



TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN KI-67 COMO PREDICTOR DE RECIDIVA EN MENINGIOMAS CEREBRALES GRADO I DE LA OMS.COMPARACION CON LA ESCALA DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA DE SIMPSON

DOCTORANDA:

María Juliana Guarín Corredor

Programa de Doctorado de Medicina 3139 (RD 99/2011)

Línea de Investigación : Tumores del Sistema Nervioso Central

LUGAR DE PRESENTACIÓN:

Departamento de Patología. Facultad de Medicina

Universidad de Valencia UVEG

DIRECTORES:

Dr. Ricardo Prat Acin

Profesor Asociado Asistencial de la Universidad de Valencia

Prof. Dr. Francisco Vera-Sempere

Catedrático de Anatomía Patológica UVEG

2016

*El fundador de la neurocirugía moderna en Francia, Clovis Vicente,
dijo lo siguiente de Harvey Cushing :*

" ... él es el hombre que ha dejado la impresión más grande en mí ... la impresión dejada por un maestro no está medida solamente por el tiempo; se mide por la fuerza de sus ideas, por su ejemplo y por la receptividad de aquel que desea aprender..."

AGRADECIMIENTOS

Es difícil no dejar de sentir alegría y nostalgia en estos momentos, pero sin duda el mayor agradecimiento se lo debo a mis padres Javier y María Eugenia, a mis hermanos Tatiana y Javier, porque aunque estar lejos ha sido muy difícil, la fortaleza que se adquiere mediante el crecimiento personal y como profesional es reconfortante. Y desde luego a la otra mitad de mi corazón, a mi esposo Alberto por su constante apoyo en cada momento, en mi vida construyendo nuestro hogar y durante mi formación como especialista y doctoranda en España. Así mismo a personas muy cercanas, que me han acompañado con su apoyo sincero y cariño, a Hernán, a Martha Vitalia, a Luz Marina, a mi Johanita allí en el cielo, a Afra por acogerme y a toda mi familia Colombiana que siempre tengo presente, muchas gracias.

A mis directores de Tesis, el Dr Ricardo Prat Acin, por creer en mi, su confianza en mi trabajo y por permitir acercarme aún más al maravilloso mundo de la Neuropatología. Al Prof. Francisco Vera-Sempere por guiarme, por haber sido parte importante de mi formación como patóloga y permitirme descubrir cada día más su papel como una especialidad imprescindible en el ejercicio diario de una medicina de calidad.

Al mismo tiempo agradecer a la Fundación Mutua Madrileña por la financiación parcial del desarrollo de este trabajo mediante una beca, y al Instituto de Investigación Sanitaria la Fe por su colaboración para el desarrollo del proyecto.

Por último, como no agradecer a las bases de mi formación profesional como Médico, como lo son mi Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga (Colombia) y a mi formación como Especialista en Anatomía Patológica con todo el equipo de adjuntos, a mi siempre R-Mayor y amiga Judith Pérez, mis demás compañeros residentes, técnicos y celadores del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Fe de Valencia. Y en estos últimos tres años de crecimiento como especialista, a mis compañeros de trabajo del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Marina Salud de Dénia por su apoyo, cariño y energía positiva.

Gracias.

María Juliana

RESUMEN

Introducción: Los meningiomas representan el 13-26% de tumores primarios intracraneales, con una incidencia anual de 2-4 nuevos casos/100000 habitantes año, siendo su tratamiento de elección la cirugía. Cerca de un 90% de los meningiomas son categorizados como grado I histológico y su tasa de recurrencia se cifra entre un 7-20%. Según sus características histopatológicas se clasifican siguiendo los parámetros de la OMS, si bien no existen factores histológicos o moleculares que puedan predecir su recidiva de forma cierta, siendo el principal factor descrito en la literatura en este sentido el grado de exéresis de acuerdo a la escala de resección de Simpson.

Hipótesis y Objetivos: El índice de proliferación celular Ki-67 puede influenciar el riesgo de recurrencia de los meningiomas intracraneales. Dado que este riesgo de recidiva se ha señalado que varía según la escala de resección quirúrgica de Simpson, nos planteamos valorar ambos parámetros (Ki-67 y escala de Simpson) de forma independiente e igualmente nos planteamos realizar una comparación paralela con el subgrupo de meningiomas grado II de la OMS, para verificar en este subgrupo los mismos objetivos.

Métodología: Estudio retrospectivo, sobre una serie de 321 casos de pacientes diagnosticados como meningiomas grado I intracraneales, durante un período de 13 años (2000-12) en el Hospital Universitario La Fe de Valencia, estudiando sus características clínicas, histopatológicas y quirúrgicas. Las dos variables principales de estudio son el índice de proliferación Ki-67 y la escala de resección quirúrgica de Simpson y su relación con la aparición de recidivas.

Resultados: Para las resecciones grado I de Simpson la probabilidad de recidiva aumenta a partir de valores de Ki-67 del 10%, sin embargo, el riesgo aumenta paralelamente para los grado 2 y 3 de Simpson conforme aumentan los valores de Ki-67, y para los Simpson grado IV esa probabilidad de recurrencia ocurre a partir de un Ki-67 del 5%. A partir de los 70 meses de seguimiento los valores de Ki-67 <3% tienen un aumento en la probabilidad de recidiva del 5% y para valores de Ki-67 $\geq 3\%$ esa misma probabilidad aumenta hasta un 20%. Por otro lado para los meningiomas grado II de la OMS el aumento de los valores de Ki-67 afecta mucho menos la probabilidad de recaída.

Conclusiones: Tanto los grados de resección quirúrgica de Simpson como el valor del Ki-67 son predictores independientes del riesgo de recidiva en los meningiomas intracraneales grado I de la OMS. El periodo libre de recurrencia/progresión se ve influenciado para los meningiomas grado I de la OMS al tomar como punto de corte un valor del 3% del Ki-67.

DESCRIPTORES

Meningioma, recurrencia, Ki-67, Escala de Simpson, meningiomas grado I, meningioma grado II, índice de proliferación

ABSTRACT

Introduction: Meningiomas represent 13-26 % of intracranial primary tumors, presenting an annual incidence of 2-4 new cases /100,000 inhabitants per year, and its treatment of choice surgery. About 90 % of meningiomas are categorized as grade I and estimated histological recurrence rate is between 7-20 %. According to histopathologic characteristics meningiomas are classified according to the parameters of WHO. Although there are no histological or molecular factors that may predict recurrence with certainty, the main factor described in literature in this matter is the degree of excision according to Simpson's resection scale.

Hypothesis: The cell proliferation index Ki -67 may influence the risk of recurrence in intracranial meningiomas. Since this risk of recurrence varies depending on Simpson's surgical resection scale, we will assess both parameters independently to see if they are correlated and at the same time we plan to perform a parallel comparison between the subgroup of meningiomas WHO Grade II.

Results: For Simpson grade I resections the chance of recurrence increases from 10% Ki-67 value, however the risk increases in parallel for Simpson grade II and III as Ki-67 value increases, and Simpson grade IV recurrence occurs from 5% Ki-67 value. After 70 months of follow-up Ki-67 values <3 % have increased the likelihood of recurrence by 5% and for Ki-67 values >3 % the same probability increases by 20%. On the other hand for WHO grade II meningiomas increased Ki-67 values affects much less the likelihood of relapse.

Conclusions: Both the degree of surgical resection of Simpson as the value of Ki-67 are independent predictors of the risk of recurrence in intracranial of WHO grade I meningiomas. Free period of recurrence / progression is influenced for WHO grade I meningiomas to take as a cutoff a 3% Ki-67 value.

DESCRIPTORS: meningioma, recurrence, Ki-67, Simpson grade, WHO grade I meningiomas, WHO grade II meningiomas, WHO grade III meningiomas, proliferation index.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. Preámbulo histórico	23
1.2. Epidemiología	23
1.3. Etiopatogenia.....	26
1.4. Histopatología	28
1.4.1. Marcadores inmunohistoquímicos	31
1.4.2. Subtipos morfológicos.....	36
1.4.3. Diagnóstico diferencial y metástasis	41
1.5. Manejo y grados de resección de Simpson	42
1.6. Pronóstico y seguimiento	47
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	51
Hipótesis.....	53
Objetivos	54
3. METODOLOGÍA	55
3.1. Descripción del estudio	57
3.2. Sujetos del estudio.....	57
3.3. Criterios de inclusión	57
3.4. Variables del estudio	58
3.5. Determinación inmunohistoquímica de Ki-67	61
3.6. Análisis estadístico.....	62
4. RESULTADOS	65
4.1. MENINGIOMAS GRADO I.....	67
4.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	67
4.1.2. GRADO DE RESECCIÓN DE SIMPSON Y KI-67	76
4.1.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA/ PROGRESIÓN.....	78
4.1.4. COMPORTAMIENTO DE LAS RECIDIVAS EN LOS MENINGIOMAS GRADO I DE LA OMS.....	82
4.2. MENINGIOMAS GRADO II	85
4.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	85
4.2.2. GRADO DE RESECCIÓN DE SIMPSON Y KI-67	92
4.2.3. COMPORTAMIENTO DE LAS RECIDIVAS EN LOS MENINGIOMAS GRADO II DE LA OMS.....	94
4.3. COMPORTAMIENTO DE LA EXPRESIÓN DE KI-67	

ENTRE LAS RECIDIVAS DE LOS MENINGIOMAS
GRADO I, GRADO II Y SU RELACIÓN CON EL
GRADO DE RESECCIÓN DE SIMPSON..... 96

5. DISCUSIÓN..... 99

6. CONCLUSIONES..... 113

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 117

8. ANEXOS (Dictamen del CEIB Hospital La Fe)..... 129

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Graduación histopatológica de Meningiomas según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.	25
Tabla 2. Subtipos histológicos de los meningiomas de acuerdo a la clasificación de la OMS y su correlación con los marcadores de inmunohistoquímica que se asocian con sus características morfológicas y el valor medio de expresión de Ki-67	41
Tabla 3. Diagnósticos diferenciales comunes de los meningiomas de acuerdo a los diferentes subtipos histológicos.	42
Tabla 4. Grados de la escala de resección de Simpson y riesgo de recidiva a 10 años.	43
Tabla 5. Puntos de corte de Ki-67 entre diferentes autores, para los meningiomas grado I de la OMS.	60
Tabla 6. Hoja de recogida de datos con todas las variables del estudio.	61
Tabla 7. Descripción de las variables del estudio. Distribución por sexo en relación a la edad, localización, patrón histológico, síntomas y recidivas para meningiomas grado I de la OMS.	67
Tabla 8. Tiempo medio de seguimiento para los meningiomas grado I de la OMS.....	73
Tabla 9. Expresión de Ki-67. Distribución de frecuencias en los 321 casos del estudio de Meningiomas grado I de la OMS.	75
Tabla 10. Modelo de regresión de Cox para meningiomas grado I de la OMS.	76
Tabla 11. Características descriptivas de las recidivas del grupo de meningiomas grado I de la OMS.	82
Tabla 12. Valores medios de Ki-67 para las recidivas de acuerdo al patrón histológico.	83
Tabla 13. Valores medios de Ki-67 para las recidivas de acuerdo a la localización.	83
Tabla 14. Recidivas de acuerdo al grado de expresión de Ki-67 con diferentes puntos de corte de Ki-67.....	83

Tabla 15. Análisis descriptivo con las distintas variables del estudio, edad, localización, histopatología, clínica y recidivas, y su distribución según género.	85
Tabla 16. Tiempo medio de seguimiento para todos los meningiomas grado II de la OMS.	90
Tabla 17. Número de casos de meningiomas grado II de la OMS y con los respectivos valores de Ki-67	92
Tabla 18. Modelo de regresión de Cox en Meningiomas grado II de la OMS.....	92
Tabla 19. Características descriptivas de las recidivas del grupo de meningiomas grado II.....	94
Tabla 20. Valores de expresión de Ki-67 en diferentes puntos de corte para las recidivas de los meningiomas grado II.	95
Tabla 21. Valores medios de expresión de Ki-67 para las recidivas de los meningiomas grado II de la OMS de acuerdo al patrón histológico.....	95
Tabla 22. Valores medios de expresión de Ki-67 para las recidivas de los meningiomas grado II de la OMS de acuerdo al patrón histológico.....	95
Tabla 23. Comparación del índice de proliferación Ki-67 detectados entre los meningiomas grado I y grado II de la OMS.....	96
Tabla 24. Porcentajes de recidivas según el tipo de meningioma de acuerdo a los grados de resección de Simpson.....	97
Tabla 25. Comparación de las recidivas para cada grupo de Meningiomas. Porcentajes comparativos de las recidivas para cada tipo de Meningioma grado I o grado II utilizando la variable de expresión del Ki-67 y su tiempo medio de recurrencia en meses.	97
Tabla 26. Tiempos medios generales de seguimiento para todos los casos de meningiomas grado I y todos los meningiomas grado II. Así como el tiempo medio de seguimiento para los casos recidivantes y para los no recidivantes.	98

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Grupos de riesgo quirúrgico según Cushing por topografía.	26
Figura 2. Evolución de la clasificación de la OMS para los Meningiomas.	30
Figura 3. . Meningioma grado I de la OMS de patrón meningotelial a 10X.	36
Figura 4. Meningioma grado I de la OMS de patrón psamomatoso a 10X.	37
Figura 5. Meningioma grado I de la OMS de patrón fibroblástico a 10X.	37
Figura 6 . Meningioma grado I de la OMS de patrón transicional a 10X.	38
Figura 7. Meningioma grado I de la OMS de patrón Microquístico a 10X.	38
Figura 8. Meningioma grado I de la OMS de patrón sincital a 10X.	39
Figura 9. Meningioma grado I de la OMS de patrón secretor a 10X.	39
Figura 10. Meningioma grado II de la OMS del tipo células claras a 10x.	40
Figura 11. Meningioma grado II de la OMS del tipo cordoide a 20X.	40
Figura 12. Distribución de los meningiomas grado I de la OMS por sexo (A) y por grupos de edad por décadas (B).	68
Figura 13. Distribución de meningiomas grado I de la OMS de acuerdo a la localización (A) y su distribución por sexo (B).	69
Figura 14. Meningiomas grado I de la OMS, su distribución general de acuerdo a los patrones histológicos de la OMS (A) y su distribución por sexo (B).	70
Figura 15. Sintomatología de los meningiomas grado I de la OMS agrupada en dos categorías clínicas.	71

Figura 16. Casos recidivantes en el grupo de los meningiomas grado I de la OMS (A) y su distribución por sexo (B)	71
Figura 17. Distribución de los casos de meningiomas grado I de la OMS en relación a los grados de intervención quirúrgica de Simpson.	72
Figura 18. Momento de aparición de las recidivas durante el período de seguimiento para los meningiomas grado I de la OMS.	73
Figura. 19. Meningioma meningotelial grado I de la OMS (A) con un índice de proliferación celular KI-67 menor al 1% (B).	74
Figura 20. Meningioma meningotelial grado I de la OMS (A) con un índice de proliferación celular Ki-67 del 2% (B).	74
Figura 21. Meningioma meningotelial grado I de la OMS (A) con un índice de proliferación celular Ki-67 del 5% (B).	74
Figura 22. Meningioma meningotelial grado I de la OMS con Ki-67 del 3% (A) Meningioma meningotelial grado I de la OMS con Ki-67 del 15% (B).	75
Figura 23. Análisis de la probabilidad de recurrencia entre los grados de Simpson y el Ki-67.	77
Figura 24. Supervivencia libre de recurrencia/progresión para los meningiomas grado I de la OMS agrupados por expresión de Ki-67 mayor o igual al 3% o menor del 3%.	78
Figura 25. Supervivencia libre de recurrencia/progresión para grados de Simpson en los meningiomas grado I de la OMS ($p < 0,001$).	79
Figura 26. Supervivencia libre de progresión para Meningiomas de la Convexidad grado I de la OMS y el grado de resección de Simpson ($p < 0,001$).	80
Figura 27. Supervivencia libre de progresión para Meningiomas de la Base del cráneo grado I de la OMS y el grado de resección de Simpson ($p=0,72$).	80

Figura 28. Supervivencia libre de progresión para Meningiomas Parasagital/hoz grado I de la OMS y el grado de resección de Simpson (p=0,88).....	81
Figura 29 . Meningiomas grado II de la OMS afectación por sexo (A) y separados por edad en décadas (B).....	86
Figura 30 . Meningiomas grado II y distribución según localización (A) y distribución de la edad por décadas (B).....	87
Figura 31. Meningiomas grado II y su distribución de acuerdo a los patrones histológicos (A) de la OMS y por sexo (B).....	88
Figura 32. Manifestaciones clínicas de los Meningiomas grado II de la OMS (A) y distribución de acuerdo a sexos (B).	88
Figura 33. Grado de resección de Simpson en los meningiomas grado II de la OMS (A) y su distribución por sexos (B).....	89
Figura 34 . Recidivas de los meningiomas grado II de la OMS (A) y su distribución según sexo (B).....	90
Figura 35 . Meningioma grado II de la OMS de patrón meningotelial, en el que se observa la invasión del parénquima cerebral (A). Meningioma grado II de la OMS variante cordoide (B).....	91
Figura 36. Meningioma meningotelial grado II de la OMS, por la presencia de 5 mitosis por 10 hpf (A). Meningioma de células claras, patrón histológico categorizado como un grado II de la OMS (B).....	91
Figura 37. Análisis de supervivencia de los meningiomas grado II de la OMS.	93

ABREVIATURAS

AgNORs: Del inglés Argyrophilic nucleolar organizer region (regiones organizadoras nucleolares argirófilas)

BudR : Del inglés Bromodeoxyuridine

kD: kiloDaltons

h: Habitantes

HL: Del inglés Highest Labeling (mayor proliferación)

HPF: Del inglés high power field (campo de gran aumento)

OMS : Organización mundial de la salud

RC: Resección completa

RE: Receptores estrogénicos

RFS: Supervivencia libre de recurrencia, del inglés recurrence free survival

RI: Resección incompleta

RMN: Resonancia magnética nuclear

RPg: Receptores de progesterona

RS: Del inglés Randomly Selected (selección rabdomizada)

TAC: Tomografía axial computarizada

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Preámbulo histórico.

El término “meningioma” fue introducido en la literatura en 1922 por el norteamericano Harvey Cushing, considerado como uno de los pioneros de la cirugía cerebral. (1). No obstante se debe destacar que el origen histórico de la nomenclatura de los meningiomas y su conocimiento arrancan ya en el devenir de las ciencias médica de los siglos XVIII y XIX (2).

Es así como a finales del siglo XVIII , el cirujano militar francés Antoine Louis, miembro de la Académie Royale de Chirurgie publicó el primer tratado científico conocido sobre los meningiomas (2). Este tratado sobre tumores de la duramadre, “Sur les Tumeur fongueuses de la miento-mère”, apareció en 1774, en un periodo de depresión económica en Francia que llevó a la abolición de las instituciones universitarias y el sistema médico. Pero con la llegada al poder de Napoleón y la necesidad de profesionales cualificados militares, incluidos los médicos y cirujanos, ocurre un florecimiento en la Medicina francesa del siglo XIX. En este entorno se establecen los cambios en relación a la nomenclatura de los meningiomas que fueron realizados en el período postrevolucionario, como fue reflejado por el patólogo francés Jean Cruveilhier conocido por su tratado " Tumeurs cancéreuses de la miento-mère". De otra parte el trabajo en Alemania del histopatólogo Hermann Lebert, pionero en la utilización del microscopio como herramienta diagnóstica y autor del libro “Traité d’anatomie pathologique générale et spéciale” ha dado asimismo pie al análisis de las meninges. Sin embargo, fue en Estados Unidos donde la neurocirugía se estableció como una disciplina académica, y fue tal como indicábamos en 1922 cuando Cushing introdujo el término “ Meningioma”, y sus aportaciones se vieron reflejadas en el tratado monográfico sobre los Meningiomas editado junto con la neuropatóloga Louise Eisenhardt dando así paso a un nuevo escenario en materia de investigación y de desarrollo quirúrgico de estos tumores hasta la actualidad (2) .

1.2. Epidemiología

Los tumores primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) suponen alrededor del 3% del total de neoplasias de los adultos, se presentan un 85-90% a nivel del encéfalo, un 4,9% en el cerebelo y un 3,1% en la región medular espinal y cauda equina. (3,4). Las cifras del Registro Central de Tumores Cerebrales de los Estados Unidos (CBTRUS) señalan una incidencia de 28,57 casos por 100,000 h/año para mayores de 20 años y de 5,57 casos por 100,000h/año para menores de 19 años (3). En nuestro país según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), los tumores primarios del SNC representan alrededor del 2% del total de

cánceres en los adultos, y casi un 15% en niños menores de 15 años (5). De acuerdo a la Asociación Española Contra el Cáncer (SECC) la incidencia oscila entre 4,8 y 10,6 casos por 100,000 h/año (6). Y los datos proporcionados por GLOBOCAN del 2012 en España indicaron una incidencia según sexo de 4,2 casos por 100,000 h/año para las mujeres y de 6,1 casos por 100,000 h/año para los hombres (7).

Los meningiomas representan el 36% de los tumores cerebrales, seguidos por el grupo de los gliomas con un 27% y los tumores hipofisarios con 15,5% (3), y son detectados en un 30% en estudios necrópsicos como hallazgo incidental (3,8). La incidencia de los meningiomas es de 7,86 casos por 100,000 h/año y aunque son lesiones que se pueden presentar a cualquier edad, este riesgo se ve incrementado especialmente a partir de los 65 años (3,9).

Se trata por lo tanto, de lesiones tumorales que pueden pasar inadvertidas desde un punto de vista clínico, con una afectación principal en la población adulta, puesto que los meningiomas en la edad pediátrica representan menos del 5% de los tumores cerebrales (10). Y tomando en cuenta su distribución por sexo en la edad adulta, su presentación principal es en las mujeres con una incidencia de 10,87 casos por 100,000 h/año y de 4,98 casos por 100,000 h/año en el caso de los hombres (3,9), contrario a lo que sucede en los meningiomas infantiles que muestran predominancia sobre los varones (11).

El CBTRUS señala que el 98,7% de los meningiomas son clasificados como no malignos (grado I y II de la OMS) frente a tan solo un 2% de meningiomas malignos/anaplásicos (grado III) (3).

Desde una perspectiva de su graduación histológica y atendiendo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la cuarta edición del 2007 revisada y actualizada en el 2016 (Tabla 1) (9,12), el 80-90% de los meningiomas son grado I, el 20-25% son grado II y el 1-6% son grado III, y al contrario que los gliomas, que presentan una supervivencia media de 14 meses, los meningiomas tienen una supervivencia prolongada, que se establece a los 2 y 5 años en el 81 y 69% respectivamente (13).

Sistema de Graduación de la Organización Mundial de la salud				
Grado OMS	Frecuencia	Patología	Patrones histológicos	Índices de recurrencia
Grado I Típico Benigno	80-90%	*Pleomorfismo, * < 4 mitosis * Ningún criterio de meningioma anaplásico o atípico.	Meningotelial Psamomatoso Secretor Transicional Fibroblástico Angiomatoso Linfoplasmocítico Microquístico	7-20%
Grado II Atípico	20-25%	* ≥ 4 figuras mitóticas /10 hpf. * INVASIÓN CEREBRAL * 3 de los (5) siguientes: a) Hiper celularidad b) Células pequeñas con alta relación N/C c) Nucléolo prominente d) Crecimiento en nidos “sheeting” (pérdida de arquitectura espiral/fascicular) e) Necrosis	Células claras Cordoide Atípico	30-40%
Grado III Anaplásico /Maligno	1-6%	* ≥ 20 mitosis/10 hpf (y/o) * Fenómenos anaplásicos claros	Papilar Rabdoide Anaplásico	50-80%

Tabla 1. Graduación histopatológica de Meningiomas según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (8,9).

La mayoría de los meningiomas son lesiones de crecimiento lento y de comportamiento biológico benigno, no obstante en el grupo de los grado I se han descrito recurrencias de incluso hasta un 20% (8). La localización de la lesión tumoral como lo refería Cushing (ver Fig 1), es un factor determinante en el pronóstico, sobre todo teniendo en cuenta las opciones terapéuticas en relación a la agresividad o radicalidad de la reseccabilidad quirúrgica (14,15).

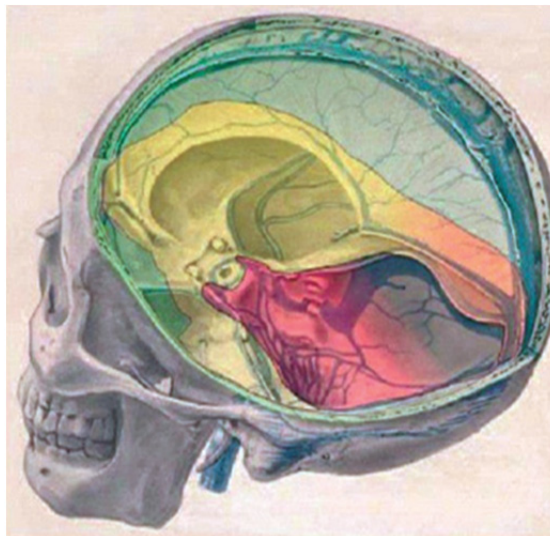


Figura 1. Grupos de riesgo quirúrgico según Cushing por topografía. Grupo I : convexidad , parasagital, esfenoidal lateral. Grupo II: Hoz, frontobasal, esfenoidal medial, paraselar y tentorio. Grupo III: seno cavernoso, petroclival, petroso, ángulo pontocerebeloso, y agujero magno (1,15).

Las localizaciones principales donde se desarrollan estos tumores, son el compartimento supratentorial, alrededor del seno venoso dural de la convexidad cerebral, y las regiones parasagital y esfenoidal. Las localizaciones menos comunes son el nervio óptico, el ángulo cerebelo pontino y los plexos coroideos. De un 1% a un 2% de los meningiomas se localizan extra cranealmente, en la médula espinal, cauda equina, cabeza y en el área de cabeza y cuello (16,17), oscilando los extracraneales espinales desde un 7,5% a un 12,5%, (18,19).

1.3. Etiopatogenia

Diversos factores se han implicado en la etiopatogenia de los meningiomas. El primer factor señalado es sin duda el factor hormonal, al poder constatar en primer lugar la distinta incidencia de los meningiomas por sexos, con una relación mujeres/hombres de 2:1 (3,9). Otros datos que parecen señalar este factor etiológico hormonal son los cambios que acontecen en los meningiomas durante el embarazo, en el curso del ciclo menstrual y en la menopausia, así como su posible asociación lesional con la aparición de cáncer de mama (20,21).

El papel que juegan las hormonas esteroideas endógenas o exógenas en la recurrencia es un tema aun en estudio; en relación a los receptores estrogénicos (RE) existen escasos estudios, y

en este sentido se han comprobado variaciones en la expresión de las isoformas alfa y beta de los RE (13). Ambas isoformas son capaces de producir diversas respuestas funcionales en los órganos dianas y podrían explicar en parte el mecanismo fisiopatológico de los meningiomas.

Los receptores de progesterona (RPg) han sido sin embargo los más estudiados (20), y su expresión está presente en el 40-100% de los meningiomas. La expresión de los RPg presenta una relación inversa con el grado histológico y el índice mitótico, sugiriéndose que los meningiomas con una expresión de RPg podrían tener un pronóstico más favorable. De cualquier modo, el pronóstico de un meningioma parece verse influenciado por diversos factores y por tanto la perspectiva de un posible tratamiento hormonal en estos tumores en asociación a otras actuaciones, se plantea como una posibilidad abierta para otros estudios (6,13, 20,21).

Por otro lado, en el sexo masculino se señala en varios estudios que los meningiomas suelen tener más riesgo de recidivas y de presentarse desde un inicio como un meningiomas grado II o III (20, 22, 23, 24).

Otros factores de riesgo referidos en la etiopatogenia de estos tumores, son el consumo de tabaco, los traumas craneoencefálicos, la senescencia, las radiaciones ionizantes y desde luego las alteraciones genéticas (25) .

Dentro de este último aspecto, cabe señalar que los genes supresores más comunes en el desarrollo de los meningiomas son el gen de la neurofibromatosis tipo 2 (NF2), el denominado “differentially expressed in adenocarcinoma of the lung-1” (DAL-1) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs). Desde una perspectiva citogenética también se ha implicado al brazo corto del cromosoma 9, que ha mostrado ser nicho cromosómico para muchos otros genes supresores.

No obstante, la caracterización citogenética principal detectada en los meningiomas es la pérdida parcial o total del cromosoma 22 (26). El NF2 es un gen supresor localizado en el cromosoma 22q, que está implicado en la patogenia de meningiomas múltiples y schwannomas (neurofibromatosis tipo II) y cerca del 60% de los pacientes con meningiomas esporádicos tienen inactivación de este gen, la mayoría a través de mecanismos de mutaciones, pequeñas inserciones, deleciones o mutaciones sin sentido. El producto proteico del gen NF2 se denomina merlina o schwanomina, y los meningiomas asociados a cambios mutacionales de este gen, resultan en una proteína merlina no funcional. La frecuencia de presentación de estas mutaciones NF2 son similares en los diferentes grados histológicos de meningiomas (27).

El gen DAL-1 es un gen supresor ubicado en el cromosoma 18p11.3 cuya pérdida de heterocigocidad se ha señalado en los meningiomas esporádicos. Su producto proteico es la

proteína 4.1B, cuya estructura funcional es similar a la merlina y que actúa como potencial supresor tumoral independientemente del grado histológico, siendo sus alteraciones ya presentes en las etapas tempranas de la tumorigénesis de los meningiomas (27).

Los TIMPs son proteínas que se han implicado en la regulación de la proliferación celular, apoptosis y angiogénesis, TIMP1 y TIMP3 son genes implicados en el comportamiento agresivo de los meningiomas; están localizados en el cromosoma 22q12. Los TIMP3 se presentan en el 67% de los meningiomas grado II, en el 22% de los grado II y en el 17% de los grado I; y así como lo enseñan estudios que indican que los meningiomas invasivos producen bajos niveles de TIMP-1 comparados con los no invasivos, produciéndose a su vez una inactivación del TIMP-3 en los meningiomas de mayor grado (26,28).

Otros genes estudiados son los localizados en el cromosoma 9p21, donde se sitúan el CDKN2A, CDKN2B y p14ARF que han sido identificados en el 46% de meningiomas anaplásicos/grado III y en el 3% de los atípicos/grado II, y asimismo se describen deleciones en el cromosoma 9p21 que suelen estar asociadas con un tiempo más corto de supervivencia en comparación con casos que no las tienen (26,27,28,29).

1.4. Histopatología

El origen histológico de los meningiomas se establece en las células meningoteliales que se encuentran en las vellosidades aracnoideas de las meninges (3). Su caracterización morfológica se establece de forma detallada por Cushing y Eisenhardt (1), quienes los sistematizaron especificando sus rasgos histopatológicos, estudiando el pronóstico y señalando tanto sus características clínicas como las radiológicas; al mismo tiempo que establecieron una clasificación topográfica de acuerdo a su riesgo y a su morbilidad quirúrgica (21,30,1).

Cushing y Eisenhardt mostraron ya en 1979 la existencia de meningiomas con mayor agresividad y de peor comportamiento que fue el denominado “anaplásico”. En la década de 1990 se empezaban a conocer las diversas clasificaciones para el estudio histológicos de los meningiomas (1) y en 1993 vio la luz la primera gradación realizada por la OMS, en la que se aceptaba la existencia de un grupo intermedio considerado “atípico” que se encontraba entre los subtipos benigno y anaplásico, señalando la existencia de lesiones de bajo grado consideradas como tipo I o de alto grado para los tipo II y III, estableciéndose como criterios para los grados II, la aparición de incremento en la celularidad y en el número de mitosis, la existencia de pleomorfismo, los nucléolos prominentes o la presencia de focos de necrosis geográfica (31); y considerando como anaplásicos los tumores que tenían mayor número de anormalidades que las observadas en los atípicos (21).

Estas aproximaciones a la categorización histológica de los meningiomas no fue sin embargo (21) de carácter definitivo y en el período entre 1993 y el año 2000, miembros de la OMS y de la Clínica Mayo realizaron varias nuevas aproximaciones al respecto (16).

Investigadores de la Clínica Mayo, realizaron dos estudios, por una parte establecieron un conteo específico de número de mitosis y por otra comenzaron a considerar la “invasión cerebral” como otro criterio a considerar en la valoración de un meningioma atípico y estudiaron también los criterios para catalogar un meningioma como maligno/anaplásico (21).

Uno de los estudios de la Clínica Mayo estableció como criterios de atipia los ya descritos previamente por la OMS de 1993 (ver Fig.2), pero con la excepción de la presencia de necrosis y sugirieron de alguna manera a la invasión cerebral como otro posible parámetro de atipia (21). De otra parte estudiaron los criterios para catalogar un meningioma como maligno o anaplásico, considerando tres puntos: la invasión cerebral, la anaplasia y las metástasis a distancia (extracraneales), definiendo “anaplasia” como la pérdida de las características morfológicas propias de las células meningoteliales planteándose el diagnóstico diferencial con carcinomas, sarcomas o con el melanoma (21).

Con todo ello la edición del año 2000 de la OMS de tumores del SNC ha sido considerada la más importante al respecto (ver Fig.2), ya que por una parte consideró los criterios propuestos por estudios de la Clínica Mayo para los casos atípicos y anaplásicos, pero agregó a la “necrosis” como otro parámetro de atipia y sugirió a nivel de pronóstico las implicaciones de la “invasión cerebral” (21).

La versión de la OMS del 2007 introdujo leves cambios, a los cuales contribuyeron los estudios realizados en la clínica Mayo, considerando ya definitivamente a la “invasión cerebral” como un criterio diagnóstico para los Meningiomas atípicos (ver Fig.2) (21).

En la última publicación de la OMS de tumores del SNC del 2016, en relación a meningiomas no se introduce ningún cambio, considerándose los criterios del año 2007 como los actuales (ver Fig.1) (10,11).

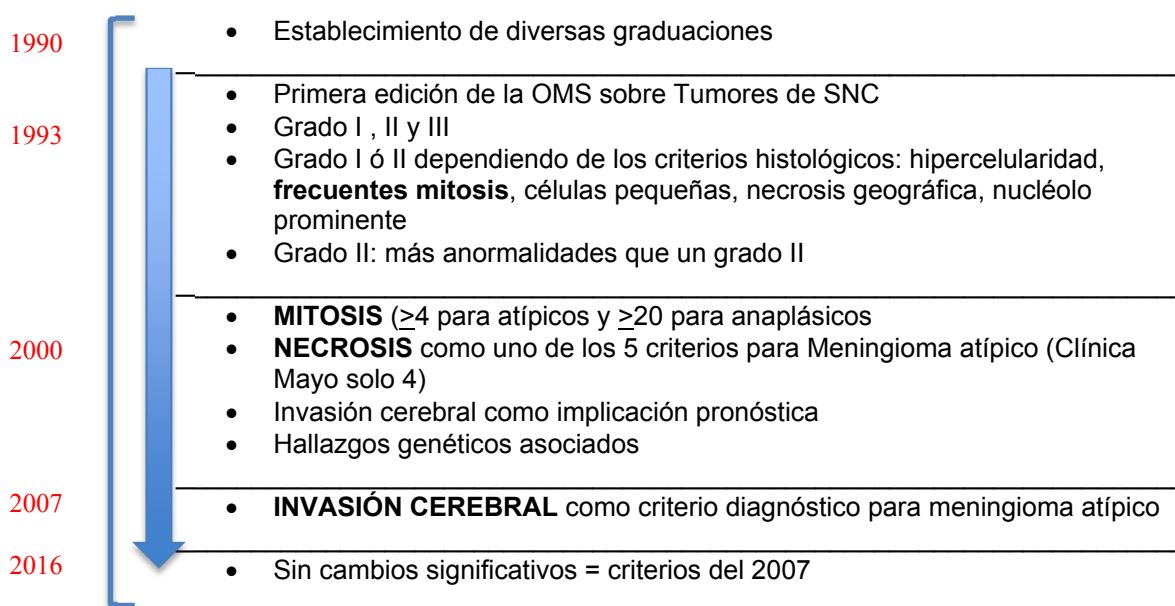


Figura 2. Evolución de la clasificación de la OMS para los Meningiomas.

Tomando en cuenta las características histopatológicas de los meningiomas, un estudio expuesto por Marciscano y cols. (2016) (32), analiza el significado pronóstico de las características de atipicidad en los meningiomas grado I, sin considerar las mitosis o el índice de proliferación celular Ki-67. Las dos características más llamativas de atipicidad fueron la necrosis y la presencia de nucléolo prominente. Es así como desarrollaron un modelo de riesgo de recidiva ante los casos de meningiomas grado I con fenómenos de atipia y según la extensión de la resección, llegando a establecer tres cohortes de riesgo: 1) Bajo riesgo: pacientes con resecciones de Simpson grado I independientemente de la presencia de atipia. 2) Riesgo intermedio: pacientes con resecciones de Simpson grado II o IV sin presencia de fenómenos atípicos. 3) Riesgo alto: pacientes sometidos a resecciones de Simpson grado II o IV y con características atípicas (32).

Como conclusión principal obtienen que los meningiomas benignos con características atípicas y aquellos casos sometidos a resecciones de Simpson grado II–IV (no tenían casos con resecciones grado III) están en riesgo significativamente mayor de progresión/recurrencia, sugiriendo que los pacientes con estas características podrían beneficiarse de la posibilidad de tratamientos alternativos (32).

De este modo desde los aportes de Cushing y Eisenhardt en 1922 junto con la evolución de los estudios que dieron paso al establecimiento de los criterios de la OMS, y incluso trabajos actuales como los de Marciscano y cols. en 2016, se ha manifestado un consenso al señalar que los dos factores más determinantes en el pronóstico de pacientes con meningiomas son la extensión de la resección quirúrgica y el grado histológico (21,32,33,34).

1.4.1. Marcadores inmunohistoquímicos

Dentro de la serie de marcadores inmunohistoquímicos empleados para determinar el fenotipo meníngeo de estos tumores, se encuentran la positividad membranosa generalmente focal para EMA (antígeno de membrana epitelial), para la vimentina; junto con una negatividad para citoqueratinas y la tinción débil o negativa para la pS100 (25, 33).

CITOQUERATINAS: Son un conjunto de proteínas que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular en particular de las células epiteliales, expresión que depende del tipo de células y grado de diferenciación. Existen cerca de 19 subtipos, desde 40-68 kD, que pueden dividirse en dos subfamilias. La subfamilia A comprende las citoqueratinas relativamente ácidas (pH debajo de 5,5), mientras que la subfamilia B contiene un pH relativamente básico de 6 o más. El anticuerpo identifica epítomos presentes en la mayoría de citoqueratinas epiteliales en cortes de tejido fijados con formol e incluidos en parafina. Los resultados ayudan a la clasificación de tejido normal y neoplásico como de origen epitelial (33,35,77).

ANTIGENO DE MEMBRANA EPITELIAL (EMA): Proteína también llamada CD227 o episialina, normalmente actúa como barrera en la superficie apical de las células epiteliales de una forma protectora y reguladora. Se expresa en la mayoría de células epiteliales glandulares y ductales. Este anticuerpo se utiliza en la identificación de células epiteliales de una amplia variedad de tejidos y constituye una herramienta útil en la identificación de epitelios neoplásicos, y es señalado como el marcador de excelencia de meningiomas (33,36,70).

VIMENTINA: Es una proteína que forma parte de los filamentos intermedios tipo III, de los tejidos mesenquimales. Es conocida por jugar un papel importante en varias vías de señalización celular. No obstante en algunos casos su expresión es relativamente no específica, debiendo existir una adecuada correlación para su valoración. Normalmente la vemos expresada en células endoteliales, fibroblásticas, dendríticas interdigitadas, células de Langerhans y células musculares lisas vasculares. Se ha demostrado que se produce coexpresión de filamentos intermedios, en especial la vimentina y la citoqueratina, tanto en diversos tejidos/células normales como en las lesiones neoplásicas, lo que hace necesario utilizar un panel de anticuerpos en el diagnóstico diferencial de los tumores (33,37,70).

PROTEÍNA S-100: Pertenece a una familia de proteínas de bajo peso molecular, se trata de una proteína ácida, que ayuda a regular la contractilidad celular, la motilidad, el crecimiento, la diferenciación, la transcripción y la progresión del ciclo celular. Es un marcador que debe

mostrar una expresión citoplasmática y nuclear para ser considerada como positiva. S100 es una familia multigénica de proteínas de unión a Ca^{2+} de bajo peso molecular (masa molecular relativa entre 9000 y 13 000). La familia consta de 19 miembros que se expresan diferenciadamente en gran cantidad de tipos celulares.

Es muy común su ayuda como marcador de neuronas, células gliales, células de Schwann, melanocitos, células de Langerhans, células interdigitadas de los ganglios linfáticos y así como en condrocitos. Su gran utilidad se establece en los diagnósticos diferenciales de tumores neurogénicos, melánicos y meduloblastomas (33,38,70).

KI-67 Y OTROS MARCADORES DE PROLIFERACIÓN CELULAR

El potencial proliferativo de los meningiomas se ha estudiado con varios marcadores proliferativos, dentro de estos mencionamos los siguientes:

1) Antígeno de la región organizadora nucleolar (AgNORs):

Son segmentos de ADN que codifican el ARN ribosómico, y fueron descritos por primera vez por Heitz (1931) y Mc Clintock (1934). Estas regiones se encuentran asociadas íntimamente a un conjunto de nucleoproteínas ácidas específicas que pueden ser detectadas mediante técnicas de impregnación argéntica (39). Ahmadi y cols en el 2006 la sugieren su determinación como un marcador de proliferación con una buena correlación con los diferentes grados de meningiomas y como predictor de recurrencias, no obstante existen pocos estudios de este marcador en meningiomas que hayan permitido una validación bien establecida (40).

2) Ciclina D1:

Existen escasas publicaciones sobre la ciclina D1 como marcador de proliferación en meningiomas. Se trata de una proteína nuclear que se necesita para la progresión de las células a la fase G1 del ciclo celular y suele sobreexpresarse en muchos tumores malignos. Los estudios de Milenkovic y cols. (2008) y de Cheng y cols (2015) destacan su posible valor como marcador pronóstico en el estudio de meningiomas, los primeros autores mediante una evaluación cuantitativa inmunohistoquímica y el otro grupo mediante PCR y Western blot; no obstante ambos grupos resaltan la necesidad de establecer mayores y más amplios estudios que garanticen su validez pronóstica (41,42).

3) Antígeno nuclear de células de proliferación (PCNA) :

La PCNA es una proteína nuclear sintetizada en la fase G1 temprana y en la fase S del ciclo celular. Esta proteína se localiza en el núcleo y favorece la síntesis de ADN. Cuando existen daños en el ADN, la proteína PCNA se reubica y participa en la vía de reparación del ADN.

Kim y cols (2001) y Maes y cols (2006) encuentran el valor potencial de este marcador como indicador de un mayor riesgo de recurrencia en meningiomas, su desventaja se debe a que no es detectada en todas las fases del ciclo celular, solo aparece siendo detectado en el final de la fase G1 y S (43 y 44).

4) Topoisomerasa II α :

Es una enzima codificada por el gen TOP2A, localizado en el cromosoma 17, que controla y altera los estados topológicos del ADN durante la transcripción genética. Es una enzima nuclear, que está implicada en procesos tales como la condensación del cromosoma, la separación de las cromátides y la liberación de tensión de torsión durante la transcripción y replicación del ADN (45). En el 2001, Konstantinidou y cols. muestran a la topoisomerasa II α como un marcador de proliferación celular de útil aplicación en los meningiomas, si bien resaltan que falla en diferenciar entre los meningiomas de bajo y alto grado, no ofreciendo mayor información pronóstica que el Ki-67 (45).

5) Bromodeoxyuridine (BudR):

Es un nucleótido sintético análogo a la timidina, utilizado para determinar el comportamiento del ciclo celular y realizar su seguimiento. Se administra de forma intravenosa, para que de esta forma se incorpore dentro del ADN en el momento de la replicación y permitir detectar las células que entran a la fase S. Langford y cols. (1996) comparan su utilidad en meningiomas frente al Ki-67 y señalan, que este último es una alternativa muy superior al BudR (46).

6) KI-67

Ki-67 es una proteína codificada en el gen MKI67, conformándose como un marcador de proliferación celular. Durante el ciclo celular en la etapa de la interfase, el antígeno Ki-67 puede detectarse exclusivamente dentro del núcleo de las células (47,48,49).

Este antígeno Ki-67 fue identificado originalmente por un grupo alemán en la década de 1980, mediante el uso de un anticuerpo de ratón contra un antígeno nuclear de una línea celular (L428) derivada de un linfoma de Hodgkin (50). Fue llamada Ki por la ciudad de su diseño (Universidad de Kiel en Alemania), y 67 en relación al número de clon (47,50,51). El inconveniente inicial del anticuerpo original del Ki-67 (anticuerpo Ki-67) fue el hecho de que no se podía utilizar en secciones en parafina, pues se realizaba en secciones en congelación (52). Aunque su utilidad fue inicialmente cuestionada, a partir de 1992 surgieron una serie de estudios en relación a su uso y utilidad en el estudio de múltiples tumores.

Como competidor del Ki-67, ya que si se podía realizar sobre parafina, existía el “antígeno nuclear de proliferación” PCNA con su anticuerpo PC10. No obstante, el valor del Ki-67 fue creciendo en múltiples investigaciones para el estudio del mieloma múltiple, los tumores de próstata, los sarcomas o el cáncer de mama, suscitando la necesidad de una estandarización internacional para su valoración (47).

En 1989 Van Dierendonck y cols. reportaron inconsistencia en el Ki-67 relacionadas con una indetección en las células en fase S del ciclo celular, si bien muchos estudios relacionados con la biología del Ki-67 comenzaron a salir a la luz, y de hecho en 1991 otro grupo expuso lo contrario, al afirmar que lo que había era un incremento en su expresión, para ser más exactos desde el comienzo de la fase S hasta la metafase, comenzando a disminuir a partir de la anafase y telofase (53,54), situación que ha sido desde entonces ampliamente corroborada, al encontrar un tiempo de vida media de la proteína Ki-67 de aproximadamente 1h (55).

Actualmente el MIB-1 es la referencia de anticuerpo monoclonal para la demostración del antígeno Ki-67 en muestras incluidas en parafina. Este antígeno es una proteína nuclear de 345-395 kDa, que se define por su reactividad con el anticuerpo monoclonal del clon Ki-67 (47).

Durante la interfase, el MIB-1 se detecta exclusivamente dentro del núcleo, mientras que durante la mitosis la mayoría de la proteína detectada está localizada en la superficie de los cromosomas, habiéndose secuenciado el locus génico completo del Ki-67 (47).

El tamaño del gen Ki-67 es de aproximadamente 30000 pares de bases organizadas en 15 exones de tamaños entre 67 y 6845 pares de bases, estando ubicado en el cromosoma 10. La proteína Ki-67 se expresa en todas las células proliferativas durante las fases G1, S, M y G2 tardías del ciclo celular, mientras que las células que se hallan en la fase G0 (células en reposo) se muestran uniformemente carentes del antígeno Ki-67. Las células humanas normales no estimuladas no expresan el antígeno Ki-67 y numerosos estudios han mostrado su utilidad en el diagnóstico histopatológico, dando un valor al antígeno Ki-67 como indicador seguimiento de la proliferación celular normal y neoplásica (49,56).

El valor pronóstico del índice Ki-67 puede ser de especial importancia en aquellos tipos de cánceres en los que es difícil de predecir su curso clínico solamente por su histología y su respuesta a cierto tipos de terapias (47).

De hecho el estudio de Marciscano y cols. (32) también sugiere en las conclusiones al estudiar al Ki-67, que además de los rasgos atípicos encontrados en meningiomas de bajo grado, el valor del Ki-67 debe ser incluido en el informe anatomopatológico de los meningiomas benignos (32).

En cuanto a la valoración del índice de proliferación celular, también es necesario realizar consideraciones, puesto que pueden existir variables inter-observador en su determinación (21,57). Existen varias formas de realizar su valoración. La forma recomendada por la OMS es aquella en la que se realiza una visualización del área de mayor proliferación o expresión (punto caliente/hot spot), y a partir de allí con el objetivo a 40x, se realiza un conteo de al menos 1000 núcleos celulares y se va contabilizando el número de núcleos que muestran su expresión (49 y 58).

Nakasu y cols. (2001) realizó una comparativa de dos métodos para la valoración del Ki-67 (49) :

- A) El método “highest MIB-1 labeling” (HL) : que visualiza el área con mayor expresión nuclear del marcador, valorando por lo menos 1000 núcleos celulares con magnificación 400x (49).
- B) El método “randomly” (RS): que opta por realizar la valoración de forma aleatoria en cualquier campo del tumor , contabilizando por lo menos 2000 núcleos a 400x (49).

Este estudio encuentra como conclusión clara que cualquiera de los dos métodos muestra una correlación significativa entre la expresión de Ki-67 y la velocidad de la tasa de recurrencia tumoral, con unos puntos de corte del 2% para el método RS y del 3% para el HL (49). Y realizando una comparación de los dos métodos, encontraron que el RS fue un mejor predictor de recurrencia tumoral y del crecimiento de meningiomas, lo que sugiere que un acumulo focal de Ki-67 en los meningiomas no reflejan de forma directa su comportamiento clínico evolutivo (49).

No obstante con los avances tecnológicos, Swiderska y cols. (2015) compararon el método de valoración manual, con las metodologías semiautomáticas y automáticas. La forma semiautomática consiste en un híbrido persona/ordenador y la automática la realiza completamente solo el ordenador tras la captura de imágenes. Los dos métodos semiautomático y automático mostraron una alta correlación que difiere con la metodología manual tradicional implementada, y aunque no analizaron las posibles limitaciones, como las área que localiza el ordenador de forma automática, si cabe anotar que esta metodología ofrece un ahorro de tiempo para los patólogos, quedando abierta la discusión para la estandarización de la valoración del Ki-67 en los meningiomas que sin duda queda limitada en la posible disposición de estos equipos. (58).

De cualquier modo todos estos datos deben ser siempre valorados en su conjunto, y ninguno de estos últimos debe ser considerado como exclusivo, puesto que las características morfológicas siempre van a ser la clave diagnóstica desde el principio de una detallada valoración microscópica (6).

INTRODUCCIÓN

A continuación presentamos iconografía microscópica de los distintos subtipos de meningiomas atendiéndose a los criterios de la OMS (33,59), asimismo a las distintas variantes histológicas descritas, señalando las características morfo-patológicas más relevantes que permiten su identificación. Señalar la amplia variabilidad arquitectural y morfológica de estos tipos tumorales (33-59). Los diferentes subtipos histológicos presentan algunas particularidades en relación a su adscripción a un determinado grado histológico y a su expresión de Ki-67 como ha puesto de relevancia el trabajo de Marosi y cols. (2008) (25).

1.4.2. Subtipos morfológicos

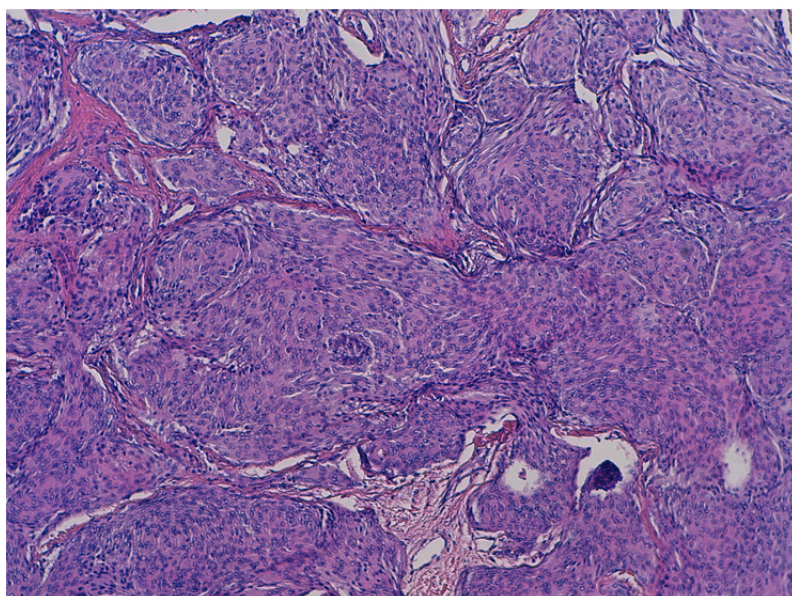


Figura 3. Meningioma grado I de la OMS de patrón meningotelial (10x). Proliferación celular de arquitectura lobular y celularidad epiteloide, los núcleos son redondos a ovaes, con cromatina laxa, con escaso pleomorfismo celular, citoplasmas eosinófilos claros y con presencia de 2 figuras de mitosis por 10 hpf.

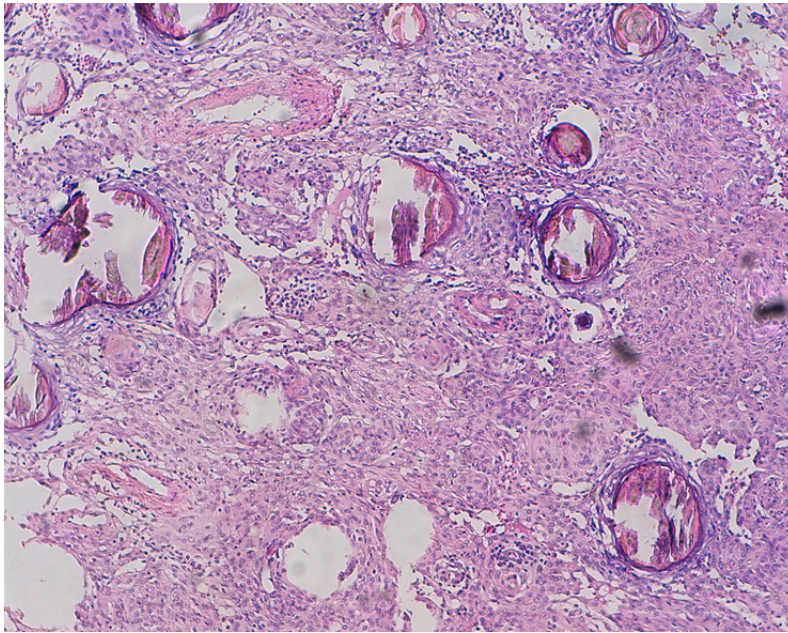


Figura 4. Meningioma grado I de la OMS de patrón psamomatoso (10x). Proliferación celular de tipo transicional, cuya principal característica es presencia de abundantes cuerpos de psamoma que pueden tener tendencia a confluir. El grado de pleomorfismo es mínimo y 1 figura mitótica por 10 hpf.

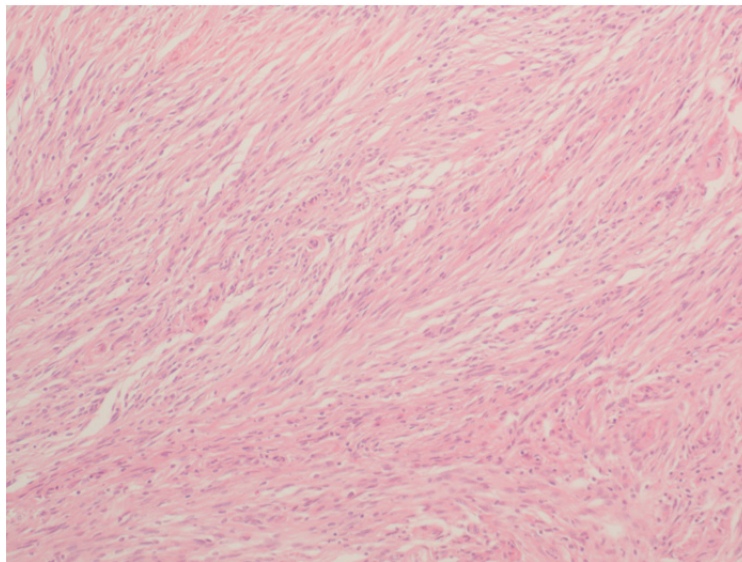


Figura 5. Meningioma grado I de la OMS de patrón fibroblástico (10x). Proliferación celular de tipo fusiforme, con aspecto arquitectural mesenquimal, que descansa sobre un estroma hialinizado.

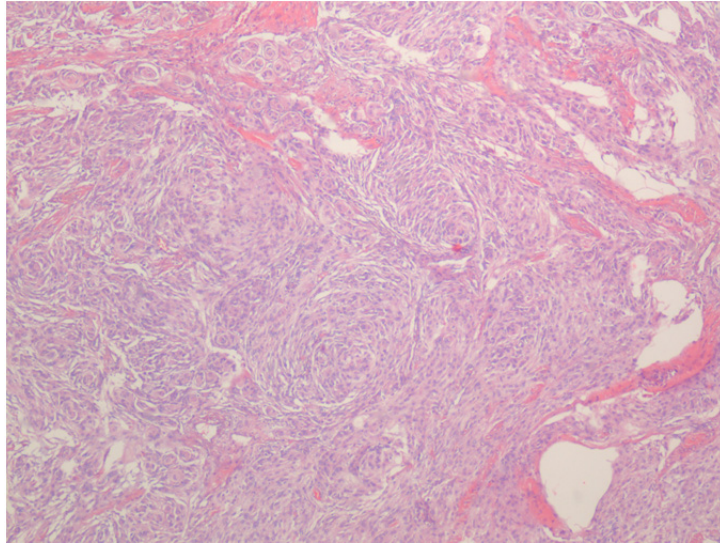


Figura 6 . Meningioma grado I de la OMS de patrón transicional (10x). Proliferación celular mixta, donde se observa los patrones meningeal y fibroblástico. El pleomorfismo es mínimo.

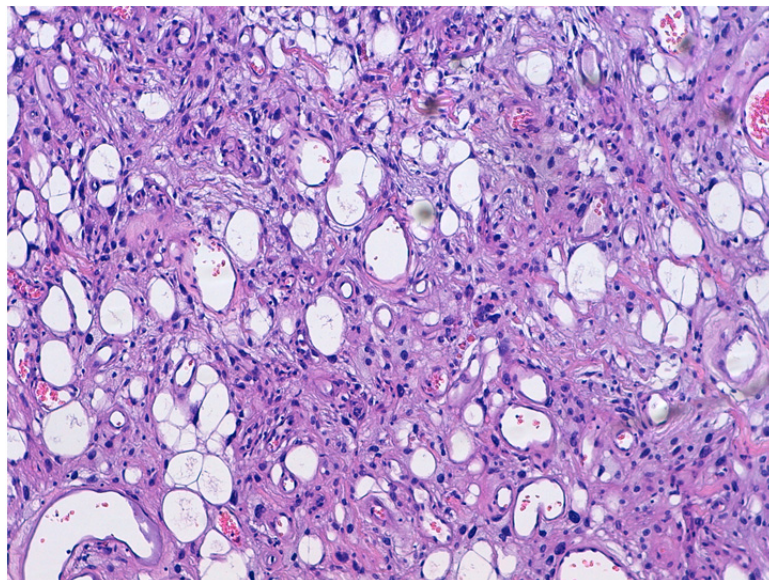


Figura 7. Meningioma grado I de la OMS de patrón Microquístico (10x). Densa proliferación celular, con presencia de pequeños quistes o microvacuolizaciones intercelulares, la atipia es escasa.

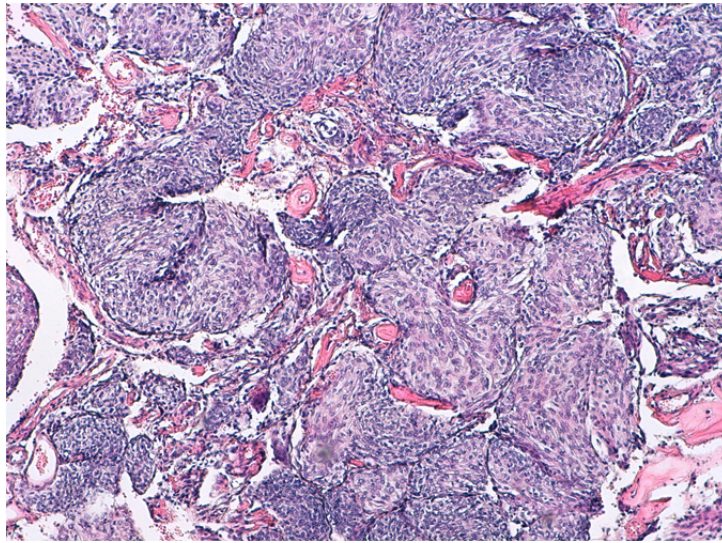


Figura 8. Meningioma grado I de la OMS de patrón sincital (10x). Proliferación celular muy similar a la arquitectura meningotelial, una organización sincital o en nidos, siendo el estroma predominantemente hialinizado y con mínima atipia.

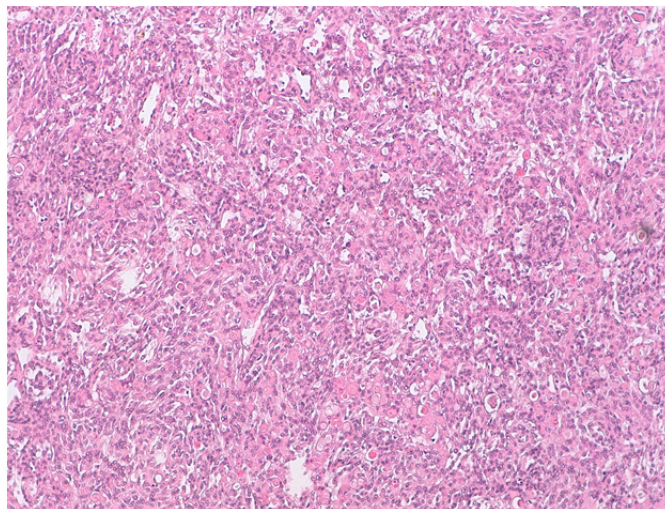


Figura 9. Meningioma grado I de la OMS de patrón secretor (10x). Proliferación celular eosinófila, con presencia de un citoplasma con material eosinófilo claro. La arquitectura es difusa, de hábito meningotelial y bajo pleomorfismo.

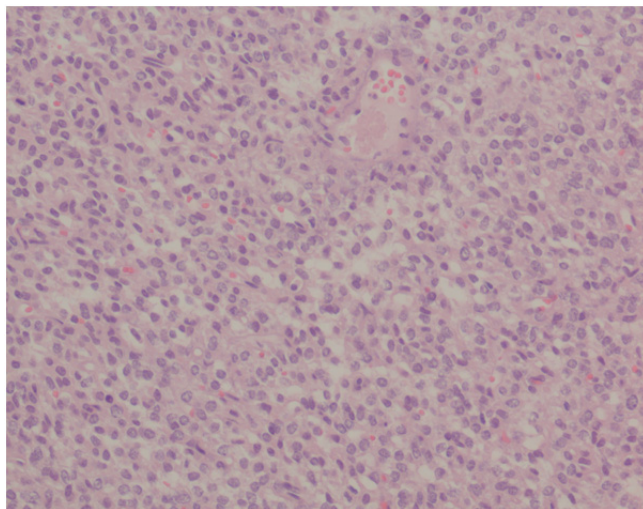


Figura 10. Meningioma grado II de la OMS del tipo células claras (10x). Proliferación celular de hábito epitelioide y un citoplasma claro rico en glucógeno, un fondo estromal hialinizado. El índice mitótico es de 4 -5 por 10 campos de gran aumento, considerándose de igual manera dentro del grupo de los atípicos o grado II.

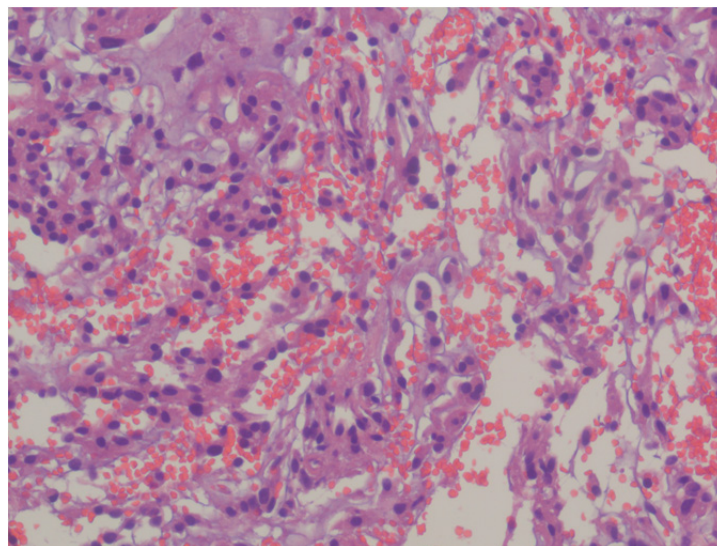


Figura 11. Meningioma grado II de la OMS del tipo cordoide (20x). Proliferación celular que simula un cordoma, de ahí su denominación. Se caracteriza por un patrón trabecular que descansa sobre un estroma que puede tomar un hábito mixoide. Es también catalogado dentro de los meningiomas grado II.

1.4.3. Diagnóstico diferencial y metástasis

Dentro de los diagnósticos diferenciales a considerar sobre todo en casos de meningioma grado II y III, encontramos la posible diferenciación frente a carcinomas, melanomas o sarcomas como grandes grupos de tumores. Igualmente el diagnóstico diferencial a menudo obliga a descartar schwannomas, hemangiopericitomas, cordomas, metástasis de un carcinoma de células claras,ependimomas papilares, linfomas, procesos inflamatorios o un tumor fibroso solitario. En esta tarea, en ocasiones las técnicas de inmunohistoquímica que se han mencionado previamente resultan una herramienta de gran ayuda para diferenciarlos (29,33).

Marosi y cols. en una revisión sobre meningiomas en el año 2008, expone una sinóptica sobre los distintos subtipos histológicos, las diferentes técnicas de inmunohistoquímica empleadas en su definición de caracterización y la media de expresión de Ki-67 en cada uno de ellos y que a continuación transcribimos (25)

MENINGIOMA	GRADO OMS	INMUNOHISTOQUÍMICA	ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN
MENINGOTELIAL	I	EMA, Vimentina, pS100	Media de Ki-67: 3,8%
FIBROMATOSO	I	Idem	Idem
TRANSICIONAL	I	Idem	Idem
PSAMOMATOSO	I	Idem	Idem
ANGIOMATOSO	I	Idem	Idem
MICROQUÍSTICO	I	Idem	Idem
SECRETOR	I	Pas(+), Cea(+), Cks(+)	Idem
LINFOPLASMOCÍTICO	I	Idem + inflamación crónica	Idem
METAPLÁSICO	I	Idem + diferenciación mesenquimal focal	Idem
ATÍPICO	II	EMA menos pronunciado, vimentina	Media de Ki-67: 7,2%
CÉLULAS CLARAS	II	Citoplasma rico en glicógeno	Idem
CORDOIDE	II	Áreas cordoides, con células vacuoladas eosinófilas en una matriz mixoide	Idem
RABDOIDE	III	Nidos parcheados o extensos de células rabdoides	Media de Ki-67: 14,7%
PAPILAR	III	Patrón pseudopapilar perivascular	Idem
ANAPLÁSICO	III		Ki-67 : > 15%

Tabla 2. Subtipos histológicos de los meningiomas de acuerdo a la clasificación de la OMS y su correlación con los marcadores inmunohistoquímicos y con sus características morfológicas y el valor medio de expresión de Ki-67 (25).

Así Mawrin y Perry en una revisión del 2010 sobre la clasificación histológica de los meningiomas, plantean una tabla con los diferentes diagnósticos diferenciales a considerar de acuerdo al respectivo subtipo de meningioma clasificado según la OMS (29).

SUBTIPO HISTOLÓGICO	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL SE PLANTEA CON
M. meningotelial	Carcinoma metastásico, hiperplasia meningotelial
M. fibroblástico	Schwanoma, tumor fibroso solitario, hemangiopericitoma, fibrosarcoma
M. angiomatoso	Hemangiopericitoma, hemangioma, hemangioblastoma
M. microquístico	Hemangioblastoma, astrocitoma
M. linfoplasmocítico	Inflamación, linfoma de bajo grado
M. cordoide (grado II)	Cordoma, hemangioendotelioma epiteloide
M. de células claras (g II)	Carcinoma metastásico de células claras, hemangioblastoma
M. rabdoide (grado III)	Tumor rabdoide metastásico, melanoma, carcinoma
M. papilar (grado III)	Ependimoma papilar, carcinoma metastásico
M. anaplásico (grado III)	Carcinoma, melanoma , , sarcoma dural, glioblastoma

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales comunes de los meningiomas de acuerdo a los diferentes subtipos histológicos (Modificado de Marwin y Perry) (29).

1.5. Manejo y grados de resección de Simpson

El sistema de graduación de Simpson lleva más de 50 años proporcionando una herramienta predictora de la recurrencia de los meningiomas (60). En este sentido reconocida ampliamente en el ámbito quirúrgico y oncológico de los meningiomas. El neurocirujano australiano Donald Simpson, dedicó gran parte de su vida a la neurocirugía pediátrica y fue conocido a nivel mundial por sus estudios sobre las recurrencias de los meningiomas postquirúrgicas (60).

En 1957, Simpson refiere en su trabajo textualmente que Cushing y Eisenhardt presentaron en su monografía una clasificación histológica compleja que fue pensada específicamente como guía para observar el comportamiento biológico de los tumores, pero no reconociendo las limitaciones de la evaluación del estudio histológico (44). A partir de su trabajo, salieron varios estudios entorno a su tratamiento, si bien las recidivas eran mencionadas sin existir un acuerdo sobre la importancia o los factores que pudieran influenciar las recurrencias (61).

El trabajo de Simpson y las escalas propuestas por él, han orientado a los neurocirujanos a realizar exéresis lo más completas posibles para evitar la recidiva; sin embargo esto en algunas localizaciones pone en riesgo la propia supervivencia y la calidad de vida del paciente por el incremento de la morbimortalidad asociada (62). Simpson señaló los porcentajes de riesgo de recurrencia de acuerdo a cada tipo de intervención practicada (61).

El valor de los porcentajes de recurrencia obtenidos fueron resultado del análisis de varias series de casos, entre estos la serie de Oxford que correspondían a los pacientes intervenidos en su Hospital entre 1938 a 1954 y la serie de London que eran pacientes tratados por Sir Hugh Cairns en Londres entre 1928 y 1938.

En total sumaban 339 pacientes, de los cuales 55 casos presentaron recurrencias, pero en 21 de estos habían dudas sobre la certificación de su causa de muerte, de forma idéntica a lo señalado por el sueco Olivecrona con otra serie de casos de la época (1955); no obstante Simpson calculó una incidencia de recurrencia del 21% combinando todas las series (61). En la siguiente tabla (Tabla 4) se exponen las estimaciones de Simpson y su correlación con la recurrencias.

GRADOS DE SIMPSON	AMPLITUD DE LA RESECCIÓN DEL MENINGIOMA	RECURRENCIA 10 AÑOS
Grado I	Resección completa incluyendo resección del hueso adyacente y duramadre relacionada	9%
Grado II	Resección completa MAS coagulación de la inserción dural	19%
Grado III	Resección completa SIN resección de la duramadre adyacente y SIN coagulación	29%
Grado IV	Resección parcial o subtotal	39%
Grado V	Biopsia	NA

Tabla 4. Grados de resección de Simpson y riesgo de recidiva a 10 años (Modificado de Simpson) (61).

Todas las series de casos de la época, incluyendo los pacientes de los estudios de Cushing, sumaban cerca de 1241 casos, datos que arrojaban la necesidad de realizar múltiples consideraciones y a partir de la fecha, incrementar el número de estudios, en primera instancia aclarando criterios diagnósticos, quirúrgicos e ir en la búsqueda de posibles factores clave que permitan realizar una valoración más objetiva para estimar el riesgo de recurrencia (61).

En relación a los grados de Simpson, a continuación pasamos a exponer diversos estudios, en los que en general se ratifica el valor de los mismos como predictores de recurrencia tumoral, si bien en ocasiones modulando al menos de forma parcial su aplicación práctica.

Es así como Gallagher y cols. (2016) estudiaron los grados de resección de Simpson y la localización, como predictores de supervivencia libre de recurrencia en los meningiomas grado I de la OMS. La base de datos estudiada comprendía 145 pacientes con meningiomas grado I que fueron intervenidos quirúrgicamente desde el año 2002 a 2007 en el Reino Unido. El tiempo medio de seguimiento fue de 60 meses y se presentaron cerca de un 7% de recidivas, con una tiempo medio de latencia previo a la recurrencia de 41,5 meses. Los autores concluyeron que los grados de resección de Simpson continúan siendo un excelente predictor de supervivencia libre de recurrencia/progresión para los meningiomas grado I de la OMS; no ocurriendo lo mismo al estudiar la localización de la lesión como un factor predictivo de supervivencia libre de recurrencia. (34).

Por otro lado un estudio en Oslo con un seguimiento de 16 años por Hasseleid y cols. (2012), también estudiando el factor localización; estudiaron pacientes con meningiomas localizados a nivel de la convexidad independientemente del grado histológico de la OMS y que manifestaran síntomas ó permanecieran asintomáticos con un aumento del tamaños de la lesión e intervenidos según el sistema de graduación de Simpson. Este estudio comprendía 391 pacientes con una edad media de 60 años y una relación 2:1 mujer/hombre. Y encontraron que la tasa recurrencia después de una resección Simpson grado I fue significativamente más baja en comparación con los Simpson II o III, considerándose de esta manera que el grado I de Simpson es el manejo óptimo para este tipo de meningiomas de la convexidad (63).

Partiendo del hecho del manejo óptimo mediante una intervención grado I de Simpson, Sughrue y cols. (2010), revisaron asimismo casos de meningiomas grado I de la OMS, cuya muestra comprendía 373 pacientes y con una media de seguimiento de 3,7 años. La supervivencia libre de recurrencia/progresión a los 5 años fue del 95%, 85%, 88% y 81% según los grados de Simpson. Y concluyeron que aunque para los casos de meningiomas grado I de la OMS se demuestra el beneficio de una intervención agresiva, aquellos casos en los que existe un pequeño riesgo de

lesión, el hecho de remover el hueso o la duramadre podría traer otras consecuencias peores, y parece poco justificado someter a este riesgo para mejorar la tasa de recurrencia en un pequeño porcentaje, colocando en tela de juicio el sistema de Simpson como único predictor de recurrencia. Es por tal motivo que aconsejaban realizar nuevos estudios para identificar mejores predictores de recurrencia que modularan los planes de seguimiento, mediante radiocirugía o radioterapia (64).

Es un hecho como el riesgo asumido ante intervenciones agresivas resulta ser desde luego un punto decisivo para los neurocirujanos, y asimismo Heald y cols. (2013) estudiaron 225 pacientes intervenidos por meningiomas grado I con un seguimiento medio de 3 años. Se definieron como recurrencias, aquellos casos con un aumento del tamaño radiológico y a su vez también fueron considerados los casos de enfermedad residual en grupos separados. Este estudio mostró un índice alto de recurrencia/progresión en tumores sometidos a resección subtotal o grado IV en comparación con los tipos de resección grado I o II de Simpson, y si bien plantearon el hecho que en ocasiones esta decisión quirúrgica es muy subjetiva, es claro que a pesar de los resultados significativos obtenidos, no se le puede exigir u obligar al neurocirujano la realización de una extirpación que puede tener caracteres de amplia dificultad (60).

En relación al grado histológico en conjunto con el grado de resección de Simpson, Moon y cols. (2012) estudian 55 meningiomas grado II **de Simpson** comparándolos con otros grados de la OMS. Encontraron un 25% de recidivas, con una media de 42,9 meses. El 51% fueron tratados con una resección completa y el 49% con resección incompleta, y al comparar estos datos con el grupo de meningiomas grado I intervenidos con resección completa o incompleta, concluyeron que el comportamiento del índice de recurrencia que presenta un meningioma grado II con resección completa vs un grado I con cualquier intervención era muy similar. Es decir, que el índice de recurrencia de un meningioma grado II sometido a una resección completa se reducía a los valores de un meningioma grado I; existiendo un riesgo muy alto de recurrir para aquellos casos con resecciones incompletas (grado III-IV de Simpson). A su vez, plantean otro punto decisivo en cuanto al siguiente paso en su tratamiento, optando por la radioterapia postoperatoria como posible tratamiento complementario (65).

Estos estudios señalados, reflejan que los protocolos de manejo en meningiomas han tenido como base cuatro vías: en primer lugar la observación clínica y radiológica, la cirugía como elección, el tratamiento por radiación, que incluye radioterapia, radiocirugía, radioterapia estereotáxica fraccionada y el abordaje combinado de todos (15).

Dentro de las características especiales que pueden hacer más difícil su intervención, en comparación con otros tumores intracraneales, están el tamaño tumoral, el edema perilesional y el

estado de vascularización. Estas situaciones y la ubicación anatómica, son parámetros que hacen que el procedimiento quirúrgico tenga un mayor grado de complejidad y obliga en ocasiones a la realización de resecciones parciales, que desde luego conllevan a un mayor riesgo de recidiva y al hecho de plantearse un tratamiento complementario (15).

Estudiando brevemente la historia de las opciones de manejo complementarias de los meningiomas, Lars Leksell, en el instituto Karolinska de Estocolmo, en 1951, desarrolló una técnica para tratar lesiones intracraneales sin abrir el cráneo conjugando la localización estereotáxica con la radiación lesional conformando lo que denominó radiocirugía. Esta metodología pretendía disminuir la morbilidad asociada a la cirugía intracraneal que en esa época era muy elevada (66). Y durante la década de 1960, él y sus colaboradores experimentaron con varias fuentes de radiación: máquinas de ortovoltaje, rayos X, haces de partículas y primitivos aceleradores lineales, hasta al fin diseñar un nuevo aparato que denominó Gamma Knife. Los aceleradores lineales (LINAC) se desarrollaron, simultáneamente en USA y Gran Bretaña en la década de 1950, estos dispositivos han llegado a ser los principales sistemas de tratamiento para la radioterapia convencional (66). Sin embargo la radioterapia postoperatoria en los meningiomas grado II continua siendo controvertida, no obstante para los grado I, la mayoría de los autores concuerdan que no es recomendable (60,65).

La radiocirugía es una técnica que permite mediante una localización guiada muy precisa de la tumoración, transmitir finos haces de radiaciones ionizantes externos. La radiocirugía asociada con la radioterapia es lo que se conoce como Radioterapia estereotáxica fraccionada (Stereotactic Body Radiation Therapy SBRT); esta radiocirugía estereotáxica es una alternativa importante para aquellos meningiomas de pequeño tamaño situados en áreas de mayor dificultad para el acceso quirúrgico, y como una opción complementaria para los que han sido resecados parcialmente (66).

La literatura cuenta con múltiples estudios entorno al estudio específico de los meningiomas grado I de la OMS en relación con la radioterapia. Es así como la Dra Marosi y cols (2008) en una revisión general de meningiomas grado I, observando resultados muy similares sobre los índices de recurrencia para meningiomas grado I de la OMS después de una resección completa vs una resección incompleta más radioterapia (25), y exponiendo las estrategias para tomar la decisión más acertada según el tipo de meningioma, dado que en determinadas localizaciones las intervenciones eran mucho más complicadas, señalan a la radioterapia como una opción así como la radiocirugía, la quimioterapia, o las terapias antiangiogénicas u hormonales (25).

1.6. Pronóstico y seguimiento

En cuanto al seguimiento de este tipo de lesiones, de acuerdo a las guías de manejo de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) versión 2 del 2015, se ha recomendado un patrón de seguimiento para los meningiomas grado I, grado II o aquellos no resecados, mediante la realización de una RMN al tercer, sexto y doceavo mes en el primer año, posteriormente cada 6-12 meses por 5 años y luego cada 1-3 años (67).

En cuanto a los factores pronóstico más determinantes, a parte de la graduación quirúrgica de Simpson y producto de varios estudios durante más de 5 décadas, aparece sin duda el índice de proliferación celular Ki-67 (32,56,68), motivo de nuestro estudio.

Múltiples estudios entorno a el significado de los grados de Simpson en la era moderna junto con la actualización de los criterios histopatológicos de la OMS, los avances tecnológicos de las herramientas diagnósticas por imagen y del instrumental quirúrgico, han sido determinantes en el manejo actual de los meningiomas (1). Por tanto, la existencia y el valor añadido que podría ofrecer un marcador como el Ki-67 en concordancia y de forma complementaria con todas las demás herramientas, podrían contribuir de una forma exponencial el seguimiento, manejo y pronóstico de estos tumores (58,69).

Pasaremos a continuación a exponer diversos estudios llevados a cabo introduciendo la metodología del estudio de Ki-67 como factor predictivo pronóstico.

Oya y cols. (2012) publicaron un estudio de gran interés, de forma retrospectiva en Japón en el que analizaron pacientes diagnosticados de meningiomas grado I de la OMS y el índice de proliferación Ki-67, desde 1995 al año 2010, y tratados según el sistema de graduación de Simpson. Realizaron la determinación de Ki-67 en todos ellos, utilizando el método “highest MIB-1 labeling” (HL) (70).

La recurrencia o recrecimiento tumoral fue evaluado por expertos neuro-radiólogos, y se definió la “supervivencia libre de recurrencia” (RFS) como el tiempo desde el día de la cirugía hasta el día del último estudio por resonancia sin ningún cambio radiológico, o como el tiempo desde la cirugía hasta el día en que la recurrencia o crecimiento fue observado por algún estudio radiológico.

Estudiaron así 685 meningiomas tratados quirúrgicamente, de los cuales cumplían con los criterios del estudio 240 casos, el 73% eran mujeres y la media de edad de 55,2 años. LA RFS a 5 años con los grado de Simpson I, II, III o IV fue de 97,6%, 87,7%, 84,1% y 56,8% respectivamente. La RFS para Simpson grado IV fue significativamente corta, y decidieron

excluirlos por carecer de significado. En cuanto a la relación entre localización y recurrencia, el grado de Simpson no fue estadísticamente significativo en relación RFS para meningiomas de la convexidad ni para los localizados en la región parasagitales/hoz. Lo más interesante de este estudio lo marcó la relación recurrencia/índice de proliferación celular Ki-67. Como no se encontraron diferencias significativas entre los distintos tipos de resecciones, se estudio la relación del Ki-67 con las resecciones totales. Los datos arrojaron que tumores con un Ki-67 mayor o igual a 3%, tenían una mayor recurrencia que tumores con una expresión menor al 3%, incluso para meningiomas grado I intervenidos con resecciones de Simpson grado II o III.

Al mismo tiempo un análisis multivariado (regresión de Cox) para los Simpson grado II y III, demostró al Ki-67 por si solo, como un significativo predictor de recurrencias (70).

Si concretamos lo relacionado con el Ki-67, este varía en las distintas publicaciones, indicando valores del 2%, 2.6% y 3% ((32,49, 56,69,70). Por ello y al no poder realizar Ki-67 de forma extemporánea, se enfatiza en la necesidad de combinar tanto los hallazgos quirúrgicos en relación a la graduación de Simpson realizada, junto con la realización del marcador Ki-67 en la muestra tumoral, para poder ofrecer un plan de tratamiento/seguimiento más favorable para cada paciente. Lo que quedaba claro es que un paciente con un meningioma con un índice de proliferación celular Ki-67 mayor o igual a 3% debe tener un plan de seguimiento más exhaustivo, haciéndose necesario realizar una investigación prospectiva para validar estos hallazgos (70).

El hecho de realizar determinaciones como el Ki-67 para disponer de otras herramientas a la hora de la predicción de recidivas y tomar mejores decisiones abre camino a muchos estudios, Vankalakunti y cols (2006) igualmente evaluaron la utilidad del Ki-67 y su comportamiento en los meningiomas de bajo grado. La media de expresión de Ki-67 que encontraron para los meningiomas grado I fue de 3,47 +/- 2%, del 5,08 +/- 4% para los grado II y de 11.66 +/- 7% en los grado III. Y al comparar la expresión del Ki-67 entre aquellos meningiomas de bajo grado no recurrentes y los recurrentes encontraron valores 2,66 +/- 1.7% y de 4,21 +/- 2,78% respectivamente. Determinando que meningiomas con un punto de corte de Ki-67 > 2,6% (sensibilidad de 64,6% y especificidad del 68%) deben ser vigilados a pesar de haber sido intervenidos mediante una resección grado I de Simpson o si han sido catalogados histológicamente como un grado I de la OMS (69).

Desde esta perspectiva, Kasuya y cols. (2006), analizaron la relación de Ki-67 con las características de 342 casos de meningiomas y dividieron la muestra en dos grupos, aquellos con un índice <3% (242 casos) y otro \geq 3% (100 casos).

Encontrando que el 19% de los meningiomas grado I, el 96% de los meningiomas grado II y el 94% de los meningiomas grado III tenían una expresión de Ki-67 \geq 3%.

De igual forma, la recurrencias se presentaron en el 52% de los meningiomas con Ki-67 $\geq 3\%$ y en el 6% de los meningiomas con Ki-67 $< 3\%$. Siendo la recurrencia el factor de riesgo independiente más significativo para tener un índice de proliferación alto.

Así mismo otros parámetros, como la localización en la base del cráneo que suele implicar un mayor riesgo quirúrgico, los casos asintomáticos y la presencia de calcificaciones, resultaron ser factores de riesgo independientes para una expresión alta de Ki-67 (71).

Estudiando también el Ki-67 junto con otras características morfológicas, Nakasu y cols. (2009) investigaron 135 casos de meningiomas grado I con una media de seguimiento de 9,7 años, y hallaron un índice de recurrencia a 10 años del 7,5% y de 9,3% a 20 años. Y encontraron un resultado estadístico significativo en relación al riesgo de recurrencia con variables como la presencia 5 mitosis, la ausencia de calcificación, la fibrosis y en esta ocasión un valor de corte para el índice de proliferación celular Ki-67 $\geq 2\%$, y concluyeron como los estudios señalados previamente que el marcador Ki-67 es un valioso predictor de recurrencia y una guía útil para plantearse la necesidad de un retratamiento en los meningiomas grado I de la OMS (72).

Un estudio con un planteamiento paradójico, pero en el que también se expone el valor del Ki-67, fue el de McGovern y cols. (2010), en el que analizaron la recurrencia en meningiomas en la base del cráneo frente a “no base de cráneo”; y en el que encontraron paradójicamente una mayor tasa de recurrencias en los “no base de cráneo” frente a los basales. Es bien conocido desde los trabajos de Cushing (1) que los meningiomas basales presentan un mayor riesgo quirúrgico. Este resultado es explicado por McGovern y cols. por el hecho de que los basales presentaron en su serie una media de Ki-67 menor (1,35%) que los “no basales” (2,6%) reforzando el dato del valor de Ki-67 como predictor de recurrencias frente al de la localización anatómica, que influencia de forma indirecta la reseccabilidad y los propios grados de Simpson (73).

Conociendo claramente que la extirpación de los meningiomas es un desafío para la neurocirugía por el origen y las relaciones anatómicas de los lugares donde se desarrollan Nanda y cols. (2016) propusieron un nuevo sistema de graduación, que en relación a la región clinoidal media varios parámetros como el estatus visual preoperatorio, el volumen tumoral, la relación con la carótida interna, la extensión tumoral dentro del seno cavernoso y la invasión del canal óptico.

Y aunque es una serie corta de casos, ellos recomiendan su sistema de graduación, ya que esa localización ofrece una ayuda en el enfoque del manejo más apropiado para los pacientes y así poder establecer un pronóstico (74).

En cuanto a los meningiomas grado II, esta variabilidad en el pronóstico también es manifiesta; Real-Peña y cols. (2015) en el Hospital Clínico de Valencia plantean una propuesta de algoritmo de tratamiento, para este tipo de meningiomas después de una resección completa (75) .

Dado el hecho que los meningiomas atípicos presentan una tasa de recurrencia ocho veces mayor que los meningiomas grado I, independientemente del tipo histológico, intentaron correlacionar su agresividad con marcadores de todo tipo para estudiar más de cerca su evolución. Estudiaron una serie corta de 27 meningiomas atípicos, partiendo del hecho que son lesiones de difícil manejo y que al conocer la anatomía patológica definitiva no se cuenta con marcadores que puedan proporcionar una mayor agresividad. Plantean varias recomendaciones: 1) Realización de una resonancia a los 3 meses y luego con una periodicidad semestral indefinidamente 2) Si existe algún resto tumoral o una recidiva se recomienda reintervenir para alcanzar una resección completa.

3) En el caso de una resección subtotal, se recomienda radioterapia.

Este grupo de trabajo revisó la expresión de Ki-67 sin encontrar datos estadísticos significativos. Contando con las diversas herramientas que permiten un control de la evolución clínica de los pacientes con meningiomas y a pesar de que la intervención radical es la recomendación general para todos los casos de meningiomas, existen otros estudios como los de Sughrue y cols. (2010) (64) que no lo consideran así, pero siempre aclarando que si se trata de meningiomas atípicos si debería ser un hecho a considerar (75).

Por tanto, todos estos trabajos enfatizan que el contar con adecuados medios clínicos, diagnósticos, quirúrgicos, radioterapéuticos y marcadores pronósticos como el Ki-67, facilita el planteamiento de estrategias oportunas para preveer y evitar recidivas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los meningiomas son lesiones tumorales de lento crecimiento en las que a menudo se establece una indicación quirúrgica de exéresis como primera y fundamental actuación terapéutica (61,64). Desde la introducción de los grados de resección de Simpson (61), el postulado aceptado ha sido que la resección amplia y completa es lo más beneficioso para reducir el riesgo de recurrencia (70). La exéresis persigue tal como su denominación indica, establecer una extirpación completa de la lesión, si bien la reseabilidad completa de algunos de estos tumores en ocasiones no está exenta de cierta morbilidad o riesgo quirúrgico (62) que pueden condicionar el carácter más o menos completo de la cirugía.

La aparición de recurrencias tras la cirugía de los meningiomas no es un hecho infrecuente. Por tal motivo la introducción de marcadores de proliferación celular como el denominado Ki-67 en la década de los 80's (47,50,66) abrió nuevas expectativas, ya que puede de alguna forma puede modificar la actitud postcirugía en los pacientes con meningiomas grado I de la OMS.

Por tanto demostrar la influencia del índice de proliferación celular Ki-67 en las recurrencias de los meningiomas independientemente o en conjunto con los grados de Simpson, ayudaría a dar un mayor soporte al neurocirujano sobre no estar incrementando la tasa de recidiva al realizar una resección subtotal y de esta manera se optimizaría el seguimiento de los pacientes (70).

Por todo ello en el presente estudio nos hemos planteado comparar el impacto del índice de proliferación celular Ki-67 en las recidivas de los meningiomas intracraneales grado I de la OMS. Comparando este impacto con la influencia predictora de recidivas la escala de resección quirúrgica de Simpson (1,70).

Y a su vez nos hemos propuesto valorar la eficacia de un punto de corte de Ki-67 en el 3% como factor discriminante a la hora de predecir las recidivas (70).

Una cuestión adicional que a nuestro juicio asimismo está pendiente de resolver es si la posible influencia del marcador Ki-67 en relación a la recurrencia de los meningiomas queda restringida a los meningiomas grado I, que son el motivo inicialmente planteado en nuestro estudio, o si son también extensibles a los denominados meningiomas atípicos o grado II, es por ello que entendemos que sería de utilidad analizar de igual manera un subgrupo de meningiomas grado II con la misma finalidad referida.

OBJETIVOS

Para verificar estas hipótesis de trabajo nos planteamos los objetivos específicos que a continuación enumeramos.

- a) Estudiar de forma retrospectiva, la clasificación histológica según criterios de la OMS 2007/2016 de la casuística de los meningiomas intracraneales grado I de la OMS del Hospital Universitario y Politécnico La Fe en el período de 13 años comprendido entre el año 2000 y 2012.
- b) Evaluar en esta casuística el marcador de proliferación celular Ki-67 como posible factor predictor de recidiva en meningiomas intracraneales grado I de la OMS.
- c) Estudiar la clasificación de Simpson en esta casuística como herramienta para predecir la recidiva tumoral de los meningiomas intracraneales grado I de la OMS.
- d) Comparar la relación del riesgo de recurrencia de forma independiente de ambos esquemas (grado de resección de Simpson e índice de proliferación Ki-67) o su posible interrelación, para los meningiomas grado I de la OMS.
- e) Analizar de forma paralela los objetivos antes planteados en el colectivo, que sin duda será más reducido, de meningiomas grado II de la OMS también denominados atípicos.
- f) Establecer posibles recomendaciones de futuro tanto para patólogos como a neurocirujanos acerca de la utilidad en la aplicación conjunta o individualmente de ambos esquemas predictores de recurrencias en los meningiomas intracraneales grado I y II de la OMS.

METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

3.1. Descripción del estudio

Se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo estudiando todos los casos diagnosticados como meningiomas grado I y II de la OMS de localización intracraneal durante un período comprendido de trece años (2000-2012) en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia, recopilando toda la información contenida en el informe anatomopatológico, protocolo quirúrgico y en el historial clínico. La búsqueda de casos se llevó a cabo utilizando la base de datos de diagnósticos anatomopatológicos PatWin® versión 4.6.39, utilizando el descriptor topográfico SNC y el descriptor diagnóstico meningiomas.

A partir de los datos obtenidos de PatWin y asimismo de forma retrospectiva se procedió a visualizar las historias clínicas, protocolos quirúrgicos y estudios de imagen de cada uno de los pacientes, utilizando la plataforma MIZAR 3.0 con el visor Luna. Todos los datos recopilados, tanto morfológicos, clínicos, radiológicos y evolutivos fueron transferidos a una hoja de recogida de datos (Tabla 6) con cada una de las variables del estudio, la información se incorporó a una base de datos de Microsoft Excel 2016 y a partir de ahí se utilizó el programa SPSS versión 22 para el análisis de todas las variables estadísticas estudiadas.

3.2. Sujetos de estudio

Pacientes mayores de 18 años de edad diagnosticados morfológicamente como meningiomas grado I y II de la OMS, de localización intracraneal, diagnosticados y tratados quirúrgicamente en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia.

3.3. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de meningiomas Grado I y II de la clasificación de la OMS, de localización intracraneal durante el período que comprende el año 2000 al año 2012.

3.4. Variables del estudio:

1) Edad: pacientes adultos mayores a partir de los 18 años de edad, constatando su edad cronológica y estableciendo su distribución por décadas.

2) Sexo: hombre / mujer

3) Sintomatología clínica: se constató la sintomatología predominante manifestada en cada uno de los pacientes, adscribiéndola a uno de los siguientes subgrupos de acuerdo a los estudios de Claus y cols (2005) y Marosi y cols (2008) (13,25).

A) Predominio de sintomatología focal: considerados aquellos con una afectación específica de una localización orgánica o con un déficit neurológico específico y focal tales como paresias, afasias, déficits motores, convulsiones, amnesias, o alteraciones visuales.

B) Predominio de sintomatología propia de Hipertensión endocraneal: tales como signos de irritación meníngea del tipo náuseas, vómitos, rigidez o nuchal.

4) Localización: cada uno de los casos se adscribió a una de las siguientes localizaciones:

A) Convexidad

B) Fosa posterior

C) Base de cráneo

D) Parasagital/Hoz

E) Órbita

Estas localizaciones se establecieron en base a los datos pre-quirúrgicos de imagen (RMN/TAC) obtenidos de los informes radiológicos y/o de la visión directa a través de la plataforma IMPAX 6.4.0 (6,25,61).

5) Informes anatomopatológicos: señalando la data de la primera biopsia, diagnóstico anatomopatológico emitido, así como los sucesivos informes en el caso de recidivas indicando asimismo su datación.

La clasificación histopatológica se realizó de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS (2007) (10,11,12). Las preparaciones histológicas correspondientes a todos los casos estudiados fueron evaluados por dos observadores (JGC / FJVS) independientes, evaluando de forma

conjunta con los casos de discordancia homogenizando los diagnósticos o valoraciones emitidas con anterioridad al 2007.

a) Graduación histológica: siguiendo los criterios de la clasificación OMS (2007) que reconoce los siguientes subtipos:

- Meningiomas Grado I , también denominados típicos o benignos
- Meningiomas grado II, también denominados atípicos
- Meningiomas grado III, también denominados anaplásicos o malignos.

b) Patrones histopatológicos: de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS, los casos fueron clasificados de acuerdo a los patrones histológicos predominantes como: meningotelial, fibroblástico, transicional, psamomatoso, angiomatoso, microquístico, sincitial, secretor, cordoide y células claras.

6) Valoración de la expresión de Ki-67: la valoración de Ki-67 se llevo a cabo de dos maneras:

- Bien sobre las preparaciones histológicas originales en los casos que se había llevado a cabo originalmente esta técnica.
- Ó bien sobre secciones histológicas confeccionadas de novo a partir de los bloques de parafina originales.

El conteaje de las células marcadas se llevo a cabo siguiendo criterios ya empleados en la literatura (32,70,48,49,56) de la siguiente forma: se realizó a un aumento de 20x la búsqueda del área tumoral con mayo expresión del marcador Ki-67; una vez analizada esta área y ya a 40x se cuantificó el número de núcleos positivos sobre un conteaje total de 1000 células, realizándose el conteaje en sucesivos campos de 40x hasta alcanzar este total de 1000 células. Todas estas observaciones fueron realizadas por un mismo observador (JG) utilizando un microscopio óptico Leica DM-2000.

PUNTO DE CORTE DE KI-67 PARA MENINGIOMAS GRADO I DE LA OMS:

A los efectos de poder correlacionar la expresión de Ki-67 con el fenómeno de la recurrencia es necesario establecer un punto de corte. Para este punto de corte se consideró el valor de 3%, dado que esta cifra es la que con mayor frecuencia es referida en la literatura, utilizando distintas metodologías de conteaje (32,70), como un buen punto de corte discriminante (Tabla No.5).

Meningiomas grado I de la OMS				
Autor	Año	Pacientes	Punto de corte Ki-67	Método de conteo
Oya y cols	2012	248	3%	HL
Marciscano y cols	2016	148	3%	?
Pavelin y cols	2013	170	3,195% (*)	HL
Nakasu y cols	2009	135	2%	RS
Vankalakunti y cols	2007	40	2,6%	HL
Nakasu y cols	2001	139	3% y 2%	HL y RS
Roser y cols	2004	389	4,2% (**)	HL

Tabla 5. Puntos de corte de Ki-67 referido en distintas series, para meningiomas grado I de la OMS.

(*) Estos 170 paciente incluyen meningiomas grado I, II y III.

(**) Estudio que en total contaba con 600 casos, de ellos 389 son un subgrupo de meningiomas grado I tratados con Simpson grado I.

7) Graduación de Simpson: del protocolo quirúrgico de cada una de las observaciones se obtuvo la fecha de la primera intervención quirúrgica, y el grado de resección de Simpson practicado, utilizando la graduación en 5 subgrupos (grados I, II, III, IV o V) (61).

En los casos en los que no se especificaba claramente el grado de Simpson realizado, se tuvo en cuenta la descripción del acto quirúrgico para poder catalogarlo. Esta catalogación fue realizada de forma independiente por dos observadores (JGC/RPA), obteniéndose en los casos con grados discordantes una gradación final tras la lectura detenida del protocolo quirúrgico llevado a cabo. A continuación presentamos la hoja de recogida de datos elaborada para cada una de las observaciones.

NÚMERO	
PACIENTE (iniciales)	
Sexo	
Fecha de Nacimiento	
No. Historia clínica	
Sintomatología clínica (predominante)	
Fecha del diagnóstico	
Localización de la lesión	
RMN (fecha y diagnóstico)	
TAC (fecha y diagnóstico)	
Biopsia 1 (fecha, diagnóstico, Ki-67)	
Biopsia 2 (fecha, diagnóstico, Ki-67)	
Intervención 1 (fecha y grado de Simpson)	
Intervención 2 (fecha y grado de Simpson)	
Recurrencia 1 (SI/NO y fecha) (Imagen/Biopsia)	
Aumento el grado histológico (SI/NO)	
Supervivencia actual (SI/NO)	
Muerte en relación a patología (SI/NO)	
NOTAS/OBSERVACIONES	

Tabla 6. Hoja de recogida de datos con todas las variables del estudio.

3.5 Determinación inmunohistoquímica de Ki-67 :

Información del reactivo de inmunohistoquímica utilizado (76): en todos los casos en que se llevó a cabo, se utilizó el Anticuerpo Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 (Clon MIB-1), N° de catálogo M7240. Utilizando una plataforma EnVision(TM) FLEX+, High pH (Link), que utiliza los siguientes reactivos:

- FLEX Monoclonal Mo a Hu Ki-67 Antigen, Clon MIB-1, RTU
- FLEX IHC Microscope Slide
- EnVision(TM) FLEX+ Rabbit (LINKER) (Link), Monoclonal Mouse a
- EnVision(TM) FLEX Hematoxylin (Link)
- EnVision(TM) FLEX Target Retrieval Solution, Low pH(50x)

3.6. Análisis estadístico

Programa estadístico: SPSS versión 22 y Excel 2011 versión 14.3.4

SPSS (Statistical Product and Service Solutions), es un sistema amplio de análisis estadístico y de gestión de la información que permite trabajar con datos procedentes de distintos formatos. Los datos del estudio fueron recogidos mediante una tabla en formato Excel que posteriormente fueron exportados al programa SPSS para la ejecución del análisis.

Inicialmente con las variables de estudio predefinidas se realizaron dos procedimientos, el análisis de frecuencias y el descriptivo, con los cuales se obtuvo una visión general y minuciosa de la población estudio.

Posteriormente los modelos principales para la aplicación y comprobación de la hipótesis de estudio planteada, estudiar factores de riesgo y relación de variables, fueron los que describimos a continuación:

1) Análisis de supervivencia mediante la “Regresión de Cox” (proportional hazards model):

Es un análisis multivariado que permite analizar variables predictivas dependientes del tiempo. El objetivo de la regresión de cox es detectar alguna relación entre el riesgo de que se produzca un determinado suceso estudiado (en este caso riesgo de recidiva) y una o varias variables independientes (en este caso Ki-67 y grado de resección de Simpson).

Se utiliza para identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de recurrencia del suceso de interés.

Por tanto la regresión de cox, permite averiguar simultáneamente el efecto independiente de una serie de factores (Ki-67 y Grado de Simpson) sobre la supervivencia (o tasa de ocurrencia de otro fenómeno, que en este caso es el riesgo de recidiva).

Trabaja especialmente con el Hazard ratio (HR), que consiste en estimar cuantas veces es por termino medio superior el hazard de un grupo respecto a otro grupo. El hazard a tiempo, es el cociente entre quienes alcanzan el evento y quienes estaban a riesgo en un periodo de tiempo.

Y el HR es el cociente que compara dos grupos, el hazard a tiempo en un grupo y el hazard a ese mismo tiempo en el otro grupo.

Un $HR > 1$, señala que existe un riesgo incrementado de que ocurra el evento estudiado.

Ejemplo de Interpretación: en X tiempo (7 años), el riesgo de recaída es X veces superior en el grupo A (tipo de meningioma) que en el grupo B (grado de Simpson ó Ki-67).

2) Análisis de supervivencia mediante la “Curva de Kaplan Meier”: Es un análisis univariante, que permite evaluar de forma individual, posibles factores pronóstico, calcular la supervivencia cada vez que se presenta el evento y comparar dos o más curvas de supervivencia a lo largo del tiempo. Estima la probabilidad de supervivencia en un período de tiempo determinado.

Es un método no paramétrico, en el que la censura (observaciones incompletas) no puede ser informativa, es decir que asume que los individuos censurados se habrán comportado del mismo modo que los que han sido seguidos hasta que ocurre el evento.

El método de Kaplan Meier estima la probabilidad de supervivencia de un grupo de pacientes en un intervalo de tiempo definido.

Ejemplo de interpretación: existe X% de probabilidad de supervivencia (recidiva) en un grupo de pacientes (meningiomas grado I) comparado en relación varias curvas A o B (que pueden señalar grados de Simpson, valor de Ki-67, localización de la lesión) en un periodo de X tiempo (7 años).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Observaciones recogidas y muestra motivo de estudio

De un total de 407 casos diagnosticados como Meningiomas durante un período de 13 años (2000-2012), 354 casos fueron definidos como grado I, 45 como grado II y 8 como grado III, siendo de localización intracraneal 372 casos y extracraneales espinales 35 casos. La muestra objeto de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión previamente establecidos y detallados en el material y métodos, comprendían un total de 321 meningiomas grado 1 de localización intracraneal.

4.1 MENINGIOMAS GRADO 1

4.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA Y VALORACIÓN DE Ki-67

	MUJER	HOMBRE	TOTAL	
CASOS	233 (73%)	88 (27%)	321	
EDAD MEDIA	56 años	58 años	57 años	
LOCALIZACIÓN				
- Convexidad	129	55	183	57%
- Fosa posterior	24	7	31	9,7%
- Base de cráneo	58	22	80	24,9%
- Parasagital/hoz	13	3	16	5%
- Órbita	9	1	10	3,1%
PATRÓN				
- Meningotelial	124	68	192	59,8%
- Fibroblástico	52	5	57	17,8%
- Transicional	25	7	32	10%
- Psamomatoso	19	3	22	6,9%
- Angiomatoso	4	3	7	2,2%
- Microquístico	5	0	5	1,6%
- Sincitial	2	1	3	0,9%
- Secretor	2	1	3	0,9%
SÍNTOMAS				
- HT endocraneana	159	53	212	66%
- Focales	74	35	109	34%
RECIDIVAS	17	7	24	7,5%

Tabla 7. Descripción de las variables del estudio: distribución por sexo en relación a la edad, localización, patrón histológico, síntomas y recidivas para los meningiomas grado I de la OMS.

RESULTADOS

Paralelamente fueron analizados 43 casos correspondientes a meningiomas grado II intracraneales obtenidos de la casuística global, con el objetivo de realizar un análisis comparativo posterior con el mismo patrón del estudio descriptivo de los meningiomas grado I.

Exponemos a continuación los resultados pormenorizados de cada una de las variables recopiladas.

Edad y sexo

Por sexo, el 73% (233 casos) de los meningiomas grado I se presentó en mujeres y el 27% (88 casos) restantes en pacientes del sexo masculino, con una media de edad de 56 años para el sexo femenino y de 58 años para el masculino.

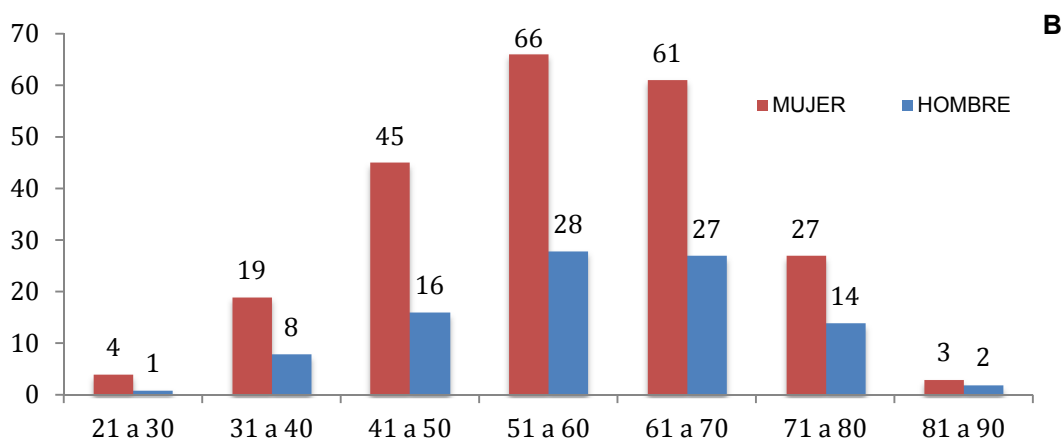
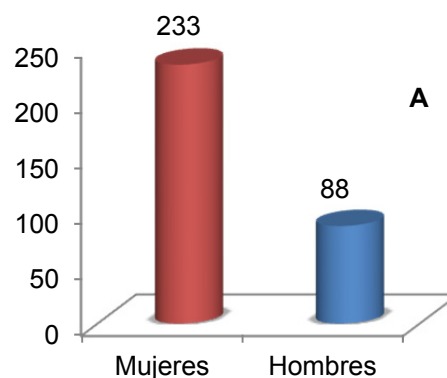


Figura 12. Distribución de los meningiomas grado I de la OMS por sexo (A) y por grupos de edad por décadas (B).

La edad más precoz en la aparición de los meningiomas grado I fue de 21 años para ambos sexos, siendo la más tardía de 83 años para las mujeres y 87 años para los hombres. Ésta distribución por décadas, muestra que entre la sexta y séptima de décadas de la vida se presentan la mayor parte de los meningiomas grado I de la OMS, en ambos sexos.

Localización:

Según la localización, el 57% (183 casos) de los meningiomas grado I, se ubicaron topográficamente a nivel de la convexidad, el 24,9% (80 casos) en la base del cráneo, y el resto se localizaron en fosa posterior, región parasagital/hoz y región orbitaria con porcentajes de 9,7% (31 casos) , 5% (16 casos) y 3,1 % (10 casos) respectivamente.

Y tanto para las mujeres como para los hombres la convexidad fue la localización principal, el 68% para las mujeres y 32% de los casos en los hombres, seguida de la base craneal y la zona menos usual es la orbitaria.

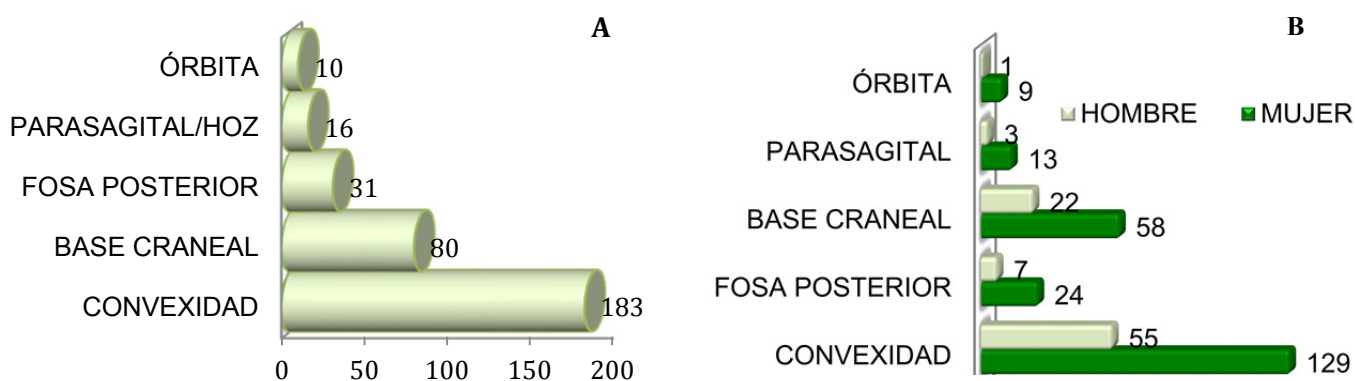
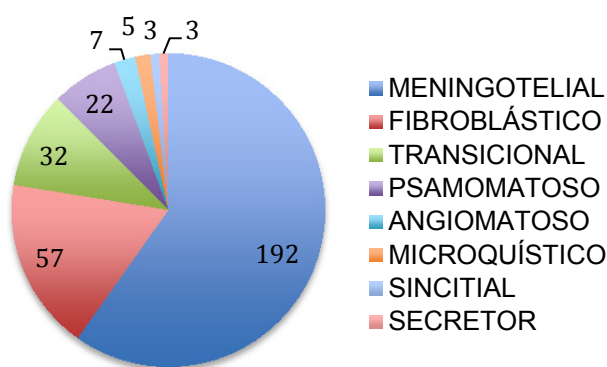


Figura 13. Distribución de meningiomas grado I de la OMS de acuerdo a la localización (A) y su distribución por sexos (B).

Patrón histológico:

En relación a las variantes histológicas presentadas por los meningiomas grado I, los principales patrones fueron el meningotelial y el fibroblástico, que el representaron el 59,8% y 17,8% respectivamente. Las variantes transicional, psamomatosa, angiomasosa, microquística, sincitial y secretora oscilaron en porcentajes comprendidos entre el 1 y el 10%.

A



El patrón histológico más usual continua siendo para ambos sexos, el meningotelial que representó el 39% en las mujeres y 21% en hombres, seguido de la variante fibroblástica, con 52 casos (16%) para las mujeres y el subtipo transicional con 7 casos (2%) para los hombres.

B

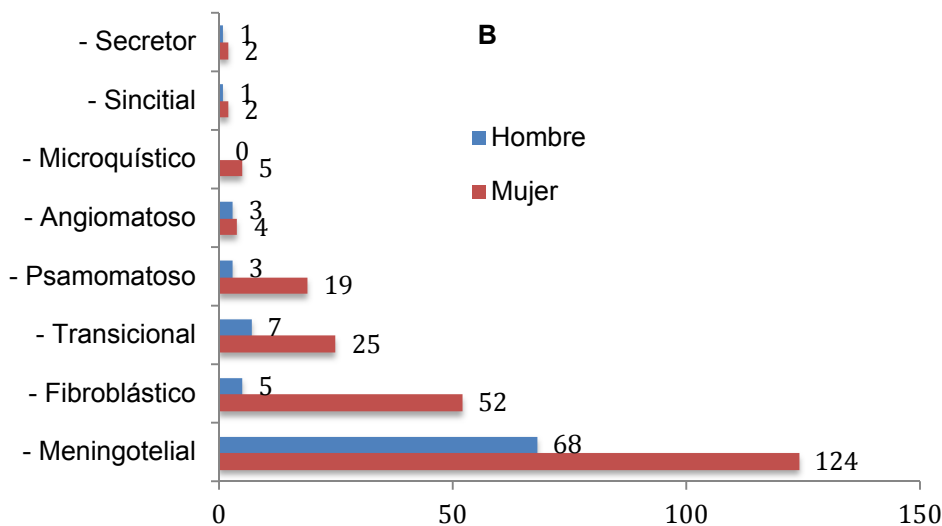


Figura 14. Meningiomas grado I de la OMS, su distribución general de acuerdo a los patrones histológicos de la OMS (A) y su distribución por sexos (B)

Manifestaciones clínicas

Durante el período de seguimiento clínico de los pacientes, la mayor parte de la sintomatología presentada en los meningiomas grado I, se estableció en relación a manifestaciones clínicas de un síndrome de hipertensión endocraneal (HTE), tales como cefaleas, vómito, mareos ó

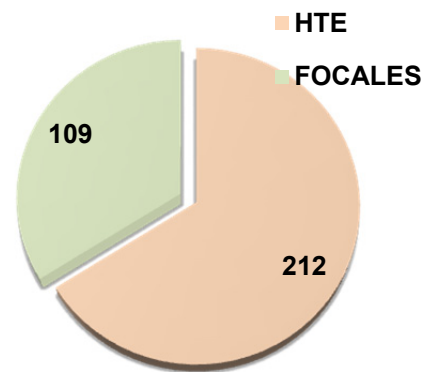


Figura 15. Sintomatología de los meningiomas grado I de la OMS agrupada en dos categorías clínicas

alteraciones de la conciencia presentes en 212 casos (66%) y con síntomas de tipo focales como las alteraciones visuales, auditivas o del la alteraciones visuales, auditivas o del lenguaje en un 109 casos (34%).

Recidivas

En relación a las recidivas, tan solo el 7,5% de los meningiomas grado I (24 casos) presentaron episodios de recidiva. Adicionalmente y considerando éxitus, se constataron 47 éxitus, de los cuales 16 estaban relacionados con la enfermedad. Del total de 24 casos que mostraron recidivas, en 17 casos (71%) estas recidivas aparecieron en las mujeres.

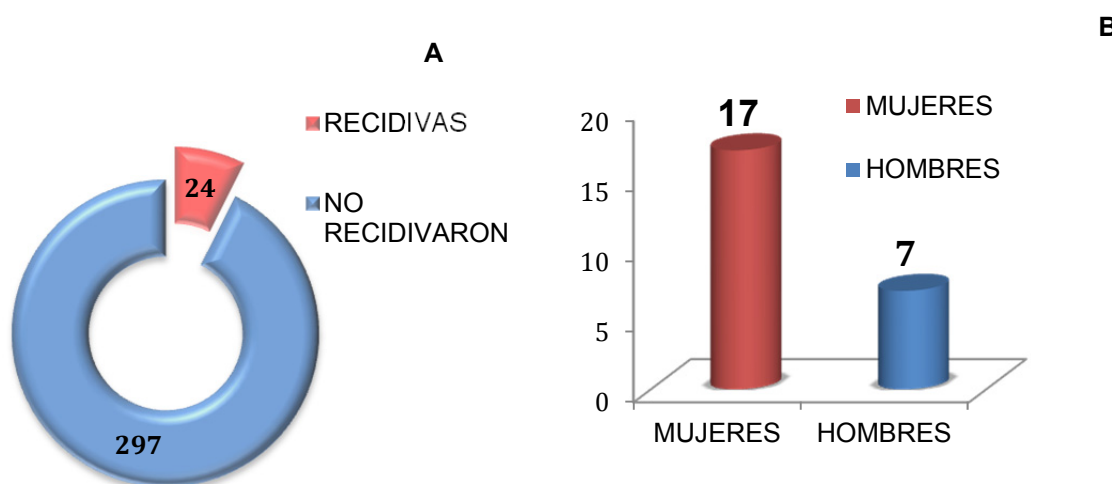


Figura 16. Casos recidivantes en el grupo de los meningiomas grado I de la OMS (A) y su distribución por sexos (B) .

Grado de resección de Simpson

En cuanto a la escala de resección de Simpson en relación a los meningiomas grado I, comprobamos que se había llevado a cabo 202 resecciones Simpson grado 3 (62,9%), y las restantes intervenciones neuroquirúrgicas correspondían a 16 resecciones grado Simpson grado 1, 79 resecciones grado 2 y 24 resecciones grado 4. No se encontró ningún caso con resecciones grado 5 de Simpson.

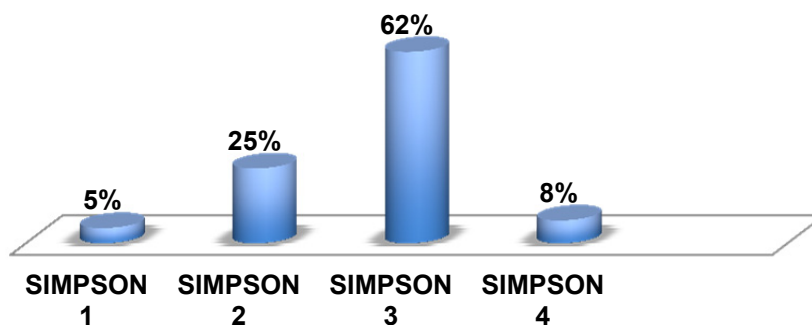


Figura 17. Distribución de las observaciones de meningiomas grado I de la OMS en relación al tipo de cirugía practicada, referida a los grados de Simpson.

Tiempo de seguimiento en los meningiomas grado I de la OMS.

El tiempo medio de seguimiento en general para los 321 casos de meningiomas grado I de la OMS fue de 57,7 meses, para los casos que no recidivaron de 59,17 meses y para los casos recidivantes de 41,16 meses.

Entre los 5 y 24 meses se presentaron las primeras 10 recidivas, cinco en el primer año y 5 en el segundo.

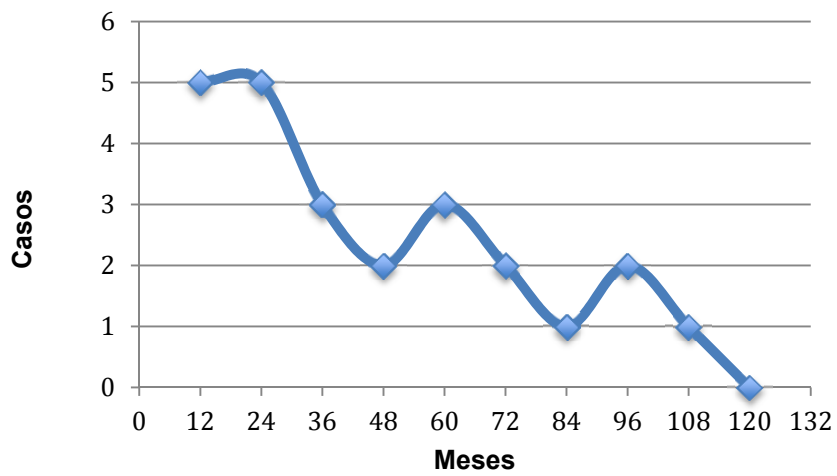


Figura 18. Momento de aparición de las recidivas durante el período de seguimiento en los meningiomas grado I de la OMS.

Seguimiento medio (meses)	Meningiomas grado I de la OMS
General	57,7 (4,8 años)
Recidivas	41,16 (3,43 años)
No recidivantes	59,17 (4,9 años)

Tabla 8. Tiempo medio de seguimiento para los meningiomas grado I de la OMS.

Índice de proliferación celular Ki-67 en meningiomas grado I de la OMS

En las figuras 19 a 21 mostramos iconografía microscópica de meningiomas meningoteliales grado I con diferentes índices de proliferación.

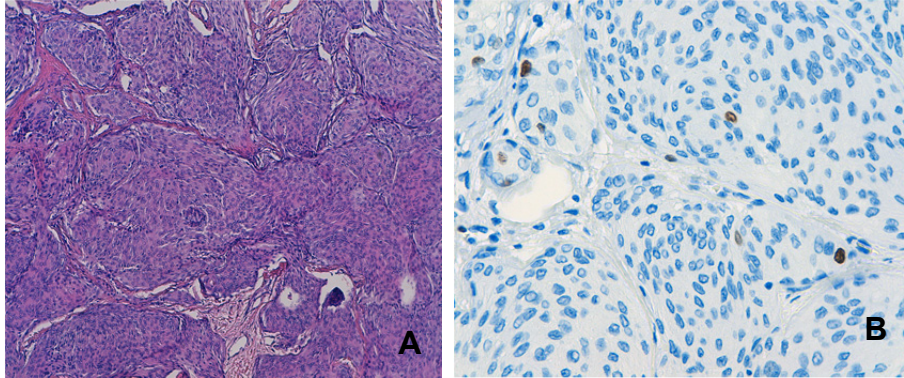


Figura 19. Meningioma meningotelial grado I de la OMS (A) con un índice de proliferación celular Ki-67 menor al 1% (B).

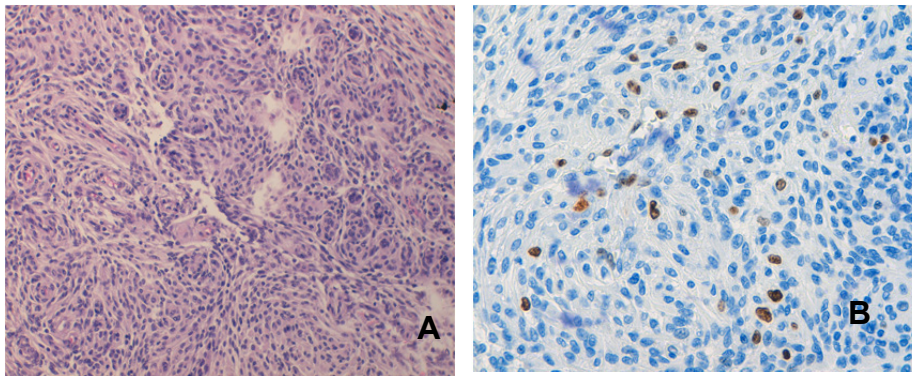


Figura 20. Meningioma meningotelial grado I de la OMS (A) con un índice de proliferación celular Ki-67 del 2% (B).

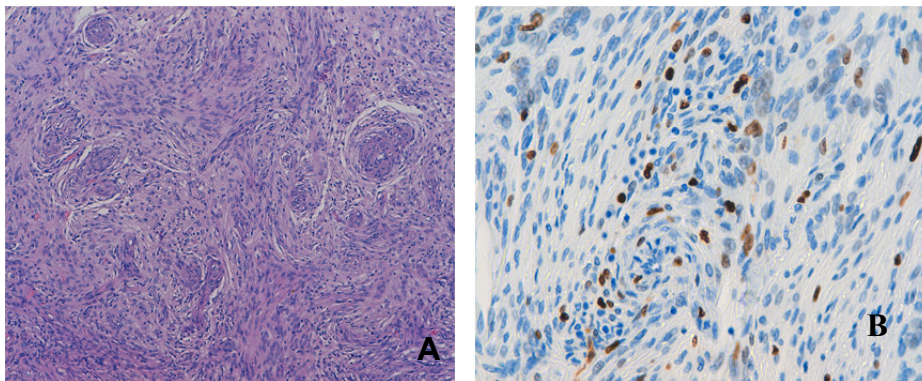


Figura 21. Meningioma meningotelial grado I de la OMS (A) con un índice de proliferación celular Ki-67 del 5% (B).

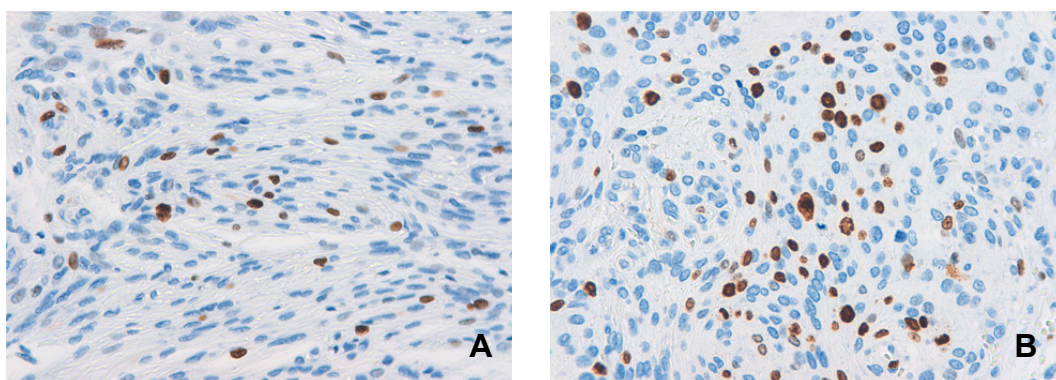


Figura 22. Meningioma meningotelial grado I de la OMS con Ki-67 del 3%
 (A) Meningioma meningotelial grado I de la OMS con Ki-67 del 15% (B).

Se detectó unos índices de proliferación de Ki-67 que fluctuaba, entre un 15% y menos del 1%. Del total de casos 251 (78%) mantenían una expresión menor del 3% y 70 casos (21,8%) expresaban valores de Ki-67 mayores o iguales al 3% y tan solo 4 casos (1,2%) con valores mayores del 10%.

Ki-67 (%)	No. Casos	Porcentaje
< 1	56	17,4
1	112	34,9
2	81	25,2
3	37	11,5
4	19	5,9
5	12	3,7
10	2	0,6
15	2	0,6
Total	321	100

Tabla 9. Expresión de Ki-67. Distribución de frecuencias en los 321 casos del estudio de Meningiomas grado I de la OMS.

4.1.2. GRADO DE RESECCIÓN DE SIMPSON Y KI-67

Mediante un modelo de regresión de Cox o modelo de riesgos proporcionales se valoró la posible relación entre el riesgo de que se produzca “una recidiva” y una o varias de las variables estudiadas.

En esta situación contamos con la variable de respuesta tiempo hasta la recidiva y las variables grados de SIMPSON e índice de proliferación Ki-67 como variables predictoras.

Dado que en los pacientes analizados no hubo ninguna recidiva en los casos de Simpson 1, hubo que utilizar el método de Firth para el ajuste de la regresión de Cox. Los resultados obtenidos con el modelo empleado son los siguientes:

Variable	Coefficiente	Hazard Ratio	IC 95% HR	p-valor
Simpson 2	2.46	11.65	[0.66, 1799.48]	0.099
Simpson 3	2.61	13.62	[0.80, 2148.94]	0.075
Simpson 4	4.71	110.65	[6.12, 18023.63]	<0.001
Ki 67	0.33	1.39	[1.17, 1.61]	<0.001

Tabla 10. Modelo de regresión de Cox para meningiomas grado I de la OMS.

En la tabla No.10 se comprueba como tanto el grado de Simpson como el valor del índice de proliferación celular Ki-67 son predictores independientes del riesgo de recidiva en estos pacientes.

Es destacable la amplitud de los intervalos de confianza para los distintos grados de Simpson, debido a la utilización del método de Firth para poder ajustar el modelo a causa de la no existencia de recidivas en ningún paciente con resección grado 1 de Simpson.

Asimismo en la figura 23 se establece la relación entre probabilidad de recidiva a 7 años con los valores de Ki-67 y los grados de resección de Simpson:

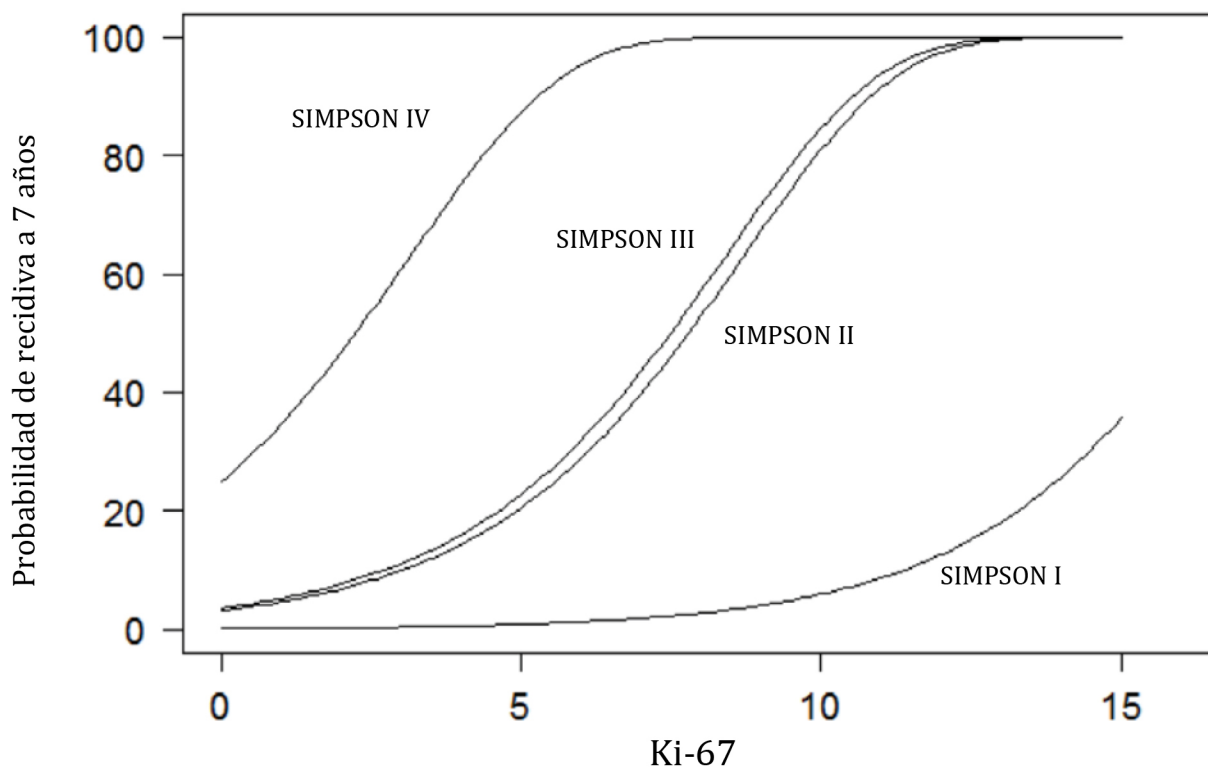


Figura 23. Análisis de la probabilidad de recurrencia entre los grados de Simpson y el Ki-67.

En la figura 23 se observa como para la resección de Simpson grado I a partir de valores de Ki-67 del 10% comienza aumentar la probabilidad de recidiva para los meningiomas grado I de la OMS.

Asimismo se comprueba como a partir del valor de Ki-67 del 5% para las resecciones de Simpson grado IV, esa probabilidad aumenta hasta llegar a un 100% de casos con recidivas.

Para las resecciones grado II y III de Simpson esa probabilidad de recidiva aumenta proporcionalmente y de forma paralela con el aumento de los valores de Ki-67.

Por otra parte también hemos analizado la existencia de una posible relación entre edad, sexo, localización o síntomas y probabilidad de recaída, incluyendo todas estas variables en el modelo de regresión de Cox. Hay que destacar que la inclusión de ese número de variables en el modelo

de Cox con un tamaño muestral tan escaso hace que estos últimos resultados muy poco fiables, por lo que habría que considerar los mismos como una posibilidad y no como una realidad cierta.

RESULTADOS

En este sentido se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre síntomas HTE y un aumento en la probabilidad de recaída. ($p < 0.001$, HR = 4.78, IC 95% [1.90, 13.40]).

4.1.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA/PROGRESIÓN (RPFS)

En relación a la figura 24 mostramos la relación existente entre el tiempo libre de recurrencia/progresión y el índice de proliferación Ki-67, y en ella se demuestra que el período libre de recurrencia/progresión se ve influenciado cuando se analizan a los meningiomas grado I de la OMS de acuerdo a un punto de corte menor o mayor/igual del 3% en el índice de proliferación

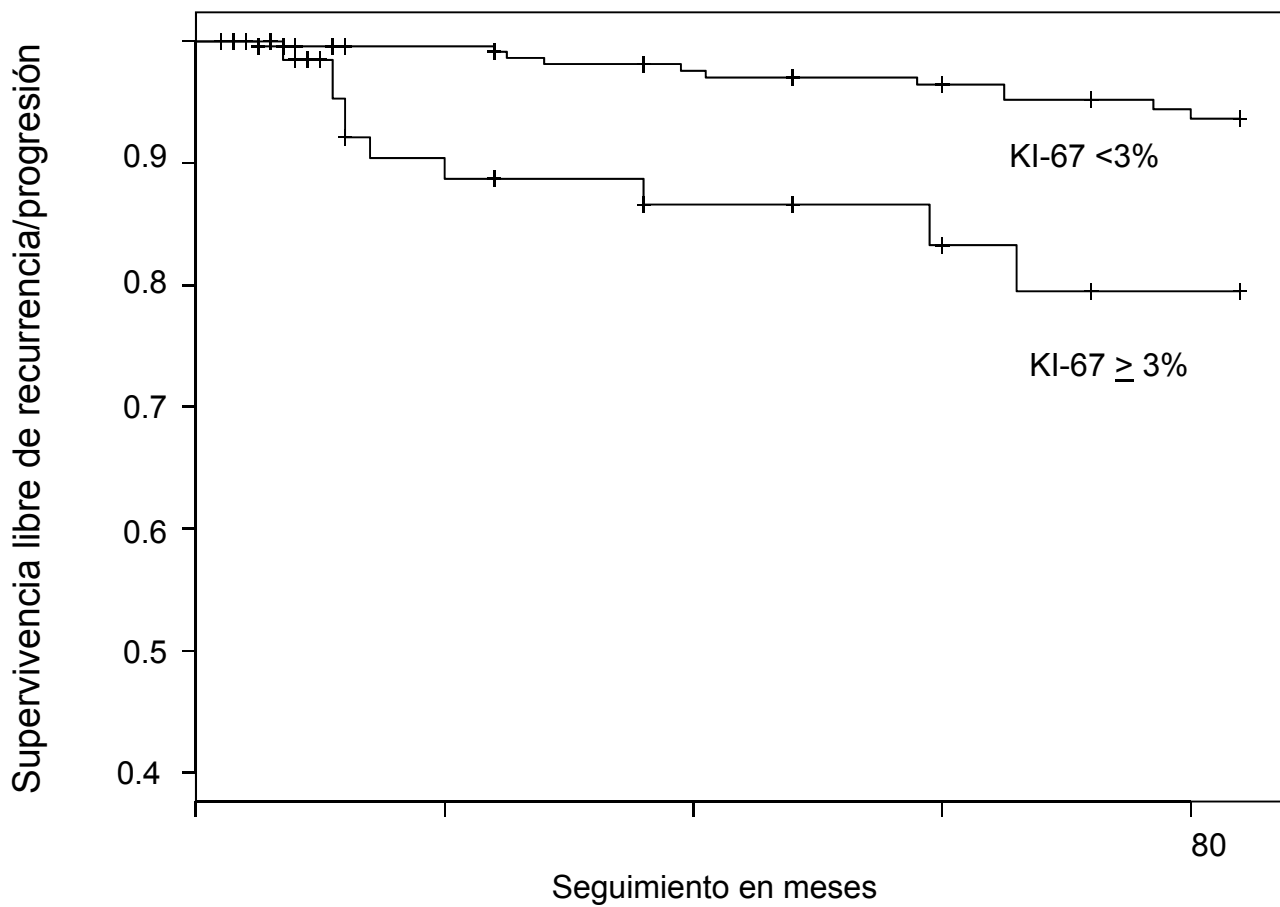


Figura 24. Supervivencia libre de recurrencia/progresión para los meningiomas grado I de la OMS agrupados por expresión de Ki-67 mayor o igual al 3% o menor del 3%.

Igualmente se comprueba que al tomar en cuenta el punto de corte de expresión de Ki-67 del 3%, como a partir del cuarto/quinto mes de seguimiento, es el momento en el que comienzan a presentarse las primeras recidivas.

De este modo a partir de los 10 meses de seguimiento en los meningiomas grado I de la OMS con un valor de Ki-67 mayor igual a 3% , se establece paulatinamente un riesgo de recidiva que continua aumentando hasta alcanzar a tener un 20% de probabilidad de recaída.

En cuanto a los meningiomas grado I de la OMS con un índice de proliferación Ki-67 menor del 3% el período libre de recurrencia/progresión se mantiene en el 100% hasta aproximadamente los 25 meses de seguimiento, aumentando después muy lentamente hasta llegar a los 70 meses, momento el cual se alcanza a tener una probabilidad del recurrencias del 5%.

En las siguientes figuras (25 a 28) mostramos la relación encontrada entre el tiempo libre de recurrencia y el índice de proliferación Ki-67 para las distintas localizaciones (convexidad, base de cráneo y parasagital).

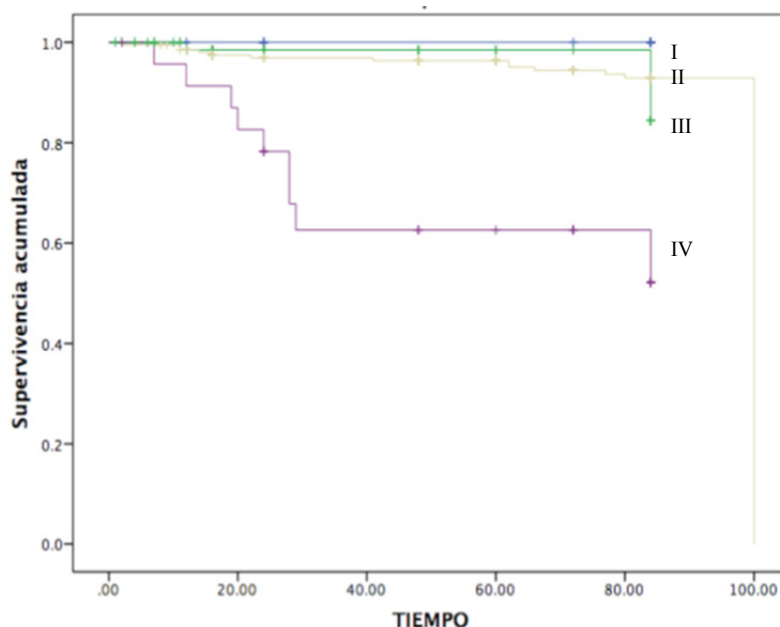


Figura 25. Supervivencia libre de recurrencia/progresión para grados de Simpson en los meningiomas grado I de la OMS ($p < 0,001$).

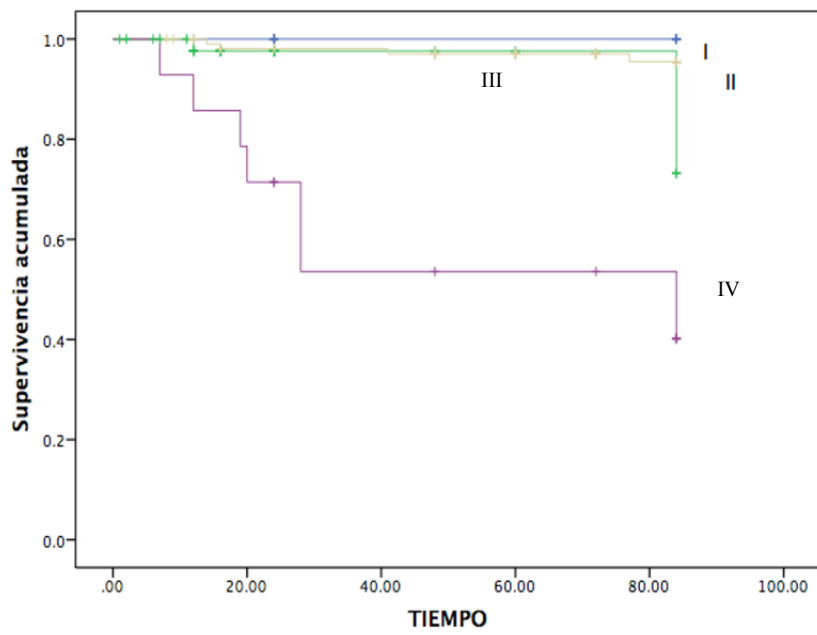


Figura 26. Supervivencia libre de progresión para Meningiomas de la Convexidad grado I de la OMS y el grado de resección de Simpson ($p < 0,001$).

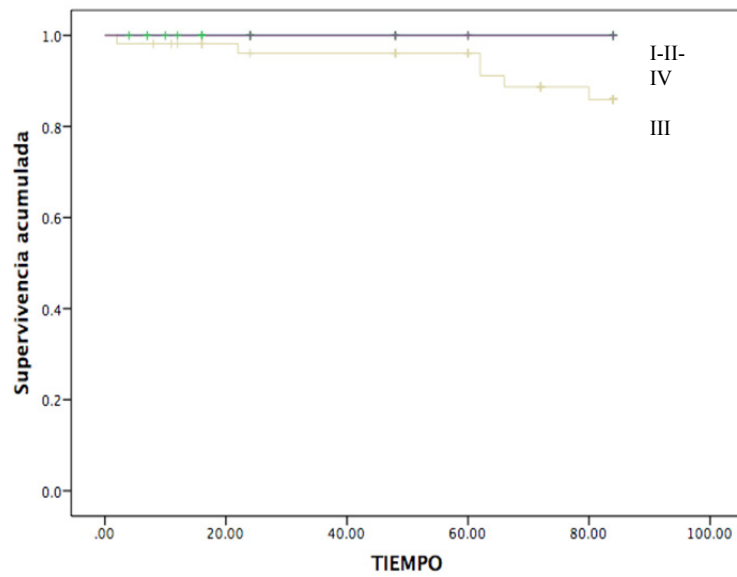


Figura 27. Supervivencia libre de progresión para Meningiomas de la Base del cráneo grado I de la OMS y el grado de resección de Simpson ($p=0,72$).

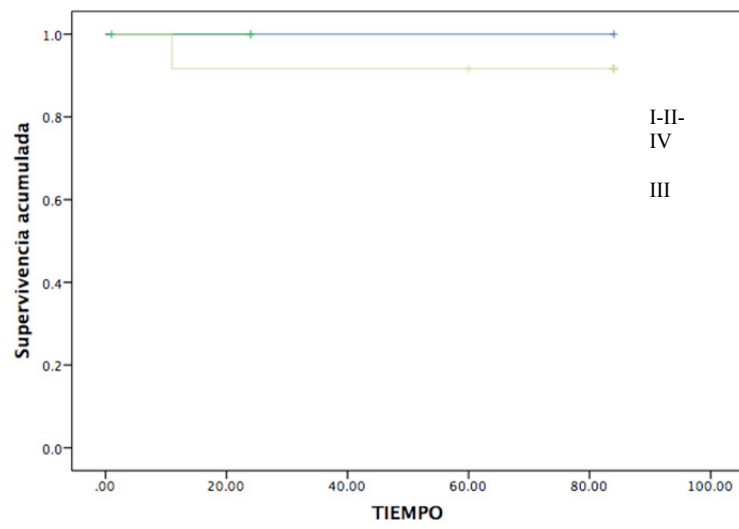


Figura 28. Supervivencia libre de progresión para Meningiomas Parasagital/hoz grado I de la OMS y el grado de resección de Simpson ($p=0,88$).

4.1.4. COMPORTAMIENTO DE LAS RECIDIVAS EN LOS MENINGIOMAS GRADO I DE LA OMS

En nuestro estudio comprobamos un total de 24 casos (7,5%) de meningiomas grado I de la OMS con recidivas. En la tabla 11 que presentamos a continuación se señalan las características de observaciones que recidivaron de acuerdo a las diferentes variables analizadas en el estudio. En cuanto a los grados de Simpson señalar que en 13 casos (54%) se realizó la resección grado III de Simpson, en 8 casos (33%) la resección fue Simpson grado IV, en 3 casos (12,5%) la resección fue Simpson grado II y ningún caso fue Simpson grado I.

	EDAD	SEXO	RECIDIVA MESES *	GRADO SIMPSON	% KI-67	HISTOLOGIA	LOCALIZACIÓN	SINTOMAS	AUMENTO GRADO **
1	66	H	14	III	4	Meningotelial	Convexidad	HTE	NO
2	32	M	11	III	3	Fibroblástico	Fosa posterior	HTE	NO
3	42	M	12	II	3	Meningotelial	Convexidad	HTE	NO
4	66	M	100	III	3	Fibroblástico	Orbita	HTE	NO
5	66	M	41	III	2	Microquístico	Convexidad	HTE	SI -GII
6	72	M	59	IV	3	Meningotelial	Orbita	HTE	NO
7	60	M	5	III	2	Meningotelial	Base	HTE	NO
8	59	H	11	III	5	Meningotelial	Parasagital/hoz	HTE	NO
9	71	M	36	III	4	Meningotelial	Convexidad	HTE	NO
10	44	H	65	III	2	Transicional	Base	HTE	NO
11	72	M	28	IV	3	Meningotelial	Convexidad	FOCALES	NO
12	55	M	25	III	2	Psamomatoso	Base	HTE	NO
13	57	H	58	IV	3	Fibroblástico	Convexidad	HTE	NO
14	48	H	20	IV	2	Meningotelial	Convexidad	FOCALES	NO
15	63	M	109	IV	2	Meningotelial	Convexidad	HTE	NO
16	44	M	65	III	2	Meningotelial	Base	HTE	NO
17	55	M	24	II	2	Meningotelial	Orbita	FOCALES	NO
18	33	M	39	IV	2	Meningotelial	Convexidad	HTE	SI -GII
19	65	M	77	III	2	Meningotelial	Convexidad	HTE	SI -GIII
20	71	M	7	IV	4	Meningotelial	Convexidad	HTE	SI -GII
21	62	H	12	IV	5	Meningotelial	Convexidad	HTE	NO
22	62	M	24	II	5	Psamomatoso	Convexidad	HTE	NO
23	63	M	66	III	2	Meningotelial	Base	HTE	NO
24	55	H	80	III	3	Meningotelial	Base	HTE	NO

Tabla 11. Características descriptivas de las recidivas del grupo de meningiomas grado I de la OMS.

(*) Tiempo en meses transcurrido entre la cirugía y la recidiva.

(**) Se señala si existió o no variación en el grado histológico.

De los 3 casos con resecciones grado II de Simpson, 2 casos correspondían a lesiones localizadas a nivel de la convexidad, 1 caso en la órbita. Para las observaciones con recidivas, el 50% (12 casos) se presentaron con valores de Ki-67 $\geq 3\%$ y el 50% (12 casos) con valores $< 3\%$. Y dentro de esos 12 casos con Ki-67 $\geq 3\%$, 5 casos (21%) tenían una expresión mayor del 3% .

Se evidenció un valor medio total de expresión de Ki-67 para todas las recidivas del 2,91 %. Y de acuerdo al patrón histológico, el mayor valor de media de Ki-67 fue para la variante psamomatosa y según la localización fue para la Base de cráneo el de mayor valor de media de Ki-67 (Tablas 12 y 13).

Tipo histológico	No. de casos	Valor Medio de Ki-67
Meningotelial	17	2,9
Fibroblástico	3	3
Microquístico	1	2
Transicional	1	2
Psamomatoso	2	3,5
Total de recidivas	24	2,91

Tabla 12. Valores medios de Ki-67 para las recidivas de acuerdo al patrón histológico.

Localización	No. de casos	Valor Medio de Ki-67
Convexidad	13	3,15
Fosa posterior	1	3
Órbita	3	2,7
Base de cráneo	6	3,8
Parasagital	1	5
Total de recidivas	24	2,91

Tabla 13. Valores medios de Ki-67 para las recidivas de acuerdo a la localización.

RESULTADOS

En relación a un punto de corte $< o >$ al 3%, señalar que los casos con recidivas corresponden al 50% (12 casos) a un $Ki-67 \geq 3\%$ y el 50% (12 casos) restante a un $Ki-67 < 3\%$. Dentro de los primeros, señalar que 5 casos (21%) tenían $Ki-67 > 3\%$ (Tabla 14).

Ki-67	Recidivas	% Recidivas
$Ki-67 \geq 3\%$	12	50%
$Ki-67 > 3\%$	5	21%
$Ki-67 \geq 2\%$	24	100%

Tabla 14. Recidivas de acuerdo al grado de expresión de Ki-67 con diferentes puntos de corte de Ki-67.

4.2. MENINGIOMAS GRADO II DE LA OMS

A continuación pasamos a exponer los resultados encontrados en el grupo de los meningiomas grado II de la OMS o atípicos.

En nuestro estudio sobre un total de 43 casos de meningiomas grado II, el 51% (22 casos) correspondían a hombres y el 49% (21 casos) a mujeres, con una edad media de 58 años para ambos sexos.

En la tabla 15 exponemos los datos del análisis descriptivo de estos 43 meningiomas grado II estudiados.

4.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO EN LOS MENINGIOMAS GRADO II

	HOMBRE	MUJER	TOTAL	
CASOS				
	22 (51%)	21 (49%)	43	
EDAD MEDIA	59 años	57 años	58 años	
LOCALIZACIÓN				
- Convexidad	17	14	31	72%
- Base de Cráneo	4	4	8	18,6%
- Parasagital/hoz	1	2	3	6,9%
- Fosa posterior	0	1	1	2,3%
PATRÓN				
- Meningotelial	16	8	24	55,8%
- Fibroblástico	2	3	5	11,6%
- Cordoide	2	2	4	9,3%
- Células claras	0	4	4	9,3%
- Transicional	1	1	2	4,6%
- Sincitial	1	1	2	4,6%
- Secretor	0	2	2	4,6%
SÍNTOMAS				
- HT endocraneana	16	14	30	70%
- Focales	6	7	13	30%
RECIDIVAS	7	1	8	18,6%

Tabla 15. Análisis descriptivo con las distintas variables del estudio, edad, localización, histopatología, clínica y recidivas, y su distribución según sexo.

Edad y sexo

De los 43 casos diagnosticados como meningiomas grado II de la OMS, el 49% (21 casos) fueron mujeres y el 51% (22 casos) hombres. Y separados los sexos por décadas, observamos como en la sexta y la séptimas se encuentran la mayor parte de los meningiomas grado II.

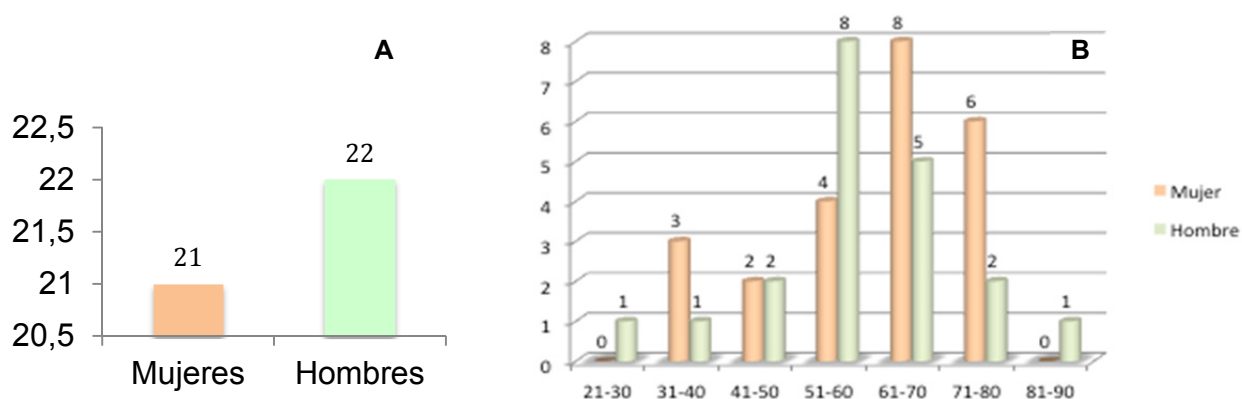


Figura 29. Meningiomas grado II de la OMS afectación por sexos (A) y separados por edad en décadas (B).

Localización

En cuanto a la localización el 72% (31 casos) de los meningiomas grado II se ubicaron a nivel de la convexidad, el 19% (8 casos) en la base del cráneo, el 7% (3 casos) en la región parasagital/hoz y en un 2% (1 caso) en la fosa posterior. La localización principal por lo tanto para ambos sexos, fue la convexidad, 17 casos para los hombres y 14 casos para las mujeres, seguidos por la base del cráneo con 4 casos cada uno, luego la región parasagital 2 casos para mujeres y 1 los hombres; y en cuanto a la fosa posterior solo se presentó un caso afectando a una paciente mujer.

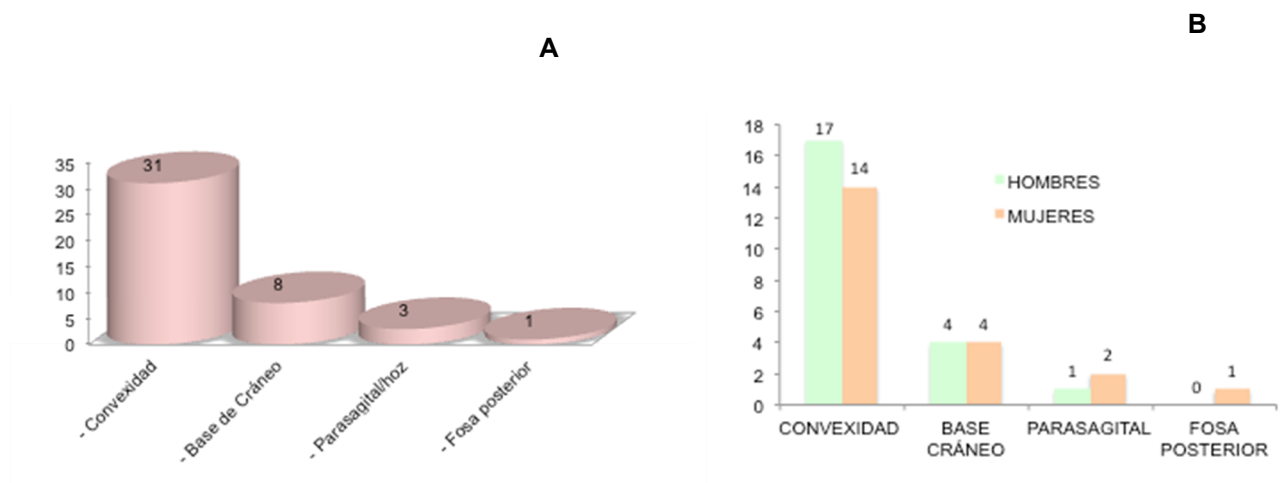


Figura 30. Meningiomas grado II de la OMS afectación según localización (A) y distribución de edad por décadas (B).

Patrón histológico

El patrón histológico del tipo meningotelial prevalece en los meningiomas grado II, con un 55,8% (24 casos), seguido por la variante fibroblástica con un 11,6 % (5 casos), luego los cordoides y de células claras, estos últimos subtipos cada uno con un porcentaje de un 9,3 % (4 casos cada uno) y por último las variantes transicional, sincitial y secretora con un 4,6% cada una (2 casos por subtipo) .Para ambos sexos la variante principal fue por lo tanto la meningotelial, en un 37,2% (17 casos) para los hombres y un 18,6% (8 casos) para las mujeres (8 casos).

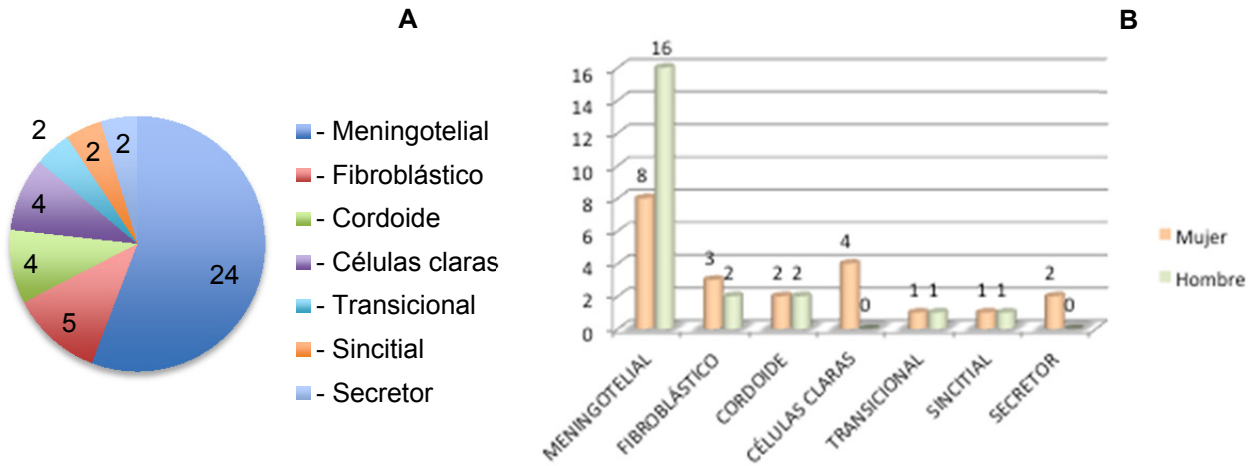


Figura 31. Meningiomas grado II y su distribución de acuerdo a los patrones histológicos (A) de la OMS y por sexo (B).

Manifestaciones clínicas

El 70% de las manifestaciones clínicas observadas en los meningiomas grado II de la OMS fueron focales (30 casos) y en un 30% (13 casos) fueron síntomas de hipertensión endocraneal. En cuanto a la distribución de síntomas por sexo, las mujeres presentaron más síntomas del tipo HTE, mientras que en los hombres fueron predominantes los del tipo focales.

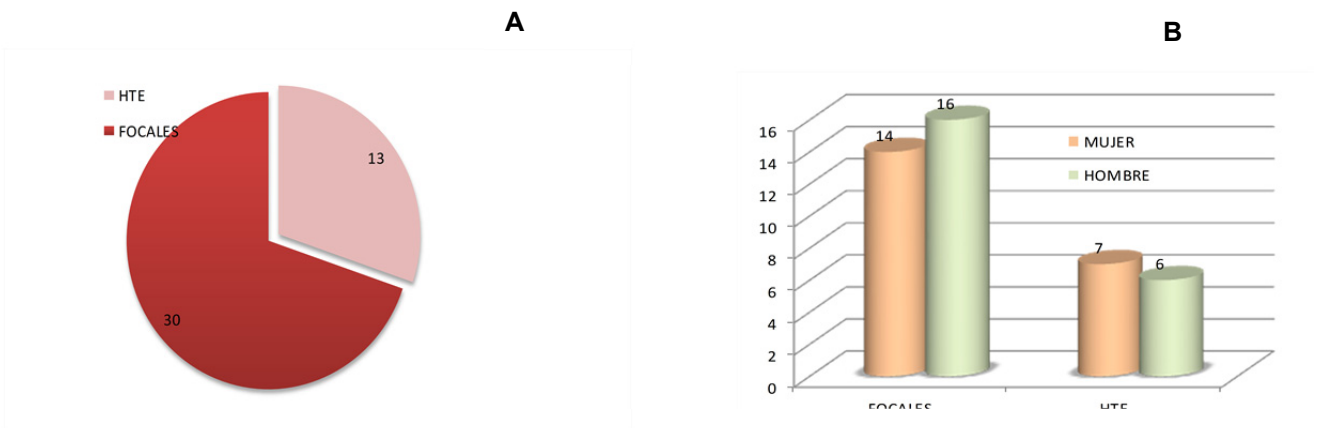


Figura 32. Manifestaciones clínicas de los Meningiomas grado II de la OMS (A) y distribución de acuerdo a sexos (B).

Grado de resección de Simpson

El tipo de resección quirúrgica que más frecuentemente se llevo a cabo en los meningiomas grado II, fue el Simpson grado 3 con un porcentaje del 31 casos (72%) , seguido de la resección grado II de Simpson con un 9 casos (21%) y por último la resección grado I de Simpson grado I con un 3 casos (7%). Por sexos se mantuvo la misma tendencia de orden, la mayoría fueron intervenciones grado III de Simpson para los dos sexos, 21 casos en hombres y 10 casos en las mujeres. No se realizaron intervenciones grado III de Simpson en los pacientes varones.

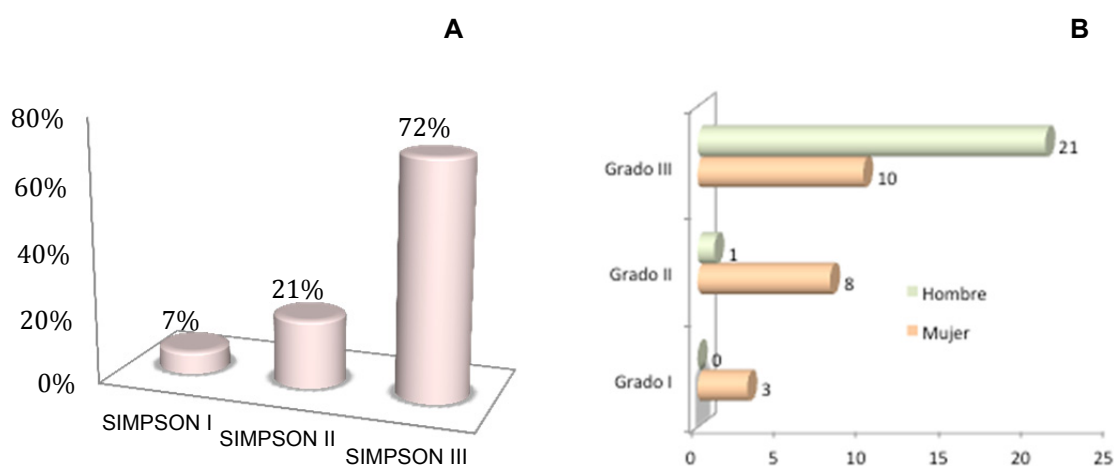


Figura 33. Grado de resección de Simpson en los meningiomas grado II de la OMS (A) y distribución por sexos (B).

Aparición de recidivas

Dentro de los meningiomas grado II de la OMS, recidivaron un 18,6% (8 casos) y 35 casos (81,4%) no presentaron recurrencias durante el tiempo de seguimiento. Así mismo, es destacable que el 87,5% (7 casos) de todos los meningiomas grado II que recidivaron correspondían a pacientes del sexo masculino.

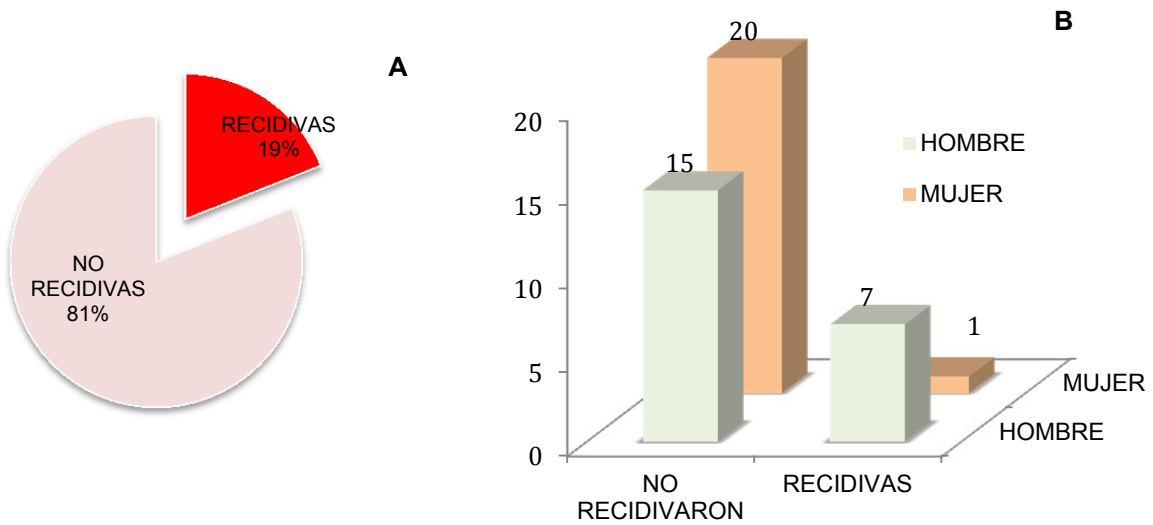


Figura 34 . Recidivas de los meningiomas grado II de la OMS (A) y su distribución según sexo (B).

Tiempo de seguimiento

El tiempo medio de seguimiento para los 43 meningiomas grado II de la OMS estudiados fue de 57,67 meses (4,8 años), el tiempo de seguimiento en los casos con recidivas fue de 31,6 meses (2,6 años) y para aquellos casos que no presentaron recidivas fue de 63,6 meses (5,3 años).

TIEMPO MEDIO DE SEGUIMIENTO (meses)	MENINGIOMAS GRADO II
General	57,67
Recidivas	31,6
Casos que no recidivaron	59,6

Tabla 16. Tiempo medio de seguimiento para todos los meningiomas grado II.

Imágenes microscópicas por patrón histológico en meningiomas grado II.

En las figuras 19 y 36 mostramos iconografía microscópica de meningiomas grado II de la OMS.

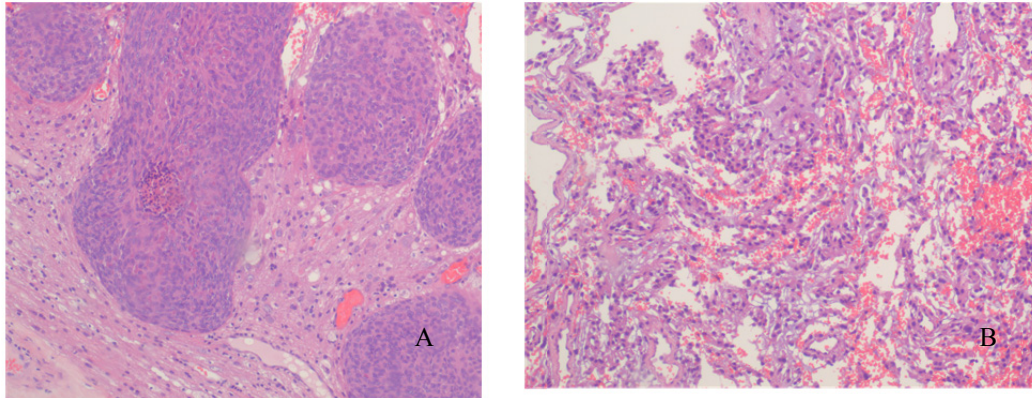


Figura 35 . Meningioma grado II de la OMS de patrón meningotelial, en el que se observa la invasión del parénquima cerebral (A). Meningioma grado II de la OMS variante cordoide (B).

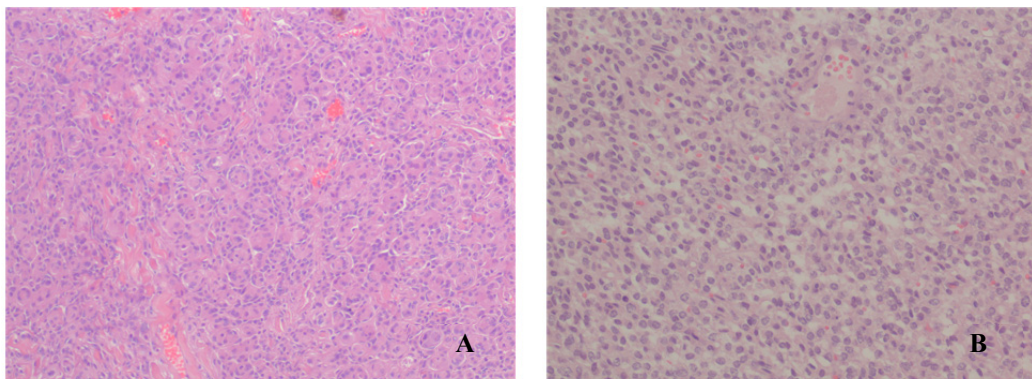


Figura 36. Meningioma meningotelial grado II de la OMS, por la presencia de 5 mitosis por 10 hpf (A). Meningioma de células claras, patrón histológico categorizado como un grado II de la OMS (B).

RESULTADOS

En relación al índice de proliferación encontramos, que 15 casos (34,8%) de los meningiomas grado II de la OMS expresaron un valor de Ki-67 del 5%, seguidos por 13 casos (30,23%) con un valor del 10%. En su distribución (Tabla 17), no se observa una relación lineal entre el incremento del valor de Ki-67 y el número de casos.

% Ki-67	Casos
1	3
2	1
4	5
5	15
10	13
15	4
20	1
25	1

Tabla 17. Número de casos de meningiomas grado II de la OMS y con los respectivos valores de Ki-67.

4.2.2. GRADO DE RESECCIÓN DE SIMPSON Y KI-67

Adicionalmente, se han analizado también en los casos de meningiomas grado II de la OMS, la posible relación entre los grados Simpson y el índice Ki-67 y se ha visto que es similar a la encontrada en los meningiomas grado I.

Para ello se ha realizado un modelo de regresión de Cox similar al realizado con los casos grado I, pero incluyendo la variable “tipo de paciente” y la interacción de esta variable con el índice de proliferación Ki-67. Los resultados del modelo son los siguientes:

Variable	Coefficiente	Hazard Ratio	IC 95% HR	p-valor
Simpson 2	2.28	9.82	[0.54, 1530.13]	0.132
Simpson 3	2.82	16.83	[1.02, 2624.02]	0.048
Simpson 4	4.81	123.10	[6.81, 19964.94]	<0.001
Ki 67	0.34	1.41	[1.18, 1.62]	<0.001
Tipo (atípico)	0.22	1.24	[0.21, 5.99]	0.799
Ki 67 : atípico	-0.15	0.86	[0.71, 1.05]	0.141

Tabla 18. Resultados del modelo de regresión de Cox en Meningiomas grado II.

Cabe señalar que en los meningiomas grado II, los resultados no son tan concluyentes, debido sobre todo al escaso tamaño muestral de los meningiomas grado II. Aun así, se observa una posible interacción entre el efecto de los valores de Ki-67 y el tipo de paciente que en este caso son los meningiomas grado II.

Otra forma de llevar a cabo una comprensión de estos resultados es mediante la siguiente gráfica (Figura 37), en la que se establece la relación entre la probabilidad de recidiva establecida a los 7 años y los grado de Simpson.

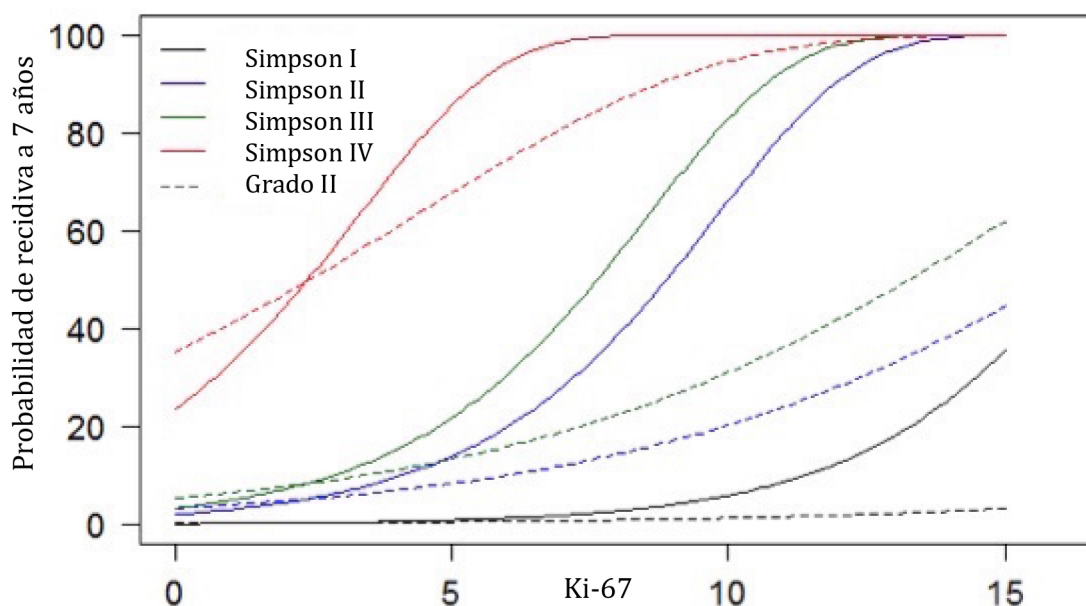


Figura 37. Análisis de supervivencia de los meningiomas grado II de la OMS.

En la Figura 37 se observa, como a la probabilidad de recidiva de los meningiomas grado II de la OMS (línea discontinua) le afecta mucho menos el aumento en los valores de Ki-67 en comparación con los meningiomas grado I. Esto es especialmente notable en los pacientes con resecciones Simpson II y III. Si bien este dato puede haberse visto influenciada por el escaso número de casos.

A pesar de ello se observa que a partir de valores de Ki-67 cercanos al 3% aumenta la probabilidad de recidiva para cualquier grado de resección de Simpson tanto en los meningiomas grado II como para los grado I.

RESULTADOS

De igual forma para las resecciones grado IV de Simpson la probabilidad de recidiva no es igual, pero se acerca a la encontrada para el mismo tipo de resección en los meningiomas grado I, comenzando a aumentar esa tendencia a partir de valores de Ki-67 del 3% y llegando a tener ya un 50% de probabilidad de recurrencia en ese punto.

4.2.3. COMPORTAMIENTO DE LAS RECIDIVAS EN LOS MENINGIOMAS GRADO II DE LA OMS.

Recidivaron de nuestro estudio un total de 8 casos (18,6%) de meningiomas grado II de la OMS. En la tabla 19 se expone la distribución de las variables analizadas en el estudio de los casos correspondientes a recidivas de los meningiomas grado II de la OMS. El 100% de los casos fueron intervenidos mediante la resección de Simpson grado III, debiendo señalar que cinco (62,5%) de las recidivas se ubicaron a nivel de la convexidad , dos (25%) en la base del cráneo y una (12,5%) en la fosa posterior.

Caso	Sexo	Edad	Recidiva meses	Simpson	Histología	Localización	Ki -67 %	Síntomas	Aumento grado
1	H	49	75	III	Meningotelial	Convexidad	5	HTE	NO
2	H	59	12	III	Meningotelial	Convexidad	10	HTE	NO
3	H	59	46	III	Fibroblástico	Convexidad	10	FOCALES	SI. GIII
4	M	60	56	III	Cél claras	Fosa posterior	5	HTE	NO
5	H	63	14	III	Meningotelial	Base de cráneo	15	FOCALES	NO
6	H	64	25	III	Meningotelial	Base de cráneo	10	FOCALES	NO
7	H	52	13	III	Meningotelial	Convexidad	25	FOCALES	NO
8	H	53	12	III	Meningotelial	Convexidad	10	FOCALES	NO

Tabla 19. Características descriptivas de las recidivas en el grupo de meningiomas grado II de la OMS.

Todas las recidivas de los meningiomas grado II de la OMS, tenían una expresión de Ki-67 mayor o igual al 5%, el 50% de estas (4 casos) mostraron un Ki-67 del 10%, y 12,5% (1 caso) para expresión de Ki-67 del 15% y 25% respectivamente.

Ki-67	Casos	Porcentaje
Ki-67 \geq 3%	8	100%
Ki-67 \geq 5%	8	100%
Ki-67 \geq 10%	7	87,5%
Ki-67 \geq 15%	2	25%
Ki-67 \geq 20%	1	12,5%
Ki-67 \geq 25%	1	12,5%

Tabla 20. Valores de expresión de Ki-67 en diferentes puntos de corte para las recidivas de los meningiomas grado II.

El valor medio de Ki-67 general para las recidivas de los meningiomas grado II de la OMS era del 10%.

De esta manera, si observamos los valores de Ki-67 para los meningiomas grado II de la OMS por localización, la media fue del 12,5% para los ubicados en la base de cráneo, del 12% para la convexidad y del 5% para los de la Fosa posterior.

En cuanto a las variantes histológicas, la meningotelial tenía un valor medio del 10,8%, la fibroblástica del 10% y la de células claras del 5%.

Tipo histológico	Valor medio de Ki-67
Meningotelial	10,8%
Fibroblástico	10%
Células claras	5%
Media total	11,25%

Tabla 21. Valores medios de expresión de Ki-67 para las recidivas de los meningiomas grado II de la OMS de acuerdo al patrón histológico.

Localización	Valor medio de Ki-67
Convexidad	12%
Fosa posterior	5%
Base de cráneo	12,5%
Media total	11,25%

Tabla 22. Valores medios de expresión de Ki-67 para las recidivas de los meningiomas grado II de la OMS de acuerdo al patrón histológico.

4.3. COMPORTAMIENTO DE LA EXPRESIÓN DE KI-67 ENTRE LAS RECIDIVAS DE LOS MENINGIOMAS GRADO I, GRADO II Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE RESECCIÓN DE SIMPSON

En la tabla 23 se puede establecer una comparación relativa de la fluctuación del índice de proliferación celular de los casos del estudio entre ambos grupos de meningiomas. Como se mencionó previamente un 89% de los casos de meningiomas grado I oscilaban en valores menores o iguales al 3%.

En cambio en el caso de los meningiomas grado II, cerca de un 91% de los casos mostraban una expresión mayor al 3%, 52% menores al 2% y 9,6% con valores mayores al 4%.

% de Ki-67	Meningioma Grado I	Meningioma Grado II
<1	56	0
1	112	3
2	83	1
3	35	0
4	19	5
5	12	15
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	2	13
15	2	4
20	0	1
25	0	1

Tabla 23. Comparación del índice de proliferación Ki-67 detectados entre los meningiomas grado I y grado II de la OMS.

Si estudiamos las recidivas dependiendo del tipo de resección quirúrgica de Simpson (Tabla 24), encontramos que la mayoría de estas se presentaron en el grupo de las intervenciones grado III de Simpson. La mayoría de las recidivas (54%) de los meningiomas grado I se presentaron con

intervenciones grado III de Simpson y el 100% de las recidivas para meningiomas grado II de igual forma.

Así mismo comprobamos como el 12,5% de las recidivas se presentaron en el grupo de resección grado II de Simpson y un 33% de estas en las resecciones grado IV.

	Meningiomas grado I	Meningiomas grado II
SIMPSON 1		
SIMPSON 2	12,5%	
SIMPSON 3	54%	100%
SIMPSON 4	33%	
SIMPSON 5		

Tabla 24. Porcentajes de recidivas según el tipo de meningioma de acuerdo a los grados de resección de Simpson.

Igualmente haciendo una comparación de los datos analizados entre el grupo de meningiomas grado I y grado II de la OMS (Tabla 25), se encuentra un porcentaje de recidivas para los grado I del 7% y 19% para los grado II.

La media del valor de Ki-67 para los meningiomas grado I es del 3% y para los meningiomas grado II del 12,5%. El valor mínimo de Ki-67 para los grado I es menor del 1% y para los grado II del 5%, siendo el máximo valor para los típicos del 15% y atípicos del 25%.

El tiempo medio de latencia durante el seguimiento del estudio, fue de 40,1 meses para los de grado I y de 31,6 meses para los grado II.

	Meningiomas grado I	Meningiomas grado II
Número de recidivas	24 /321 (7%)	8/43 (19%)
Valor medio general de Ki-67	1,77 %	7,95%
Rango de Ki-67	<1% -15%	5% -25%
Valor medio de las recidivas	2,91%	10%
Tiempo de latencia hasta recidiva	40,16	31,6

Tabla 25. Comparación de las recidivas para cada grupo de Meningiomas. Porcentajes comparativos de las recidivas para cada tipo de Meningioma grado I o grado II utilizando la variable de expresión del Ki-67 y su tiempo medio de recurrencia en meses.

Comparación del tiempo medio de seguimiento entre meningiomas grado I y grado II de la OMS.

Cabe anotar una comparativa más, en cuanto al tiempo medio de seguimiento para ambos grupos de meningiomas grado I y grado II (Tabla 26), en la que se observa una diferencia de aparición de recidivas de aproximadamente 10 meses, de forma más precoz en el grupo de meningiomas grado II de la OMS. Por decirlo de otra forma, en nuestra cohorte estudiada, el grupo de casos con meningiomas grado II de la OMS presentó las recidivas 10 meses antes que el grupo de casos con meningiomas grado I de la OMS.

TIEMPO MEDIO DE SEGUIMIENTO (meses)	MENINGIOMAS GRADO I	MENINGIOMAS GRADO II
General	57,7	57,67
Recidivas	41,16	31,6
No recidivantes	59,17	59,6

Tabla 26. Tiempos medios generales de seguimiento para todos los casos de meningiomas grado y todos los meningiomas grado II. Así como el tiempo medio de seguimiento para los casos recidivantes y para los no recidivantes.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

1. Meningiomas grado I de la OMS

Desde 1938 el mismo Harvey Cushing en su estudio topográfico de los meningiomas ha expresado el desafío que significa para los neurocirujanos su extirpación (1, 61) El comportamiento estable de los meningiomas grado I de la OMS es un hecho conocido clínicamente, no obstante es evidente el riesgo que tienen de presentar recidivas (1, 6, 21, 64).

Desde finales del siglo XIX en Francia y desde la mitad del siglo XX en EEUU se han producido una serie de notables avances en el conocimiento general de los meningiomas como entidad tumoral. Es así, como nos cuenta la historia desde los aportes de los neurocirujanos Antoine Louis y Harvey Cushing o los neuropatólogos Jean Cruveilhier y Louise Eisenhardt, en conjunto el progreso de la tecnología neuroquirúrgica y radiodiagnóstico, las actualizaciones de la OMS y la radioterapia o radiocirugía, han permitido que los meningiomas sean mejor estudiados, más rápidamente diagnosticados, y cuenten con un mejor enfoque de manejo y seguimiento (1,2,9,32).

La evolución hacia la recurrencia en este tipo de tumores, esta condicionada por múltiples factores biológicos que han sido estudiados durante décadas, existiendo un sin número de publicaciones en las que se han analizado cada uno de estos parámetros o factores, tales como el sexo femenino (20), la alteraciones moleculares (78), la localización tumoral (1,60), el tipo de resección quirúrgica (61,64), los rasgos morfológicos atípicos, la invasión cerebral (11,59), los hallazgos radiológicos, bien sea por TC, o actualmente mediante RMN, con las consiguientes mediciones de coeficientes de difusión (79, 80), y asimismo los marcadores de proliferación como es el caso del Ki-67 (69,70,81) que se continúan estudiando para tratar de alcanzar una explicación completa de la etiopatogenia de este tipo de tumor y de esta manera preveer la probabilidad de recidiva.

Epidemiología y sexo

Los datos que aporta la Organización Mundial de la Salud (OMS), dentro de las características epidemiológicas en cuanto a porcentajes de presentación de los diferentes grados de meningiomas, señala un 80-90% para los meningiomas grado I, 5-15% para los meningiomas grado II y 1-3% para los meningiomas grado III (12).

DISCUSIÓN

Nuestra casuística que recopila 407 meningiomas, mostraba un 87% para meningiomas grado I, 11% para meningiomas grado II y cerca de un 2% para meningiomas grado III, datos que son similares a los indicados por la OMS (9,59).

Muchos factores se hallan implicados en el desarrollo de los meningiomas. Dentro de ellos cabe destacar el aumento de la incidencia señalada en el sexo femenino, principalmente para los meningiomas grado I (6,13,23). La relación de presentación por sexos, (mujeres/hombres) fue en nuestro estudio de 2,64:1, dato que se asemeja a los reflejados en las distintas revisiones, y en este sentido se señala una relación de 3:2-2:1 por Marosi y cols. (2008) y de 2:1 por Claus y cols. (2005), Commins y cols. (2007) ó Choi y cols. (2015). (13, 21,25,78) .

Es conocido que en el perfil biológico de los meningiomas intervienen la expresión de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RPg), existiendo una relación inversamente proporcional entre los RPg con el grado histológico y el índice mitótico, y todo ello hizo surgir planteamientos encaminados a un tratamiento de tipo hormonal.

Existen asimismo estudios como los de Roser y cols. (2004) en el que se demostró como los niveles negativos/bajos de RPg, se asociaban a una expresión de Ki-67 más alta, sugiriendo a estos dos factores como posibles marcadores de recidivas (20).

Edad, localización y tamaño tumoral

La incidencia de los meningiomas también se ha comprobado que se ve incrementada por la edad. Globalmente considerados, todos los subtipos de meningiomas evidencian un riesgo mayor entre la sexta y séptima década de la vida, con una edad media alrededor de los 65 años (1,7,8). En nuestro estudio comprobamos una media de edad de aparición a los 57 años para ambos sexos, con una mayor presentación de casos entre la sexta y séptima décadas. Estos datos son parejos a los referidos por varios autores, Oya y cols. (2012) y Heald y cols. (2013) con una media de edad de 56 años (60,70) ó Sughrue y cols. (2010) de 53 años (64).

La localización tumoral es un aspecto crucial que a menudo va a condicionar la posible reseccabilidad completa de la lesión. Esto ya fue establecido por el mismo Cushing y ha llevado al establecimiento de los grados de resección de Simpson como la mejor guía de trabajo en cuanto a toma de decisiones por el neurocirujano (61,70), no obstante son necesarias nuevas herramientas predictoras de las recurrencias sobre todo cuando los abordajes neuroquirúrgicos no han sido los ideales (64).

De acuerdo a la literatura los meningiomas de la convexidad suelen ser tratados con un mayor éxito que los de otras localizaciones. Sobre todo si los comparamos con los de la región petroclival, los que envuelven en seno cavernoso o los periorbitarios. Los meningiomas de la convexidad representan el 17-23% de los meningiomas intracraneales según Hasseleid y cols. (2012) (63).

En nuestra población de estudio estos representaban el 57% de los meningiomas grado I estudiados, encontrando una tasa mayor de recurrencia en aquellos meningiomas de la convexidad que fueron intervenidos mediante resección de Simpson grado IV, y más bajas para casos con resecciones grado I,II o III; de hecho de las 13 recidivas localizadas en la convexidad ninguna había sido sometida a una resección total grado I de Simpson, estos resultados son similares a los obtenidos por Hasseleid y cols. (2012), que recomiendan como gold estándar la resección grado I de Simpson para los meningiomas de la convexidad; si bien esta propuesta no estaba acorde con los resultados del análisis de Sughrue y cols. (2010) (64).

La distribución por topografía de los meningiomas grado I de la OMS es prácticamente similar en la mayoría de las series publicadas; por ejemplo Sughrue y cols. (2010), encontraron un 21% en la convexidad, 15% en región parasagital/hoz, 51% en base craneal y 13% en otras localizaciones (64). Heald y cols. (2013), señalaron un 19% localizados en la convexidad, 17% parasagital/hoz, 56% en la base craneal y 8% en otras localizaciones (60). De igual manera para Oya y cols. (2012) un 22% estaban a nivel de la convexidad, 25% en zona parasagital/hoz y un 53% a nivel de la base (70).

Comparativamente en nuestra serie la localización principal fue la convexidad con un 57%, seguidos de base de cráneo 25%, un 9,7% en la fosa posterior y un 5% y 3% en regiones parasagital/hoz y orbitaria respectivamente.

Aunque la localización es un criterio determinante a la hora de valorar la reseabilidad, desde la época de Cushing, la incidencia de las recurrencias variaba mucho en las distintas series de acuerdo a la experiencia neuroquirúrgica que esta directamente relacionada con este parámetro; no obstante, la localización en las distintas series no representa un factor pronóstico determinante de forma independiente ni asociada con otros factores (64, 70 y 34).

En nuestro estudio no abordamos el análisis del tamaño de los meningiomas grado I de la OMS en relación a la recurrencia, ya que este parámetro (tamaño tumoral) resulta controvertido y de hecho algunas series no lo consideran como Oya y cols. (2012) (70), y otros autores tales como Marciscano y cols. (2016) lo estudian pero no encuentran un valor estadístico significativo (32) y otros análisis como el de Pavelin y cols. (2013) ó Gousias y cols. (2016) si encuentran significado estadístico en el tamaño pero tan solo en los meningiomas grado II o III de la OMS (24,56).

DISCUSIÓN

Grado de resección de Simpson

Desde 1957, Donald Simpson ya estableció los porcentajes de riesgo de recurrencia en base a los grados de resección. Estos riesgos de recurrencia a 10 años planteados desde entonces son del 9% para los grado I, 19% para los grado II, 29% para los grado III y 40% en los grado IV (61,70).

Si analizamos mediante comparaciones los resultados obtenidos por las curvas de Kaplan Meier para la supervivencia libre de recurrencia de los diferentes estudios; para Sughrue y cols. (2010) los resultados obtenidos a 5 años de supervivencia libre de recurrencia de acuerdo con los grado de Simpson, son del 95% para grado I, 85% para grado II, 88% los grado III y 81% en los IV. (64). Para Heald y cols (2013) la supervivencia libre de recurrencia a 3 años según el grado de resección quirúrgica de Simpson fue de 95% para los grado I, 87% para los grado II y del 67% en los grado IV (60).

Para el grupo de Oya y cols. (2012), la supervivencia libre de recurrencia a 5 años y el grado de resección de Simpson, fue del 97,6% para el grado I, 87.7% resecciones grado II, 84,1% para el grado III y del 56.8% en los grado IV. Este grupo encontró que aquellos meningiomas con resección grado IV mostraron una supervivencia libre de recurrencia más corta que los tratados con resecciones grado I, II o III; y a su vez no encontraron diferencias significativas entre las resecciones grado I, II o III independientemente de la localización (70).

En nuestro estudio, la curva de supervivencia libre de recurrencia/progresión mostró para 7 años según los grados de Simpson I, II, III y IV valores del 100%, 96%, 92% y 62% respectivamente, índices de recurrencia comparables con los señalados por la literatura.

Histopatología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1990 ha realizado varias actualizaciones en relación a los diferentes factores morfológicos microscópicos que están involucrados para establecer una adecuada clasificación morfológica de los distintos grados y subtipos de meningiomas.

Esta serie de puntualizaciones han corrido en paralelo con las diversas experiencias de los neurocirujanos a lo largo del tiempo, manifestando la necesidad del uso de herramientas más oportunas, sencillas y prácticas a la hora de toma de decisiones en los distintos pacientes.

Al detenernos a valorar la variable “patrón histológico”, en general los tipos predominantes como se observa en nuestro estudio y en la mayoría de las series, son las variantes meningotelial, transicional, fibroblástica y psamomatosa, para todos los grados de resección, y desde luego el

tipo meningotelial muestra los mayores porcentajes de presentación. Este parámetro no ha sido punto de estudio en ninguno de los estudios para el establecimiento o no de recurrencias.

Es importante recalcar que tanto para los Neurocirujanos como para los Patólogos es crucial contar con otras herramientas diagnósticas o marcadores pronósticos que puedan brindar la oportunidad de ayudar a confirmar o afinar los hallazgos morfológicos observados con la hematoxilina/eosina.

Ki-67 y otros marcadores de proliferación celular

Otras herramientas de diagnóstico, comentadas ya previamente son los llamados marcadores inmunohistoquímicos.

Para el caso de los tumores cerebrales se cuenta con marcadores como el índice de proliferación celular Ki-67, el antígeno de membrana epitelial EMA, la vimentina, las citoqueratinas, la proteína s100 y otros que nos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial y en la categorización fenotípica de los meningiomas. Han pasado ya 33 años desde la descripción inicial del Ki-67 que es sin duda el marcador de proliferación más ampliamente estudiado (47).

La utilidad de la determinación de marcadores tales como el índice de proliferación celular Ki-67 durante todo este tiempo aporta sin duda argumentos que permiten asociar su expresión a la escala de resección quirúrgica de Simpson como pronóstico de recidivas en los meningiomas grado I de la OMS (20,49, 70,72,81,82).

Este hecho se ha puesto de manifiesto ya en el año 2002 por Kleihues y cols. en los artículos de las actualizaciones de la OMS sobre tumores cerebrales, señalando que mientras no sea posible establecer otros marcadores universales, el índice de proliferación celular Ki-67 debe ser tomado en cuenta como una información pronóstica independiente (83) .

Punto de corte del índice de proliferación Ki-67

La expresión de marcadores de proliferación muestran índices de inmunotinción que aumentan progresivamente con el grado tumoral, mostrando que los tumores que recurren tienden a mostrar mayores índices de expresión de Ki-67 que aquellos que no lo hacen, en muchas ocasiones incluso estableciendo o indicándose puntos de corte del 1%, del 2%, del 2,6%, del 3% o del 4,2% como se ha referido en varios estudios, siempre teniendo en cuenta el factor variable interobservador que puede existir en su valoración (20, 32, 69, 70, 72,82). La última edición de la OMS (2016) textualmente señala que un meningioma grado I con valor de Ki-67 > 4% tiene un

DISCUSIÓN

incremento en el riesgo de recurrencia similar a un meningioma grado II, y éstos últimos con un índice >20% están relacionados con tasas de mortalidad análogas con los meningiomas grado III (9).

Nakasu y cols. (2011) en una serie de 139 meningiomas señalaron dos puntos de corte diferentes de acuerdo al esquema utilizado para la valoración del Ki-67, encontrando mayor riesgo de recurrencia con un valor del 3% utilizando el método HL y con un punto de corte del 2% con el método RS (49).

Roser y cols. (2004) en un estudio global de 600 casos, encontraron un grupo homogéneo de 389 casos de meningiomas grado I con resección de Simpson grado I, encontrando una mayor recurrencia con un valor de corte de Ki-67 > de 4,2% (20).

Oya y cols. (2012) encuentran que meningiomas grado I con un valor de Ki-67 \geq al 3% presentan una supervivencia libre de recurrencia más corta en resecciones grado II o III de Simpson (70).

Pavelin y cols. (2013) determinan un punto de corte de Ki-67 de 3,195%, y encuentran una diferencia estadística significativa entre la expresión de Ki-67 y los diferentes grados histológicos de meningiomas (56).

En nuestro estudio en los meningiomas grado I de la OMS con un valor de Ki-67 \geq a 3%, hacia los 10 meses de seguimiento se observa un momento en el que paulatinamente ese riesgo de recidiva va aumentando progresivamente hasta alcanzar a tener un 20% de probabilidad de recaída. Para los meningiomas grado I de la OMS con un Ki-67 menor del 3% el período libre de recurrencia/progresión se mantiene sobre el 100% hasta los 25 meses de seguimiento, aumentando muy lentamente hasta llegar a los 70 meses, que es cuando se alcanza a tener una probabilidad del recurrencias del 5%.

Si correlacionamos el Ki-67 con el grado de resección de Simpson, para las resecciones grado I de Simpson esa probabilidad de recidiva va aumentando a partir de valores de Ki-67 del 10%. Para las resecciones grado II y III de Simpson, esa probabilidad crece proporcionalmente en relación con los valores de Ki-67 y para las resecciones grado IV de Simpson, la probabilidad de recurrencia aumenta a partir de valores de Ki-67 del 5%, llegando a alcanzar un 100% de recurrencias.

Abry y cols. (2010) establecieron un metaanálisis con bases de datos de Pub Med/Medline utilizando los descriptores: Ki-67, MIB-1 y meningiomas, incluyendo artículo en inglés, de más de 40 pacientes, adultos, localización intracraneal y clasificados de acuerdo a los criterios de la

Organización Mundial de la Salud. En esta revisión encontraron 53 artículos, de un total de 6500 en relación al estudio de los meningiomas, que se organizaron cronológicamente, y se encontraron con valores medios de Ki-67 para cada grupo de meningiomas de la siguiente forma: valores del 3% para los grado I con un rango entre 1-16%, para los grado II de un 8% con rango de 2 a 20% y para los grado III del 17% con un rango de 7 a 32%. En el caso de los meningiomas que presentaron recidivas ese índice de proliferación medio fue del 4% (rango de 0 a 35%).

Estos autores concluyen que aunque existen limitaciones en el examen histopatológico de rutina de los meningiomas y el índice de proliferación celular Ki-67 no está incluido en el sistema de clasificación de la OMS, se reconoce su importancia y su valor estadístico significativo como predictor de grado tumoral y de riesgo de recurrencia, y de esta manera señalan que se deben considerar como complemento y una ayuda potencial para mejorar el sistema de clasificación de la OMS, interpretándose siempre de forma cautelosa en cada tumor (81).

A pesar de que en general, se reconoce que índices altos de Ki-67 se asocian con la recurrencia tumoral, no existe un punto de corte de validez universal aceptado por todos. Este hecho se explica por las diferentes técnicas de recuento utilizadas en los estudios y por la heterogeneidad existente en algunos de estos tumores, en los que existen regiones de alta celularidad con focos de alta actividad proliferativa.

A su vez, también existen otros estudios en los que no se ha encontrado relación entre los índices de Ki-67 con el grado tumoral, o bien no han encontrado que este índice sea un marcador pronóstico independiente (20, 57, 75). Aspecto que sin embargo si que se pudo establecer en nuestra serie determinando como predictores independientes tanto el grado de Simpson como el valor de Ki-67.

Aunque el objetivo del estudio no es establecer un punto de corte para el Ki-67, se desencadena un tema importante de discusión en la determinación de este parámetro para el establecimiento de un valor que pueda preveer un riesgo de recidiva, como ocurre por ejemplo en el estudio de marcadores pronósticos del cáncer de mama. Es importante destacar que el valor medio encontrado de Ki-67 para los casos que recidivaron de meningiomas grado I de la OMS estuvo en 2,91%, valor muy cercano al punto del corte del 3% que se utilizó para el análisis del estudio.

Un estudio similar al nuestro comparando los Meningiomas grado I de la OMS y el índice de proliferación celular Ki-67, es el del grupo de Oya y cols. (2012), que estudió 248 pacientes con diagnóstico de meningiomas grado I de la OMS, en la que un 82% de los casos tenían un Ki-67 menor del 3% y el 18% \geq 3%; y determinaron que meningiomas grado I con Ki-67 \geq 3% mostraban más rápidamente recurrencias que tumores con Ki-67 $<$ 3% (70).

Seguimiento en los meningiomas grado I de la OMS

Otro punto de interés detectado en nuestro estudio, está en relación con el momento de aparición de las recidivas en los meningiomas grado I, que se encuentra entre el cuarto y quinto mes de seguimiento.

La media general de seguimiento fue de 57,7 meses y para los casos que recidivaron de 41,16 meses. Y se abre la pregunta sobre, cuando y cual debería ser la estrategia de seguimiento postquirúrgico en estos tumores.

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network recomiendan tanto para los meningiomas grado I como para los grado II, la realización de RMN a los 3 y a los 6 meses, y posteriormente cada 6-12 meses durante 5 años y más tarde cada 1-3 años (67).

Por otro lado, aunque la RMN es una importante herramienta de diagnóstico, las técnicas convencionales de RM están limitadas en poder discernir entre un meningioma de bajo o de alto grado (GII/GIII). Actualmente existen varias aportaciones entorno a la llamada “Diffusion weighted imaging (DWI) o “imágenes de difusión ponderada”, que son técnicas de imagen que detectan anomalías en los tejidos por cambios en la movilidad del agua mediante resonancia y que se miden por el valor del “coeficiente de difusión aparente” (ADC). Esta DWI y el ADC son medidas resultan útiles en determinar la densidad celular y la relación núcleo/citoplasma, que son características que están relacionados con el potencial maligno de los tumores.

Es así como Baskan y cols. (2015) realizan un estudio correlacionando Ki-67 con los valores de ADC, en meningiomas grado I y grado II. Al ser las lesiones malignas altamente celulares, estas tienen una gran restricción de difusión al agua que aquellos tumores menos celulares, y en estos resultados disminuye el valor de ADC. Los resultados fueron estadísticamente significativos con una correlación inversamente proporcional entre el ADC y el Ki-67 en meningiomas, encontrando diferencias importantes entre los meningiomas grado I y II, y proponen su utilidad y empleo de forma prequirúrgica. (79).

Surov y cols. (2015) estudiaron también valores de este ADC con la celularidad, tamaño nuclear, área nuclear y Ki-67 de meningiomas meningoteliales. Pero este grupo de trabajo sin embargo no encontró relación estadística con el Ki-67 (80).

Todos estos datos confirman la necesidad de realizar más estudios al respecto de estos coeficientes de imagen que puedan brindar un apoyo más al estudio de los meningiomas y sus recurrencias, mediante técnicas de imagen ya sea desde la primera resonancia que se realice o en las imágenes posteriores de seguimiento.

2. Meningiomas grado II de la OMS

Si nos detenemos a analizar los resultados obtenidos sobre meningiomas grado II de la OMS, nuestros resultados son similares con los hallazgos señalados en la literatura, en donde anotan que representan entre el 5-15% de todos los tipos de meningiomas y que suelen estadísticamente en todas las series tener un mayor riesgo de recidiva, con valores que oscilan de un 29-40% de acuerdo a la OMS (6,12,25). En nuestra casuística el 11% de los casos correspondían a meningiomas grado II.

Cabe señalar que existen datos que muestran una incidencia algo mayor de presentación en los meningiomas grado II o III así como mayores tasas de recurrencia en los pacientes varones (20, 22, 23,84) ; dato que también se observó en el grupo de meningiomas grado II de nuestro estudio, en el que se presentaron un 51% de los casos en el sexo masculino, y aunque siendo una diferencia poco notable, lo llamativo se ve en el análisis de las recidivas, ya que de 8 recidivas que habían, 7 ocurrieron en varones.

El tamaño en los meningiomas grado II de la OMS tampoco fue objeto de estudio en nuestro trabajo, por lo poco valorado al respecto en la literatura, Lanzafame y cols. (2000) y Liang y cols. (2014) no lo estudiaron (82, 85); los grupos de Choi, Bruna y Kim lo estudiaron pero no encontraron un valor estadístico significativo (43, 78, 84). No obstante el trabajo de Gousias y cols. (2016) encontraron un tamaño mayor a 6 cm como indicador de riesgo de recurrencia (24).

La resección completa para los meningiomas grado II de la OMS, continua siendo el factor mas determinante a la hora de prevenir su recidiva, y la radioterapia postoperatoria es el manejo recomendado cuando se han realizado resecciones incompletas (67,78). Pero se destaca el hecho de encontrar que los índices de recurrencias son similares si se realiza una intervención de Simpson grado I vs una grado II, y se cuestiona el hecho de ser posibles candidatos a la realización de otros manejos tales como la radioterapia postoperatoria (65).

Bruna y cols. (2007) estudiaron el valor pronóstico del Ki-67 en los meningiomas grado II; en su cohorte encontraron 6 casos que recidivaron (6%), y el índice de supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue del 52%, con un tiempo medio de aparición de recurrencia de 87,1 meses. La media de expresión de Ki-67 fue de 6,5% y establecieron un punto de corte como indicador de mayor probabilidad de recurrencia \geq al 9,9% (84).

Otros grupos como el de Liang y cols. (2014) encontraron ese punto de corte de Ki-67 en el 5% en los casos que recidivaron (85). En el mismo año Kim y cols. (2014) reportan como valor de punto de corte para Ki-67 el 6% (86).

DISCUSIÓN

Choi y cols. (2015) evaluaron 50 casos de meningiomas grado II y su relación con el Ki-67 y la radioterapia postoperatoria, encontrando un punto de corte del 13%, que estuvo significativamente asociado con resección incompleta Simpson III o IV y recidiva local. Estos datos plantean el hecho de que una expresión alta de Ki-67 (>13%) esta relacionada con una alta radiosensibilidad, y niveles bajos de Ki-67 con una condición de posible radioresistencia. Aunque no se puede concluir de manera clara que la radioterapia postoperatoria se pueda omitir en pacientes diagnosticados con un Meningioma grado II y Ki-67 bajo, si se puede sugerir que este marcador puede ser usado para predecir el comportamiento de la radiorresistencia/radiosensibilidad en los meningiomas grado II de la OMS (78).

El hecho de contar con un limitado número de casos de meningiomas grado II en nuestra serie puede condicionar una limitación en los resultados obtenidos. Dentro de los casos que recidivaron que fueron 8, el 100% fueron resecciones grado III de Simpson, y el valor medio de Ki-67 fue de 12,5%. Este valor medio se puede correlacionar con los puntos de corte antes señalados.

Aunque estudios como el de Hammouche y cols. (2014) concluyen que la extensión de la resección quirúrgica es el factor más importante pronóstico para establecer recurrencias, en su estudio observaron que la radioterapia adyuvante no mejoró las tasas de recurrencias para meningiomas grado II (87). Por otro lado, en otros trabajos la radioterapia ha demostrado ser capaz de frenar el crecimiento de algunos meningiomas, y las indicaciones están limitadas a meningiomas que no se pueden tratar mediante cirugía, las resecciones incompletas, los meningiomas recurrentes y los grado II o III de la OMS (78). Es por ello que el índice de proliferación celular Ki-67 juega un papel decisivo al establecer un punto de corte, que ayude a cambiar la secuencia temporal del seguimiento, plantear otras pautas de manejo complementarias o inducir otras investigaciones con nuevas hipótesis de trabajo.

En nuestro estudio no se planteó la influencia de la radioterapia y por ello no podemos establecer conclusiones o comparaciones al respecto de lo que se señala en la literatura.

Gousias y cols (2016) concluyen que las recurrencias de los meningiomas son el resultado del comportamiento biológico de cada tumor. Es importante recalcar que el índice de proliferación celular Ki-67 ofrece un apoyo importante como información pronóstica adicional independientemente del grado de la clasificación de la OMS y debería en un futuro tenerse en cuenta como otro parámetro de valoración.

Y como conclusión principal enfatiza en que no hay evidencia que sugiera que una mayor agresividad quirúrgica resulte en peores resultados, lo cual podría traducirse como una mayor supervivencia libre de recurrencia sobre todo para meningiomas grado II o III, y de esta manera

los neurocirujanos tienen una base sólida a la hora de practicar una intervención neuroquirúrgica agresiva (24).

En cuanto a los resultados sobre tiempos de seguimiento para los meningiomas grado II de la OMS, la media general encontrada en nuestra serie fue de 57,67 meses, con un tiempo medio de aparición para las recidivas de 31,6 meses, presentándose el primer caso de recidiva a los 12 meses. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network mantiene las mismas recomendaciones de seguimiento que para los meningiomas grado I (67).

Dentro de los análisis estadísticos y resultados de otros estudios realizados con bases de datos con tiempos de seguimiento similar y con menor cantidad de casos se ha encontrado significancia clínica estadística entre las diferentes estrategias de manejo en relación a la escala de Simpson, determinando que tan agresivo puede llegar a ser o no el tipo de procedimiento utilizado, y estableciendo tanto su importancia como las limitaciones que se pueden abarcar.

Se deben plantear por tanto estudios prospectivos para analizar de manera conjunta y directa el grado de resección de Simpson con el índice de proliferación celular Ki-67.

En resumen, cabe anotar que aunque se conocen múltiples factores asociados que intervienen en el desarrollo de la caracterización de los meningiomas tanto grado I como grado II, todos los datos clínicos, los hallazgos radiológicos, los procedimientos quirúrgicos, las características histopatológicas y de graduación con ayuda de las técnicas de inmunohistoquímica como lo es el marcador pronóstico Ki-67, es éste último el que se presenta como una herramienta actual más ampliamente estudiada y con la que se cuenta de una forma más próxima y con menos coste.

Todo esto es sustancialmente beneficioso, pues permitirá una mejor planificación y planteamiento de nuevas estrategias en la evolución clínica de los meningiomas grado I de la OMS, para adelantarnos y actuar ante un posible desarrollo de recidivas.

La naturaleza absolutamente traslacional del estudio muestra un impacto directo en la vida del paciente oncológico cerebral y ofrece la posibilidad de aportar al paciente mayor seguridad en el tratamiento médico quirúrgico y la necesidad de que el tratamiento sea óptimo para cada paciente con un mejor y más amplio enfoque de su manejo, evolución y seguimiento.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1) En los meningiomas grado I de la OMS, tanto los grados de resección de Simpson, como el índice de proliferación celular Ki-67, son predictores independientes del riesgo de recidiva. A pesar de este carácter de independencia estadística, ambos factores modulan las tasas de recurrencias. El empleo y aplicación de ambos de forma sistemática, como predictores de recurrencia permiten seleccionar los casos de los meningiomas grado I que por su riesgo de recurrencia, pueden ser tributarios de un seguimiento específico y de un tratamiento alternativo precoz.
- 2) En todos los grados de resección de Simpson, el aumento asociado en el índice de proliferación celular Ki-67 incrementa el riesgo de recurrencia, si bien los valores numéricos de Ki-67 que marcan y modulan este incremento son distintos, en cada uno de los grados de resección de Simpson.
- 3) En los meningiomas grado I, considerando los casos con un índice de proliferación $\geq 3\%$ se alcanza un 20% de recurrencias lesionales. Sin embargo considerando los meningiomas grado I con un índice de proliferación $< 3\%$ las recurrencias tan solo llegan a ser de un 5%.
- 4) La cronología de las recurrencias, en el grupo de meningiomas grado I con un índice de proliferación $\geq 3\%$, se inician al 4º-5º mes, aumentando de forma evidente a partir del 10º mes de seguimiento. Considerando los meningiomas grado I con un índice de proliferación $< 3\%$, las recurrencias se inician a los 25 meses, aumentando lentamente hasta los 70 meses de seguimiento.
- 5) En los meningiomas grado I con niveles de Ki-67 bajos, el riesgo de recurrencia es muy similar en los grado de Simpson I, II y III. Sin embargo conforme aumentan los valores del índice de proliferación el riesgo de recurrencia aumenta, considerablemente para los grado II y III de Simpson. En el caso del grado IV de Simpson, el riesgo de recidiva es claramente más elevado que en los otros grados y este riesgo es más elevado, haciéndose más pronunciado a medida que aumentan los valores de Ki-67.
- 6) La localización tumoral basal presenta un mayor riesgo de recidiva que otras localizaciones, siendo a menudo tratados con resecciones grado IV y V. Los grados de

CONCLUSIONES

Simpson en esta localización (grado IV vs V) asimismo influyen este riesgo de recurrencia elevada.

- 7) Los distintos patrones morfológicos identificables en los meningiomas grado I por sí mismos no muestran diferencias en cuanto a la expresión de Ki-67. El sexo de los pacientes en el caso de los meningiomas grado I no influye la aparición de recidivas.
- 8) A la probabilidad de recidiva de los meningiomas grado II de la OMS le afecta mucho menos el aumento en los valores de Ki-67 en comparación con los meningiomas grado I. Esto es especialmente notable en los pacientes con resecciones Simpson II y III; lo cual puede haberse visto influenciado por el escaso número de casos. Asimismo el sexo masculino influye el riesgo de recurrencia de los meningiomas grado II. Por el contrario el tipo histológico de los meningiomas grado II no influye el riesgo de recurrencia.
- 9) El valor medio de Ki-67 para los casos que presentaron recidiva en el grupo de meningiomas grado II de la OMS, es $\geq 5\%$, valoración que debería ser considerada a la hora de establecer una nueva estrategia en su seguimiento y manejo.
- 10) Utilizar un marcador sencillo y disponible en nuestro sistema sanitario como lo es el Ki-67 y su correlación con el valor que ofrece el grado de resección de Simpson, permitirá seleccionar los casos en los que se pueden aplicar tratamientos alternativos de forma precoz y realizar seguimientos de forma más anticipada.

*REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cushing H, Eisenhardt L. (1938). Meningiomas, their classification, regional behaviour, life history and surgical end results. Springfield-Baltimore: Charles Thomas.
2. Barthélemy EJ, Sarkiss SA, Lee J, Shrivastava RK. The historical origin of the term “meningioma” and the rise of nationalistic neurosurgery. *J Neurosurg* 2016; 22; 1-8.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, et al. CBTRUS Statical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015; 17 Suppl 4: S1-S62.
4. Tumores del Sistema Nervioso Central en adultos - Versión para profesionales de la salud. Web del Instituto Nacional del Cáncer (NIH), 2016. Disponible en: <http://www.cancer.gov>, visualizado el 22/08/2016.
5. Tumores cerebrales, Meningiomas. Web de la Sociedad Española de Oncología Médica, 2016. Disponible en: <http://www.seom.org>, visualizado el 13/02/2016.
6. Tumores del Sistema Nervioso Central. Web de la Asociación Española Contra el Cáncer, 2016. Disponible en: <https://www.aecc.es>, visualizado el 24/08/2016.
7. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Web de la International Agency for Research on Cancer, 2016. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, visualizado el 24/08/2016.
8. Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on meningiomas. *Oncologist* 2011; 16: 1604-1613.
9. Perry A, Louis DN, Budka H, Von-Deimling, Sahm F. (2016). Meningioma. En DN. Louis, H. Ohgaki, O. Wiestler, W.K. Cavenee, D.W. Ellison, D. Figarella-Branger, et al. WHO classification of tumors of the central nervous system, Revised. 4th Edition (pp.231-245). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC).
10. Gump WC. Meningiomas of the pediatric skull base: a review. *J Neurol Surg Skull Base* 2015; 76: 66-73.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11. Hui M, Uppin MS, Vijaya-Saradhi M, Sahu BP, Purohit AK, Sundaram C. Pediatric meningiomas an aggressive subset: A clinicopathological and immunohistochemical study. *J Postgrad Med* 2015; 61: 32-35.
12. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling AV, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131:803–820.
13. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemes JL, Wrensch M, Black P. Epidemiology of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2005; 57: 1088-1095.
14. Pendleton C, Olivi A, Brem H, Quiñones-Hinojosa A. Harvey Cushing's early treatment of meningiomas: the untold story. *World Neurosurg* 2013 ;80: 217-221.
15. Lerma JA, Almira EL, Rodriguez JL, Rodriguez N, Dearriba N, Almira F, et al. Caracterización y manejo de los meningiomas intracraneales de abordajes neuroquirúrgicos complejos. *Rev Chil Neurocirugía* 2013; 39: 123-134.
16. Rushing EJ, Bouffard JP, McCall S, Olsen C, Mena H, Sandberg GD, et al. Primary extracranial meningiomas: an analysis of 146 cases. *Head Neck Pathol* 2009; 3: 116-130.
17. Janakiram TN, Parekh P, Subramaniam V. Primary Extracranial Meningioma: The Royal Pearl Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 67: 120-123.
18. Ahn DK, Park HS, Choi DJ, Kim KS, Kim TW, Park SY. The surgical treatment for spinal intradural extramedullary tumors. *Clin Orthop Surg* 2009; 1: 165-172.
19. Mourad M, Chan D, Ducic Y. Surgical Management of Extracranial Meningiomas Arising in the Head and Neck. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 24: S0278-S2391.
20. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1033-1037.
21. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus* 2007; 23: 1-9.

22. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer F B, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 936-942.
23. Wang D, Xie Q, Gong Y, Mao Y, Wang Y, Cheng H, et al. Histopathological classification and location of consecutively operated meningiomas at a single institution in China from 2001 to 2010. *Chin Med J* 2013; 126: 488-493
24. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg* 2016; 1: 1-10.
25. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 153-171.
26. Pham MH, Zada G, Mosich GM, Chen TC, Giannotta SL, Wang K, et al. Molecular genetics of meningiomas: a systematic review of the current literature and potential basis for future treatment paradigms. *Neurosurg Focus* 2011; 30: 1-9.
27. Choy W, Kim W, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus* 2011; 30: 1-12
28. Weber RG, Boström J, Wolter M, Baudis M, Collins VP, Reifenberger G, et al. Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14719-14724.
29. Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol* 2010; 99: 379-391.
30. Bayley P, Bucy PC. The origin and nature of meningeal tumors. *Am J Cancer* 1931;15: 15-54.
31. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993; 3: 255-268.
32. Marciscano AE, Stemmer-Rachamimov AO, Niemierko A, Larvie M, Curry WT, Barker FG, et al. Benign meningiomas (WHO grade I) with atypical histological features:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- correlation of histopathological features with clinical outcomes. *J Neurosurg* 2016; 124: 106-114.
33. Prayson RA. (2012). Non-Glial Tumors, Meningiomas. En *Neuropathology* (pp.513-528). Philadelphia: Elsevier Saunders.
 34. Gallagher MJ, Jenkinson MD, Brodbelt AR, Mills SJ, Chavredakis E. WHO grade 1 meningioma recurrence: Are location and Simpson grade still relevant?. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 141: 117-121.
 35. Strnad P, Guldiken N, Helenius TO, Misiorek JO, Nystrom JH, Landeniemi IA, et al. Simple Epithelial Keratins. *Methods Enzymol* 2016; 568: 351-388.
 36. Theaker JM, Gatter KC, Esiri MM, Fleming KA. Epithelial membrane antigen and cytokeratin expression by meningiomas: an immunohistological study. *J Clin Pathol* 1986; 39: 435-439.
 37. Ridge KM, Shumaker D, Robert A, Hookway C, Gelfand VI, Janmey PA, et al. Methods for determining the cellular functions of vimentin intermediate filaments. *Methods Enzymol* 2016; 568: 389-426.
 38. Khan H, Marks A, Thom H, Baumal R. Role of Antibody to S100 Protein in Diagnostic Pathology. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 341-347.
 39. Derenzini M. The AgNORs. *Micron* 2000; 31: 117-120.
 40. Ahmadi SA, Samadi N. Evaluation of argyrophilic nucleolar organizer region staining in predicting the behavior of meningiomas. *Ann Saudi Med.* 2006; 26: 38-42.
 41. Milenković S, Marinkovic T, Jovanovic MB, Djuricic S, Berisavac II, Berisavac I. Cyclin D1 immunoreactivity in meningiomas. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 28: 907-913.
 42. Cheng G, Zhang L, Lv W, Dong C, Wang Y, Zhang J. Overexpression of cyclin D1 in meningioma is associated with malignancy grade and causes abnormalities in apoptosis, invasion and cell cycle progression. *Med Oncol* 2015; 32: 439-446.

43. Kim CH, Cheong JH, Bak KH, Kim JM, Oh SJ. Expression of the proliferating cell nuclear antigen and clinicopathological features in intracranial meningiomas. *J Clin Neurosci*. 2001; 8: 44-48.
44. Maes L, Kalala JP, Cornelissen M, Ridder I. PCNA, Ki-67 and hTERT in Residual Benign Meningiomas. *In vivo* 2006; 20: 271-276.
45. Konstantinidou AE1, Patsouris E, Korkolopoulou P, Kavantzias N, Mahera H, Davaris P. DNA topoisomerase IIalpha expression correlates with cell proliferation but not with recurrence in intracranial meningiomas. *Histopathology* 2001; 39: 402-408.
46. Langford LA, Cooksley CS, DeMonte F. Comparison of MIB-1 (Ki-67) antigen and bromodeoxyuridine proliferation indices in meningiomas. *Hum Pathol* 1996; 27: 350-354.
47. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311-322.
48. Roser F, Samii M, Ostertag H, Bellinzona M. The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 37-44.
49. Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M. Significance of MIB-1 Staining Indices in Meningiomas: Comparison of Two Counting Methods. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 472-478.
50. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13-20.
51. Jonat W, Arnold N. Is the Ki-67 labelling index ready for clinical use?. *Ann Oncol* 2011; 22: 500-502.
52. Cattoretto G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schlueter C, Galle J, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992; 168: 357-363.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

53. Braun N, Papadopoulos T, Muller-Hermelink HK. Cell cycle dependent distribution of the proliferation-associated Ki-67 antigen in human embryonic lung cells. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1988; 56: 25-33.
54. Du Manoir S, Guillaud P, Camus E, Seigneurin D, Brugal G. Ki-67 labeling in postmitotic cells defines different Ki-67 pathways within the 2c compartment. *Cytometry* 1991; 12: 455-463.
55. Bruno S, Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Prolif* 1992; 25: 1-57.
56. Pavelin S, Becic K, Forempoher G, Mrklic I, Pogorelic Z, Titlic M, et al. Expression of Ki-67 and p53 in meningiomas. *Neoplasma* 2013; 60: 480-485.
57. Olar A, Wani KM, Sulman EP, Mansouri A, Zadeh G, Wilson CD, et al. Mitotic index is an independent predictor of recurrence-free survival in meningioma. *Brain Pathol.* 2015; 25: 266-275.
58. Swiderska Z, Korzynska A, Markiewicz T, Lorent M, Zak J, Wesolowska A, et al. Comparison of the Manual, Semiautomatic, and Automatic Selection and Leveling of Hot Spots in Whole Slide Images for Ki-67 Quantification in Meningiomas. *Ann Cell Pathol* 2015; 2015: 1-15.
59. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von-Deimling A. (2007). Meningeal tumors, Meningiomas. En D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee. WHO classification of tumors of the central nervous system, 4th Edition (pp. 163-184). Lyon, France: Internacional Agency for research on Cancer (IARC).
60. Heald JB, Carroll TA, Mair R. Simpson grade: an opportunity to reassess the need for complete resection of meningiomas. *Acta Neurochir* 2013; 2: 1923-1926.
61. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 22-39.
62. Lee JH. Meningiomas, diagnosis, treatment and outcome. (2009). London: Springer.
63. Haseleid BF, Meling TR, Rønning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity

- meningioma: Simpson Grade I resection as the goal. *J Neurosurg* 2012; 117: 999-1006.
64. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, Rutkowski MJ, McDermott MW, Berger MS, et al. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113: 1029-1035.
65. Hyung-Sik Moon, Shih Jung, Woo-Youl Jang, Tae-Young Jung, Kyung-Sub Moon, In-Young Kim. Intracranial Meningiomas, WHO Grade II: Prognostic Implications of Clinicopathologic Features. *J Korean Neurosurg* 2012; 52: 14-20.
66. Elia AEH, Shih HA, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23: 1-9.
67. NCCN guidelines. The national comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Central Nervous System Cancers. Meningiomas. Estados Unidos. Versión 2.2015. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf, visualizado el 13/02/2016.
68. Telugu RB, Chowhan AK, Rukmangadha N, Patnayak R, Phaneendra BV, Prasad BC, et al. Histopathological and Immunohistochemical evaluation of Meningiomas with Reference to Proliferative Markers p53 and Ki-67. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: 15-19.
69. Vankalakunti M, Vasishta R, Das-Radotra B, Khosla V. MIB-1 immunolabeling: a valuable marker in prediction of benign meningiomas. *Neuropathology* 2007; 27: 407-412.
70. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg* 2012; 117: 121-128.
71. Kasuya H, Kubo O, Tanaka M, Amano K, Kato L, Hori T. Clinical and radiological features related to the growth potential of meningioma. *Neurosurg Rev* 2006; 29: 293-297.
72. Nakasu S, Fukami T, Jito J, Nozaki K. The recurrence and regrowth of benign

- meningiomas. *Brain Tumor Pathol* 2009; 26: 69-72.
73. McGovern SL, Ald K, Munsell MF, Mabajan A, DeMonte F, Woo SY. A comparison of World Health Organization tumor grades at recurrence in patients with non-skull base and skull base meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 112: 925-933.
 74. Nanda A, Konar SK, Maiti TK, Bir SC, Guthikonda B. Stratification of predictive factors to assess resectability and surgical outcome in clinoidal meningioma. *Clin Neurol and Neurosurg* 2016; 142: 31-37.
 75. Real-Peña L, Talamares F, Quilis-Quesada V, González-Darder J. Variabilidad pronóstica del meningioma atípico con resección completa. Propuesta de algoritmo de tratamiento. *Neurocirugía (Astur)* 2016; 27: 15-23.
 76. Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C, et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol* 1991; 38: 867-873.
 77. Dako, Agilent Pathology Solutions. Disponible en: http://www.dako.com/es/ar38/p104960/prod_products.htm, visualizado el 03/03/2016.
 78. Choi Y, Lim DH, Yu JI, Jo K, Nam DH, Seol HJ, et al. Prognostic Value of Ki-67 Labeling Index and Postoperative Radiotherapy in WHO Grade II Meningioma. *Am J Clin Oncol* 2015; 0: 1-6.
 79. Baskan O, Silav G, Bolukbase FH, Canoz O, Geyik S, Elmaci I. Relation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 proliferation index in meningiomas. *Br J Radiol* 2015; 89: 1-6.
 80. Surov A, Caysa H, Wienke A, Spielmann RP, Fiedler E. Correlation Between Different ADC Fractions, Cell Count, Ki-67, Total Nucleic Areas and Average Nucleic Areas in Meningothelial Meningiomas. *Anticancer Res* 2015; 35: 6841-6846.
 81. Abry E, Thomassen IØ, Salvesen ØO, Torp SH. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: A literature study. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 810-815.

82. Lanzafame S, Torrisi A, Barbagallo G, Emmanuele C, Alberi N, Albanese V. Correlation between histological grade, MIB1, p53 and recurrence in 69 completely resected primary intracranial meningiomas with a 6 year mean follow-up. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 483-488.
83. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 215-225.
84. Bruna J, Brell M, Ferrer I, Gimenez-Bonafe P, Tortosa A. Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma. *Neuropathology* 2007; 27: 114-120.
85. Liang RF, Xiu YL, Wang X, Li M, Yang Y, Mao O, et al. The potential risk factors for atypical and anaplastic meningiomas: clinical series of 1,239 cases. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5696-5700.
86. Kim MS, Kim KH, Lee EH, Lee YM, Lee SH, Kim HD, et al. Results of immunohistochemical staining for cell cycle regulators predict the recurrence of atypical meningiomas. *J Neurosurg* 2014; 121: 1189-1200.
87. Hammouche S, Clark S, Wong AH, Eldridge P, Farah J. Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 2014; 156: 1475-1481.

ANEXO

ANEXO 1



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafin Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 2 de Julio de 2013, el Proyecto de Investigación titulado "EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN KI-67 COMO PREDICTOR DE RECIDIVA EN MENINGIOMAS CEREBRALES GRADO I DE LA OMS. COMPARACIÓN CON LA ESCALA DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA DE SIMPSON.", con No de registro 2013/0041.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir INFORME FAVORABLE de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la Dr. / Dra. RICARDO PRAT ACIN del servicio de NEUROCIRUGIA como Investigador Principal.

Miembros del CEIB:

Presidente: DR JUAN BAUTISTA SALOM SANVALERO (Unidad de circulación cerebral experimental)

ANEXO

Vicepresidente: DR JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Secretario: D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

Miembros:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)

Dra. REMEDIOS CLEMENTE GARCIA ((Medicina Intensiva) (Miembro CBA)

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en hepatología experimental)

Dr. RAMIRO JOVER ATIENZA (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de bioquímica e biología molecular).

Dr. FRANCISCO PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. JOSE LUIS PONCE MARCO (Unidad de Cirugía endocrino metabólica)

Dr. ALFREDO JOSE PERALES MARIN (Jefe del servicio de Obstetricia)

Dr. JOSE LUIS VICENTE SANCHEZ (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)

Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)

Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)

Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL ((Gastroenterología Pediátrica)

Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)

Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)

Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)

Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos) Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)

Dr. JESUS DELGADO OCHANDO (Diplomado en Enfermería) (Miembro Comisión de Investigación))

Dr. JOSE MULLOR SANJOSE (Investigador del Grupo de Investigación Traslacional en enfermedades Neurosensoriales)

Dr. JOSE ANTONIO AZNAR LUCEA (Jefe de Unidad- Hemostasia y Trombosis)

Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio- Medicina Física y Rehabilitación) Dr.

RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)

Lo que firmo en Valencia, a 2 de Julio de 2013



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica