



## CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS Y CRITERIOS DE GRADUACIÓN OMS EN 123 CASOS DE MENINGIOMAS EN CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA (2001 – 2010)

### CLINICOPATHOLOGIC FEATURES AND WHO GRADE CRITERIA IN 123 CASES OF MENINGIOMAS IN CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA, (2001-2010)

Baena-del Valle Javier A<sup>1</sup>  
 Mora-García Gustavo<sup>2</sup>  
 Mazenett-Granados Enrique<sup>3</sup>  
 Gómez-Camargo Doris<sup>4</sup>  
 Tuñón-Pitalua Martha C<sup>5</sup>

Correspondencias: bedazzled08@gmail.com

Recibido para evaluación: julio - 25 - 2013. Aceptado para publicación: febrero - 25 - 2015.

#### RESUMEN

**Introducción:** los meningiomas son tumores intracraneales frecuentes, correspondiendo aproximadamente al 34% de estas neoplasias; actualmente se recomienda realizar graduación histológica a través de los criterios de la OMS; según esta, los meningiomas grado-I tienen un curso indolente. Sin embargo, un grupo limítrofe de meningiomas grado-I (20%) puede comportarse de forma agresiva.

**Objetivos:** encontrar características clínico-patológicas y características morfológicas tanto citológicas como arquitecturales, diferentes a las contempladas como criterios de graduación por la OMS, que puedan asociarse a un comportamiento biológico agresivo, representado por un mayor grado según la OMS, en Cartagena (Colombia).

**Material y métodos:** se seleccionaron 123 casos de meningiomas, entre los años 2001 y 2012 en la Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas – FIRE. Fueron reclasificados según los criterios OMS actuales, se determinaron las variables clínico-epidemiológicas y características histopatológicas (presencia de borlas meningoteliales, cuerpos de Psammoma células xantomizadas, inflamación crónica, fibrosis, atipia nuclear, pérdida del patrón arquitectural clásico). El grado de relación entre las características histopatológicas y clínico-epidemiológicas con el grado tumoral, se estimó a través de un modelo de regresión logística donde el grado tumoral según la OMS fue la variable dependiente.

**Resultados:** edad promedio de los pacientes 51,63 (DS:14,57) años; las mujeres sobrepasaron a los hombres con una razón de 3,7 a 1. Los meningiomas de la región frontal y temporal fueron los más comunes, especialmente los localizados en el hemisferio derecho. No se encontró asociación entre la localización del tumor, lado

<sup>1</sup> Química Farmacéutica. Diploma en Microbiología Avanzada. Docente Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Espíritu Santo. Ecuador

<sup>2</sup> MD. PhD. Coordinadora del área de Nefrología, Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón, Coordinadora de Investigación de la Fundación Renal Álvarez Iñigo de Toledo, Filial Ecuador, Docente de Universidad Espíritu Santo. Ecuador.

<sup>3</sup> Química Farmacéutica. Magíster en Nutrición y Dietética. Docente Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Espíritu Santo. Ecuador.

y el sexo, tampoco entre localización, lado y grado. La distribución de los subtipos histológicos y características patodiagnósticas entre hombres y mujeres fue similar, sin diferencias significativas entre estos. El análisis del modelo de regresión logística mostró que las variables histológicas 1.) Ausencia del patrón arquitectural clásico (pérdida de cohesividad celular) y 2.) Atipia nuclear se asociaron con el grado tumoral, y esto tiene una validez estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** las variables histopatológicas mostradas por el modelo de regresión logística no están actualmente incluidas en la graduación histológica de la OMS, y es posible que puedan ser empleadas como criterios de graduación de los meningiomas más agresivos. Aunque la clasificación y los criterios de graduación actuales de la OMS son válidos y su aplicación es recomendada, es importante desarrollar estudios que permitan descifrar el potencial papel de estas variables como factores pronósticos en la evolución clínica de este tipo de tumores. **Rev.cienc.biomed. 2015;6(1):68-78**

## PALABRAS CLAVE

Meningioma; Sistema nervioso central; Mitosis; Patología.

## SUMMARY

**Introduction:** meningiomas are the most common intracranial tumors, corresponding to approximately 34% of these neoplasms. WHO grading criteria are currently the recommended approach for these tumors, according to this, grade I meningiomas have an indolent course. However, a borderline group of grade I meningiomas (20%) may behave aggressively.

**Objectives:** the aim of this study was to find clinical - pathological and morphological characteristics both cytological and architectural, other than those referred as graduation criteria by WHO, which may be associated with aggressive biological behavior, represented by a higher degree according to WHO, in Cartagena (Colombia).

**Material and Methods:** we selected 123 cases of meningiomas between 2001 and 2012 in the Colombian Foundation Center for Epilepsy and Neurological Diseases (FIRE), were reclassified according to the current WHO criteria, clinical - epidemiological and histopathological features (presence of meningothelial whorls, Psammoma bodies, xantomized cells, chronic inflammation, fibrosis, nuclear atypia, loss of classic architectural pattern) were determined. The degree of relationship between histopathologic features and clinical - epidemiological with tumor grade, was estimated using a logistic regression model where tumor grade, according to WHO, was the dependent variable.

**Results:** the average age of the patients was  $51.63 \pm 14.57$  years, and women outnumbered men in a ratio of 3.7 to 1. Meningiomas of the frontal and temporal regions were the most common, especially those located in the right hemisphere. No association between tumor location, side and sex, or between location, side and grade. The distribution of histologic subtypes and pathodiagnostic characteristics between men and women was similar, with no significant differences between them. The analysis of the logistic regression model showed that histological variables: 1.) Absence of classic architectural pattern (loss of cellular cohesiveness) and 2.) Nuclear atypia are associated with tumor grade, and this is statistically significant.

**Conclusions:** histopathological variables shown by the regression are not currently included in the WHO histologic grade, and it is possible that they can be used as ranking criteria more aggressive meningiomas. While sorting and grading criteria current WHO are valid and its application is recommended, it is important to develop studies to decipher the potential role of these variables as prognostic factors in the clinical course of these tumors. **Rev.cienc.biomed. 2015;6(1):68-78**

## KEYWORDS

Meningiomas; Central Nervous System; Mitosis; Pathology.

## INTRODUCCIÓN

Los meningiomas son tumores intracraneales más frecuentes, correspondiendo aproximadamente al 34% de estas neoplasias (1,2). Presentan usualmente un crecimiento lento,

siendo los síntomas neurológicos derivados de la compresión de estructuras adyacentes. Sin embargo, es necesario reconocer sus inconstantes presentaciones clínicas, cuadro histológico heterogéneo y tendencia variable a recurrir (3,4).

La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los meningiomas así: meningioma grado-I, los cuales deben ser de variante histológica diferente a células claras, cordoide, papilar o rabdoide y deben tener ausencia de criterios de meningioma atípico y anaplásico. Los meningioma atípicos (OMS grado-II), son los que presentan cualquiera de estos tres criterios: (A) Índice mitótico  $\geq 4$  mitosis/10 campos de alto poder (CAP). (B) Por lo menos tres de los siguientes cinco parámetros: celularidad incrementada, alta relación núcleo/citoplasma (células pequeñas), nucléolo prominente, patrón de crecimiento no interrumpido o crecimiento en láminas, focos de necrosis espontánea (no inducida por embolización o radiación) (C). Invasión cerebral. El meningioma anaplásico (OMS grado-III) puede presentar cualquiera de estos dos criterios: índice mitótico  $\geq 20$  mitosis/10 CAP o anaplasia (histología similar a sarcoma, carcinoma o melanoma).

Esta clasificación resulta de múltiples estudios clínico-patológicos en los cuales se encontraron características histológicas de importancia pronóstica (1,3–6) y es innegable que ha representado un avance en el abordaje diagnóstico y graduación de dichos tumores. Anteriormente, un grupo importante de meningiomas era subclassificado, debido a que parámetros como la actividad mitótica mayor a 4 mitosis/10 CAP y necrosis no eran considerados como criterios de meningioma atípico (7,8).

Los meningiomas grado-I, según la clasificación de la OMS, tienen un curso indolente. Sin embargo un grupo limítrofe de meningiomas grado-I puede comportarse de forma agresiva (9,10). En este contexto, se ha descrito que hasta un 20% de meningiomas histológicamente benignos presentan recurrencia (8,11). Teniendo en cuenta la frecuencia del tumor, 20% significaría un número importante de pacientes que serían tratados de forma inadecuada; esto fue demostrado por Rao y Cols., en un estudio de 123 pacientes con diagnóstico de meningioma, en donde más del 10% de los tumores grado-I presentaron recurrencias en menos de cinco años y consultaron nuevamente con manifestaciones neurológicas significativas que indicaban comportamiento biológico agresivo. Estos pacientes no habían recibido el mismo pro-

toloco de seguimiento de un meningioma de mayor grado, debido a que se esperaba una respuesta clínica completa (9).

La estimación precisa del riesgo de recurrencia y pronóstico en estos casos, basándose solo en los criterios histomorfológicos previamente descritos por la OMS, (actividad mitótica, invasión cerebral y subtipo histológico) no guarda correspondencia exacta con el comportamiento del tumor (4,9).

Por otro lado, los criterios como cambio de célula pequeña, hiper celularidad, disposición en sábanas o láminas y conteo mitótico, en ocasiones pueden ser difíciles de interpretar y podrían ser muy subjetivos, lo anterior podría explicar el porcentaje importante de meningiomas grado-I que pueden pasar subclassificados (12); por lo que podrían presentar recurrencia, esto hace necesaria una evaluación estandarizada.

Tratando de dar solución a esta situación, se han estudiado diversas técnicas diagnósticas auxiliares, como la estimación del índice de proliferación celular, factores de crecimiento, determinación del estado de expresión y mutaciones en genes p53, p62 y catepsinas, pero ninguna de estas es recomendada actualmente como herramienta para predecir el riesgo de recurrencia (13).

Teniendo en cuenta esta problemática (2,9) y dado que la genética y la alimentación influyen en la patología, y que en Cartagena de Indias no solo se están cumpliendo los protocolos de seguimiento y tratamiento según la clasificación de la OMS, sino que, en esta región, la incidencia de tumores del sistema nervioso central es particularmente alta, siendo el meningioma el más frecuente (32,3%) (14). El objetivo fue encontrar características clínico-patológicas que puedan asociarse a un comportamiento biológico agresivo, representado por un mayor grado según la OMS.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal.

**Material biológico:** el estudio empleó como material biológico una selección de casos

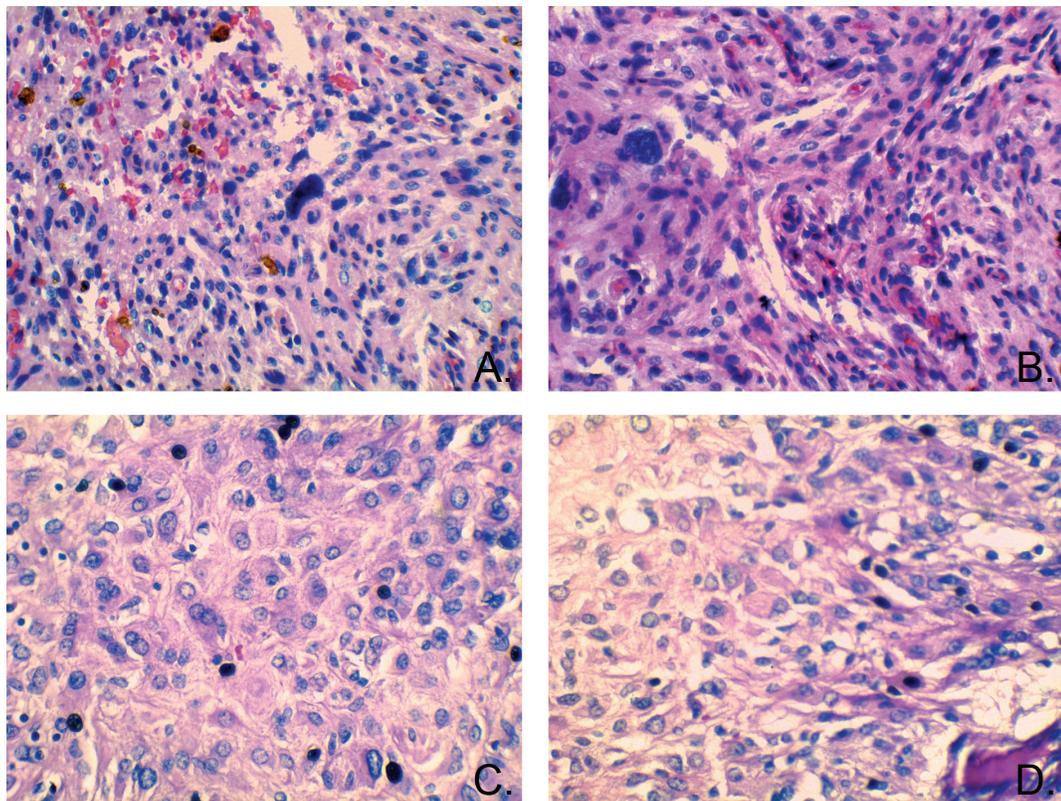
diagnosticados como meningiomas procedentes de la Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas - FIRE (Cartagena de Indias, Colombia) que tenían láminas histológicas y bloques de tejido incluido en parafina.

**Evaluación de los casos:** se obtuvo una lista completa de todos los casos diagnosticados como meningiomas entre enero de 2001 y diciembre de 2010 en la Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas - FIRE (Cartagena de Indias, Colombia). Se revisaron reportes de patología, edad y sexo.

Los casos en los que no estaban disponibles láminas histológicas o bloques de parafina fueron excluidos del estudio. Las láminas histológicas en mal estado fueron reemplazadas por cortes nuevos teñidos con hematoxilina y eosina. Todos los cortes histológicos fueron revisados, el diagnóstico fue reconfirmado y se realizó la graduación histológica de acuerdo a la clasificación de la OMS (1).

**Determinación de variables clínico-epidemiológicas:** la edad, el sexo y localización anatómica de los tumores fueron tomados de los reportes de patología de los casos seleccionados.

**Evaluación de las características histopatológicas:** durante el estudio histológico de los casos se evaluaron los siguientes parámetros histológicos: presencia de borlas meningoteliales, cuerpos de Psammoma (presencia de por lo menos un cuerpo de Psammoma en un campo de menor aumento), presencia de células xantomizadas, inflamación crónica (presencia de por lo menos un foco de más de 50 linfocitos en 10 CAP), fibrosis, atipia nuclear (nucleomegalia - tres veces el núcleo de un linfocito, hiper cromasia y vesiculación nuclear), pérdida del patrón arquitectural clásico (pérdida de cohesividad celular) y los criterios de la OMS (tasa mitótica, necrosis, cambio de célula pequeña, hiper celularidad, nucléolo prominente) durante la reclasificación (Figura N° 1).



**Figura N° 1.** Cortes histológicos de meningiomas teñidos con hematoxilina y eosina, mostrando características histológicas, incluyendo A. Atipia nuclear (400X). B. Atipia nuclear y macronucleolos (400X). C. y D. Pérdida del patrón arquitectural clásico, con células poco cohesivas "pseudo-rabdooides" (400X).

**Estudio estadístico:** los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el programa Statistical Package for the Social Sciences para Windows, Version 21.0 (SPSS, Chicago, IL, EU). La distribución de los datos fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof. Las variables fueron descritas con medidas de tendencia central, de acuerdo con los resultados de las prueba de normalidad (media para normales, mediana para no paramétricas). Se realizaron además pruebas de hipótesis nula por t de Student o Mann-Whitney para variables continuas, chi cuadrado o prueba exacta de Fisher según fuera necesario para las variables cualitativas. Un valor de p menor a 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

El grado de relación entre las características histopatológicas y clínico-epidemiológicas con el grado tumoral, se estimó a través de un modelo de regresión logística donde el grado tumoral según la OMS (Grado-I, II y Grado-III) fue la variable dependiente. Previendo una baja frecuencia en el hallazgo de tumores Grado-III, éstos fueron analizados en conjunto con los tumores Grado-II generando una sola categoría que incluía ambos grados y dicotomizando a su vez la graduación tumoral. Teniendo en cuenta que este procedimiento constituye un sesgo para la aplicación del análisis multivariado, se utilizaron polinomios multivariados fraccionales en el modelo de regresión logística, a un rango de selección de 0,05. Para garantizar la integralidad del análisis el modelo incluyó las características clínico-patológicas localización, sexo, presencia de borlas, cuerpos de Psammoma, células xantomizadas, inflamación crónica, fibrosis, atipia nuclear, pérdida del patrón arquitectural clásico como variables independientes. Para evitar el sobre-ajuste del modelo se realizaron tres ciclos de apareamientos en las variables independientes, hasta arrojar el modelo que mejor explicará la interacción, restringiendo el error tipo-I a un alfa de 0,05, siguiendo las recomendaciones publicadas por Royston y cols. (1994) (15). Estos procedimientos fueron ejecutados con el programa R 3.0.0 (16), aplicando el paquete MFP 1.4.9 (17).

**Aspectos éticos:** este proyecto se acogió a la resolución No. 8430 de 1993 (Ministerio

de Salud) en la cual se norman las políticas internas para los trabajos de investigación que involucren seres humanos y se categoriza como investigación sin riesgo. La información se recogió de forma anónima.

## RESULTADOS

Un total de 123 casos de meningiomas fueron seleccionados entre enero de 2001 y diciembre de 2010. En la Tabla N° 1 se describen las variables clínico-epidemiológicas y características histológicas, así como la distribución de éstas por sexo. En la Tabla N°2 se presenta la distribución de variables por grado tumoral.

La edad promedio de los pacientes con meningiomas fue de 51.63 ( $\pm$  14,57) años, y las mujeres sobrepasaron a los hombres con una razón de 3.7 a 1 (97 mujeres y 26 hombres). El promedio de meningiomas diagnosticados fue de 12 por año variando entre 5 y 18 casos anuales.

Los meningiomas de la región frontal y temporal fueron los más comunes, especialmente los localizados en el hemisferio derecho. No se encontró asociación entre la localización del tumor, lado y el sexo, tampoco entre localización, lado y grado.

Como resultado de la graduación según los criterios de la OMS de 2007, tres meningiomas diagnosticados como grado-I (anteriormente llamados meningiomas benignos) del periodo comprendido entre 2001 y 2006 fueron reclasificados como grado-II. Además, se observó que seis de los 13 casos de meningiomas atípicos (grado-II) se presentaron en hombres, representando el 22.20% de los meningiomas en dicha población. En mujeres fueron 7 casos, correspondientes al 7.20% de los tumores en este grupo.

La distribución de los subtipos histológicos y características patodiagnósticas entre hombres y mujeres fue similar, sin diferencias significativas entre estos.

El análisis del modelo de regresión logística (Tabla N°3) mostró que las variables 1.) Ausencia del patrón arquitectural clásico (pérdida de cohesividad celular) y 2.) Atipia

<b>TABLA N° 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA. CARACTERÍSTICAS HOMBRES Y MUJERES</b>							
	<b>Hombres</b>		<b>Mujeres</b>		<b>Total</b>		<b>Valor p</b>
	X	DE	x	DE	x	DE	
Edad	47.8	±17.1	52.6	±13.7	51.6	±14.6	0.1965
<b>GRADO</b>							
I	20	74.10%	89	91.80%	109	88.62%	0.07405
II	6	22.20%	7	7.20%	13	10.57%	
III	0	0.00%	1	1.00%	1	0.81%	
<b>LOCALIZACIÓN</b>							
Frontal	12	44.40%	31	32.00%	43	34.96%	0.64
Temporal	3	11.10%	21	21.60%	24	19.51%	
Parietal	5	18.50%	14	14.40%	19	15.45%	
Occipital	3	11.10%	12	12.40%	15	12.20%	
Intraventricular	0	0.00%	4	4.10%	4	3.25%	
Basal	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	
Sellar	2	7.40%	4	4.10%	6	4.88%	
Petroclival	1	3.70%	4	4.10%	5	4.07%	
Medular	0	0.00%	2	2.10%	2	1.63%	
Otros	0	0.00%	5	5.20%	5	4.07%	
<b>LADO</b>							
Derecho	20	74.10%	66	68.00%	86	69.92%	0.4741
Izquierdo	6	22.20%	31	32.00%	37	30.08%	
<b>SUBTIPO</b>							
Meningotelial	6	22.20%	27	27.80%	33	27%	0.9297
Transicional	11	40.70%	44	45.40%	55	45%	
Fibroso	3	11.10%	8	8.20%	11	9%	
Psamomatoso	2	7.40%	7	7.20%	9	7%	
Angiomatoso	0	0.00%	1	1.00%	1	1%	
Microquístico	0	0.00%	1	1.00%	1	1%	
Metrapláxico	0	0.00%	1	1.00%	1	1%	
Rabdoide	0	0.00%	1	1.00%	1	1%	
Atípico	4	14.80%	7	7.20%	11	9%	
<b>CARACTERÍSTICAS</b>							
Borlas	21	77.80%	84	86.60%	105	82.68%	0.5323
Cuerpos de Psammoma	16	59.30%	59	60.80%	75	59.06%	0.6114
Células xantomizadas	3	11,10%	10	10.30%	13	10.24%	0.7183
Fibrosis	13	48.10%	44	45.40%	57	44.88%	0.7401
Atipia nuclear	8	29.60%	18	18.60%	26	20.47%	0.944
Mitosis	1,03	±1.61	0,55	±1.65	2	1.24%	0.1858
Nucléolos	12	44.40%	8	8.20%	20	15.75%	0.9923
Elevada relación Núcleo/Citoplasma	1	3.70%	1	1.00%	2	1.57%	0.3794
Pérdida de arquitectura	3	11.10%	3	3.10%	6	4.72%	0.666

<b>TABLA N° 2. CARACTERÍSTICAS ENTRE LOS GRADOS OMS</b>					
	Grado-I		Grado-II y Grado-III		Valor p
Edad	51.2	±14.1	52.4	±17.9	0.8582
Femenino	89	81.6	8	57.1	0.074
Masculino	20	18.3	6	42.8	
LOCALIZACIÓN					
Frontal	34	31.1	9	64.2	0.055
Temporal	22	20.1	2	14.2	
Parietal	16	14.6	3	21.4	
Occipital	15	13.7	0	0.0	
Intraventricular	4	3.6	0	0.0	
Basal	0	0.0	0	0.0	
Sellar	6	5.5	0	0.0	
Petroclival	5	4.5	0	0.0	
Medular	2	1.8	0	0.0	
Otros	5	4.5	0	0.0	
LADO					
Derecho	75	68.8	11	78.5	0.549
Izquierdo	34	31.1	3	21.4	
SUBTIPO					
Meningotelial	33	30.2	0	0.0	2.81 e-12
Transicional	11	10.0	0	0.0	
Fibroso	53	48.6	2	14.2	
Psamomatoso	9	8.2	0	0.0	
Angiomatoso	1	0.9	0	0.0	
Microquístico	1	0.9	0	0.0	
Metraplástico	1	0.9	0	0.0	
Rabdoide	0	0.0	11	78.5	
Atípico	0	0.0	1	7.1	
CARACTERÍSTICAS					
Borlas	98	89.9	7	50.0	0.0008
Cuerpos de Psammoma	70	64.2	5	35.7	0.046
Células xantomizadas	12	11.0	1	7.1	1
Inflamación crónica	19	17.4	6	42.8	0.037
Fibrosis	19	17.4	6	42.8	0.037
Atipia nuclear	51	46.7	6	42.8	1
Mitosis	16	14.6	10	71.4	2.03 e <sup>-05</sup>
Nucléolos	0.18	±0.5	4.36	±2.5	3.71 e <sup>-02</sup>
Elevada relación N/C	8	7.3	8	57.1	2.54 e <sup>-02</sup>
Pérdida de arquitectura	9	8.2	8	57.1	4.56 e <sup>-02</sup>

Se usaron las pruebas  $\chi^2$ , exacta de fisher y t de student, según fuera apropiado.

<b>TABLA N° 3. MODELO DE REGRESIÓN</b>				
	OR	IC 95%		p
Pérdida del patrón arquitectural clásico (pérdida de cohesión celular)	2.11	1.77	2.51	<0.001
Atipia nuclear	1.12	1.01	1.26	0.01

nuclear se asocian con el grado tumoral, y esto tiene una validez estadísticamente significativa. En el modelo de regresión logística donde el grado histopatológico fue la variable dependiente, mientras que se incluyeron edad, localización, sexo, borlas, cuerpos de Psammoma, células xantomizadas, inflamación crónica, fibrosis, atipia nuclear y pérdida del patrón arquitectural clásico como variables independientes. Con el sobre ajuste del modelo se evitó el sesgo, usando polinomios fraccionales multivariados, con un criterio de selección de  $p=0.05$ , y evitando el error tipo uno con una restricción de  $\alpha=0.05$ . Con estos condicionamientos el modelo definitivo incluyó las variables atipia nuclear y pérdida del patrón arquitectural clásico como variables independientes

## DISCUSIÓN

Los meningiomas son tumores primarios del sistema nervioso central que se originan de las células aracnoidales de las meninges. Siempre se ha reconocido que estos tumores presentan una variedad histopatológica extraordinaria, lo cual explica las constantes revisiones de los sistemas de clasificación y el esfuerzo por conocer su comportamiento biológico (2,4).

Aunque los meningiomas generalmente presentan un crecimiento lento, algunos presentan recurrencia incluso después de la resección completa y esta no solo es atribuida a la extirpación parcial de la lesión, sino a la agresividad histológica. Por esta razón la correcta graduación tumoral tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas (11).

En este estudio se analizaron 123 casos de meningiomas, clasificados de acuerdo a los criterios OMS del año 2007, con el objetivo de estudiar los aspectos clínico-epidemiológicos, conocer la frecuencia de las características histopatológicas y encontrar nuevas características clínico-patológicas que puedan asociarse a un comportamiento biológico agresivo, representado por un mayor grado según la OMS.

La edad promedio al momento de la cirugía no mostró divergencias ni asociación entre los diferentes grados tumorales o el sexo, lo cual está acorde con la literatura (2,12,18).

En este estudio se observa una alta frecuencia de meningiomas, especialmente grado-I, en mujeres. Al respecto se han planteado múltiples hipótesis, una de las más estudiadas es la relación del crecimiento tumoral con los niveles de progesterona en sangre (6,7,19-21), lo cual garantiza que las mujeres tendrán más riesgo de desarrollar meningiomas. Incluso Backer-Grøndahl y cols., identificaron dos picos en el grupo de mujeres distribuido por edad (2), lo cual era muy similar a la curva Clemmesen, que describe una incidencia bimodal ajustada para tumores de la glándula mamaria, donde los tumores de inicio temprano reflejan una patogénesis hereditaria más fuerte y los de inicio tardío una probable relación con factores hormonales (2).

Con respecto a la localización anatómica, no se encontró asociación entre la localización y lado de presentación con respecto al sexo o grado tumoral. Debido a la necesidad de conocer el comportamiento biológico de un tumor antes de iniciar un tratamiento, algunos estudios se han centrado en la localización tumoral como un predictor de patología de alto grado. Parsa y cols., encontraron que la localización por fuera de la base del cráneo y cirugías anteriores aumentaba dos veces el riesgo de tener grado histológico alto (grado-II o grado-III) en un grupo de 378 pacientes con meningiomas (19). En este estudio no se presentaron casos de meningiomas localizados en base de cráneo y otros estudios no han confirmado esta asociación (2,22-25).

La frecuencia de los diferentes subtipos de meningiomas en este estudio es similar a las observadas en otros reportes (2,12,18,26), sin diferencias en la distribución por sexo. La presencia de diversas variantes morfológicas parece estar relacionada con las funciones de las células progenitoras, que tienen características epiteliales y mesenquimales (2). En general, distinguir entre los subtipos benignos de meningiomas no tiene importancia. Sin embargo, es necesario un examen detallado de todos los cortes histológicos con el fin de identificar áreas de mayor grado; aunque el significado pronóstico de áreas pequeñas con subtipos más agresivos no está claro, se recomienda que se clasifique de acuerdo al patrón que predomine en más del 50% del espécimen (2,4,27).

Los parámetros histopatológicos que definen el grado tumoral han cambiado debido a los diferentes sistemas de clasificación. Como el 20% de los meningiomas con histología benigna recurren, el esquema actual no es óptimo, por esta razón se está en búsqueda de mejoras a los criterios de clasificación (1,6,28). La clasificación OMS del año 2007 fue un gran avance desde las versiones previas del año 2000 y 1993, introduciendo criterios más objetivos y reproducibles. Además se permitió el reconocimiento de un número mayor de meningiomas atípicos. La importancia de diagnosticar meningiomas grado II es que un mayor número de pacientes necesitarán seguimiento imagenológico estricto y posiblemente radioterapia.

La reclasificación realizada en este estudio permitió resaltar la buena reproducibilidad de la graduación histológica (98%) inicial en estos casos y aún más importante, el hecho que tres meningiomas previamente clasificados como grado I fueron reclasificados a grado-II según los criterios actuales, lo cual al ser informado a los pacientes y médicos involucrados en el tratamiento es de vital importancia para tomar mejores medidas de seguimiento y control.

Por otro lado, las características clínico-epidemiológicas, distribución de subtipos y grado histológico en la población estudiada, no mostraron diferencias con respecto a otros estudios clínico-patológicos a nivel mundial (29–32).

Hay poco acuerdo sobre cuáles son las características histopatológicas o, combinación de estas, más relevantes que predigan comportamiento agresivo o recurrencia. En el modelo inicial de regresión logística solo fueron incluidas las características histopatológicas que no hacen parte de los criterios de graduación actual de la OMS (presencia de borlas meningoteliales, cuerpos de Psammoma, células xantomizadas, inflamación crónica, fibrosis, atipia nuclear, pérdida de la cohesividad celular).

El modelo definitivo de regresión logística observó que solo dos variables (atipia nuclear y pérdida de la cohesividad celular) se asocian con el grado tumoral. Específicamente, el riesgo de encontrar tumor grado-II/grado-III

en una muestra en donde se observa pérdida de la cohesividad de las células, con ausencia de patrón clásico en borlas, está aumentado 2.11 veces. Esta es una variable que históricamente ha sido difícil de evaluar, debido a que existen muchos factores que pueden causar confusión, como áreas celulares intercaladas con fibrosis, carácter sincitial e infiltrado inflamatorio (2.27). Cuando se observan campos de mediano poder (10 X) con áreas sin patrón en borlas, es decir en forma de láminas o sábanas, se recomienda analizar el detalle citológico (29). En estos casos es posible encontrar células con patrón "pseudorabdoide" que pierden la cohesión con las células tumorales vecinas. Este hallazgo, aunque por sí solo no es un criterio de graduación para la OMS, ha demostrado ser importante debido a la asociación con alto grado tumoral, como se describe en este estudio.

En cuanto a la atipia nuclear, el riesgo de encontrar tumor grado-II/grado-III está aumentado 1.12 veces en una muestra con dicho hallazgo. Aunque generalmente la atipia nuclear en los meningiomas es considerada por los patólogos como un proceso de degeneración celular, más que un signo de anaplasia (18). Este es un parámetro morfológico que debe ser tenido en cuenta en la graduación histológica y que ya ha sido descrito por otros autores, como Backer-Grøndahl y Perry y Cols. Los cuales encontraron que el pleomorfismo nuclear y características indicativas de atipia están correlacionados con una menor supervivencia (2.18). Es necesario estandarizar los criterios que permiten definir la presencia o no de atipia nuclear, debido a que en estos momentos son subjetivos.

Las otras características histológicas evaluadas en el modelo estadístico (presencia de borlas meningoteliales, cuerpos de Psammoma, células xantomizadas, inflamación crónica, fibrosis) no mostraron asociación con el grado histológico.

Actualmente el estudio de la biología de neoplasias del sistema nervioso central es de importancia y el objetivo final es la identificación de la célula madre que inicia la tumorigénesis para lograr una mejor clasificación de estas y elaborar opciones terapéuticas dirigidas a blancos celulares específicos (33). En el

caso de los meningiomas, los estudios clínico-patológicos dirigidos a evaluar variables histológicas que pronostiquen recurrencia son todavía necesarios, pues en la actualidad el análisis a través de biología molecular no ha podido determinar con exactitud las vías de señalización y eventos génicos involucrados en el comportamiento biológico y transformación maligna de estos tumores (34–36). En cualquiera de los dos escenarios (morfológico y molecular) es muy enriquecedor contar con los datos de seguimiento clínico de estos pacientes, ya que permiten realizar una aproximación pronóstica muy veraz, aplicada a la práctica clínica y con el objetivo de mejorar la sobrevida de los pacientes.

## CONCLUSIÓN

Se observó asociación del grado tumoral OMS con el hallazgo de atipia nuclear y

la pérdida del patrón arquitectural clásico (pérdida de la cohesión celular). Estas dos características no están actualmente incluidas en la graduación histológica de la OMS, y es posible que puedan ser empleadas como criterios de graduación de los meningiomas más agresivos. Aunque la clasificación y los criterios de graduación actuales de la OMS son válidos y su aplicación es recomendada, es importante desarrollar estudios que permitan descifrar el potencial papel de estas variables como factores pronósticos en la evolución clínica de este tipo de tumores.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** ninguno que declarar.

**FINANCIACIÓN:** recursos propios de los autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
2. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(3):231-42.
3. Maiuri F, De Caro MD, Esposito F, Cappabianca P, Strazzullo V, Pettinato G, et al. Recurrences of meningiomas: predictive value of pathological features and hormonal and growth factors. *J Neuro-Oncol*. 2007;82(1):63-68.
4. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E3.
5. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1088-95.
6. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(12):1455-65.
7. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery*. 1993;33(6):955-63.
8. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol*. 1986;25(3):233-42.
9. Rao S, Sadiya N, Doraiswami S, Prathiba D. Characterization of morphologically benign biologically aggressive meningiomas. *Neurol India*. 2009;57(6):744-48.
10. Devaprasath A, Chacko G. Diagnostic validity of the Ki-67 labeling index using the MIB-1 monoclonal antibody in the grading of meningiomas. *Neurol India*. 2003;51(3):336-40.
11. Kim YJ, Ketter R, Henn W, Zang KD, Steudel W-I, Feiden W. Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters. *Virchows Arch. Int. J. Pathol*. 2006;449(5):529-38.
12. Willis J, Smith C, Ironside JW, Erridge S, Whittle IR, Everington D. The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005;31(2):141-49.
13. Kärjä V, Sandell P-J, Kauppinen T, Alafuzoff I. Does protein expression predict recurrence of benign World Health Organization grade I meningioma? *Hum. Pathol*. 2010;41(2):199-207.
14. Ramos E, Tuñón M, Rivas F, Veloza L. Primary central nervous system tumours reported in Cartagena, 2001-2006. *Rev. Salud Pública*. 2010;12(2):257-267.
15. Royston P, Altman DG. Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling. *Appl Stat*. 1994;43(3):429-67.
16. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing; 2012.
17. Axel B. Multivariable fractional polynomials. *R News*. 2005;5(2):20-23.

18. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. «Malignancy» in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999;85(9):2046-56.
19. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Fang S, McDermott MW, et al. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *Cancer*. 2011;117(6):1272-8.
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(10):1033-7.
21. Wolfsberger S, Doostkam S, Boecher-Schwarz H-G, Roessler K, van Trotsenburg M, Hainfellner JA, et al. Progesterone-receptor index in meningiomas: correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2004;27(4):238-245.
22. Yang SY, Park CK, Park SH, Kim DG, Chung YS, Jung H-W. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008;79(5):574-480.
23. Andric M, Dixit S, Dubey A, Jessup P, Hunn A. Atypical meningiomas-a case series. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(6):699-702.
24. Moradi A, Semnani V, Djam H, Tajodini A, Zali AR, Ghaemi K, et al. Pathodiagnostic parameters for meningioma grading. *J Cli. Neurosci. Off. J. Neurosurg*. 2008;15(12):1370-5.
25. Kasuya H, Kubo O, Kato K, Kirschek B. Histological characteristics of incidentally-found growing meningiomas. *J Med Invest*. 2012;59(3-4):241-5.
26. Kasuya H, Kubo O, Tanaka M, Amano K, Kato K, Hori T. Clinical and radiological features related to the growth potential of meningioma. *Neurosurg. Rev*. 2006;29(4):293-296.
27. Trembath D, Miller CR, Perry A. Gray zones in brain tumor classification: evolving concepts. *Adv Anat Pathol*. 2008;15(5):287-297.
28. Ayerbe J, Lobato RD, de la Cruz J, Alday R, Rivas J, Gómez P, et al. Risk factors predicting recurrence in patients operated on for intracranial meningioma. A multivariate analysis. *Acta Neurochir*. 1999;141(9):921-32.
29. 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(3):488-93.
30. Ibebuike K, Ouma J, Gopal R. Meningiomas among intracranial neoplasms in Johannesburg, South Africa: prevalence, clinical observations and review of the literature. *Afr Health Sci*. 2013;13(1):118-121.
31. Mostofi K. Intracranial meningiomas in french west Indies and french Guiana. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2013; 74(5):303-6
32. Ruiz J, Martínez A, Hernández S, Zimman H, Ferrer M, Fernández C, et al. Clinicopathological variables, immunophenotype, chromosome 1p36 loss and tumour recurrence of 247 meningiomas grade I and II. *Histol. Histopathol*. 2010;25(3):341-49.
33. Tihan T, Pekmezci M, Karnezis A. Neural stem cells and their role in the pathology and classification of central nervous system tumors. *Türk Patoloji Derg*. 2011;27(1):1-11.
34. Gao F, Shi L, Russin J, Zeng L, Chang X, He S, et al. DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas. *Plos One*. 2013;8(1):e54114.
35. Asirvatham JR, Pai R, Chacko G, Nehru AG, John J, Chacko AG, et al. Molecular characteristics of meningiomas in a cohort of Indian patients: loss of heterozygosity analysis of chromosomes 22, 17, 14 and 10. *Neurol India*. 2013;61(2):138-43.
36. Jaskolski DJ, Gresner SM, Zakrzewska M, Zawlik I, Piaskowski S, Sikorska B, et al. Molecular alterations in meningiomas: association with clinical data. *Clin. Neuropathol*. 2013;32(2):114-21.



Universidad  
de Cartagena  
Fundada en 1827

REVISTA CIENCIAS  
BIOMÉDICAS

Es el órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Colombia.

Publique su trabajo en esta revista enviando su manuscrito a:  
revistacienciasbiomedicas@unicartagena.edu.co  
www.revistacienciasbiomedicas.com

Revista ciencias Biomédicas es una publicación independiente, imparcial, abierta, revisada por pares, de elevada visibilidad internacional, con circulación online e impresa. Publica artículos en todas las modalidades universalmente aceptadas en inglés y en español, de temas referentes con

todas las ciencias biomédicas, incluyendo ámbitos clínicos, epidemiológicos o de estudios básicos.

El sistema de gestión de manuscritos es rápido y justo.

Revista Ciencias Biomédicas está incluida en varias bases de datos latinoamericanas e internacionales.

Antes de enviar su manuscrito, revise las recomendaciones para los autores, presentes en:  
www.revistacienciasbiomedicas.com  
www.revistacienciasbiomedicas.com.co