

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Victoria Morales Chairez

FECHA: 23 Sept / 2004

FIRMA: Victoria Morales Ch.



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.

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

**SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO "DR. ERNESTO RAMOS BOURS"**

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

TESIS

**"USO DE Ki67 Y PROGESTERONA PARA ESTABLECER
PRONÓSTICO EN MENINGIOMAS."**

**REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO
DE SONORA DE 1999 A MAYO DEL 2004**

PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD EN:

ANATOMÍA PATÓLOGICA

PRESENTA:

DRA. VICTORIA MORALES CHAIREZ

ASESORES:

**DR. LUIS A. DE LA MORA LÓPEZ
DR. ROBERTO DE LEÓN CABALLERO
DR. MINOR RAÚL CORDERO BAUTISTA**



HERMOSILLO, SONORA.

FEBRERO 2005.

M352177

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES**

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

**SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO "DR. ERNESTO RAMOS BOURS"**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA.**

**PRESENTA:
DRA. VICTORIA MORALES CHAIREZ**

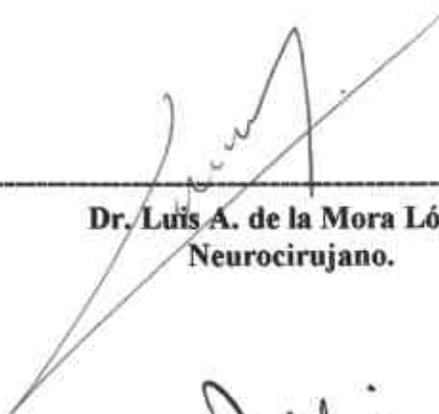
**"USO DE Ki67 Y PROGESTERONA PARA ESTABLECER PRONÓSTICO EN
MENINGIOMAS."
REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DE 1999 A MAYO DEL 2004.**

**RESPONSABLE: VICTORIA MORALES CHAIREZ
R3 Anatomía Patológica
DR. LUIS A. DE LA MORA LOPEZ
Neurocirujano
DR. ROBERTO DE LEON CABALLERO
Jefe del departamento de Anatomía Patológica
DR. MINOR RAUL CORDERO BAUTISTA
Profesor titular del Departamento de Anatomía Patológica.**

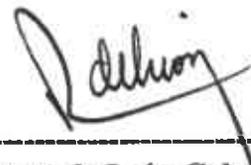
Hermosillo, Sonora , Febrero del 2005.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE SONORA
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.**





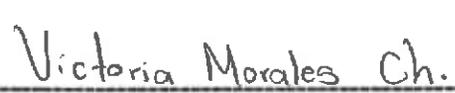
Dr. Luis A. de la Mora López.
Neurocirujano.



Dr. Roberto de León Caballero
Jefe del Dpto. de Anatomía Patológica.



Dr. Minor Raúl Cordero Bautista.
Profesor titular del Dpto. de Anatomía Patológica.



Dra. Victoria Morales Chairez

R3 de Anatomía Patológica.

AGRADECIMIENTO.

**Primero a Dios, a mis padres y hermanos, amigos, compañeros
maestros y a mi novio
porque gracias a ellos soy un ser humano feliz.**

ÍNDICE

	Pág.
CAPITULO I. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 Descripción de los meningiomas.....	1
1.2 Descripción del metabolismo celular de los meningiomas.....	2
1.3 Recurrencias.....	2
1.4 Marcadores de proliferación celular.....	3
1.5 Resección, escala de Simpson y Karnofski.....	4
CAPITULO II. MATERIAL Y MÉTODO.....	6
2.1 Procedimiento de la investigación.....	6
2.2 Identificación de pacientes.....	6
2.3 Correlación de resultados.....	6
2.4 Presentación de resultados y análisis de los mismos.....	6
CAPITULO III. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES... 12	
3.1 Discusión.....	12
3.2 Conclusiones.....	13
3.3 Recomendaciones.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	14

INTRODUCCIÓN.

Los meningiomas son tumores benignos originados de las células aracnoides y del estroma, existen 16 subtipos histológicos, los cuales la OMS los dividen en 3 grandes grupos: meningiomas benignos, atípicos y malignos.

En la proliferación neoplásica de los tumores hay un incremento de ciertos marcadores de proliferación celular que se han cuantificado en diferentes meningiomas. Entre ellos el Ki67 que sugiere un papel en la detección de los meningiomas atípicos, sobre las áreas focales de atipia que no son representativas en las biopsias debidas a un error de muestreo.

Otro marcador útil son los receptores de progesterona, que se expresan frecuentemente en los meningiomas.

Se recomienda el Ki67 usado en conjunto con las características histológicas para determinar el comportamiento agresivo en los meningiomas.

Solo las mitosis en un número mayor de 6 por campo, antígeno de proliferación celular (Ki67) con índice mayor del 5% de células tumorales teñidas, alto grado del tumor y la ausencia de receptores de progesterona son factores predictivos para un mal pronóstico en los meningiomas.

Estudiamos 13 casos de meningiomas encontrados en un período de 5 años, a quienes se les realizó estudio de inmunohistoquímica con estos marcadores, además del seguimiento de los pacientes.

Todos los casos fueron positivos para receptores de progesterona y negativos a estrógenos. El uso de Ki67 fue concordante con el aspecto histopatológico de los tumores benignos, todos resultaron con bajo índice de proliferación celular.

Uno de los casos se diagnóstico como meningioma maligno que reportó una diferencia de este resultado comparado contra el resultado que se obtuvo en otra institución con un Ki67 del 10%, esto se explica porque el tumor presenta áreas bien diferenciadas con otras menos diferenciadas y con mayor potencial de crecimiento.

El seguimiento en estos pacientes fue un máximo de 5 años y está descrito en la literatura que puede haber recurrencia en un tiempo mayor a este. En 12 tumores reportados como benignos no hubo recurrencias, en cambio el meningiomas maligno presentó recidivas en 4 ocasiones.

Se recomienda que los meningiomas benignos diagnosticados con H-E no es indispensable utilizar el Ki67 y el anticuerpo contra progesterona, solo son necesarios en los casos de conducta biológica maligna y los clasificados como grado II y III, según la OMS.

TITULO: "USO DE Ki67 Y PROGESTERONA PARA ESTABLECER PRONÓSTICO EN MENINGIOMAS."
REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA DE 1999 A MAYO DEL 2004.

CAPITULO I. MARCO TEÓRICO.

1.1 Descripción de los meningiomas. Los meningiomas son neoplasias intracraneales frecuentes, benignas, que se presentan en un 10 a 20 % de todos los pacientes, incluyendo las variedades benignas y malignas. La mayoría se presenta en mujeres adultas y son muy raros en niños. Es bien conocido la presencia de anomalías numéricas en uno o más cromosomas, el cromosoma 22 y el cromosoma Y son los que se encuentran alterados con mayor frecuencia, seguido por el cromosoma 1, 14 y el X en la mujeres.¹

A su vez los meningiomas se dividen en dos grupos según su origen: Los de las células aracnoideas y los del mesodermo.

Los de las células aracnoideas consisten de los siguientes tipos:

1. Meningotelial.
2. Transicional.
3. Fibroso.
4. Papilar.
5. Psamomatoso.
6. Secretor.
7. Mixoide.
8. Lipomatoso (lipoblástico).

El segundo grupo de meningiomas que sugieren origen mesodérmico consisten de células que forman la pared de los vasos sanguíneos, incluyendo hemangioblastomas y hemangiopericitomas.

Los meningiomas que se originan de células aracnoideas son firmes, encapsulados, redondos o hemisféricos. La superficie es nodular o aplanada contra la duramadre. Infrecuentemente pueden encontrarse dentro de los ventrículos, más común en el atrio o ventrículo lateral izquierdo. La superficie de corte es gris o amarillo grisáceo (meningioma meningotelial) o grisáceo blanquecino (fibroso) o estos tienen una apariencia intermedia que sugiere la forma transicional. Algunos tienen cierto grado de mineralización lo que sugiere la variedad psamomatosa. Aunque estos meningiomas usualmente son sólidos, pequeños o tienen grandes áreas quísticas. Las áreas amarillas dentro de la superficie de corte sugiere la presencia de grasa neutral, tumor de tipo lipomatoso (meningioma lipoblástico). Los meningiomas de tipo mixoide, lipomatoso y algunas variedades de meningiomas secretores son ignorados y reconocidos como meningiomas meningoteliales.

Microscópicamente, los meningiomas son neoplasias con una enorme variación en su morfología y muy a menudo un mismo tumor tiene diferentes tipos de células. Esta gran

diversidad de células tumorales en los meningiomas refleja el amplio potencial de adaptación de las células aracnoideas normales y neoplásicas.²

Los meningiomas son reconocidos como un grupo de tumores heterogéneos e histológicamente se han clasificado dentro de 14 subgrupos diferentes ya mencionados con tres grados de malignidad según la organización mundial de la salud (WHO):^{3,4}

- I. Grado I o meningiomas benignos.
- II. Grado II o meningiomas atípicos.
- III. Grado III o meningiomas anaplásicos.

Lo meningiomas también comprende 3 grupos con diferentes grados de invasión:

- I. Meningiomas benignos que no interfieren con la placa aracnoideas y no muestran edema.
- II. Meningiomas benignos que no respeta la placa aracnoideas y pueden causar edema.
- III. Meningiomas malignos y agresivos que causan edema y muestran invasión cerebral.⁵

1.2 Descripción del metabolismo celular de los meningiomas. Las propiedades del metabolismo celular en los meningiomas depende del subtipo histológico; las actividades de las enzimas intramitocondriales están reducidas significativamente en los meningiomas. La fosfofructoquinasa y la deshidrogenasa láctica están aumentadas en los meningiomas anaplásicos comparados con los subtipos benignos.⁶

1.3 Recurrencias. Los meningiomas tienen una variabilidad en el porcentaje de recurrencia y sobrevida, dependiendo del grado del tumor.^{7 14} Ha habido modificaciones recientes en el sistema de gradificación que predice el comportamiento biológico del tumor, además de los marcadores pronósticos que son necesarios.

En algunos estudios se ha dividido a los meningiomas benignos en grupo no recurrente y recurrente, en estos grupos se ha observado delección del p16 o monosomía 9 en el 17%, además de 52% en los meningiomas atípicos y 74% en los meningiomas anaplásicos con la prueba de FISH (Hibridación in situ por fluorescencia), por la tanto la delección del cromosoma 9p21 esta asociado con la progresión maligna de los meningiomas y con pobre pronóstico en meningiomas anaplásicos.⁸

Los factores que afectan el porcentaje de recurrencia son la edad, sexo, histología, localización y la modalidad del tratamiento quirúrgico. El porcentaje de recurrencia en los meningiomas benignos es de un 4 a 52%. El tamaño del tumor y la adhesión al tejido cercano también afecta el porcentaje de recurrencia.⁹

Las 6 características histopatológicas en meningiomas recurrentes incluyen mitosis, necrosis, pérdida de la arquitectura, hipervascularidad o depósito de hemosiderina, nucleolo prominente y pleomorfismo nuclear, de éstas, solo el nucleolo prominente y el pleomorfismo nuclear son estadísticamente más comunes en meningiomas recurrentes que en los no recurrentes.¹⁰

1.4 Marcadores de proliferación celular. En la proliferación de células neoplásicas hay un incremento de la actividad de la enzima ornitina descarboxilasa (ODC), del ácido

ribonucleico mensajero de la ODC, del número de mitosis y del índice de Ki67 que son marcadores de proliferación nuclear que se han cuantificado en diferentes meningiomas. El nivel de RNA mensajero de la ODC es significativamente alto en meningiomas con recurrencias tardías comparado con los meningiomas que no tienen recurrencia; el Ki67 muestra un incremento en los meningiomas recurrentes, esto sugiere que también el RNAm de la ODC representa un factor pronóstico para predecir la recurrencia en estos tumores.¹¹

En 1983, Gerdes et al., describió el Ki67 como un marcador específico visto en la proliferación celular de los linfomas malignos, el cual mostró una correlación con el diagnóstico histopatológico y el curso clínico. Otros autores confirmaron una fuerte correlación entre la expresión del ki67 y la gradificación histológica de los tumores y el porcentaje de sobrevida en los tumores del sistema nervioso central. El Ki67 se define como el antígeno localizado en el núcleo de las células y expresado en cada fase del ciclo celular, a excepción de la fase G0. Sirve como un detector molecular para las mitosis. Por algunos años se aplicó solamente en cortes en fresco. El Ki67 es un método más confiable y práctico para la actividad proliferativa de los tumores del sistema nervioso humano.¹²

El ki67 se define como un antígeno nuclear que corresponde a una proteína no histona, expresado en las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular y que está ausente en la etapa G0.¹³ Actualmente ha sido utilizado para marcar la actividad proliferativa de tumores, éste reconoce a un antígeno expresado en todas las fases del ciclo celular con excepción de la fase G0.¹⁵

El MIB-1 es un anticuerpo monoclonal que se usa para teñir ki67, usando este marcador es posible predecir el recrescimiento del tumor después de la cirugía inicial. Predecir el comportamiento de los meningiomas esta basado en las características histopatológicas y el índice de MIB-1 (ki67).^{16, 22, 23}

El Ki67 sugiere un papel en la detección de los meningiomas atípicos en las áreas focales de atipia que no son representativas en las biopsias debido a un error de muestreo. Se recomienda el Ki67 usado en conjunto con las características histológicas para determinar el comportamiento agresivo en los meningiomas.^{17, 19}

Varios meningiomas benignos tienen focalmente positividad al MIB-1(ki67) pero no hay correlación con la agresividad biológica del tumor.^{17, 24}

Solo las mitosis en un número mayor de 6 por campo, antígeno de proliferación celular (Ki67) con índice mayor del 5% de células tumorales teñidas, alto grado del tumor y la ausencia de receptores de progesterona son factores predictivos para un mal pronóstico en los meningiomas.¹⁸

La progesterona se sintetiza en sistema nervioso central y ejerce acción a través del receptor de progesterona regulando el crecimiento y desarrollo de tumores neurogénicos.

Los meningiomas frecuentemente expresan receptores de progesterona (PR) y rara vez receptores para estrógenos. En el cáncer de mama existe una relación entre los receptores de hormonas esteroideas y las proteínas involucradas en el proceso de apoptosis; en los meningiomas se desconoce la relación exacta entre los receptores de progesterona y estas proteínas, para esto se realizó un estudio con receptor de progesterona, de estrógenos, bcl-2 (anticuerpo que detecta la presencia de un gen que codifica la apoptosis) en el citoplasma de los meningiomas contra las proteínas citoplásmicas del cáncer de mama, se encontró que el PR y el bcl-2 son positivos en los meningiomas y están asociados con el pronóstico.^{20,25,26}

1.5 Resección, escala de Simpson y Karnofski. La resección extensa de los meningiomas es el factor más importante para prevenir la recurrencia. Después de una resección total ocurre en un 11-15%, pero en el 29% de los casos se realiza una resección incompleta. La recurrencia a los 5 años es un 37-85% después de la resección parcial. Se utiliza la gradificación de Simpson para clasificar la resección quirúrgica del tumor y considerar su recurrencia.²¹

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE SIMPSON

GRADO	GRADO DE RESECCIÓN
I	Macroscópicamente resección completa con escisión de la dura adherida y hueso anormal (incluyendo resección sinusal cuando este involucrado).
II	Macroscópicamente con coagulación endotérmica(o láser) de la dura adherida.
III	Macroscópicamente completa sin resección o coagulación de la dura adherida o de las extensiones extradurales (hueso hiperostótico).
IV	Resección parcial dejando tumor in situ.
V	Descompresión simple (biopsia).

La escala de Karnofski se utiliza para gradificar el funcional del paciente después de la cirugía.²¹

TABLA 2. ESCALA DE KARNOSFKI

CALIFICACIÓN	SIGNIFICADO
100	Normal: No complicaciones, no evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar una actividad normal: Síntomas menores.
80	Actividad normal con esfuerzo: Algunos síntomas.
70	Cuidado por si mismo: Incapaz para llevar una actividad normal.
60	Requiere asistencia ocasional: Necesita más cuidados.
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados.
40	Incapacitado: Requiere cuidado especial y asistencia.
30	Incapacitado severamente: Hospitalizado, muerte no inminente.
20	Muy enfermo: Cuidado sostenido y necesario.
10	Moribundo: Proceso fatal que progresa rápidamente.
0	Muerte.

CAPITULO II. MATERIAL Y MÉTODO.

2.1 Procedimiento de la investigación. En el departamento de patología se revisaron 9557 quirúrgicos de Enero de 1999 a Mayo del 2004, encontrando 56 tumores de sistema nervioso central de los cuales 36 eran malignos, 20 benignos, de estos, 12 correspondían a meningiomas benignos y uno maligno, a cada caso se le asignó un número, se obtuvo el expediente de donde se recabó la edad, sexo, diagnóstico histopatológico del tumor, localización anatómica del mismo, manifestaciones clínicas preoperatorios y postoperatorias.

2.2 Identificación de pacientes. Se localizaron los trece pacientes, a quienes se le realizó un cuestionario que incluía la escala de Karnofski (Tabla 2). Se localizaron los reportes histopatológicos por escrito de cada caso, además de las laminillas y los bloques de parafina, se corroboraron los diagnósticos por el patólogo asesor y el residente responsable, se seleccionaron la laminilla de cada caso con su bloque de parafina correspondiente, estos se enviaron al hospital Universitario Eleuterio González, en Monterrey, Nuevo León solicitando estudio de inmunohistoquímica con los marcadores Ki67 y receptores de progesterona para cada caso. En el caso de meningioma maligno se envió también material para su estudio al Hospital ABC de la ciudad de México para comparar resultados de dos centros con experiencia en inmunohistoquímica.

2.3 Correlación de resultados. Se hizo correlación del resultado con ki67 y receptores de progesterona contra la evidencia clínica de recurrencia (escala de Karnofski) de los casos.

2.4 Presentación de resultados y análisis de los mismos. Se incluyeron 13 casos diagnosticados como meningiomas de diferentes subtipos histológicos, 8 fueron mujeres y 5 hombres (Gráfica 1). Se excluyeron cuatro casos por no contar con el expediente clínico. El rango de edad fue de 16-72 años con una media de 45.23 (Gráfica 2). La principal localización anatómica del tumor fue: región parietal izquierda (4 casos), fronto-parietal derecha (2 casos), fosa posterior (2 casos), ala menor del esfenoides (2 casos), base del lóbulo frontal derecho (1 caso), nasal (1 caso), subaracnoidea (1 caso) (Gráfica 3). El tamaño del tumor se especifico únicamente en 3 casos, fue de 4cm a 8cm (media 5.6). El principal síntoma fue la cefalea y se presentó en 11 casos , seguido por vértigo en 3 casos, vómito en 4 casos, crisis convulsivas generalizadas, 3 casos, alteraciones del estado de conciencia, 2casos, Hemiparesia izquierda, 1 caso, diplopía, 1 caso, dolor retroocular, 1 caso, edema palpebral, 1 caso, parestesias del V par craneal, 1 caso, trastornos de la conducta, 1 caso, paresia braquifacial derecha, 1 caso, alteración de la deambulaci3n, 1 caso, náuseas, 1 caso y v3mito en proyectil tambi3n con 1 caso. (Gráfica 4). Usando la escala de Karnofski para encontrar evidencia clínica de recurrencia tumoral se encontró el caso No.13 con calificaci3n de 0 (muerte) 11 casos tuvieron calificaci3n de 100 (no complicaciones, no evidencia de enfermedad) y un caso con calificaci3n de 90 (capaz de llevar una actividad normal: s3ntomas menores (Gráfica 5).

En el caso No.4 la paciente presentó durante el postoperatorio desorientación en tiempo y lugar, ptosis palpebral y monoparesia de miembro pélvico izquierdo hasta diciembre del 2001 según las notas del expediente clínico, al localizar de nuevo a la paciente, se encontró con hemiparesia del lado izquierdo y resto asintomático.

El caso No.13 fue el único que presentó recurrencia con extirpación del tumor en 4 ocasiones durante el transcurso de 2 años, los tres primeros estudios histopatológicos se reportaron como benignos, pero clínicamente se le consideró de conducta biológica maligna por sus rápidas recurrencias, la infiltración a hueso y tejidos blandos extradurales y la pobre respuesta a la radioterapia. En la última cirugía el estudio histopatológico se reportó como meningioma maligno por la alta celularidad tumoral, el pleomorfismo nuclear, mitosis, necrosis, infiltración a hueso y partes blandas con alto índice de división celular manifestado por el Ki67 que se reportó como positivo en más del 10% de las células. Se realizó de nuevo el estudio de inmunohistoquímica con estos marcadores y se reportó como positivo para progesterona y Ki67 de 5% .

Ocho casos se reportaron con un Ki67 menor al 5% y 5 casos fueron igual a 5%, todos positivos para receptores de progesterona y negativos para estrógenos. Todos ellos compatibles con un índice de proliferación bajo (Tabla 3).

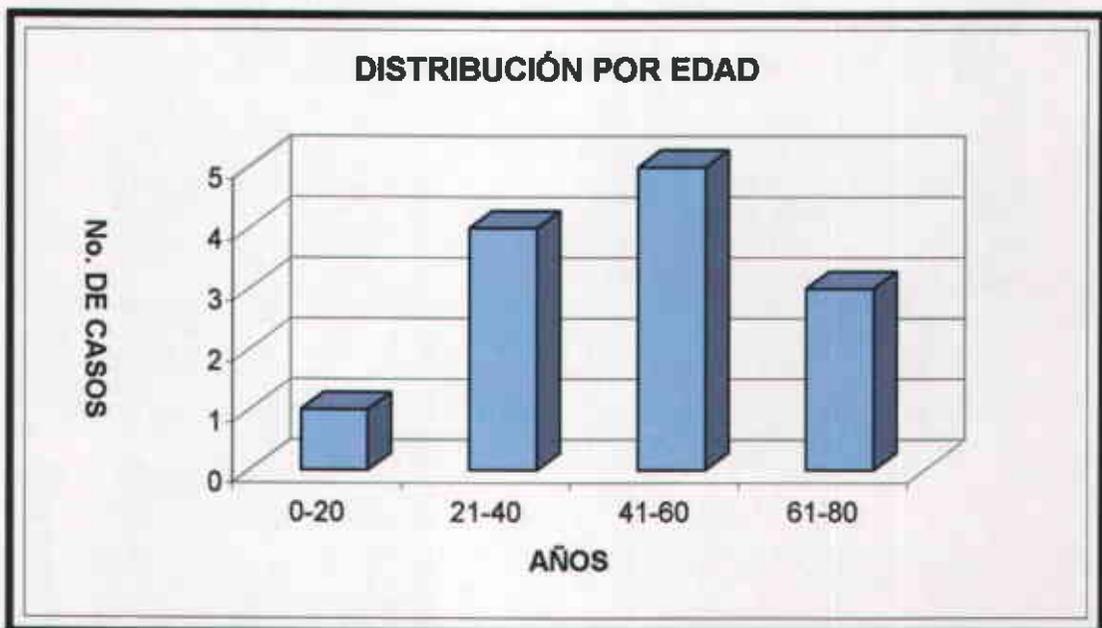
Tabla 3. RESULTADOS DE LOS MARCADORES DE INMUNOHISTOQUIMICA

No. DE CASO	Ki67	PROGESTERONA	ESTROGENOS
1	5%	+	-
2	Menos del 5%	+	-
3	Menos del 5%	+	-
4	Menos del 5%	+	-
5	5%	+	-
6	5%	+	-
7	Menos del 5%	+	-
8	5%	+	-
9	5%	+	-
10	Menos del 5%	+	-
11	Menos del 5%	+	-
12	Menos del 5%	+	-
13	Menos del 5%	+	-

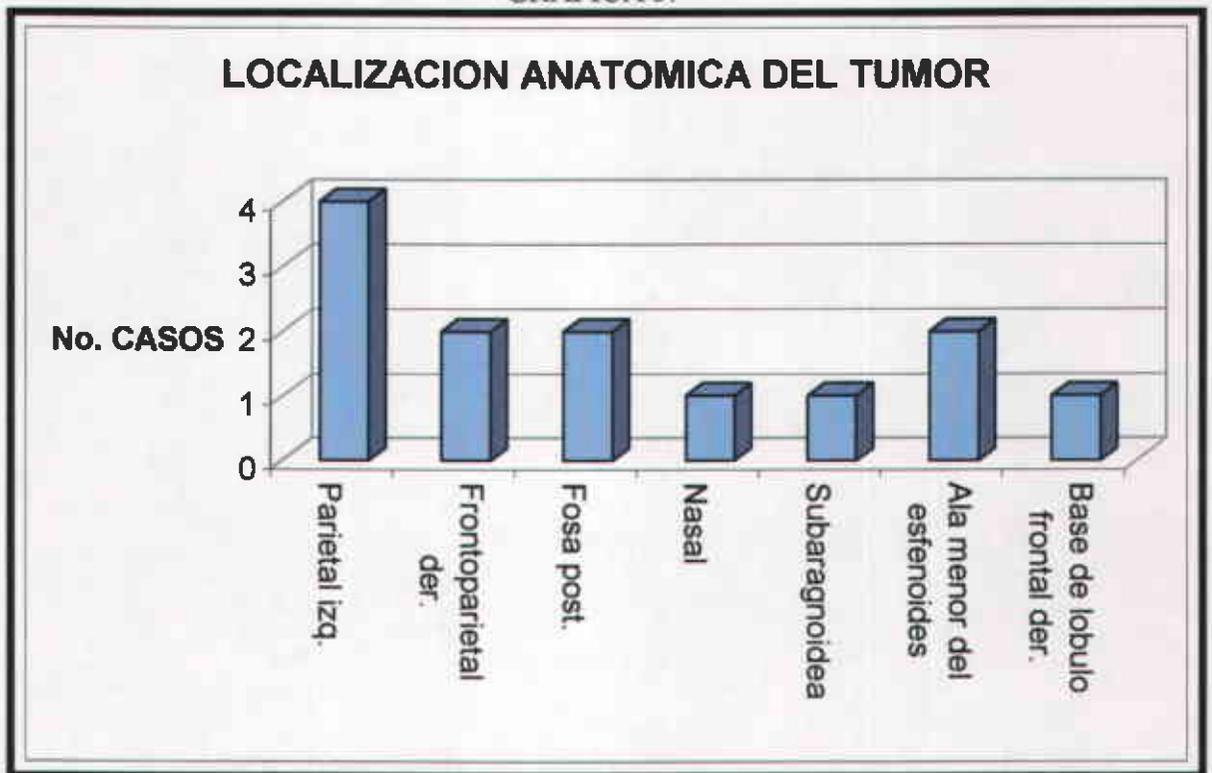
GRÁFICA 1.



GRÁFICA 2.



GRÁFICA 3.



GRÁFICA 4.



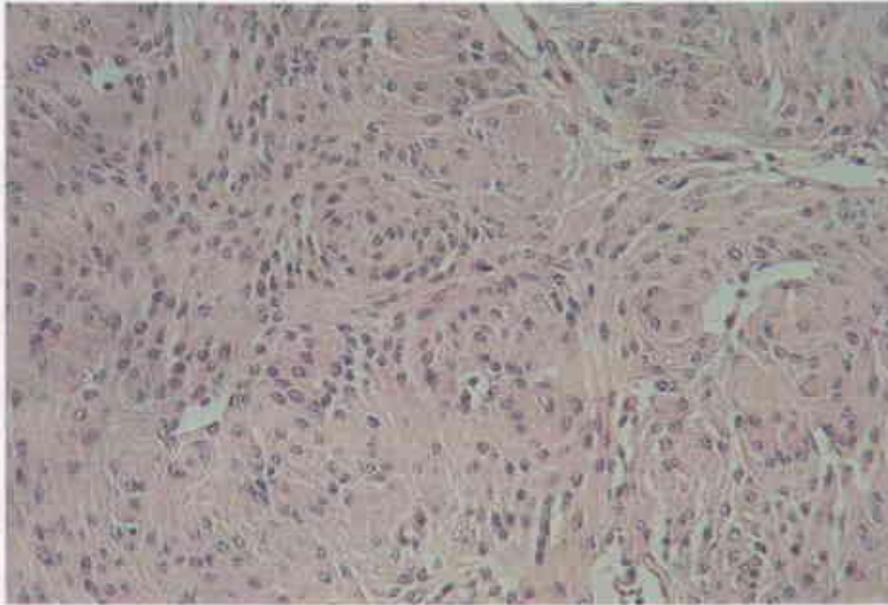


Fig. 1. Meningioma meningotelial.

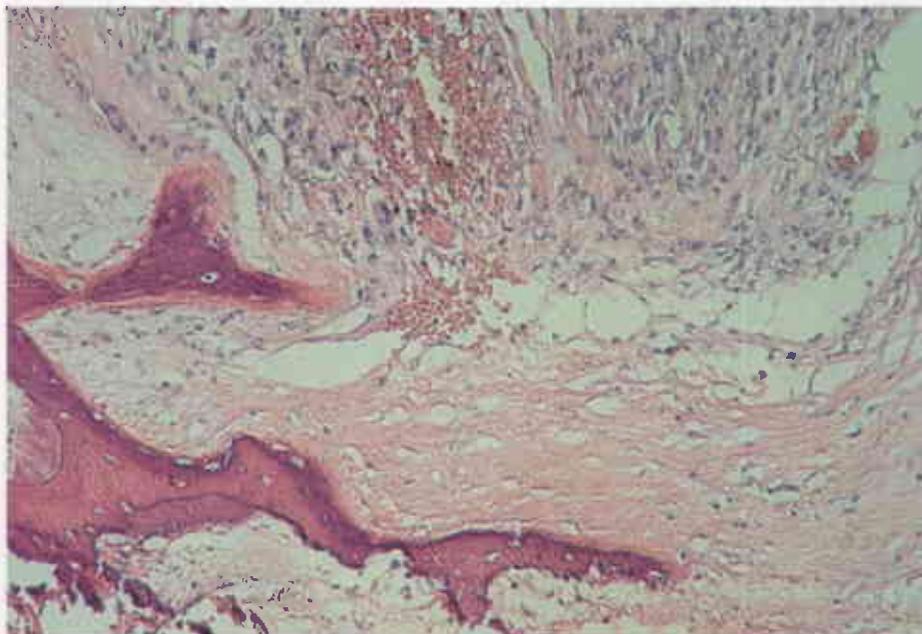


Fig. 2. Meningioma maligno con extensión a hueso.

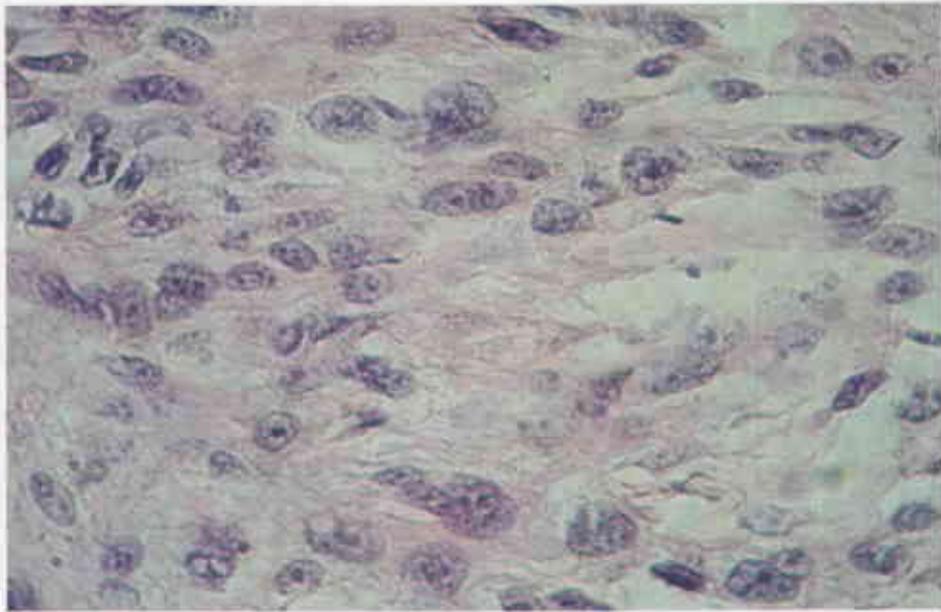


Fig. 3. Celularidad del Meningioma maligno.

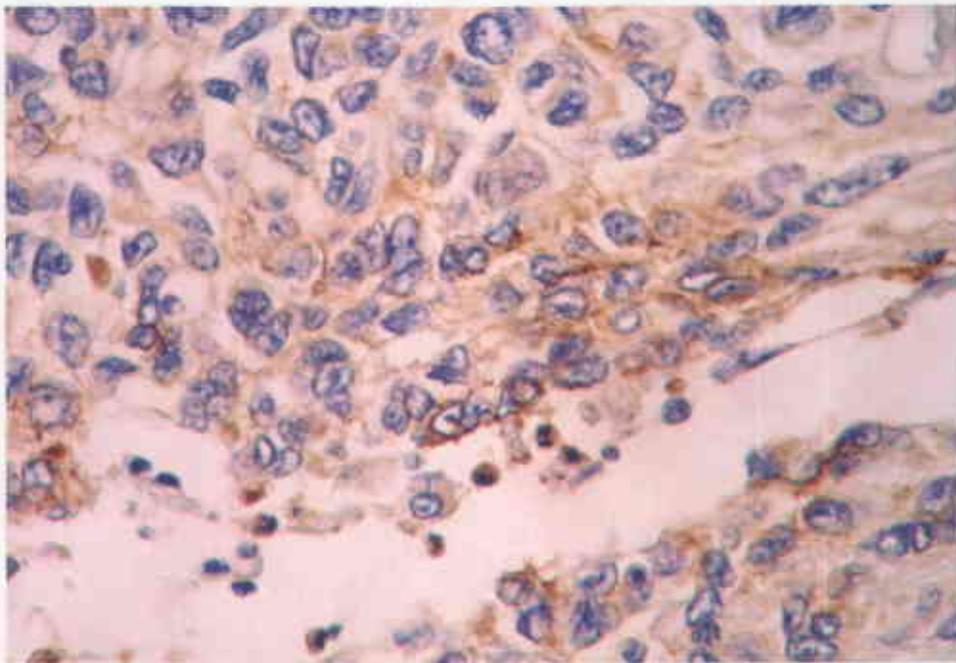


Fig. 4. Meningioma maligno positivo a Ki67 (10%).

CAPÍTULO III. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

3.1 Discusión. Los meningiomas representan del 10 al 20 % de todos los tumores intracraneales con recurrencias de un 4 a 52%, de estos el 10% puede tener una evolución agresiva y de mal pronóstico.

De los 56 tumores intracraneales, 13 correspondían a meningiomas, lo que equivale al 23.2%. lo cual se asemeja a lo descrito en la literatura.

Los meningiomas tienen un curso benigno y después de una resección completa no hay recidivas, solo en casos donde la extirpación es incompleta o histológicamente se trata de un meningioma con displasia o anaplasia (OMS, Grado II ó III respectivamente). En nuestra serie 12 de 13 casos tuvieron curso clínico benigno, sin recidivas y hubo correlación con índice de proliferación celular bajo (Ki67 menor a 5%). También hubo correlación entre el aspecto histológico benigno y el índice de proliferación celular.

En la literatura se dice que el Ki67 es útil para predecir el pronóstico, ya que los casos que presentan recurrencia tienen Ki67 mayor de 5%, sin embargo, también se dice que algunos tumores benignos pueden tener un poco mayor del 5% del índice de proliferación celular, (16, 17 y 18) esto es debatible. El tumor maligno que estudiamos en esta serie, en los primeros estudios tenía aspecto histológico benigno, pero su comportamiento biológico era evidentemente maligno, pues presentaba recurrencias cada cuatro meses y en los últimos estudios hubo manifestación histopatológica de malignidad. Este aspecto maligno tuvo correlación con el reporte de Ki67 del 10% de las células, sin embargo tuvimos otro reporte menor a 5% en un bloque de tejido diferente, lo cual nos indica que probablemente las diferentes áreas del tumor tengan índice de proliferación celular (Fig. 2 y 3).

Según la literatura, los meningiomas angiomatosos tienen alto índice de recurrencia con un Ki67 mayor al 5%, sin embargo, el caso No. 7 y caso No.12 que se reportaron como meningiomas angiomatosos no han mostrado recurrencia después de un seguimiento de 8 meses y 2 meses respectivamente, esto se explica por el corto período de seguimiento, ya que las recurrencias pueden presentarse 5 años después del postoperatorio.^{1 2}

Los casos de meningiomas reportados como benignos con índice de proliferación celular menor al 5%, con seguimiento por 5 años no han mostrado recurrencia hasta el momento, lo que nos indica que hubo buena correlación entre el aspecto histopatológico y el índice de proliferación celular (Ki67).

Con referencia a nuestras observaciones del anticuerpo contra progesterona tuvimos positividad en todos los casos. En la literatura se señala que los tumores malignos muestran menor respuesta a este anticuerpo, sin embargo también están descritos casos de tumores malignos con células positivas a progesterona como sucedió en el tumor maligno de nuestra serie.¹⁸

Actualmente existe una gran cantidad de marcadores que pueden determinar la velocidad de crecimiento tumoral, entre ellos están P53, RNAm de la ODC, S100A5, IGF (factor de crecimiento de la insulina), entre otros, los cuales serían mas específicos que el Ki67 para determinar la recurrencia tumoral. Para corroborarlo sería necesario realizar un estudio comparativo con estos marcadores y llevar un seguimiento de más de 5 años en cada paciente.¹¹

3.2 Conclusiones.

- 1.- En 5 años se encontraron 17 casos de meningiomas de un total de 56 tumores intracraneales, equivale al 30.35%, lo cual está de acuerdo a lo descrito en la literatura.
- 2.- El síntoma que se presentó con mayor frecuencia fue cefalea, seguido por el vómito y después vértigo.
- 3.- Todos los casos fueron positivos para receptores de progesterona y negativos a estrógenos. Lo esperado era que fuera negativo a progesterona el tumor maligno reportado en esta serie, pero en la literatura se señala que es posible que algunos meningiomas malignos sean positivos a la progesterona.
- 4.- El uso de Ki67 fue concordante con el aspecto histopatológico de los tumores benignos, todos resultaron con bajo índice de proliferación celular (Ki67).
- 5.- En el caso de meningioma maligno se reportó una diferencia del índice de proliferación celular por las dos instituciones, una de ellas reportó un Ki67 de 10% y la otra un Ki67 menor del 5%, esto podría explicarse porque el tumor tenía áreas bien diferenciadas con otras menos diferenciadas con mayor potencial de crecimiento, por lo tanto es recomendable que se estudien diferentes áreas del tumor.
- 6.- Esta serie es muy corta y no permite conclusiones definitivas. Nuestro seguimiento fue en un máximo de 5 años y está descrito en la literatura que puede haber recurrencia en un tiempo mayor a este. En los doce tumores reportados como benignos no se presentó dicha recidiva, en cambio el meningioma maligno presentó varias recurrencias.
- 7.- Los meningiomas son neoplasias cerebrales con un buen pronóstico para la vida y la función siempre y cuando se realicen una resección quirúrgica máxima y no existan factores histológicos de malignidad, tal y como se demostró en este estudio.

3.3 Recomendaciones.

En los casos reportados como meningiomas benignos por estudio histopatológico con Hematoxilina-eosina no es indispensable utilizar el Ki67 y anticuerpo contra progesterona. Debemos considerarlos necesarios sólo en aquellos que tengan conducta biológicamente maligna y en casos clasificados como meningiomas atípicos o malignos (grado II y III, según la OMS).

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Maillo, Angel; Orfao, Alberto; Sayagues, José María y cols. New classification écheme for the prognostic Stratification of Meningioma on the basis of Chromosome 14 Abnormalities, Patient Age, and Tumor Histopathology. *Journal of Clinical Oncology*.21 (17): 3285-3295, September 1, 2003.
- 2.- Henry H. Schmidek, M.D. Meningiomas and their surgical management. W.B. Saunders Company. Harcourt Brace Jovanovich, Inc. Philadelphia. 1991.
- 3.- Joseph EE, Sandhyamani SS, Rao MB, Nair SS,Radhakrishnan VV. Atypical Meningioma: a clinicopathological analysis. Department of Pathology and Neurosurgery, Sree Chitra Thirunal institute for Medical Sciences and Technology. Thiruvananthapuram, 695011, India. *Neurol India* 2000; 48: 338-42.
- 4.- Lamszus, Katrin M.D.; Lengler, Ulrike; Schmidt, Nils Ole; Stavrou, Dimitrios M.D.; Ergun, Suleyman M.D.; Westphal, Manfred M.D. Vascular Endothelial Growth Factor, Hepatocyte Grow Factor/Scatter Factor, Basic Fibroblast Growth Factor, and Placenta Growth Factor in Human Meningiomas and Their Relation to Angiogenesis and Malignancy. *Neurosurgery*. 46(4):938-948, April 2000.
- 5.- Nordqvist, Ann-Christin Sandberg; Mathiesen, Tiit. Expression of IGF-II, IGFBP-2, -5, and -6 in meningiomas with different brain invasiveness. *Journal of Neuro-Oncology*. 57(1): 19-26, 2002.
- 6.- Herting, Birgit 1; Meixensberger, Jurgen 2; Roggendorf, Wolfgang 3; Reichmann, Heinz 1. Metabolic patterns in meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 65(2): 119-123, 2003.
- 7.- Cotran, Md Ramzi S., Kumar Vinay MD, Collins Tucker, MD, ph.D. *Patología estructural y Funcional*. Robbins. Sexta edición. McGraw-Hill-interamericana. Pág. 1399-1400.
- 8.-Perry, Arie MD 1;Banerjee, Ruma 1;Lohse, Chistine M. 2; Kleinschmidt-DeMasters, Bette K. 4; Scheithauer, Bernd W. MD 3. A Role for Chromosome 9p21 Deletions in the

Malignant Progression of meningiomas and the Prognosis of Anaplastic Meningiomas. *Brain Pathology*. 12(2):183-190, April 2002.

9.- Rosseau, Gail L. M.D. 1,2; Cokluk, Cengiz M.D. 1. Recurrent Meningiomas. *Seminars in Neurosurgery*. Meningiomas: Contemporary Treatment. 14(3):279-285, 2003.

10.- Abramovich CM, Prayson RA. Histopathologic features and MIB-1 labeling indices in recurrent and nonrecurrent meningiomas. Department of Anatomic Pathology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio 44195. USA.

11.- Klekner, Almos 1; Rohn, Gabriele 1; Schillinger, Gerhard 1; Schoroder, Roland 2; Klug, Norfrid 1; Ernestus, Ralf-Ingo 1. ODC mRNA as a prognostic factor for predicting recurrence in meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 53(1):67-75, 2001.

12.- Nikolai J. Hopf, M.D., Johannes Bremm, M.D., Jürgen Bohl, M. D., Axel Perneczky, M. D. Image Analysis of Proliferating Cells in Tumors of the Human Nervous System: An Immunohistological Study with the Monoclonal Antibody Ki-67. *Neurosurgery*, Vol. 35, No. 5, November 1994.

13.- Rosai Juan. *Surgical Pathology Ackerman's*. Eighth edition. Volume one. Mosby editorial. Pag. 39 y 48.

14.- Yamada, Shoko M. 1; Yamada, Shokei 2; Takahashi, Hiroshi 1; Teramoto, Akira 1; Matsumoto, Koshi 3.

15.- Robert J. Zehr, MD, Thomas W. Bauer, MD, PhD, Kenneth E. Marks, MD, and Ann Weltevreden, MS. Ki-67 and Grading of Malignant Fibrous Histiocytomas. *Cancer* November 1, 1990.

16.- Devaprasath A, Chacko G. Diagnostic validity of the ki67 labeling index using the MIB-1 monoclonal antibody in the grading of meningiomas. *Neuropathology*, department of Neurological Sciences, Christian Medical College and Hospital Vellore. 2003. Volume:51 Issue:3 page:336-340.

17.- Ucar T, Gurer i. Prognostic importance of transferrin receptor expression and correlation with Ki67 labelling indices in intracranial meningiomas. *Akdeniz University Medical School. Br J Neurosurg*. 2003 Dec;17(6):525-9.

- 18.- Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET. MIB-1(ki67) index and transforming growth factor-alpha(TGF alpha) immunoreactivity are significant prognostic predictors for meningiomas. Massachusetts General Hospital, Boston, USA. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1998 Dec;24(6):441-52.
- 19.- Kayaseluck, Fazilet 1; Zorludemir, Susan 1; Gumurdulu, Derya 1; Zeren, Handan 1; Erman, Tahsin 2. PCNA and Ki67 in central nervous system tumors: correlation with the histological type and grade. *Journal of Neuro-Oncology.* 57(2):115-121, 2002.
- 20.- Assimakopoulou, Martha PhD. Human Meningiomas: Immunohistochemical Localization of Progesterone Receptor and Heat Shock Protein 27 and Absence of Estrogen Receptor and PS2. *Cancer Detection & Prevention.* 24(2): 163-168, 2000.
- 21.- Mark S. Greenberg, M.D. *Handbook of Neurosurgery.* Third edition. Department of Neurosurgery, Watson Clinic, Dadeland Florida. 1994. 620-623.
- 22.- Nakaguchi H, Fujimaki T, Matsuno A, Matsuura R, Asai A, Suzuki I, Sasaki T, Kirino T. Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital, Japan.
- 23.- Margraf y Payal kapur. El antígeno Ki67 pronostica la evolución del astrocitoma pilocítico. University of Texas southwestern Medical Center. Dallas. *Journal of clinical Oncology* , 1 Ag 2003; 21 (15).
- 24.- Nakasu, Satoshi M.D.; Li, Dong Hou M.D.; Okabe, Hidetoshi M.D.; Nakajima, Masayuki M.D.; Matsuda, Masayuki M.D. Significance of MIB-1 Staining Indices in Meningiomas: Comparison of Two Counting Methods. *American Journal of Surgical Pathology.* 25(4):472-478, April 2001.
- 25.- Inoue, Tsukasa; Akahira, Jun-Ichi; Suzuki, Takashi; Darnel, Andrew D; Kaneko, Chika; Takahashi, Kazuhiro; Hatori, Masahito; Shirane, Reizo; Kumabe, Toshihiro; Kurokawa, Yoshimochi; Satomi, Susumu; Sasano, Hironobu. Progesterone Production and Actions in the Human Central Nervous System and Neurogenic Tumors.

26.- Verheijen, F. M. 1; Donker, G.H. 1; Viera, C. Sales 1; Sprong, M. 1; Jacobs, H. M. 1; Blaauw, G. 2; Thijssen, J. H.H. 1; Blankenstein, M. A. 1. Progesterone receptor, bcl-2 and Bax expression in meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 56(1):35-41, 2002.