Características secundarias como remolinos y cuerpos de psamoma no prevalecen.

**Meningioma Fibroso:** Estos constituyen el 6.6% a 27% de todos los meningiomas. Histológicamente muestran racimos de células en forma de huso elongado. Presenta un estroma rico en reticulina y colágena que separa las células. Los remolinos no son prominentes. Ocasionalmente se presentan cuerpos de psamoma.

**Meningioma Transicional:** Le corresponden el 21 a 40% de los meningiomas. Las células tienden a tener la forma de huso pero hay regiones focales de rasgos meningoteliomatosos y fibrosos.

La apariencia histológica es benigna. El estroma corre a lo largo de hileras de células. El tejido conectivo es más abundante que en tumores meningoteliomatosos. Los remolinos pueden calcificar y formar cuerpos de psamoma los cuales son muy numerosos que dominan el cuadro histológico. Por lo que algunos autores le han llamado psamomatoso. ( 31, 32, 46, 47 ).

**Meningioma Atípico:** Se menciona como atípico aquel

meningioma que tiene una o varias de las siguientes características: Incremento en la actividad mitótica ( una o dos figuras mitóticas por diez campos ), incrementada celularidad, áreas de necrosis focal y la presencia de células gigantes. Hay reportes que sugieren que el curso clínico es más agresivo con el incremento de la atipia citológica.

**Meningioma Maligno:** Las siguientes características listadas en orden descendente de frecuencia, han sido asociadas con meningiomas que exhiben agresividad en su comportamiento clínico o metástasis:

incremento de figuras mitóticas, mitosis atípicas, alta celularidad, formación de estructuras papilares, necrosis y evidencia micro y macroscópica de invasión cerebral. Las características malignas pueden ocurrir en todos los tipos de meningiomas. Deen y cols; han encontrado un 9.8% de meningiomas papilares en niños y adultos jóvenes por debajo de 21 años. Los meningiomas angioblásticos y hemangiopericiticos son considerados como una neoplasia maligna.

**Meningioma Angioblástico:** Constituyen del 4 a 5% de todos los meningiomas. Esta en referencia a el hemanigiopericitico, y como anteriormente se menciona son considerados malignos.

Este tipo es subdividido en hemangioblástico el cual se parece al hemangioblastoma y el hemangiopericitico el cual es similar al hemangiopericitoma. Es un meningioma ricamente vascularizado . Histológicamente el meningioma hemangiopericitico es caracterizado por células pequeñas estrechamente empaquetadas con núcleos

hipercromáticos y mal definidos límites. Las mitosis son comunes. Estos tumores son agresivos y pueden desarrollar recurrencia y metástasis. ( 31, 32, 46, 47 ).

VII.- **ETIOLOGIA**: En el año de 1813 Berlinghieri, especula sobre la posible etiología de los meningiomas, él sospecha que éste tipo de tumores se desarrollaba de 10 a 12 años después de un trauma, lo cual; posteriormente fué puramente anecdotorio. Cushing y Eisenhardt también implicaron factores congénitos basados en el hecho de pacientes con enfermedades de Von Recklinhausen tenían alta incidencia de meningiomas. Deen y Laws presentaron evidencia por un fenómeno irritativo, verificando meningiomas adyacentes a tumores cerebrales primarios postradiación.

Donell y cols; fueron los primeros en reportar receptores para estrógenos en los meningiomas. Posteriormente otros investigadores encontraron receptores para progestágenos, andrógenos y glucocorticoides, teniendo este tipo de receptores importancia en la fisiología del tumor, impulsando el crecimiento celular por vía específica de receptores intracelulares, papel muy importante en la regulación de la expresión genética, la síntesis de DNA y proteínas. Desde 1962 se han reportado que células de meningiomas tienen pérdida de cromosomas especialmente el 22 y mínimamente una ganancia en el cromosoma 10, concordante con este hallazgo el 75% de los meningiomas muestran hipoploidia teniendo esto importancia en el origen y fisiología de éstos tumores. ( 1, 5, 12, 18, 21, 29, 40, 41 ).

**VIII.- RADIOLOGIA:** Radiografías simples de cráneo: La anomalía en las placas de cráneo han sido reportadas en 36 a 77%. La hiperóstosis es el cambio más común, este es observado más comunmente en la bóveda craneana, sin embargo se puede observar en meningiomas del ala esfenoidal y del tubérculo sellar, esto no necesariamente significa invasión ósea. La hiperóstosis es reportada como un 15 al 44% en los adultos y 10% en los niños. Los cambios osteolíticos se observan en un 9% en los niños y 12% en los adultos y usualmente indica invasión ósea. El incremento en los surcos vasculares esta reportado en 4 a 20% de los adultos y 4% de los niños. La calcificación del tumor ocurre en 9 a 20% de los adultos y en 13% de los niños.

**Angiografía:** La angiografía es realizada para definir el aporte sanguíneo del tumor y de su vasculatura, determinar el involucramiento de los senos duros, el plan de abordaje quirúrgico. Se debe hacer el estudio selectivo de ambas carótidas interna y externa.

**Tomografía computada:** Todos los meningiomas exceptuando los intraventriculares son lesiones extraaxiales. La TC sin contraste, puede sugerir el 63% de los casos, éste se incrementa en un 90% con el contraste. En las placas simples el meningioma se comporta hiperdenso en 75% y 15% isodenso. La mayoría de los meningiomas refuerza en forma homogénea. Según experiencia de varios autores el tipo histológico, excepto posiblemente en tumores malignos no es

capaz de predecirse en la TC. El edema asociado en los meningiomas puede observarse en un 60% a 75% de los casos. El edema aparentemente no se relaciona a compresión de venas o senos pero puede ser debido a la actividad secretoria del tumor. Los tumores grandes parecen estar más asociados al edema. Los tumores pequeños de menos de 4.5 cm parecen estar asociados a actividad vascular, celular y metabólica.

Existen tres signos en la tomografía de meningiomas agresivos:

- 1) Margenes del tumor indistinto e irregular indicando invasión cerebral;
- 2) Un Pannus en forma de hongo que se extiende sobre la superficie cerebral ;
- 3) Drenaje en venas profundas también indican invasión cerebral.

Resonancia magnética nuclear: La habilidad en el estudio de meningioma no es muy bueno debido a que en T1 se presentan isointensos con el parénquima cerebral y en la secuencia de T2 la resonancia magnética parece ser más útil en tumores o meningiomas de la base del cráneo y de la fosa posterior. El medio de contraste paramagnético tal como el gadolinium DPTA puede ser una fácil visualización de meningiomas con la RMN. (16,46,47).

IX.- *SIGNOS Y SINTOMAS*: En los adultos, la presentación clínica de los meningiomas depende primariamente en la localización del tumor y su rango de crecimiento. Las convulsiones ocurren en cerca del 50%

de los pacientes. Las focales son más comunes en los tumores parasagitales de la región media y localizada en los lobulos frontal y occipital. Son tumores de crecimiento lento y se hacen grandes antes de producir síntomas de hipertensión endocraneana. (46,47).

**X.- TRATAMIENTO:** La primera cirugía de meningioma fué realizado por Zanobi Pecchioli en la Univeridad de Siena Italia en 1835. La primera extracción de un meningioma en los Estados Unidos fué realizada en 1887, cuando Keen reseco un meningioma frontal de la convexidad. La introducción de la neuromencefalografía por Dandy en 1918 y la adaptación de Bovie a la neurocirugía iniciando la electrocirugía con Cushing en 1927. Posteriormente la aparición del microscopio y el desarrollo de la microinstrumentación, además de las técnicas modernas de la neuroanestesia, disminuyeron en forma importante la morbilidad. El tratamiento depende además de varios factores que van desde la localización, el tamaño del meningioma y el involucramiento de estructuras importantes, la nutrición arterial, la edad del paciente, todas estas situaciones influyen de manera importante en el pronóstico del paciente.

Así como el grado de resección quirúrgica, el cual es un importante factor en cuanto a la recurrencia. Aún después de un resección quirúrgica completa el 5 al 20% de los tumores recurren. Se han utilizado la gradación de Donald Simpson, tomando en cuenta la recidiva a 5 años y la cantidad de resección tumoral. ( 1, 38, 31, 46, 47).

Muchos intentos se han llevado a cabo para predecir por criterio histológico si un meningioma puede recurrir o infiltrar el tejido cerebral. ( 14 ). El criterio histopatológico usado para definir los meningiomas malignos fué derivado de la Organización Mundial de la Salud OMS.

La cual considera 6 criterios: Hiper celularidad, pérdida de la arquitectura, pleomorfismo celular nuclear, índice mitótico, necrosis focal o invasión celular. Cada criterio de la OMS es graduado de 0 a 3. La invasión cerebral fué histológicamente presente ( 1 ) o ausente ( 0 )

Los tumores malignos fueron anaplásicos grado III con gradación OMS de 7 a 11, o sarcomatoso grado IV con gradación OMS más de 11.

La determinación y análisis de DNA de núcleos de células de meningiomas a dado información adicional como un parámetro de crecimiento polimitótico. ( 4 ).

El contenido de DNA puede ser medido por citometria de Flujo o por determinación citofotométrica por medio de análisis de imágenes celulares. Muchos campos diferentes de las ciencias, tales como la microscopia, óptica, química, física, matemáticas, computación, ingeniería, biología y medicina han contribuido al desarrollo en citología cuantitativa incluyendo la citometría de Flujo. El desarrollo de la primera máquina comercial, el Citofluorógrafo, que basado en la idea concebida por Herbert Derman en 1960 un patólogo, y John Hoffer un ingeniero que trabajaba para la IBM.

En contraste a la citofotometría y la citometría de imagen, las cuales muestran técnicas lentas basadas en el análisis de parámetros ópticos de células diseminadas en un portaobjetos, la citometría de Flujo permite rápidas mediciones de uno o más parámetros de partículas individuales tales como células, por lo tanto aplicable a estudios de poblaciones celulares amplias. Fundamentalmente los citómetros de Flujo son aparatos para medir y grabar la fluorescencia. Las mediciones son usualmente realizadas sobre partículas ( células ), teñidas con un apropiado fluorocromo, que fluye sobre una fuente de excitación. El nivel de fluorescencia de las células teñidas, es capturada por un fotomultiplicador y convertido digitalmente a un pulso electrónico.

Los datos generados por la citometría de Flujo son expuestos instantáneamente sobre una pantalla de video o almacenados en la computadora para mayor análisis. Las mediciones son usualmente mostradas sobre Histogramas en los cuales el número de células como función de energía fluorescente expresados en canales numericos.

El contenido de DNA es usualmente calculado y mostrado como una expresión de ploidía, estimado con el uso de estandars de ploidía conocidos por ejem.  $2C$ = diploide,  $4C$ = tetraploide, etc. Teóricamente la cantidad de DNA en una población celular debe corresponder al número de cromosomas, 46 para muestras humanas diploides y 92

para muestras tetraploides. Otra forma de presentación de contenido de DNA en poblaciones celulares es el índice de DNA. El índice de DNA es una fórmula usada para expresar la posición de los picos de un histograma en referencia a la posición de un pico diploide normal. De importancia fundamental en la citometría de Flujo es el uso de adecuados controles. En mediciones de DNA el nivel de fluorescencia de una población celular conocida ( tal como linfocitos inactivos ), puede ser usado como un control externo para definir la posición del pico diploide.

**Interpretación de Histogramas:** En contraste con los tejidos normales las lesiones neoplásicas presentan aberraciones cromosomales resultando en la aparición de clones no diploides (aneuploides ) dentro de la población celular del tumor. Desde el punto de vista práctico, basado sobre los patrones de distribución de DNA, los tumores humanos pueden ser divididos en dos grupos mayores: diploides y aneuploides. Si el pico principal de DNA en un histograma se centra alrededor de la región 2C la distribución de DNA es similar al de las células somáticas normales, el tumor es clasificado como diploide. Por contraste, histogramas de DNA con posición anómala del primer pico mayor son considerados a representar tumores no diploides o aneuploides. Los patrones de distribución no diploides pueden ser ya sea unimodales, con una población celular mayor teniendo un contenido anormal de DNA, o multimodal o mosaico, con varias poblaciones distintas que difieren en su contenido de DNA. Los

histogramas no diploides con picos anormales en la posición G2+M son referidos como tetraploides. Se considera generalmente que las diferencias en el contenido de DNA y distribución entre rangos diploides y tumores aneuploides son de significancia biológica y clínica.

Dependiendo del órgano estudiado, la muestra celular, las técnicas preparatorias, los instrumentos, la interpretación de los histogramas y su dificultad puede ser alta o baja.

Generalmente los tumores, con patrones cercanos a la diploidia, parecen tener un pronóstico más favorable en comparación con los tumores con distribución de DNA tetraploide, aneuploide o mosaicismo. La distribución de DNA normal o cercano a normal se relaciona con alto grado de diferenciación histológica. Sin embargo la significancia diagnóstica y pronóstica de los patrones de distribución de DNA depende primariamente del sitio de origen de un tumor dado, y su tipo histológico, la mayoría de los estudios publicados han sido retrospectivos y basados ya sea sobre estudios de frotis de aspiración de material de archivo por citometría de Imagen o procesamiento de bloques de parafina para imagen o citometría de Flujo. El valor preciso de estas mediciones con tejido en fresco de biopsias, no ha sido adecuadamente establecido. Estudios prospectivos se necesitan para confirmar el valor predictivo del análisis de DNA para muchos órganos y tipos de tejidos.

Existe una fuerte correlación entre los patrones de DNA, ploidía y el pronóstico como son el carcinoma de vejiga y tumores relacionados como el carcinoma prostático, el carcinoma de ovario, el carcinoma endometrial y el melanoma cutáneo. Los tumores con probable pero no definitiva correlación de la ploidía y el pronóstico son ; el carcinoma de mama, el carcinoma colorrectal, los sarcomas, el nefroblastoma, los tumores de células germinales, incluyendo en esta gradación a los tumores del sistema Nervioso Central dentro de los cuales se incluyen a los meningiomas, los cuales han sido poco estudiados en material de biopsia , correlacionando con la histopatología. Existen otros tumores con poca correlación entre la ploidía y el pronóstico: incluyen el carcinoma de pulmón, el carcinoma cervical así como carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Existen tumores sin evidencia de asociación entre la ploidía y el pronóstico como son el carcinoma gástrico, la leucemia y los linfomas.

Otro estudio de características similares a la citometría de Flujo es el análisis de Imágenes, el cuál en citopatología e histopatología da un asoramiento cuantitativo y objetivo para realizar una desición diagnóstica. La micromorfometría esta jugando un importante papel incrementando pistas diagnosticas derivadas de la forma y determinaciones planimétricas de núcleos celulares y componentes tisulares. En tales estudios la microfotometría da a el análisis de Imagen una metodología bien establecida de esteología mientras que toma ventaja de avances en imagen digital, grabación y

procesamiento. La reacción de Feulgen fué descubierta en 1924 por lo que la planimetría citométrica se ha realizado desde hace una centuria. Los procedimientos de análisis de Imagen han sido transferidos de los laboratorios de investigación a las aplicaciones clínicas y una de las necesidades es la introducción de estandars al igual que la citometría de Flujo. Tal como la fijación, la deshidratación y tinción.

Al igual que la técnica anteriormente descrita ( CT ), se utilizan células referencia usadas para establecer el pico diploide, las cuales pueden tener densidades ópticas diferentes dependiendo de su origen por ejem. linfocitos. La mayoría de los datos micromorfométricos y microfotométricos es grabado en un video con la tecnología de los microprocesadores. El sistema TICAS consiste de tres microfotómetros de color, montados en un microscopio Zeiss equipado con un transmisor de 10KHz transmitiendo señales a un computador, siendo éste el principio básico de estos aparatos. Dentro de los más utilizado en las investigaciones el SAMBA 200 ( Alcatel - TITN - Grenoble France ), computarizando cada núcleo en un campo de 64 líneas por 64 columnas esto es 4096 pixels ( un pixel = 0.16 micras cuadradas ). Para cada pixel es asociado a un valor densitométrico correspondiente a el material absorbente . Quince parámetros morfonucleares son computados por núcleo con 250 a 300 núcleos por laminilla de acuerdo a lo establecido. Estos quince parámetros morfonucleares corresponden a tres categorías:

- 1) un parámetro morfométrico que es el área nuclear, correspondiendo a el número de pixels por cada núcleo;
- 2) dos parámetros densitométricos relacionados a el contenido de DNA ( Densidad Optica Integrada ) y concentración de DNA ( Densidad Optica Principal )
- 3) Doce parámetros texturales que cuantitativamente describen el patrón de la cromatina; incluyendo la variación de densidad óptica, la medición de la eterogeniedad de los diferentes niveles de condensación de la cromatina, el índice de Kurtosis, el índice de skewness describiendo el histograma de densidad óptica y la medición de la distribución de los niveles de condensación, medición de a distribución del nivel gris, midiendo la uniformidad de la distribución de la densidad óptica y la estimación del coeficiente de variación. ( 3, 4, 7, 9, 13, 15, 17, 35, 45, 20 ).

El propósito de este estudio es realizar una correlación entre las características histopatológicas y el análisis de DNA y de biopsias de meningiomas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**Intentos previos para asignar a los meningiomas grados pronósticos sobre una escala informativa de incremento de malignidad están basados sobre parámetros de anaplasia; polimorfismo celular infiltración de tejido cerebral presencia de necrosis y presencia de mitosis. Sin embargo no hay un criterio o nomenclatura generalmente aceptado. Sin embargo recientemente un número de criterios para diferenciación fueron postulados y el más destacado de ellos es el crecimiento polimitótico, basado en la determinación y análisis de DNA de células de meningiomas.**

**Es capaz que estos criterios den información adicional en cuanto a la ploidía de las células tumorales y correlacionando con los hallazgos histopatológicos den mejores perspectivas para el conocimiento del comportamiento biológico de los meningiomas ?**

## **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

- 1.- Analizar la correlación que existe entre las características morfológicas y densitométricas obtenidas a través de la imagen celular Digital y el patrón histológico de los meningiomas.**
- 2.- Determinar la posible asociación entre la ploidía de las células tumorales y el comportamiento biológico de meningiomas.**

## VARIABLES

**VARIABLE DEPENDIENTE:** Meningiomas y sus diferentes tipos histológicos .

### VARIABLES INDEPENDIENTES:

**Parámetros Morfométricos: Area Nuclear:** Corresponde a el perfil del núcleo, ésto es el número de pixels ( pixel = 0.16 micras cuadradas ) ocupado por el núcleo. Esta área es computada en un modo de alta resolución.

**Parámetros Densitométricos:** El contenido de DNA por medio del índice de DNA ( Densidad Optica Integrada ). Se computan de 200-300 núcleos por laminilla. Calcula la cantidad de material absorbente. El valor del ID en caso de población diploide es de 1.00 Go - G1 y corresponde a 2100 unidades IOD arbitrarias.

**Índice de Proliferación:** Corresponde al porcentaje de células en la fase "S", ésto es el porcentaje de células fuera de pico mayor. También se calcula la fracción "S + G2 +M" como un segundo índice de proliferación.

## **HIPOTESIS**

***H1***.- Las características morfométricas y densitométricas obtenidas a través la imagen celular Digital, da información adicional en la predicción del comportamiento biológico de los meningiomas.

***HO2***.- Parámetros como el área nuclear y el índice de DNA no representan significancia en la distinción entre los tipos histológicos ya sean -- clásicos o malignos. Sin embargo la actividad proliferativa esta incrementada significativamente en meningiomas malignos, en comparación con los meningiomas clásicos .

## TIPO DE ESTUDIO

Estudio Observacional, Transversal y Prospectivo

## MATERIAL Y METODOS

### *DATOS CLINICOS:*

Una cantidad de diez biopsias de pacientes fueron estudiados, de ambos sexos con predominio femenino de 4:1, ocho mujeres y dos hombres con un rango de 21 a 75 años. A quienes se les llevo a cabo intervención quirúrgica entre Enero de 1993 y Diciembre de 1993.

### *DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO:*

La cirugía de los diez pacientes se realizó en el Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, por parte del servicio de neurocirugía. La pieza se procesó para diagnóstico histopatológico convencional en el Servicio de Patología de la misma Unidad Médica. La clasificación histopatológica se realizó de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sobre la base de esta información y de acuerdo al diagnóstico original se estudiaron cinco meningiomas Transicionales, cuatro meningiomas Sinciciales y un meningioma Fibroblástico. También se realizó la clasificación histológica basados sobre grados de Anaplasia (18): grado I: Benigno, grado II: Atípico, grado III: Anaplásico y grado IV: Sarcomatoso; la cual se basa en la detección de los siguientes parámetros:

**Hipercelularidad, Pleomorfismo Nuclear, presencia de Necrosis, Mitosis, pérdida de la arquitectura e Infiltración Cerebral.**

***MUESTRAS CITOLOGICAS:***

El material Citológico se obtuvo para su estudio mediante de la toma de Biopsia o segmento tumoral de aproximadamente de 3cm<sup>3</sup> enviando el material en "fresco" para su inmediato procesamiento en el Servicio de Patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Donde se realiza extendido Citológico o Impronta con fijación y tinción de Feulgen (3, 15), para su análisis posterior y determinación de contenido de DNA.

***ANALISIS DE IMAGEN CELULAR:***

El análisis de imagen celular fue llevado a cabo usando el CAS-200. Image Analysis System (Cell Analysis Systems, Inc., Elmhurst Illinois 60126-4944) ver fig. 1. Para la medición de parámetros nucleares como el área nuclear y el contenido de DNA, donde se computan de 200 a 300 nucleos por laminilla. El área nuclear corresponde al área de perfil nuclear, esto es el número de pixeles ocupados por un núcleo (píxel = 0.16 micras cuadradas). El análisis de la distribución de DNA consiste en el cálculo de la proporción de nucleos en las distintas fases del ciclo celular, ya sea G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>, fase "S" y G<sub>2</sub>+M. Los valores 2C y 4C representan G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> (Interfase) y G<sub>2</sub>+M (Premitótico o Intramitótico) respectivamente. Los valores de la fase "S" están localizados entre los valores anteriores (fase de síntesis).



**figura 1**

Los valores 8C pueden ser G2+M o verdaderos nucleos hexaploides, G2+M tetraploides o verdaderos nucleos octaploides donde el pico es 8C.

El indice de ploidia o ploriferación se puede obtener de dos modos el primero puede ser obtenido por la siguiente formula (Feichter y cols 1983) (13).

$$IP = (S+G2+M) / (G0-G1 + S+G2+M) \times 100$$

Y el siguiente modo por la suma de la fase S+G2+M.

El índice de proliferación corresponde a el porcentaje de celulas en la fase "S", ésto es el porcentaje de celulas fuera del pico mayor (sin reparar en su nivel de ploidia).

#### ***ANALISIS ESTADISTICO:***

Las distribuciones de DNA, el índice de ploidia, las fracciones en celulas en fase "S" y en fase G2+M y la aneuploidia fueron comparados con la prueba "U" (no paramétrica) de Mann Whitney (Siegel 1988, 13) las cuales resultaron negativas debido a que el número de casos es muy pequeño. Realizandose estudio correlativo entre las variables.

### **RESULTADOS:**

Los resultados se realizaron de acuerdo a el análisis completo en forma individual de todos los parámetros estudiados.

**CASO No. 1:** Corresponde a paciente masculino de 35 años de edad a quien se le realizó resección Simpson I de Meningioma Parietal derecho. Histopatológicamente corresponde a un Meningioma transicional con áreas focales de Meningotelial y Metaplasia osea, presentando además Pleomorfismo Nuclear +++ (severo), con pérdida de la arquitectura ++, con Mitosis 2-5 por 10 campos (Mitosis atípicas), necrosis extensa ++, y la presencia de nucleolos grandes. Predominando las áreas pleomórficas en cercanía al patrón meningotelial. De acuerdo a la clasificación histológica basados sobre el grado de anaplasia le corresponde un grado II atípico.

En cuanto al análisis de DNA, se presentó un Histograma con patrón aneuploide, con una fase 2C (G0-G1) de 35%, una fase "S" de 28%, una fase 4C (G2+M) de 26%. Con un índice de proliferación en su modo de índice de pliodía de 60.7% y con S+G2+M de 54%. Presentando un 10% de aneuploidía. En los parámetros morfométricos presentó un área nuclear de 372.5 pixeles y un índice de DNA de 2.37 (ver fig. 2 cuadro 1,2 y 3).

En éste Meningioma se presentó una correlación positiva entre el grado de malignidad (atípico) y el patrón de aneuploidía así como el índice de proliferación de 54. Esto se correlaciona con un alto nivel proliferativo. Cuando una región con anaplasia histologica existe con

## DISTRIBUTION OF DNA MASS

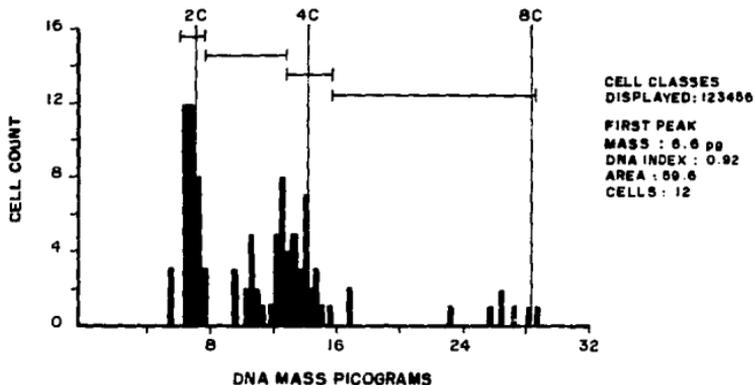


FIG 2

HISTOGRAMA DNA

CASO No. 1

## DISTRIBUTION OF DNA MASS

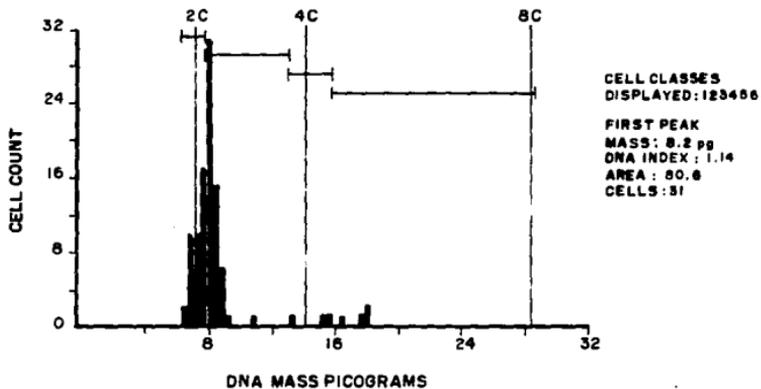


Fig. 3

HISTOGRAMA DNA

CASO No. 2

un patrón anormal de DNA, existe un riesgo considerable del tumor de recurrir (De la Meillure y Cols 1990, 13).

**CASO No. 2:** Corresponde a paciente femenino de 75 años de edad a que se realizó resección Simson II de Meningioma de la Hoz parasagital frontal. Histopatológicamente corresponde a Meningioma transicional con abundantes cuerpos de psamoma, con presencia de Pleomorfismo nuclear ++, con Mitosis 2-5 por 10 campos en una sola laminilla con pérdida de la arquitectura ++, necrosis +, y la presencia de nucleolos grandes. Presenta fragmentos de sustancia blanca y corteza, con proliferación de capilares con células endoteliales grandes y prominentes, gliosis, edema crónico y cuerpos de psamoma. De acuerdo a la clasificación histológica basados sobre el grado de anaplasia le corresponde un grado II atípico.

El análisis de DNA presentó un Histograma con patrón diploide con aumento de la fase "S". Su distribución celular fue como sigue:

Fase 2C (G0-G1) de 39%, una fase "S" de 59%, con una fase G2+M de 3%. Con un índice de proliferación en modo de ploidía de 61.3% y en modo de S+G2+M de 62%. Con un patrón de aneuploidía de 4%. Presentó un área nuclear de 503.7 píxeles y un índice de DNA de 1.68 (fig. 3 cuadro 1,2 y 3).

Este Meningioma presenta una correlación positiva entre el grado de malignidad (II atípico) y el incremento de la fase "S" de 59% y el índice de proliferación de 61.3, a pesar de que la población aneuploide sea de 4%. Como mencionan Ahyai y Cols. 1983; 1987 (4) que los

## DISTRIBUTION OF DNA MASS

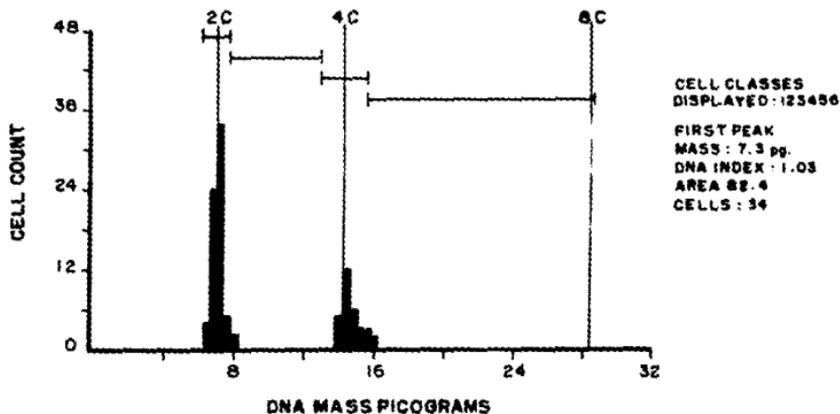


FIG 4

HISTOGRAMA DNA

CASO No. 3

## DISTRIBUTION OF DNA MASS

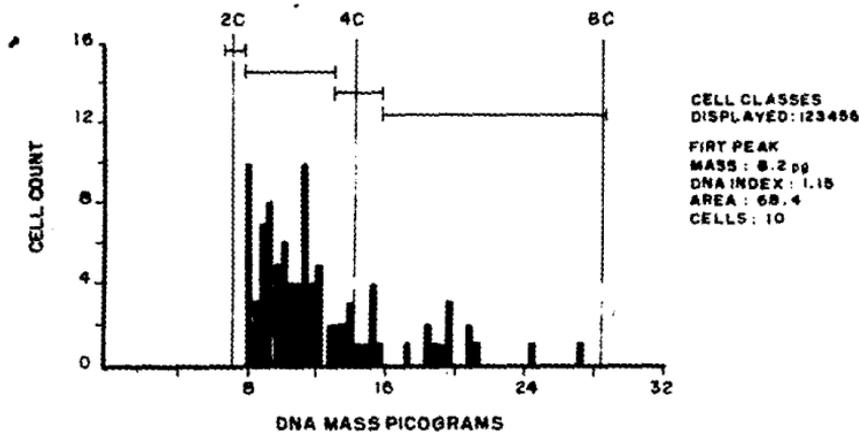


Fig. 5

valores altos para la fase "S" están asociados con comportamiento agresivo.

**CASO No. 3:** Corresponde a paciente femenino de 38 años de edad a quien se le realizó una resección Simpson II de Meningioma del peñasco izquierdo. Histopatológicamente corresponde a Meningioma fibroblástico, el cual presentó abundante necrosis +++ con Pleomorfismo nuclear ++, con pérdida de la arquitectura ++. Presentando Mitosis aisladas y nucleolos prominentes. Con zonas de incremento de la celularidad. De acuerdo a la clasificación histológica de grados de anaplasia le corresponde un grado II atípico.

El análisis de DNA presentó un Histograma de patrón diploide con una fase 2C (G0-G1) de 67% con un fase "S" de 3% y una fase 4C (G2+M) de 29%. Presenta un índice de proliferación con medición de ploidia de 32.3% y con un modo S+G2+M de 31. Con una población aneuploide de 2%. Con área nuclear de 515 pixeles y un índice de DNA de 1.6. (ver fig. 4 cuadro 1,2 y 3).

Este Meningioma no presenta correlación entre el grado de malignidad (II atípico) y la aneuploidia. Sin embargo, presenta una fase G2+M aumentada con 29% que si correlaciona con la agresividad histológica.

**CASO No. 4:** Corresponde a paciente femenino de 52 años de edad, a quien se realizó una resección Simpson I de Meningioma torácico T4-T5. Histopatológicamente presentó un Meningioma transicional con hiper celularidad +, pleomorfismo nuclear +, con

ausencia de necrosis así como de nucleolos, con presencia de mitosis 4 por diez campos en todo el tejido. De acuerdo a la clasificación histológica de grados de anaplasia (18) le corresponde un grado II atípico.

El análisis de DNA presentó un Histograma con patrón Triploide con una fase 2C (Go-G1) de 0%, con una fase "S" de 71% , con una fase 4C (G2+M) de 16%. Presentando un Índice de Proliferación en Ploidía de 100% y en modo S+G2+M de 87. Presentó una población aneuploide de 13%. Con un área nuclear de 427.5 y un Índice de DNA de 2.09 . ( Fig. 5 , ver cuadro 1,2 y 3 ).

Este meningioma si presenta correlación entre el grado de malignidad en grado de anaplasia (II atípico) y la población aneuploide de 13%. Presentando además una fase "S" de 71%.

**CASO No. 5:** Corresponde a paciente masculino de 21 años de edad a que se le realizó un resección de Meningioma del peñasco derecho Simpson I. Histopatológicamente corresponde a un Meningioma Sincicial, el cual conserva el patrón y la arquitectura, con hiper celularidad +, Pleomorfismo nuclear +, y con Mitosis aisladas. Con proliferación endotelial pericitica generalizada en todos los vasos. Con una mitosis en todo el tejido. Presentando infiltración cerebral, con gliosis, edema crónico y proliferación del endotelio asi comotrombos de fibrina. Correspondiendole un grado II atípico.

El análisis de DNA presentó un Histograma de tipo Triploide con

# DISTRIBUTION OF DNA MASS

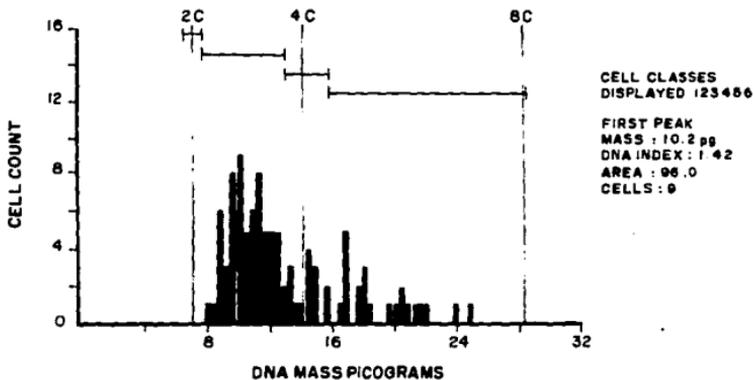


FIG 6

HISTOGRAMA DNA CASO No. 6

# DISTRIBUTION OF DNA MASS

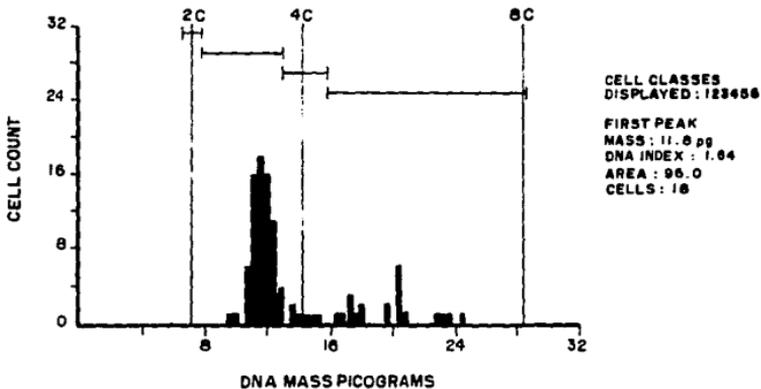


Fig. 7

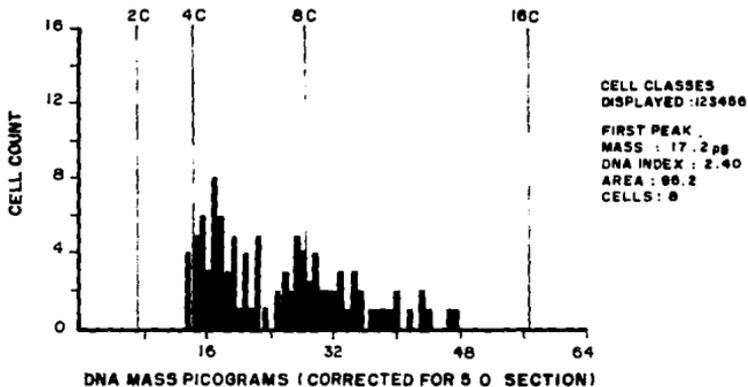
24% de aneuploidia. Con una fase 2C (G0-G1) de 0%, con una fase "S" de 66%, con una fase 4C (G2+M) de 15%. Con un índice de proliferación en ploidia de 100%, y en modo de S+G2+M de 88. Con una población aneuploide de 24%. Presentó un área nuclear de 600 píxeles y un índice de DNA de 2,03. (fig.6 ver cuadro 1,2 y 3).

Este Meningioma presentó una correlación positiva entre el grado de malignidad (II atípico) y el patrón de población aneuploide de 24% con un índice de proliferación y una fase "S" elevados, todo esto correlacionándose con un grado mayor de agresividad del tumor.

**CASO No. 6:** Corresponde a paciente femenino de 65 años de edad a que se le realizó una operación Simpson IV de Meningioma de Tubérculo Sellar. Histopatológicamente correspondió a un Meningioma Sincicial, vascularizado, con vasos con pared gruesa hialinizada, sin pérdida de la arquitectura, cuerpos de psamoma escasos, sin Mitosis y sin presencia de pleomorfismo. De acuerdo a la clasificación histológica de grados de anaplasia le corresponde un grado I Bnigno.

El análisis de DNA presentó un Histograma Triplode con fase "S" elevada. Con un porcentaje de población celular en 2C (G0-G1) de 0%, con fase "S" de 72%, con una fase 4C (G2+M) de 8%, con una población aneuploide de 21%. Presentadndo un índice de proliferación en modo IP de 100% y en modo S+G2+M de 80%. Con un área nuclear de 600 píxeles y un índice de DNA de 2.12. (fig. 7 cuadro 1,2 y 3).

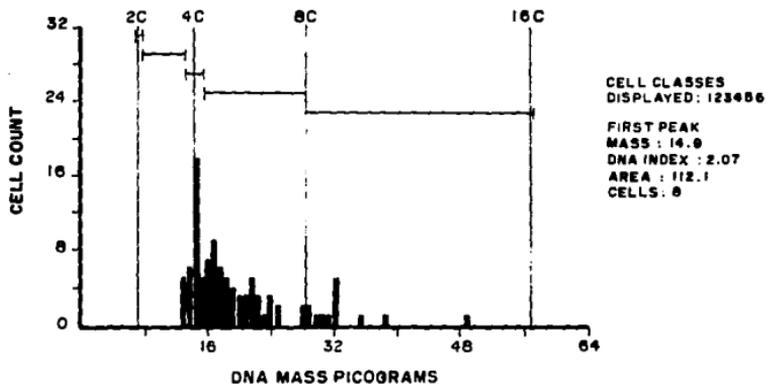
## DISTRIBUTION OF DNA MASS



**FIG 8**

HISTOGRAMA DNA CASO No. 7

## DISTRIBUTION OF DNA MASS



**Fig. 9**

HISTOGRAMA DNA CASO No. 8

**Este Meningioma no presentó correlación entre el grado de malignidad (I benigno) y el grado de aneuploidía. Sin embargo, cabe mencionar que la mayoría de la población celular se encontro en la fase "S" (síntesis de DNA), y este dato no es observable con microscopía de luz en el examen histopatológico usual, por lo que las características benignas de este Meningioma son aparentes y existe una mayor capacidad de proliferación a pesar del patrón histológico benigno.**

**CASO No. 7: Corresponde a paciente femenino de 27 años de edad a quien se le realizó una resección Simpson I de Meningioma Intraventricular izquierdo. Histopatológicamente corresponde a un Meningioma Sincicial con patrón conservado, con presencia de nueve mitosis en diez cortes, con necrosis individual e hiper celularidad focal. Con pleomorfismo nuclear +, y cuerpos de psamoma moderados. Nucleolos aparentes escasos. De acuerdo a la clasificación histológica de grados de anaplasia le corresponde un grado II atípico.**

**El análisis de DNA presentó un Hitograma de tipo Polimórfico. Con un porcentaje de población celular en 2C (G0-G1) de 0%, fase "S" de 0%, fase 4C (G2+M) de 15%, con una población celular aneuploide de 88%. Presentando un índice de proliferación en modo IP de 100% y en modo de S+G2+M un 15%. Presento un área nuclear de 601.2 píxeles y un índice de DNA de 3.32. (ver fig. 8 cuadro 1,2 y 3).**

**Este Meningioma si presenta correlación entre el grado de**

**malignidad (II atípico) y la población aneuploide, con la mayoría de la población celular de la muestra. Dato que representa una mayor tendencia a la recurrencia y agresividad del tumor.**

**CASO No. 8: Corresponde a paciente femenino de 25 años de edad a quien se le realizó resección Simpson I de Meningioma Intraventricular . Histopatológicamente correspondió a un Meningioma Transicional el cual presentaba hipercelularidad focal, nucleolos escasos , Pleomorfismo nuclear +, sin pérdida de la arquitectura y mitosis ausentes. Con áreas de necrosis individual. De acuerdo a la clasificación histológica para grados de anaplasia le corresponde un grado II atípico.**

**El análisis de DNA muestra un histograma de tipo Tetraploide + Octaploide, con la siguiente distribución celular 2C (G0-G1) de 0%, con fase "S" de 1%, con fase 4C (G2+M) de 34%. Presentando un índice de proliferación en ploidía de 100% y con modo de S+G2+M de 35. Presentado un población aneuploide de 67%. Con el área nuclear de 700 píxeles y un índice de DNA de 2.80 (fig. 9, cuadro 1,2 y 3).**

**Este Meningioma si presente correlación entre el grado de malignidad (II atípico) y la población aneuploide de 67%, con elevado índice de proliferación y fase "S". Dando características de mayor agresividad a éste tumor.**

**CASO No.9: Corresponde a paciente femenino de 65 años de edad a quien se le realizó resección Simpson I de Meningioma**

## DISTRIBUTION OF DNA MASS

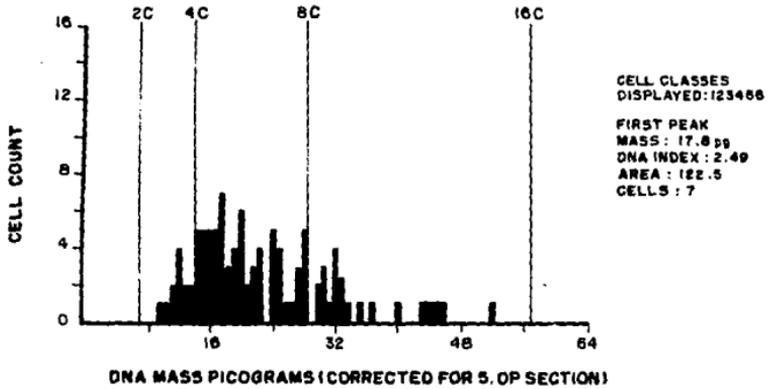


FIG 10

HISTOGRAMA DNA C CASO No. 9

## DISTRIBUTION OF DNA MASS

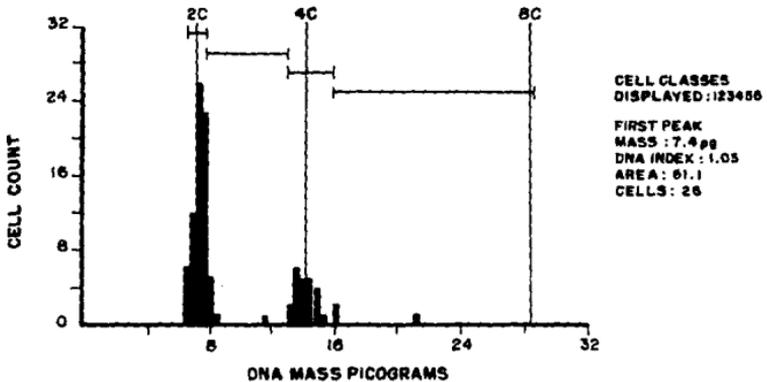


Fig. 11

HISTOGRAMA DNA CASO No. 10

parasagital frontal derecho. Histopatológicamente correspondió a un Meningioma transicional, el cual no presentó pérdida de la arquitectura, con pleomorfismo nuclear ++, mitosis aisladas, considerando esto cuando en la totalidad del tejido se observó en uno o dos cortes. Presentó Metaplasia osea así como infiltrado inflamatorio y hemosiderina focal. Le correspondió un grado II atípico.

El análisis de DNA mostro un Histograma de tipo polimórfico con la siguiente distribución celular: En fase 2C (G0-G1) de 0%, en la fase "S" de 8%, en la fase 4C (G2+M) de 13%. Con un índice de proliferación en modo IP de 100% y en modo de S+G2+M de 21. Presentó una población aneuploide de 80%. Con un área nuclear de 765.6 pixeles y un índice de DNA de 2.91 (fig. 10 cuadro 1,2 y 3).

Este Meningioma si presenta correlación entre la malignidad en grados de anaplasia (II atípico) y la población celular aneuploide de 80%, casi en totalidad de la población celular, presentando una mayor tendencia a la recurrencia (17,35).

**CASO No 10:** Corresponde a paciente femenino de 25 años de edad a quie se realizó una resección quirúrgica Simpson I de Meningioma intraventricular derecho. Histopatológicamente correspondió a un Meningioma sincicial, el cual presentaba desmoplasia extensa con cuerpos de psamoma escasos, con areas de pleomorfismo focal +, no mitosis y -sin pérdida del patrón o arquitectura. De acuerdo a la clasificación histológica de grados de anaplasia correspondiendole un grado I Benigno.

El análisis de DNA muestra un Histograma de tipo Diploide + Tetraploide, con la siguiente distribución celular: fase 2C (G0-G1) de 67%, con fase "S" de 7%, con fase 4C (G2+M) de 23%. Con un índice de proliferación en modo IP de 30.9% y en modo de S+G2+M de 30.

Presentando una población aneuploide de 3%. Presentó un área nuclear de 381.8 pixeles y un índice de DNA de 1.67. (fig. 11, cuadro 1,2 y 3).

Este Meningioma si corresponde entre el grado de malignidad y el comportamiento del Histograma, con una población diploide del 67%.

De los ocho Meningiomas (cuadro 2) con datos de malignidad según el grado de anaplasia (II atípicos) seis presentaron patrones aneuploides (75%) y los dos restantes uno de ellos presento fase "S" elevada en 59% y el otro una fase G2+M elevada con 29%.

De los dos Meningiomas benignos (I Benigno), uno de ellos presento una población aneuploide de 21% y una fracción de células en fase "S" elevada con 72%, esto es una gran población de células en síntesis, que no pueden valorarse por medio de la microscopia de luz usual, tratándose entonces de un Meningioma benigno Histologicamente pero con altas probabilidades de ser proliferativo y tornarse agresivo. Y el otro Meningioma mostro una aneuploidia del 3%, correspondiendo a la benignidad histopatológica (fig. 12).

En cuanto a la fase "S" de los ocho tumores con datos de malignidad cuatro presentaron la fase "S" elevada (50%), no

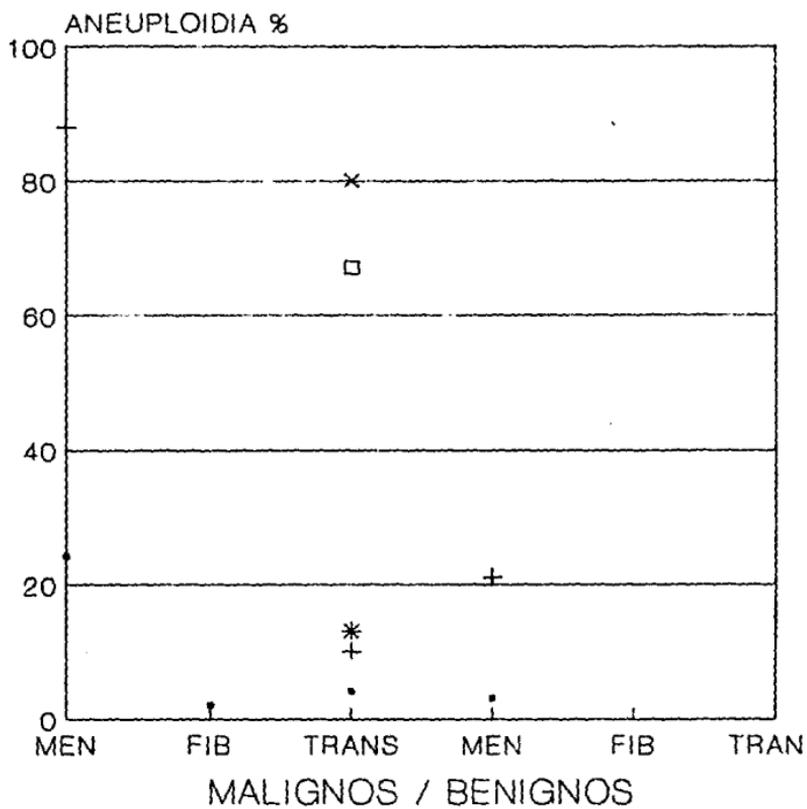


Figura 12

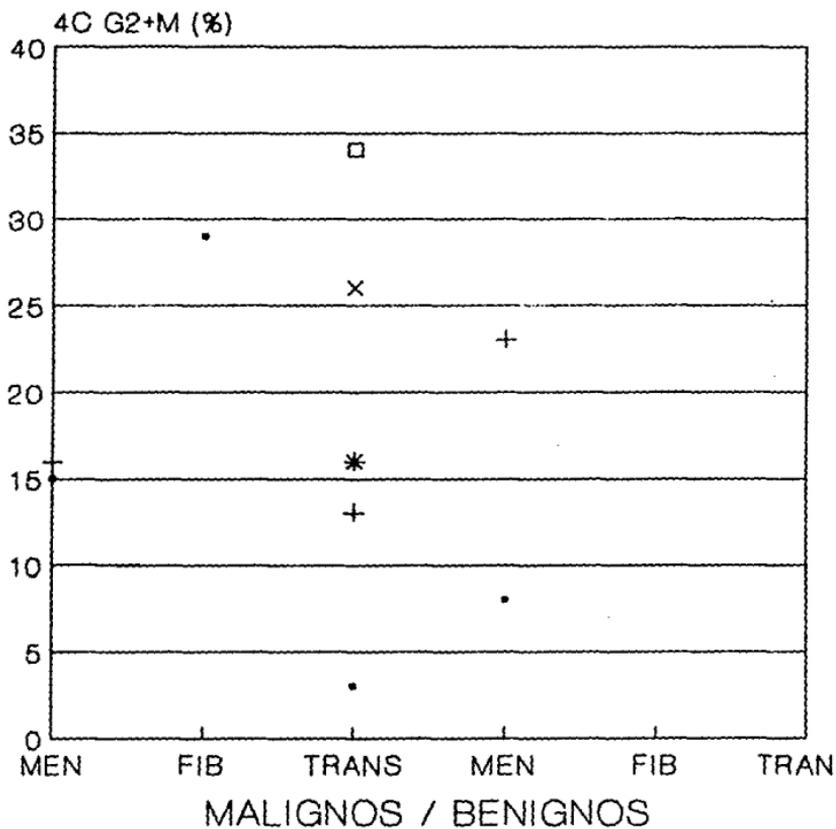


Figura 13

presentando significancia. Dentro de los benignos dos en total, uno presento fase "S" elevada (50%) no existiendo significancia.

En cuanto a la fase G2+M o población Tetraploide, de los ocho Meningiomas con datos de malignidad siete presentaron (87%) una fase G2+M mayor del 10%, lo cual también se correlaciona con agresividad y proliferación de la neoplasia (fig. 13).

El índice de DNA también se midió encontrando que de los ocho Meningiomas malignos de acuerdo a los grados de anaplasia el 100% presentó IDNA mayor que 1.5 manteniendose una correlación positiva con el grado de malignidad. No siendo esto correcto para los Meningiomas de tipo benigno, los cuales también presentaron un IDNA mayor que 1.5.

Realizamos una correlación en unos parámetros o características de anaplasia (mitosis y necrosis) y las principales poblaciones celulares como son la fase "S", la fase G2+M y la población aneuploide encontrando cuando menos dos de los parámetros antes mencionados se encontraban en los Meningiomas que presentaban malignidad. Siendo de mayor significancia la presencia de aneuploidia y Tetraploidia. Presentando esta union en seis (75%) de los ocho Meningiomas con datos de malignidad.

Otro parámetro que se estudió fue la edad, encontrandose que cinco de los ocho meningiomas con datos de malignidad (62%) presentron una edad de menos de cuarenta años. Correlacionandose con lo mencionado por los autores en cuanto a la malignidad de Meningiomas en personas (menos de 40 años) juvenes. (4,6).

Dentro de estos cinco Meningiomas que presentan datos de malignidad de menores de 40 años, cuatro (80%) presentaron aneuploidia de más de 10%, lo cual es significativo.

### *DISCUSION*

Los Meningiomas o neoplasias que pueden comportarse en forma agresiva por lo que se ha tratado de determinar las características morfológicas para predecir la naturaleza de su comportamiento.

Adegbite y Cois (1983), mencionaron que los Meningiomas son generalmente benignos, pero se encuentran algunos tipos malignos. El termino de maligno es problematico cuando se aplica a los Meningiomas, y la invasión cerebral es considerado generalmente una fuerte evidencia de malignidad (48). Thomas y Cois (49) también mencionaron que la línea de demarcación entre un Meningioma maligno y uno benigno es sutil. Ellos dicen que modernos métodos de diagnóstico tales como estudios de cultivos y ultrestructurales no han sido de ayuda en diferenciar entre estos dos tipos de tumores.

Parámetros microscópicos de anaplasia tales como pleomorfismo nuclear, hipercelularidad, pérdida de la arquitectura, mitosis, necrosis focal, también no son suficientes para predecir el pronóstico clínico, aunque esta asociado con alto rango de recurrencia y rápido crecimiento. (18).

El análisis de DNA puede dar información adicional en predecir el

pronóstico (4). Valores altos de fase "S" y G2+M estan asociados con un comportamiento agresivo, invasión temprana o recurrencia. (17).

De acuerdo a Koss y cols. (20) reportaron que aunque el censo que ha sido alcanzado para algunos órganos y tumores la cuantificación de DNA por FCM (citometria de flujo) o ICM (imagen elular) puede ser de valor diagnóstico, pero para la mayoría de los canceres la información permanece incompleta. Auer y cols. (50) mencionaron que para cancer de mama, tumores de tiroides, carcinomas prostáticos, carcinoma endometrial y condrosarcomas, la medición de DNA nuclear no es significativa como valor pronóstico aunque si es de valor pronóstico en carcinoma escamoso bronquial, carcinoma pulmonar de celulas pequeñas, carcinoma cervical, osteosarcoma, carcinoma esofásico y carcinoma pancreático.

La literatura no es muy rica en el valor diagnóstico o pronóstico en tumores del sistema nervioso central, excepto para neuroblastomas (51).

De acuerdo al estudio realizado por I. Salmon y Cols. (35), el IDNA (Indice de DNA) ofrece una indicación del principal valor del contenido de DNA mientras que los Histogramas ofrecen una indicación de su distribución dentro de la población celular nuclear bajo estudio. En nuestro estudio se realiza un analisis del Histograma desglosando las poblaciones celulares, para así realizar la correlación con el estudio histopatológico.

De acuerdo a Feichter y Cols. (4) realizó un estudio en el cual

prefirió la evaluación de la fase "S", las cuales en su tipo benigno 1 es bajo ( $S < 2\%$ ), el tipo benigno 2 ( $S > 2\%$ ) significaba un riesgo de recurrencia del tumor y el cual en su tipo 3 aneuploide ( $S > 4\%$ ) esta correlacionado con transformación maligna.

En nuestro estudio el análisis individual de la fase "S" se presentaron un 50% de tumores con grado de malignidad con elevación de la misma, no teniendo significancia, ocurriendo lo mismo para los tumores benignos con fase "S" elevada. Este fue el parámetro que menos significancia tuvo de las poblaciones celulares del Histograma tomando en cuenta la aneuploidía y la Tetraploidía.

De acuerdo a Fredericksen y Cols. (52) que usaron los valores de  $4C$  ( $G2+M$ ) para diferenciar baja malignidad en Meningiomas. Ellos tenían 3 niveles de elevación de  $G2+M$ : Un patrón diploide ( $4C < 5\%$ ), uno ligeramente incrementado ( $4C < 10\%$ ) y marcadamente incrementado ( $10\% < 4C < 25\%$ ).

En nuestro estudio de los Meningiomas con datos de malignidad un 87% presentaron elevación de la fase  $G2+M$  a más de 10%. De los Meningiomas benignos el 50% presentaron elevación de la fase  $G2+M$  no teniendo significado.

De acuerdo a Ahyai y Cols. (4), la fracción  $G2+M$  exhibe más frecuentemente variaciones que el comportamiento de la fase "S" siendo por lo tanto de mayor referencia en pronóstico de los Meningiomas. En nuestro estudio presentamos concordancia con lo antes mencionado.

El área nuclear da ayuda para distinguir varios subgrupos histopatológicos como en tumores de mama, de tiroides, vejiga y colorrectal. Sin embargo los seis subtipos de Meningiomas clásicos y los subgrupos malignos no exhiben diferencias en su área nuclear. Así mismo, los Meningiomas recurrentes no presentan variación en el área nuclear (35).

En nuestro estudio la medición del área nuclear y su correlación con su grado de malignidad no presentó significancia. Los núcleos fueron similares en malignos y benignos.

La edad, sexo, localización tumoral y tipo histológico son factores limitados en predecir la recurrencia o agresividad de los Meningiomas según De la Meillure y Cols. (13).

Nosotros encontramos que los cinco Meningiomas con grado de malignidad y que son menores de cuarenta años un 80% presentaron aneuploidia de más de 10%, esto se correlaciona con lo apuntado en la literatura sobre el comportamiento más agresivo de los Meningiomas en personas jóvenes (46,47).

Es de importancia mencionar lo que se describe en el estudio de I. Salmon y Cols. (51) en su estudio de ploidía en tumores del sistema Nervioso Central y Periferico donde encontraron que la medición del nivel de ploidía es de valor diagnóstico significativo cuando se establece en grandes series de tumores, pero no a nivel del paciente individual, pensandose que la aneuploidia refleja dos distintas propiedades biológicas; por ejemplo la agresividad del tumor y la edad.

Cuando una región con anaplasia histológica con patrón anormal de DNA en el tumor existe un riesgo considerable del tumor a recurrir. Pero cuando el tumor es diagnosticado histológicamente como benigno y tiene patrón de DNA diploide es imposible si va a recibir o no. (15).

Se han realizado estudios en los cuales se han presentados series pequeñas como el de G. De la Meillure y Cols. de 1990, mostrando que el analisis en forma individual de los casos, así como el análisis de las poblaciones celulares en forma individual si presentaban correlación positiva dando información adicional en la predicción del comportamiento biológico de la lesión.

En nuestro estudio tomando en cuenta el análisis individual de cada caso correlacionando el análisis de DNA en el Histograma y la gradación de malignidad presentaron una correlación positiva con respecto a los meningiomas graduados como malignos correlacionados con la aneuploidia, el aumento de la fase "S" y el incremento de la fase G2+M.

Apley y cols (3) mostraron que solo dos de los 19 Meningiomas tuvieron contenido de DNA aneuploide. Spar y Cols. (13) concluyeron que la mayoría de los Meningiomas mostraron patrones de proliferación de DNA lento en tumores benignos típicos. Según I. Salmon y Cols. (35) se demuestra que dos de cinco Meningiomas malignos exhibieron un patrón de Histograma de DNA aneuploide mientras que los tres casos restantes fueron diploides. Crone y Cols.

**(9) mostraron que todos los Meningiomas aneuploides (6 de 20 en su estudio ) estaban asociados con moderado a severo edema cerebral.**

**En nuestro estudio 6 de 8 Meningiomas con datos de malignidad según criterios de anaplasia se mostraron con patron aneuploide y de los benignos uno presentó aneuploidia.**

**De acuerdo I. Salmon y Cols. (35) en contraste con lo que se reportó con respecto al AN (área nuclear) y el Índice de DNA, las mediciones de la actividad proliferativa da información discriminativa cuando grupos de Meningiomas son considerados.**

**En nuestro estudio en el primer parámetro mostramos resultados similares, sin embargo, y cuando se estudió la actividad proliferativa presentó datos similares.**

**Un incremento estadísticamente significativo en la actividad proliferativa fue observado en Meningiomas malignos y en los Hemangioblastomas comparados con los Meningiomas clásicos, según I. Salmon. Nuestros datos van de acuerdo con esta aseveración. May y Cols. (24) mostraron una diferencia significativa en los porcentajes de S+G2+M que aparecen entre los Meningiomas recurrentes y no recurrentes. Ellos reportan que un valor más bajo que 19.2% fue encontrado en el grupo no recurrente mientras que 10 de 15 tumores recurrentes tuvieron valores mayores de 19.2%.**

**El análisis del Índice de proliferación puede ser por lo tanto una herramienta útil para discriminar tipos de Meningiomas y decidir si terapias adyuvantes puede ser administrada (24).**

Con lo anterior en nuestro estudio concluimos lo siguiente:

1. El análisis de Histogramas de DNA apoya los hallazgos Histopatológicos de malignidad.

2. Como hemos observado, las características morfológicas necesarias para considerar que un meningioma sea maligno ha sido motivo de controversia, datos tales como necrosis individual, mitosis aisladas o únicas así como invasión de tejido adyacente deben ser considerados como malignidad, por lo que el neuropatólogo debe realizar preparados extensos de cada muestra. El estudio de la ploidía en estas neoplasias contribuye al entendimiento de su comportamiento biológico, por lo que recomendamos que de manera ideal se debería agregar el estudio histopatológico con el análisis de DNA.

3. Las variantes hitopatológicas clásicas (fibroblástico, transicional y sincicial) no influyen en la naturaleza agresiva del Meningioma. El análisis de DNA no es de valor diagnóstico significativo en función de distinción entre benignidad y malignidad, sino que complementa la histopatología tradicional.

No. CASO	EDAD	SEXO	LOCALIZACION	RESECCION QUIRURGICA	HISTOPATOLOGIA
1	35a	M	PARIETAL DERECHO	SIMPSON I	TRANSICIONAL
2	75a	F	HOZ FRONTAL	SIMPSON II	TRANSICIONAL
3	38a	F	PEÑASCO IZQ.	SIMPSON II	FIBROBLASTICO
4	52a	F	TORACICO T4-T5	SIMPSON I	TRANSICIONAL
5	21a	M	PEÑASCO DER.	SIMPSON I	SINCICIAL
6	65a	F	TUBERCULO SELLAR	SIMPSON IV	SINCICIAL
7	27a	F	INTRAVENTRICULAR IZQ.	SIMPSON I	SINCICIAL
8	25a	F	INTRAVENTRICULAR DER.	SIMPSON I	TRANSICIONAL
9	65a	F	PARASAGITAL FRONTAL DER.	SIMPSON I	TRANSICIONAL
10	25a	F	INTRAVENTRICULAR DER.	SIMPSON I	SINCICIAL

Cuadro No. 1

ESTA TESTIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

No. CASO	GRADO DE ANAPLASIA	HISTOGRAMA	2C G0-G1	S	4C G2+M	>4C	IP	S+G2+M
1	II	DIPLOIDE	35	28	26	10	60.7	64
2	II	DIPLOIDE FASE "S"	39	59	3	4	61.3	62
3	II	DIPLOIDE	67	3	29	2	32.3	31
4	II	TRIPLOIDE	0	71	16	13	100	87
5	II	TRIPLOIDE	0	63	15	24	100	88
6	I	TRIPLOIDE	0	72	8	21	100	80
7	II	POLIMORFICO	0	0	15	88	100	15
8	II	TETRAPLOIDE OCTAPLOIDE	0	1	34	67	100	35
9	II	POLIMORFICO	0	8	13	80	100	21
10	I	DIPLOIDE TERAPLOIDE	67	7	23	3	30.9	30

Cuadro No. 2

No. CASO	AREA NUCLEAR	INDICE DNA	HISTOPATOLOGIA
1	372.5	2.37	Transicional
2	503.7	1.68	Transicional
3	515	1.6	Fibroblastico
4	427.5	2.09	Transicional
5	600	2.03	Sincicial
6	600	2.12	Sincicial
7	601.2	3.32	Sincicial
8	700	2.80	Transicional
9	765.6	2.91	Transicional
10	381.8	1.67	Sincicial

**Cuadro No. 3**

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Al- Rodhan Nayef R.F. M.D.; Meningioma: A Historical Study of the Tumor and Its Surgical Management. Neurosurgery; Vol: 26, No. 5, 1990.
- 2.- Arnoldus Edo P.J. : Interphase cytogenetics: A new Tool for the study of genetic changes in brain tumors: J. Neurosurg: 76: 997-1003; 1992.
- 3.- Appley Alan J. : Multiparameter flow Cytometric analysis of the Central Nervous System: Correlation of nuclear antigen P105 and DNA content with clinical behavior. Neurosurgery; Vol:27; No. 1; 1990.
- 4.- Ahyai A. M. D. : DNA and prognosis of meningiomas: A comparative Cytological and fluorescence Cytophotometrical study of 71 tumors. Acta Neurochir (Wien); 87: 119-128 ; 1987.
- 5.- Applanat M. : Immunocytochemical study of progesterone receptor in human meningioma. Acta Neurochir ( Wien ); 115: 20-30; 1992.
- 6.- Boylan Susan E. : Recurrent meningioma: Cancer ; 61: 1447-1452; 1988.
- 7.- Bonsing Bert M. D.: High levels of DNA index heterogeneity in advanced breast carcinoma : Cancer: Jan 15: Vol 71 ; No.2 ; 1993.
- 8.- Blumenthal Deborah. : Childhood meningioma associated with meningoangiomatosis . J. Neurosurg: 78: 287-289 ; 1993

- 9.- Crone Kerry M.D. : Relationship between flow cytometric features and clinical behavior of meningiomas. *Neurosurgery*: Vol 23; No. 6 : 1988
- 10.- Collin Françoise. M.D.: Quantitative nuclear cell image analysis of thyroid tumors from archival material. *Human Pathology* : Vol 22 ; No.2 : 1991.
- 11.-Cornu Ph.: Intracranial meningiomas in elderly patiente. *Acta Neurochir ( Wien )*; 102; 98-102; 1990.
- 12.-Dumansky Jan . : Molecular genetic analysis of chromosome 22 in 81 cases of meningioma.: *Cancer*: 6; 249-274; 1982.
- 13.- De la Meillure G. : Cythophotometric DNA determination in Human meningiomas. *Acta Neurol, Belg.* 90; 125-139; 1990.
- 14.- De la Monte M. D. : Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection; *Am. J. Surg. Pathol.* 10;836-843;1986.
- 15.- Gil Joan M. D.: Image Analysis in anatomic pathology: What are the issues ? : *Human Pathol*: Vol:20; No.3; 1989.
- 16.- Goldsher Dorith M.D.: Dural "Tail" associated with meningiomas on Gd- DPTA - enhanced MR images: Characterictics differential diagnostic value, and possible implications for treatment. : *Radiology*: 176: 447-450; 1990.
- 17.- Ironside James W. M.D.: DNA in meningioma tissue and explant cell cultures: A flow cytometric study with clinical pathological correlates.: *J. Neurosurg.*; 66; 588-594; 1987.

- 18.- Jaaskelainen Juha M. D.: The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology ; *Surg Neurol.*; 24.; 165-172; 1985
- 19.- Jacoby Lee B. : Clonal analysis of Human Meningiomas and Schwannomas: *Cancer Research.*; 50: 6783-6786; 1990.
- 20.- Koss Leopold G. M.D.: Flow Cytometric measurements of DNA and other cell components in Human tumors.; A critical appraisal : *Human Pathology*: Vol:20; No.6; 1989.
- 21.- Larsimont Denis M.D.: Correlation between nuclear cytometric parameters and estrogen receptor levels in breast cancer.: *Cancer* 63: 2162-2168; 1989.
- 22.- Lamberts S. W. M.D. : Mifepristone ( RU 486 ) treatment of meningiomas: *J. Neurol. Neurosurg and Psychiatry*: 55: 486-490; 1992.
- 23.- Maier Hans M.D. : Classic, atypical and anaplastic meningioma: Three histopathologic subtypes of clinical relevance: *J. Neurosurg*: 77: 616-623; 1992.
- 24.- May Paul M.D. : The prediction of recurrence in meningiomas, a Flow cytometric study of paraffin embedded archival material.: *J. Neurosurg* : 71; 347-351; 1989.
- 25.- Meixnerberger J. M.D. : Sex hormone binding and periyum, oral oedema in meningioma : Is there a correlation ? : *Acta Neurochir ( Wien )* : 115: 98-102; 1992.

- 26.- Mirmanoff Rene M. D. : Meningioma: Analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection: J. Neurosurg: 62: 18-24; 1985.
- 27.- Naumann M. : Factors influencing meningioma recurrence rate. : Acta Neurochir ( Wien ): 107: 108-111: 1990.
- 28.- Orita Tetsuji M.D. : Nucleolar Organizer regions in meningioma : Neurosurg: Vol. 26: No. 1: 1990.
- 29.- Pquer J. : Correlations of female steroid hormone receptors with histologic features in meningiomas; Acta Neurochirur ( Wien ): 110: 38-43: 1991.
- 30.- Preston Martin Susan .: Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County.: Cancer Research: 66: 6137-6143: 1990.
- 31.- Rojas Gutierrez Marco Antonio: "Meningiomas Malignos": Manejo quirúrgico: Tesis de Posgrado; Feb: 1991.
- 32.- Rubinstein LJ M.D.: Tumors of mesodermal tissues in atlas of tumors pathology: Tumor of the Central Nervous System: Armed forces Institute of Pathology: Washington D.C. 1972 P.P. 169-201.
- 33.- Ridder Leo. M.D.: Invasiveness in vitro and clinical evaluation of meningiomas: Surg Neurol: 37: 269-273: 1992.
- 34.- Rohringer Martin M.D. : Incidence an clinicopathological features of meningioma; J. Neurosurg: 71: 665-672. 1989.

- 35.- Salmon Isabelle M.D. : Characterization of nuclear DNA content proliferation index and nuclear size in a series of 181 meningiomas, including benign primary, recurrent and malignant tumors; The J. of Surgical Pathology.: 17 (3) : 239-247: 1993.
- 36.- Simpson D. M.D. : The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment: J. Neurol, Neurosurg, Psy: 20: 22-39: 1957.
- 37.- Shibuya Makoto M.D.: Meningiomas: Clinical implications of a high proliferative potential determined by Bromodeoxyuridine labeling: Neurosurgery: Vol:30: No. 4 : 1992.
- 38.- Sanson Marc. M.D.: Genotypic differences in hemangioperitic meningioma: Human Pathology: Vol:22: No.4: 1991.
- 39.- Soria Emilio M. D. : Association of intracranial meningioma with arteriovenous malformation: Surg Neurol: 34: 111-117: 1990.
- 40.- Schrell Uwe M.D. : Presence of dopamine D1 receptors and absence of dopamine D2 receptors in Human cerebral meningioma tissue: J. Neurosurg: 77: 288-294: 1992.
- 41.- Schrell Uwe M.D.: Hormonal dependency of cerebral meningiomas; Part I : Female sex steroid receptors and their significance as specific markers for adjuvant medical therapy: J. Neurosurg: 73: 743-749: 1990.
- 42.- Tsunoda Shigeru M.D. : Secretory meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen level.: Surg Neurol : 37: 415-418: 1992.

- 43.- Umansky Felix M.D.: Surgical Outcome in an elderly population with intracranial meningioma. : J. Neurol,Neurosurg. Psy.: 55: 481-485.: 1992.
- 44.- Weisman Andrea S. M.D.: Regulation of DNA synthesis and growth of cells derived from primary Human meningioma . Cancer Research: 46: 2545-2550: 1986.
- 45.- Weid George L. M.D. : Image analysis in quantitative cytopathology : Human pathology: Vol:20: No.6: 549-571: 1989.
- 46.- Wilkins M.D.: Section D Meningiomas 69,70,71 pp 613-635. Neurosurgery ; 1985.
- 47.- Youmans J. M.D. : Neurological Surgery: 1990.
- 48.- Adegbite AB, Khan MI, Paine KWE, Tan Lk. The recurrence of intercranial meningioma after surgical treatment J. Neursurgery 1983: 59: 51-6.
- 49.- Thomas H. G., Dolman. Berry K. Malignant meningioma. Clinical and pathological Features . J. Neurosurg 1981; 55-929-34.
- 50.- Auer G. Askensten U. Ahrens O. Cytophotometry. Human Pothol 1989; 20: 518-27.
- 51.- I. Salmon MD. Kuczynski y Cols. DNA Histogram- Tiping in a series of 707 tumors of the central and Peripheral Nervous System. The AM. J. Surg pathol.17(10): 1020-1028 1993
- 52.- Federiksa P. y Cols. DNA content of meningiomas. Acla Neuropathol 46-65-68 1979.