

**USO DE CAVEOLINA 1 COMO PREDICTOR DE RIESGO PARA
RECURRENCIA EN PACIENTES CON MENINGIOMA EN LA CIUDAD DE
CARTAGENA**

ANDERSON JULIAN REMOLINA LOPEZ

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO QUIRURGICO
ESPECIALIZACION EN NEUROCIRUGIA
CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA
2017**

**USO DE CAVEOLINA 1 COMO PREDICTOR DE RIESGO PARA
RECURRENCIA EN PACIENTES CON MENINGIOMA EN LA CIUDAD DE
CARTAGENA**

ANDERSON JULIAN REMOLINA LOPEZ
Neurocirugía

TUTORES

SANDRA MILENA PIÑA CABRALES
MD. Esp. Neurocirugía Oncología y base de cráneo

MARTHA CECILIA TUÑÓN PITALUA
MD. Esp. Patología

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON
MD. M. Sc. Salud Pública

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO QUIRURGICO
ESPECIALIZACION EN NEUROCIRUGIA
CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA
2017

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Jefe Unidad Académica

Cartagena, Junio 1 de 2017

Cartagena, Junio 1 de 2017

Doctora

VIRNA CARABALLO OSORIO

Jefa Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa obtenida por el proyecto de investigación a cargo del residente de neurocirugía ANDERSON JULIAN REMOLINA LOPEZ, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **“USO DE CAVEOLINA 1 COMO PREDICTOR DE RIESGO PARA RECURRENCIA EN PACIENTES CON MENINGIOMA EN LA CIUDAD DE CARTAGENA”**.

Calificación Obtenida: _____

Atentamente,

SANDRA MILENA PIÑA CABRALES

Docente de Neurocirugía

Universidad de Cartagena

LEONARDO DOMINGUEZ DE LA OSSA

Jefe del Servicio de Neurocirugía

Universidad de Cartagena

Cartagena, Junio 1 de 2017

Doctor
ZENEN CARMONA MEZA
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **“USO DE CAVEOLINA 1 COMO PREDICTOR DE RIESGO PARA RECURRENCIA EN PACIENTES CON MENINGIOMA EN LA CIUDAD DE CARTAGENA”**, Realizado por **ANDERSON JULIAN REMOLINA LÓPEZ**, bajo la tutoría de los doctores **SANDRA MILENA PIÑA CABRALES** y **ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría Académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

ANDERSON JULIAN REMOLINA LÓPEZ
Residente de Neurocirugía V Año
C.C. 1'098.606.750

SANDRA MILENA PIÑA CABRALES
Docente de Neurocirugía
Universidad de Cartagena

Cartagena, Junio 1 de 2017

Doctor
ZENEN CARMONA MEZA
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **“USO DE CAVEOLINA 1 COMO PREDICTOR DE RIESGO PARA RECURRENCIA EN PACIENTES CON MENINGIOMA EN LA CIUDAD DE CARTAGENA”** a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

ANDERSON JULIAN REMOLINA LÓPEZ
Residente de Neurocirugía V Año
C.C. 1 098 606 750

SANDRA MILENA PIÑA CABRALES
Docente de Neurocirugía
Universidad de Cartagena

Cartagena, Junio 1 de 2017

Doctor

ZENEN CARMONA MEZA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: **ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA**, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **“USO DE CAVEOLINA 1 COMO PREDICTOR DE RIESGO PARA RECURRENCIA EN PACIENTES CON MENINGIOMA EN LA CIUDAD DE CARTAGENA”**. Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público. Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Atentamente,

ANDERSON JULIAN REMOLINA LÓPEZ

Residente de Neurocirugía V Año

C.C. 1 098 606 750

SANDRA MILENA PIÑA CABRALES

Docente de Neurocirugía

Universidad de Cartagena

Cartagena, Junio 1 de 2017

Señores

REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **“USO DE CAVEOLINA 1 COMO PREDICTOR DE RIESGO PARA RECURRENCIA EN PACIENTES CON MENINGIOMA EN LA CIUDAD DE CARTAGENA”**, Que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CARTAGENA.

NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CARTAGENA.

ANDERSON JULIAN REMOLINA LÓPEZ

Residente de Neurocirugía V Año

C.C. 1 098 606 750

SANDRA MILENA PIÑA CABRALES

Docente de Neurocirugía

Universidad de Cartagena

MARTHA C. TUÑÓN PITALUA

Docente de Patología

Universidad de Cartagena

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON

Docente del departamento de Investigaciones

Universidad de Cartagena

JAVIER BAENA DEL VALLE

Patólogo

Fund. Santa Fe de Bogotá

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero a Dios por darme la sabiduría, a mis padres por apoyarme en cada momento, a mi esposa por ser mi soporte, a la universidad por darme la oportunidad de crecer profesionalmente y a todos mis docentes por compartir su conocimiento.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno que declarar

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores

USO DE CAVEOLINA 1 COMO PREDICTOR DE RIESGO PARA RECURRENCIA EN MENINGIOMAS EN LA CIUDAD DE CARTAGENA

USE OF CAVEOLIN-1 AS RISK FACTOR PREDICTING RECURRENCE OF MENINGIOMA IN CARTAGENA

Remolina-López Anderson Julián (1)
Baena-De- Valle Javier Alonso (2)
Piña-Cabrales Sandra Milena (3)
Ramos-Clason Enrique Carlos (4)
Doris-Gómez Camargo (5)
Tuñón-Pitalua Martha Cecilia (6)

- (1) Médico. Residente V año Neurocirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.
- (2) Médico. Esp. Patología. Miembro Hospitalario, Hospital Universitario Fundación Santa Fe De Bogotá.
- (3) Médico. Esp. Neurocirugía subespecialista en oncología y base de cráneo. Docente del Programa de Neurocirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.
- (4) Médico. M. Sc. Salud Pública. Docente del Departamento de Investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Coordinador de Investigaciones de Posgrados Médico-Quirúrgicos. Universidad del Sinú, seccional Cartagena.
- (5) Bacterióloga, M. Sc. Microbiología Clínica, Esp. Educación Médica, Ph. D. Bioquímica y Biología Molecular. Directora Doctorado En Medicina Tropical. Universidad de Cartagena – SUE Caribe.
- (6) Médico. Esp. Patología. Docente del Programa de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

RESUMEN:

Introducción: los meningiomas representan el tumor intracraneal más frecuente, siendo una lesión de crecimiento lento; en su gran mayoría con características histopatológicas benignas. Haciéndolos susceptibles de curación mediante manejo neuroquirúrgico. Sin embargo en muchas ocasiones se presentan recidivas con desenlaces incluso fatales.

Objetivo: Se pretende presentar la caveolina 1 como una forma de predecir recidiva de meningiomas.

Material y Metodo: Estudio analítico de corte transversal, tomando todos los pacientes con diagnostico histopatológico de meningioma procedentes de la Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas – FIRE durante los años 2001 y 2010; se determinaron las variables clínico – epidemiológicas y características histopatológicas, realizándose un análisis descriptivo tanto de las variables cualitativas como de las cuantitativas, y un

análisis por curva ROC para intensidad de caveolina, un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Este análisis se apoyó con los software Epi Info v7,2 y Stata 12 ®.

Resultados: un total de 123 pacientes fueron intervenidos en los 10 años de estudio, se excluyeron 13 pacientes en los que no se encontró historia clínica. Se encontró una media de 53 años, correspondiendo el 73,6% al sexo femenino. El motivo de consulta más frecuente fue la cefalea con 55,5% seguido por convulsiones en 28,2%, el tamaño más frecuente se ubicó en el rango de 3 a 6 cm con 51,8%. La localización más frecuente del tumor fue en la convexidad con 34,5% seguido de región parasagital con 14,5%. Los tipos histológicos más frecuentes fueron el transicional 42,7% y meningotelial 28,2%, el 92,7% de los casos correspondieron a grado I de la OMS. La recurrencia total de los casos estudiados fue de 57,2%. La intensidad de caveolina tuvo una mediana mayor en el grupo recurrente de 0,0250 [RIC=0,0153 – 0,0365] que en el de no recurrencia con mediana de 0,0188 [RIC=0,0113 – 0,0299] , valor $p=0,0435$.

Conclusiones: Se evidencio una relación entre la intensidad de la caveolina 1 y la recidiva de los meningiomas.

PALABRAS CLAVE:

Meningioma, meningioma maligno, Recidiva, Recurrencia, caveolina.

SUMMARY

Introduction: The meningioma represents the most frequent intracranial tumor, being a slow-growing lesion. In the majority of cases, it has benign histopathological characteristics which allow recovery by means of neurosurgical treatment. However, in some cases, the reappearance with fatal outcomes is presented.

Objective: To present the caveolin 1 as a way to predict recurrence of meningioma.

Methods: Cross-sectional study carried out in all the patients with histopathological diagnosis of meningioma in the Colombian Foundation Center for Epilepsy and Neurological Diseases (FIRE) during 2001 and 2010. Clinical, epidemiological and histopathological characteristics were determined. A descriptive analysis with the qualitative and quantitative variables and a ROC curve analysis to study the intensity of expression of the caveolin were done with the Epi Info v7,2 and Stata 12 statistical programs. A $p < 0,05$ was considered as statistically significant.

Results: A total of 123 patients were intervened in the 10 years of study, 13 patients were excluded given that the clinical record were not found. The average age was 53 years and 73,6% were female patients. The most frequent reason for consultation was headache (55,5%), followed by seizures (28,2%). The most frequent size was in the range between 3-6cm (51,8%). The most frequent location of the tumor was the convexity (34,5%), followed by the parasagittal area (14,5%). In addition, the most frequent histological types were transitional (42,7%) and the meningothelial (28,2%). The 92,7% of the cases belongs to the grade I of the World Health Organization. The total recurrence of the studied cases was of 57,2%. The intensity of expression of the caveolin had a higher median in the

recurrent group than in the group without recurrence, (0,0250 [IQR=0,0153 – 0,0365] and 0,0188 [IQR=0,0113 – 0,0299], respectively). p value=0,0435.

Conclusions: A relationship between the intensity of the caveolin 1 and the recurrence of meningioma was observed.

KEYWORDS:

Meningioma, recurrence, caveolin 1.

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas constituyen el tumor intracraneal más frecuente (1,2), representando aproximadamente el 20% de todos los tumores intracraneales en hombre y el 38% en mujeres (3). Siendo lesiones tumorales con un crecimiento lento, la gran mayoría de las veces se expanden y desplazan, con poca frecuencia invaden el tejido cerebral o medular adyacente (4,5). Por lo tanto los síntomas neurológicos, usualmente son debidos a la compresión de estructuras (6–8).

Existen una serie de características tanto clínicas como histológicas relacionadas con el pronóstico y la recurrencia de los meningiomas, siendo la extensión de la resección quirúrgica macroscópica inicial y el grado histológico los más conocidos (9). Más del 80% de los meningiomas corresponden a tumores benignos o grado I según la organización mundial de la salud (OMS) con posibilidad de curación mediante resección quirúrgica completa (9); por lo tanto, están considerados entre los tumores intracraneales más susceptibles de tratamiento microquirúrgico, obteniéndose buenos resultados luego de su resección completa, incluso de forma curativa en muchos casos. Sin embargo, en muchas ocasiones recurren incluso luego de resecciones aparentemente satisfactorias en manos de neurocirujanos expertos (10), observándose cifras de recidiva a 5 y 10 años en resecciones totales del 12% y 25% respectivamente; y en caso de resecciones parciales del 39% y 61% respectivamente (9).

La localización del tumor en muchas ocasiones, también predice la posibilidad de recidiva; esto se explica debido a que el 96% de los meningiomas de la convexidad pueden ser removidos de forma total, con una progresión/recurrencia a 5 años del 3%, mientras que tumores paraselares presentan una tasa de escisión total tan solo del 57%, y una probabilidad de recurrencia/progresión del 19% a 5 años; al igual que los del ala esfenoideal que presentan tasa de recurrencia del 34% (11). Es por esto que se ha explorado nuevos factores pronósticos en este tipo de lesiones, aparentemente de características benignas, que nos permitan predecir la posibilidad de recidiva luego de la intervención neuroquirúrgica; entre ellos se destacan diferentes marcadores biológicos y moleculares de progresión tumoral, tales como el índice de proliferación celular y de apoptosis, la expresión de receptores hormonales, la expresión de moléculas de adhesión celular y de factores de crecimiento, la angiogénesis y las alteraciones genéticas (12,13). Sin embargo ninguno de ellos ha probado ser lo suficientemente sensible y específico para predecir la posibilidad de recidiva(14).

El presente estudio fue diseñado con la finalidad de establecer la utilidad de la caveolina-1, que es una proteína transmembrana y de señalización celular expresada en algunos tumores como próstata, células renales, esófago y pulmón, cuya sobreexpresión generalmente se ha asociado a mal pronóstico en estas neoplasias; y se sospecha que estas proteínas podrían jugar un papel importante como predictores independientes de peor resultado clínico y recidiva en meningiomas (13,15–17). El objetivo de este trabajo fue evaluar la expresión de la caveolina-1 como herramienta predictiva, que permita detectar y categorizar aquellos meningiomas que presenten un riesgo incrementado de recidiva.

MATERIALES Y METODOS

Estudio analítico de corte transversal en el que se tomó como población los casos diagnosticados como meningiomas procedentes de la Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas – FIRE (Cartagena de Indias, Colombia), entre los años 2001 y 2010, que tenían láminas histológicas y bloques de tejido en parafina disponibles y en buen estado.

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 el archivo de la Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas – FIRE (Cartagena de Indias, Colombia) por código CIE 10. Se revisaron las historias clínicas de cada uno de los pacientes, incluyendo estudios imagenológicos, reporte de patología, descripción quirúrgica y evolución clínica. Los casos en los que no se contaba con láminas histológicas o bloques de parafina se excluyeron del estudio. Por protocolo, todos los especímenes fueron fijados en formol neutro al 10% por 12 horas. Los casos en los que no se encontró historia clínica en el archivo o a los que no se les realizó seguimiento clínico por parte de la institución fueron excluidos del estudio. Todos los casos fueron reevaluados según la última clasificación de la OMS (18).

Determinación de variables: las variables clínico-epidemiológicas como edad, sexo, síntomas neurológicos, seguimiento, tipo de cirugía, manejo complementario, recurrencia y secuelas fueron tomadas de las historias clínicas; la localización de la lesión, tamaño del tumor y lateralidad se corroboraron adicionalmente con los estudios imagenológicos disponibles. Las variables histopatológicas fueron: 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 - 3 veces el núcleo de un linfocito, vesiculación nuclear), pérdida del patrón arquitectural clásico (pérdida de cohesividad celular) y los criterios de la OMS (tasa mitótica, necrosis, cambio de célula pequeña, hiperplasticidad, nucléolo prominente) durante la reclasificación realizada.

Construcción del microarreglo de tejido (MAT): se realizó un MAT por cada año siguiendo las recomendaciones de Pan y Cols (19). Cada caso fue

muestreado 2 veces. Posteriormente se realizaron cortes adyacentes para tinción de hematoxilina y eosina e inmunohistoquímica.

Protocolo de inmunohistoquímica para caveolina-1: brevemente, las láminas deparafinizadas y rehidratadas fueron tratadas con Target Retrieval Solution, High pH (50x Tris/EDTA buffer, pH 9) (Dako, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EEUU) y Peroxidase-Blocking Reagent (Dako, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EEUU) siguiendo instrucciones de manufactura. Las láminas fueron incubadas a 4 °C durante la noche con el anticuerpo policlonal de conejo contra caveolina-1 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, EEUU) a una concentración de trabajo de 1:500. Al siguiente día, el proceso fue concluido utilizando los reactivos de visualización del kit EnVision FLEX Mini Kit, High pH (Link) (Dako, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EEUU), de acuerdo a instrucciones de manufactura. Las láminas fueron contrastadas con hematoxilina, deshidratadas en alcoholes graduados, aclaradas en xilol y cubiertas con cubreobjetos, utilizando Cytooseal 60 (Thermo Fisher Scientific Inc, San Jose, CA, USA).

Análisis de la inmunohistoquímica: todas las láminas fueron digitalizadas fotográficamente a 10X y 20X utilizando el microscopio Olympus BX51 y cámara digital SC100. Para la determinación de la intensidad de la tinción fue determinada a través de la extensión de descomposición de color (colour deconvolution) del programa Fiji (20). Se obtuvieron las unidades de intensidad de la fracción de color café (diaminobenzidine), los cuales fueron convertidos a densidad óptica (OD) a través de la fórmula $OD = \log(\text{intensidad máxima}/\text{intensidad media})$.

Aspectos éticos: Este proyecto se acogió a la resolución 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.

Análisis estadístico: se realizó análisis descriptivo con frecuencias absolutas y relativas en variables cualitativas mientras que las cuantitativas se expresaron como medianas (Me) y rango intercuartílico (RIC) por su naturaleza no paramétrica estimada por prueba de Shapiro Wilk. Como prueba de hipótesis en variables cualitativas se utilizó el χ^2 o test de Fisher según fuera necesario, mientras que en las cuantitativas se utilizó la prueba de Mann Whitney. Finalmente se realizó un análisis por curva ROC en el cual se estimó el punto de corte para intensidad de caveolina-1 con mayor sensibilidad y especificidad que arroja una probabilidad expresada como área bajo la curva (AUC, por su siglas en inglés) de desarrollar recurrencia del tumor, un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Este análisis se apoyó con los software Epi Info v7,2 y Stata 12 ®.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se identificaron un total de 123 pacientes, con diagnóstico histopatológico de meningioma, de estos se excluyeron 13 por no disponer de las historias clínicas para la búsqueda de variables clínicas. En total se analizaron 110 casos.

La mediana de edad de los casos fue de 53 años (RIC= 43 – 62) siendo el 77,3% de sexo femenino; el motivo de consulta más frecuente fue la cefalea con 55,5% seguido por convulsiones en 28,2%; el 96,4% no presentaba ningún antecedente neurológico siendo el trauma craneoencefálico el más frecuente en 1,8%; la imagen diagnóstica más utilizada fue la resonancia nuclear magnética en 91,8%, la lateralidad más frecuente del meningioma fue izquierdo con 42,7%, estando en 99,1% de presentación única; el tamaño más frecuente se ubicó en el rango de 3 a 6 cm con 51,8% (Tabla N° 1).

Las alteraciones neurológicas más frecuente descritas en la historia clínica fueron el foco motor con 32,7% y la afección de pares craneales con 10,9% (Figura N° 1). Por su parte la localización más frecuente del tumor fue en la convexidad con 34,5%, región parasagital 14,5%, surco olfatorio 13,6%, el ala menor del esfenoides 10% y ángulo pontocerebeloso 9,1% (Figura N° 2). Los tipos histológicos más frecuentes fueron el transicional o mixto con 42,7% y el meningotelial con 28,2%(Figura N° 3).

Según la clasificación de la OMS el grado histológico más frecuente fue el grado I con 92,7%; el grado de resección según la escala de Simpson fue 1 en 46,4%, 3 en 23,6% y 2 en 22,7%; en 92,7% se requirió solo una cirugía para el manejo de la lesión y en 4,6% dos intervenciones; el sangrado del lecho quirúrgico fue la complicación más frecuente en 4,5% y en 0,9% isquemia; la radioterapia fue el único tratamiento complementario usado en 1,8% de la población; los tiempos de seguimiento más frecuentes fueron entre 5 y 10 años en 43,6% y entre 3 y 5 años con 26,4%; las secuelas presentadas fueron epilepsia en 30,9% y el foco motor en 29,1% por su parte la frecuencia de recurrencia fue del 57,2%.

De los 110 casos incluidos se logró realizar el estudio de la expresión de caveolina-1 por inmunohistoquímica en 72 muestras. En los 38 restantes, el tejido no fue suficiente o no presentaba la calidad adecuada. Este análisis mostró una mediana de intensidad de caveolina de 0,0230 [RIC=0,0136 – 0,0322] (Tabla N° 2 y Figura N° 4).

Con el fin conocer si la expresión de caveolina-1 se asocia a las variables descritas en las tablas 1 y 2, comparamos la densidad óptica obtenida por el análisis de imagen entre las variables de interés, encontrando que los meningiomas con grado histológico II expresan caveolina-1 de una forma significativamente mayor en comparación con los meningiomas grado I (Figura N° 5)

La recurrencia en la muestra de los 72 casos con datos de caveolina fue del 52,8%, teniendo en cuenta esta última muestra estratificada por la recurrencia tumoral o no, se compararon las variables edad, sexo, localización del tumor,

tamaño, grado OMS, Simpson y la intensidad de caveolina, se encontraron diferencias estadísticas entre el sexo con mayor frecuencia de mujeres en el grupo sin recurrencia, de igual manera fue más frecuente en este grupo la localización del tumor en la convexidad y el grado 1 de Simpson con 52,9% y 73,5%; la intensidad de caveolina tuvo una mediana mayor en el grupo recurrente de 0,0250 [RIC=0,0153 – 0,0365] que en el de no recurrencia con mediana de 0,0188 [RIC=0,0113 – 0,0299] , valor p=0,0435. Tabla N° 3.

Finalmente el análisis por curvas ROC para evaluar la utilidad de la intensidad de caveolina como predictor de recurrencia mostró un punto de corte de >0,022 con una sensibilidad 63,2%, especificidad de 64,7%, AUC=0,640 (IC 95%= 0,518 – 0,750), valor p= 0,0311 (Figura N° 6).

DISCUSIÓN

Los meningiomas hacen parte de los tumores del Sistema nervioso central (SNC) que se originan en la membrana externa del cerebro, sobre todo los ramos que penetran en la dura para formar las vellosidades aracnoideas (21–24). Según datos de la última edición de la Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), de los 356.858 tumores cerebrales recogidos entre los años 2008 y 2012, los meningiomas representan el 36,4% del total, por delante de los gliomas que representan el 27,5%, lo que los convierte en el tumor más frecuente en el SNC (25); un estudio realizado en Cartagena evidenció de un total de 390 casos de tumores del SNC 122 es decir el 36,7% correspondió a meningiomas siendo el tumor más frecuente (26).

La actual clasificación de la OMS 2016 establece que los meningiomas se clasifican en 16 tipos diferentes, siendo 9 de estos grado I (meningotelial, fibroso, transicional, psammomatoso, angiomaso, microquístico, secretor, linfoplasmocítico y metaplasico), la sola presencia de mitosis lo ubica como grado II (cordoide, células claras y atípico); y 3 tipos son grado III (papilar, rabdoide y anaplásico)(12). En los tumores grado II se ha descrito que requieren tratamiento complementario con radioterapia, radiocirugía o quimioterapia necesitando además un seguimiento clínico e imagenológico más estricto por la posibilidad de recidiva tumoral, esta condición hace que realizar su diagnóstico sea una prioridad (12,27).

El manejo quirúrgico de los meningiomas y específicamente la radicalidad de la cirugía es evaluada objetivamente con la escala Simpson indicando en su grado I una resección total y en el grado V una resección parcial (28–30); sin embargo la realización de una resección total Simpson I o II no excluye completamente la posibilidad de recidiva tumoral (31). Por lo tanto todos los meningiomas pueden recurrir si el seguimiento es lo suficientemente largo (21,31). En este estudio se analizaron 110 casos de meningiomas, la gran mayoría se les realizó una resección quirúrgica completa Simpson 1 y 2 en casi el 70% de los casos, siendo la recurrencia en los Simpson 1 del 30,5%, este resultado fue mas alto que el observado en grandes series que muestran recidiva en este grupo del 10% (11,31,32); en nuestros casos de resección Simpson 2 se observó recurrencia en

el 50% de los casos, Simpson 3 en el 92% y Simpson 4 en el 100%, estos hallazgos no son consistentes con la literatura mundial, en donde un grado 4 recidiva máximo en 72% de los casos (11,31,32).

Entre los factores usados en meningiomas para predecir la recidiva o recurrencia, además del grado de resección tumoral descrito por Simpson en 1957 (28–30), se incluye la edad del paciente, indicando que en menores de 55 años, tienen peor pronóstico; de la misma manera el sexo masculino parece correlacionarse con más alta tasa de recurrencia (33–35); en nuestro estudio la edad promedio fue de 52 años en los que recurrieron y de 56 años en los que no recurrieron, y aunque no fue estadísticamente significativo, coincide con lo descrito en la literatura mundial; por su parte encontramos en el sexo masculino mayor recurrencia con 81.3% comparado con el 44,6% en mujeres, consistente con otros autores (33–35). Para explicar esta diferencia del comportamiento entre los sexos, se han planteado múltiples hipótesis, una de las más estudiadas es la relación del crecimiento tumoral con niveles de progesterona en sangre (36,37), lo cual favorece que las mujeres tengan mas riesgo de desarrollar meningiomas, pero con un comportamiento mas benigno que el que se da en hombres (36,37).

Otros factores de riesgo para recidiva en meningiomas son la presencia de lesiones múltiples, localización en la base de cráneo, tamaño tumoral > 5cm e invasión cerebral (38,39). Con respecto a la localización anatómica, no encontramos diferencias estadísticas con el grado tumoral ni la posibilidad de recidiva. En cuanto al tamaño de los tumores tampoco se encontró una diferencia entre esta característica morfológica y la presencia o no de recurrencia.

Entre las características histopatológicas según el grado histológico la recurrencia es de 7-20% en los grado I; 29-40% en los atípicos grado II, y 50-78% en los anaplásicos grado III, debido a su alta actividad mitótica y obviamente citología maligna, el sarcoma meníngeo se clasifica grado IV de la OMS presentado recurrencia en todos los casos (41,42). En nuestro caso se observó un comportamiento similar al descrito en la literatura mundial con mayor recidiva en el grado II que en el I aclarando que no tuvimos ningún caso grado III ni IV.

Teniendo en cuenta las características radiológicas y bioquímicas que se pueden correlacionar con el pronóstico se ha descrito que el edema perilesional marcado predispone a mayor tasa de recurrencia, al igual que la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular tumoral (VEFT, por sus siglas en inglés) y de MMP-9 (matriz de metaloproteinasa-9) (16,31). Por su parte la delección 1q y 14q se han asociado con progresión de meningiomas benignos a agresivos (40); en los pacientes estudiados del presente trabajo no se contó con este tipo de variables por la no disponibilidad en la institución de reactivos y tecnología necesaria.

Sin embargo realizamos la evaluación por marcación con caveolina 1, la cual es una proteína integral de la membrana plasmática presente en estructuras celulares denominadas caveolas, involucrada en procesos de transporte vesicular, transporte transmembrana y señalización celular (43,44), esta proteína se ha encontrado fuertemente expresada en células endoteliales, adipocitos, fibroblastos

y células del músculo liso (45), aunque también se ha evidenciado en glándulas mamarias (46), epitelio alveolar pulmonar (47) y túbulos renales (48); en cuanto al sistema nervioso se ha observado su expresión en astrocitos (49), ganglio de la raíz dorsal (50) y células de Schwann (51). En cuanto a lesiones tumorales esta molécula proteica ha sido documentada en cáncer de próstata (52), de células renales (53), de esófago (54) y carcinoma pulmonar (55) con un valor pronóstico para malignidad en su expresión.

La caveolina-1 al parecer se encuentra involucrada en la proliferación celular y desarrollo tumoral por medio de la fosforilación de la tirosina 14, encargada de la estimulación del crecimiento celular (46). En cuanto a los tumores del SNC se ha evidenciado la marcación de células de la línea astrocítica; sin embargo en las neoplasias de esta estirpe, el papel aún no ha sido completamente dilucidado (49). En el caso de la inmunexpresión de caveolina-1 en meningiomas humanos se ha logrado evidenciar escasa o ninguna coloración en leptomeninges normales mientras la inmunotinción en meningiomas está presente en más del 80% de los tumores, siendo de una coloración moderada a fuerte; es decir en más del 50% de las células en casi todos los casos positivos, con lo que se sugiere una fuerte asociación entre la sobre expresión de caveolina-1 en leptomeninges y su asociación con fenotipo neoplásico (56). En el presente estudio encontramos una clara asociación entre la intensidad de marcación de caveolina 1 y la recidiva tumoral, evidenciándose con una sensibilidad de 63,2% y una especificidad del 64,7% que pacientes con meningiomas que presenten una intensidad de coloración para caveolina 1 mayor de 0,022 tendrán una probabilidad de 64% de recidiva (IC 95%= 51,8% – 75,0%), siendo un hallazgo estadísticamente significativo.

Ya previamente se había propuesto que la sobreexpresión de caveolina 1 en meningiomas humanos es un parámetro pronóstico para malignidad, relacionado con más alta tasa de progresión en este tipo de lesiones tumorales, y por ende menor supervivencia libre de enfermedad (56); sin embargo hasta la fecha existen escasos estudios en los que se cuantifique el grado de inmunorreactividad de caveolina 1 y su relación con la recidiva tumoral (56). Además en este estudio pudimos evidenciar en cuanto los datos fueron estratificados por grado según la OMS, que la sobre expresión de caveolina 1 se asocia a un grado histológico II de una forma significativamente mayor en comparación con la sobre expresión de esta proteína en los meningiomas grado I ($p < 0,0492$); sin embargo contamos con pocos casos grado II y ningún caso de grado III ni IV. En la literatura encontramos solo un estudio italiano en el que se realizó esta misma estratificación encontrándose igual asociación (56).

Luego de la estratificación de los datos no obtuvimos ninguna asociación estadísticamente significativa, al correlacionar la intensidad de la inmunorreactividad de caveolina 1 con edad, sexo ni localización del tumor. De acuerdo a la literatura mundial ni la edad ni el sexo han evidenciado una mayor tinción de caveolina 1 (56); sin embargo la localización del tumor según un estudio italiano realizado por el grupo de Barresi et al se encontró una mayor tinción en

meningiomas de localización parasagital en comparación con meningiomas de la convexidad y de la base del cráneo (56).

CONCLUSIÓN

De acuerdo a los resultados encontrados en nuestro estudio podemos concluir que la expresión de la caveolina 1 se encuentra relacionada en primera instancia con lesiones tumorales de estirpe meníngea y que además la intensidad de su tinción se correlaciona con una mayor probabilidad de recidiva, al igual que lo observado en otros tipos de tumores como el carcinoma de próstata y de células renales. Sin embargo se requieren estudios de tipo prospectivo para que refuercen estos hallazgos y permitan a futuro, proponer la caveolina 1 como predictor bioquímico de recidiva tumoral, independiente de otros parámetros clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chater g, aristizabal g, aristizabal j, roa cl, alvarado h. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica el bosque. Acta neurológica colomb. 2011;27(2):106–13.
2. Diagnóstico radiología simple de cráneo. Www.neurologia.com rev neurol. 2011;53(4):226–32.
3. Demonte f. 4 surgically curable brain tumors of adults schwannomas of the 3rd, 4th, 6th, and 12th cranial nerves.
4. Alipio hernández d, céspedes g, trejo e, anatomopatológico i, o'daly ja. Expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en relación con el grado histológico y riesgo de recidivas en meningiomas intracraneanos. Gac méd caracas. 2008;116116(23):198–211.
5. Pamir mn, black pm, fahlbusch r. Meningiomas: a comprehensive text [internet]. 1st ed. Philadelphia, pennsylvania: saunders- elsevier; 2010. 61-73 p. Available from: <https://www.livivo.de/doc/814936>
6. Maiuri f, de caro mdb, esposito f, cappabianca p, strazzullo v, pettinato g, et al. Recurrences of meningiomas: predictive value of pathological features and hormonal and growth factors. J neurooncol [internet]. 2007 mar 17;82(1):63–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-005-9078-9>
7. Commins dl, atkinson rd, burnett me. Review of meningioma histopathology. Neurosurg focus [internet]. 2007 oct;23(4):e3. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/foc.2007.23.4.4>
8. Javier a. Baena del valle; gustavo j. Mora garcía; enrique, granados mdegcmctp. Características clinicopatológicas y criterios de graduación oms en 123 casos de meningiomas en la ciudad de cartagena (colombia), años 2001 – 2010. Tesis grado univ cart. 2013;
9. Roser f, nakamura m, bellinzona m, rosahl sk, ostertag h, samii m. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. 2004;(july 2009).
10. Skullerud k, loken ac. Acta neuropathol [internet]. 1974;29(4):337–44.

- Available from: <http://link.springer.com/10.1007/bf00685486>
11. Ferraro dj, funk rk, blackett jw, ju mr, dewees ta, chicoine mr, et al. A retrospective analysis of survival and prognostic factors after stereotactic radiosurgery for aggressive meningiomas. *Radiat oncol* [internet]. 2014;9(1):1–10. Available from: radiation oncology
 12. Louis dn, perry a, reifenberger g, deimling a von, webster df, hiroko kc, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system : a summary. *Acta neuropathol*. 2016;131(6):803–20.
 13. Barnes l, eveson jw, reichart p et al. World health organization classification of tumours. In: cavenee dnlhoodwwk, editor. World health organization classification of tumours [internet]. Tercera ed. International agency for research on cancer (iarc) 69008 lyon, france; 2007. P. 312. Available from: <http://www.dramaonlinelibrary.com/plays/barnes-people-eight-monologues-iid-125783>
 14. Trembath d, miller cr, perry a. Gray zones in brain tumor classification. *Adv anat pathol* [internet]. 2008 sep;15(5):287–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18724102%5cnhttp://graphics.tx.ovid.com/ovftpdfs/fpddncibdcddbc00/fs047/ovft/live/gv024/00125480/00125480-200809000-00004.pdf>
 15. Roser f. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J clin pathol* [internet]. 2004 oct 1;57(10):1033–7. Available from: <http://jcp.bmjournals.com/cgi/content/full/57/10/1033>
 16. Barresi v, cerasoli s, tuccari g. Correlative evidence that tumor cell-derived caveolin-1 mediates angiogenesis in meningiomas. *Neuropathology* [internet]. 2008 oct;28(5):472–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1789.2008.00902.x>
 17. Zhang z-b, cai l, zheng s-g, xiong y, dong j-h. Overexpression of caveolin-1 in hepatocellular carcinoma with metastasis and worse prognosis: correlation with vascular endothelial growth factor, microvessel density and unpaired artery. *Pathol oncol res* [internet]. 2009 sep 12;15(3):495–502. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12253-008-9144-7>
 18. Louis dn, international agency for research on cancer. Oms classification of tumours of the central nervous system. International agency for research on cancer; 2016. 408 p.
 19. Pan c-c, chen pc-h, Chiang h. An easy method for manual construction of high-density tissue arrays. *Appl immunohistochem mol morphol aimm*. 2004 dec;12(4):370–2.
 20. Schindelin j, arganda-carreras i, frise e, kaynig v, longair m, pietzsch t, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat methods*. 2012 jun;9(7):676–82.
 21. Morokoff ap, zauberman j, black pm. Surgery for convexity meningiomas. *Neurosurgery* [internet]. 2008 sep;63(3):427–34. Available from: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article-lookup/doi/10.1227/01.neu.0000310692.80289.28>
 22. Collins vp. Brain tumours: classification and genes. *J neurol neurosurg psychiatry* [internet]. 2004 jun 1;75(suppl_2):ii2-ii11. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2004.040337>
 23. Simon m, bostrom jp, hartmann c. Molecular genetics of meningiomas.

- Neurosurgery [internet]. 2007 may;60(5):787–98.
24. Hill jr, kuriyama n, kuriyama h, israel ma. Molecular genetics of brain tumors. *Arch neurol*. 1999;56:439–41.
 25. Ostrom qt, gittleman h, fulop j, liu m, blanda r, kromer c, et al. Cbtrus statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2008-2012. *Neuro oncol* [internet]. 2015 oct;17(suppl 4):iv1-iv62.
 26. Ramos-clason ec, tuñón-pitalua mc, rivas-muñoz f a, veloza-cabrera l a. Tumores primarios del sistema nervioso central en cartagena, 2001- 2006. *Rev salud pública* [internet]. 2010 apr;12(2):257–67.
 27. Louis dn, perry a, reifenberger g, von deimling a, figarella-branger d, cavenee wk, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathol* [internet]. 2016 jun 9;131(6):803–20.
 28. Nanda a, bir sc, maiti tk, konar sk, missios s gb. Relevance of simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for world health organization grade i meningioma. *J neurosurg*. 2016;(abril 8):1–11.
 29. Simpson d. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment by. *J neurolo neurosurg psychiat*. 1957;20(1952):22–39.
 30. Daniel e, rita m. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. 1985;62:18–24.
 31. Trembath d, miller cr, perry a. Gray zones in brain tumor classification evolving concepts. 2008;15(5):287–97.
 32. Yamaguchi s, terasaka s, kobayashi h, asaoka k, motegi h, nishihara h, et al. Prognostic factors for survival in patients with high-grade meningioma and recurrence-risk stratification for application of radiotherapy. *Plos one*. 2014;
 33. Fuller ce, perry a. Molecular diagnostics in central nervous system tumors. *Adv anat pathol* [internet]. 2005;12(4):180–94.
 34. Maíllo a, orfao a, sayagués jm, díaz p, gómez-moreta ja, caballero m, et al. New classification scheme for the prognostic stratification of meningioma on the basis of chromosome 14 abnormalities, patient age, and tumor histopathology. *J clin oncol* [internet]. 2003 sep;21(17):3285–95. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2003.07.156>
 35. Domingues ph, sousa p, otero a, goncalves jm, ruiz l, de oliveira c, et al. Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, oms tumor grade, size, localization, and karyotype. *Neuro oncol* [internet]. 2014 may 1;16(5):735–47. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/not325>
 36. 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* [internet]. 2004 oct 27;27(4):238–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10143-004-0340-y>
 37. Kubo m. Association of breast cancer with meningioma: report of a case and review of the literature. *Jpn j clin oncol* [internet]. 2001 oct 1;31(10):510–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696622>
 38. Nadkarni b, arora a, kumar s, bhatia a. Recurrent spinal meningioma: a case

- report with review of the literature. *J orthop surg (hong kong)* [internet]. 2005;13(3):326–9.
39. Maíllo a, orfao a, sayagués jm, díaz p, gómez-moreta ja, caballero m, et al. New classification scheme for the prognostic stratification of meningioma on the basis of chromosome 14 abnormalities, patient age, and tumor histopathology. *J clin oncol* [internet]. 2003 sep;21(17):3285–95.
 40. Riemenschneider mj, perry a, reifenberger g. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet neurol* [internet]. 2006 dec;5(12):1045–54. Available from: <http://neurology.thelancet.com>
 41. Hernández da, céspedes g, trejo e. Expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en relación con el grado histológico y riesgo de recidivas en meningiomas intracraneanos. 2008;116(3):198–211.
 42. Wiebe s, munoz dg, smith s, lee dh. Meningioangiomas: a comprehensive analysis of clinical and laboratory features. *Brain*. 1999;122:709–26.
 43. Anderson r, kamen b, rothberg k, lacey s. Potocytosis: sequestration and transport of small molecules by caveolae. *Science* (80-) [internet]. 1992 jan 24;255(5043):410–1.
 44. Schnitzer je. Filipin-sensitive caveolae-mediated transport in endothelium: reduced transcytosis, scavenger endocytosis, and capillary permeability of select macromolecules. *J cell biol* [internet]. 1994 dec 1;127(5):1217–32. Available from: <http://www.jcb.org/cgi/doi/10.1083/jcb.127.5.1217>
 45. Scherer pe, tang z, chun m, sargiacomo m, lodish hf, lisanti mp. Caveolin isoforms differ in their n-terminal protein sequence and subcellular distribution: identification and epitope mapping of an isoform-specific monoclonal antibody probe. *J biol chem*. 1995;270(27):16395–401.
 46. Lee sw, reimer cl, oh p, campbell db, schnitzer je. Tumor cell growth inhibition by caveolin re-expression in human breast cancer cells. *Oncogene* [internet]. 1998 mar 31;16(11):1391–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.onc.1201661>
 47. Newman gr, campbell l, von ruhland c, jasani b, gumbleton m. Caveolin and its cellular and subcellular immunolocalisation in lung alveolar epithelium: implications for alveolar epithelial type i cell function. *Cell tissue res* [internet]. 1999 jan 1;295(1):111–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004410051217>
 48. Breton s, lisanti mp, tyszkowski r, mclaughlin m, brown d. Basolateral distribution of caveolin-1 in the kidney. Absence from h⁺-atpase-coated endocytic vesicles in intercalated cells. *J histochem cytochem* [internet]. 1998;46(2):205–14.
 49. Cameron pl, ruffin jw, bollag r, rasmussen h, cameron rs. Identification of caveolin and caveolin-related proteins in the brain. *J neurosci* [internet]. 1997 dec 15;17(24):9520–35.
 50. Galbiati f, volonte d, gil o, zanazzi g, salzer jl, sargiacomo m, et al. Expression of caveolin-1 and -2 in differentiating pc12 cells and dorsal root ganglion neurons: caveolin-2 is up-regulated in response to cell injury. *Proc natl acad sci* [internet]. 1998 aug 18;95(17):10257–62. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.95.17.10257>
 51. Mikol dd, hong hl, cheng h-l, feldman el. Caveolin-1 expression in schwann cells. *Glia* [internet]. 1999 jul;27(1):39–52.

- 1136%28199907%2927%3a1%3c39%3a%3aaid-glia5%3e3.0.co%3b2-%23
52. Yang g, addai j, wheeler tm, frolov a, miles bj, kadmon d, et al. Correlative evidence that prostate cancer cell-derived caveolin-1 mediates angiogenesis. *Hum pathol* [internet]. 2007 nov;38(11):1688–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817707001712>
 53. Steffens s, schrader aj, blasig h, vetter g, eggert h, tränkenschuh w, et al. Caveolin 1 protein expression in renal cell carcinoma predicts survival. *Bmc urol* [internet]. 2011;11(1):25.
 54. Kato k, hida y, miyamoto m, hashida h, shinohara t, itoh t, et al. Overexpression of caveolin-1 in esophageal squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis and pathologic stage. *Cancer* [internet]. 2002 feb 15;94(4):929–33.
 55. Yoo s-h, park ys, kim h-r, sung sw, kim jh, shim ys, et al. Expression of caveolin-1 is associated with poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the lung. *Lung cancer* [internet]. 2003 nov;42(2):195–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14568687>
 56. Barresi v, cerasoli s, paioli g, vitarelli e, giuffrè g, guiducci g, et al. Caveolin-1 in meningiomas: expression and clinico-pathological correlations. *Acta neuropathol* [internet]. 2006 oct 12;112(5):617–26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-006-0097-1>

TABLAS

Tabla N° 1. Características generales de los pacientes y de la lesión tumoral

| | N | % |
|--------------------------|--------------|------|
| Edad Me [RIC] | 53 [43 - 62] | |
| Sexo | | |
| F | 85 | 77,3 |
| M | 25 | 22,7 |
| Motivo de consulta | | |
| Cefalea | 61 | 55,5 |
| Convulsiones | 31 | 28,2 |
| Foco motor | 10 | 9,1 |
| Foco sensitivo | 3 | 2,7 |
| Otros | 5 | 4,6 |
| Antecedente | | |
| Ninguno | 106 | 96,4 |
| TCE | 2 | 1,8 |
| Neurofibromatosis | 1 | 0,9 |
| Otros | 1 | 0,9 |
| Imagen Diagnóstica | | |
| TAC | 9 | 8,2 |
| RNM | 101 | 91,8 |
| Lateralidad | | |
| Izquierdo | 47 | 42,7 |
| Derecho | 43 | 39,1 |
| Bilateral | 20 | 18,2 |
| Cantidad de presentación | | |
| Única | 109 | 99,1 |
| Múltiple | 1 | 0,9 |
| Tamaño | | |
| < 3 cm | 16 | 14,6 |
| 3 – 6 cm | 57 | 51,8 |
| > 6 cm | 37 | 33,6 |

Tabla Nº 2. Características específicas de la lesión a la evaluación clínica

| | N | % |
|----------------------------------|--------------------------|------|
| Grado OMS | | |
| I | 102 | 92,7 |
| II | 8 | 7,3 |
| III | 0 | 0,0 |
| Grados Simpson | | |
| 1 | 51 | 46,4 |
| 2 | 25 | 22,7 |
| 3 | 26 | 23,6 |
| 4 | 8 | 7,3 |
| 5 | | |
| No cirugías | | |
| 1 | 102 | 92,7 |
| 2 | 5 | 4,6 |
| 3 | 3 | 2,7 |
| Complicaciones | | |
| Ninguna | 104 | 94,6 |
| Sangrado de lecho quirúrgico | 5 | 4,5 |
| Isquemia | 1 | 0,9 |
| Tratamiento complementario | | |
| Ninguno | 108 | 98,2 |
| Radioterapia | 2 | 1,8 |
| Seguimiento | | |
| 1 año | 11 | 10,0 |
| > 1 a 3 años | 12 | 10,9 |
| > 3 a 5 años | 29 | 26,4 |
| > 5 a 10 años | 48 | 43,6 |
| > 10 años | 10 | 9,1 |
| Secuelas | | |
| Epilepsia | 34 | 30,9 |
| Foco motor | 32 | 29,1 |
| Otro | 9 | 8,2 |
| Foco sensitivo | 4 | 3,6 |
| Trastornos endocrinológicos | 1 | 0,9 |
| Recurrencia | 63 | 57,3 |
| Intensidad de caveolina Me [RIC] | 0,0230 [0,0136 – 0,0322] | |

Tabla Nº 3. Comparación de características relevantes según recurrencia

| | Con recurrencia N=38 | Sin recurrencia N=34 | Valor p |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Edad | 52 [42 - 63] | 56 [44 - 64] | 0,2964 |
| Sexo | | | |
| F | 25 (65,8) | 31 (91,2) | 0,0212 |
| M | 13 (34,2) | 3 (8,8) | |
| Localización | | | |
| Convexidad | 8 (21,1) | 18 (52,9) | 0,0105 |
| Parasagital | 4 (10,5) | 5 (14,7) | 0,8562 |
| Ala menor del esfenoides | 6 (15,8) | 1 (2,9) | 0,1479 |
| Tubérculo sellar | 4 (10,5) | 2 (5,9) | 0,7810 |
| Surco olfatorio | 6 (15,8) | 2 (5,9) | 0,3379 |
| Intraventricular | 0 (0,0) | 3 (8,8) | 0,2018 |
| Angulo pontocerebeloso | 6 (15,8) | 1 (2,9) | 0,1479 |
| Columna | 0 (0,0) | 0 (0,0) | -- |
| Petroclivales | 3 (7,9) | 0 (0,0) | 0,2785 |
| Otros | 1 (2,6) | 2 (5,98) | 0,9132 |
| Tamaño | | | |
| < 3 cm | 3 (7,9) | 5 (14,7) | 0,5885 |
| 3 – 6 cm | 24 (63,2) | 15 (44,1) | 0,1654 |
| > 6 cm | 11 (28,9) | 14 (41,2) | 0,2972 |
| Grado OMS | | | |
| I | 33 (86,8) | 33 (97,1) | 0,2496 |
| II | 5 (13,2) | 1 (2,9) | |
| III | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Grados Simpson | | | |
| 1 | 11 (28,9) | 25 (73,5) | 0,0004 |
| 2 | 8 (21,1) | 8 (23,5) | 0,9686 |
| 3 | 13 (34,2) | 1 (2,9) | 0,0023 |
| 4 | 6 (15,8) | 0 (0,0) | 0,0462 |
| Intensidad de caveolina Me [RIC] | 0,0250 [0,0153 – 0,0365] | 0,0188 [0,0113 – 0,0299] | 0,0435 |

FIGURAS

Figura Nº 1. Frecuencia de alteraciones neurológicas

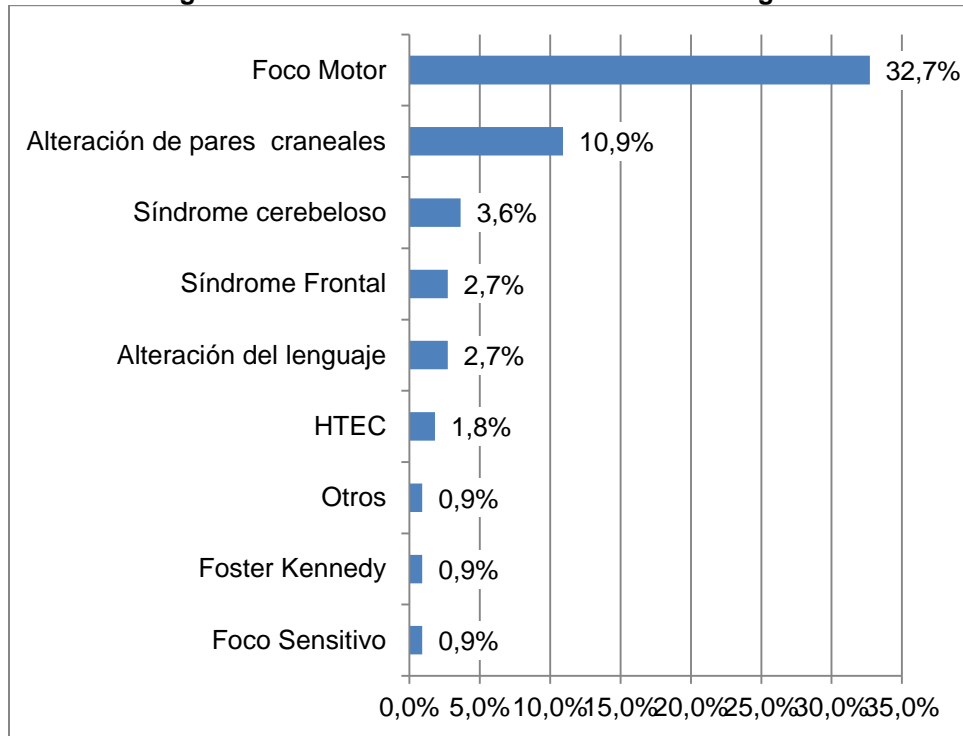


Figura Nº 2. Localización tumoral más frecuente

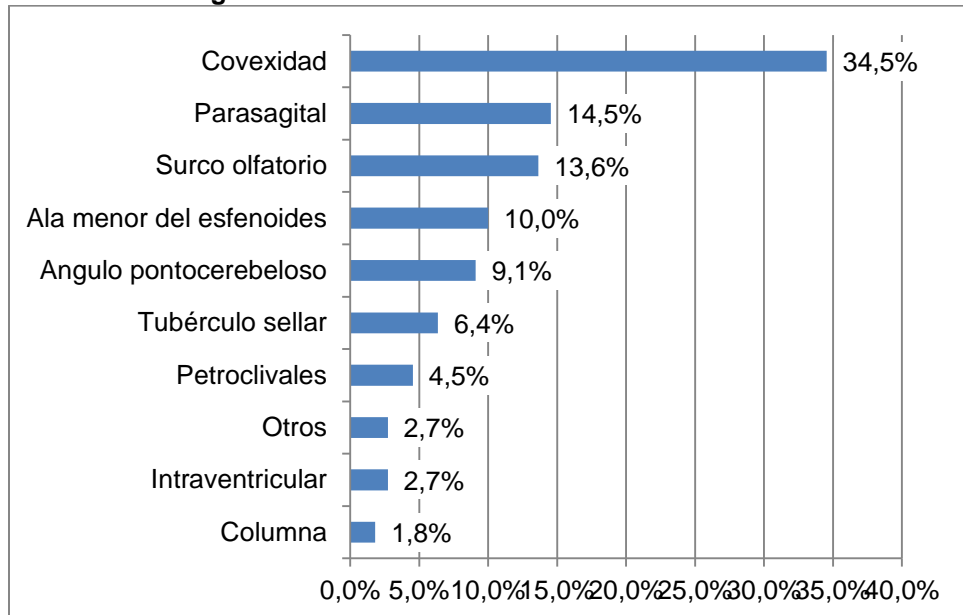


Figura N°3. Tipos histológicos más frecuentemente encontrados de meningiomas

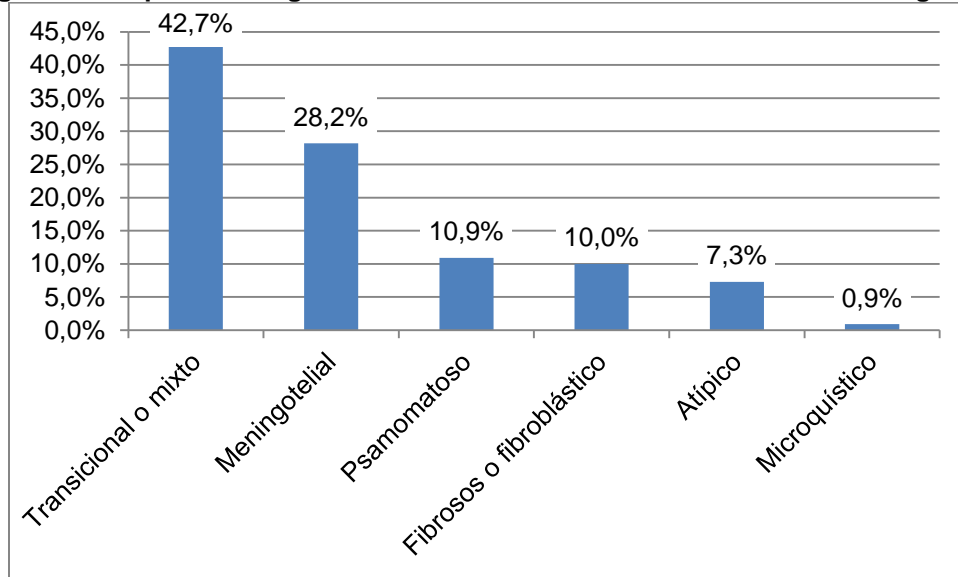
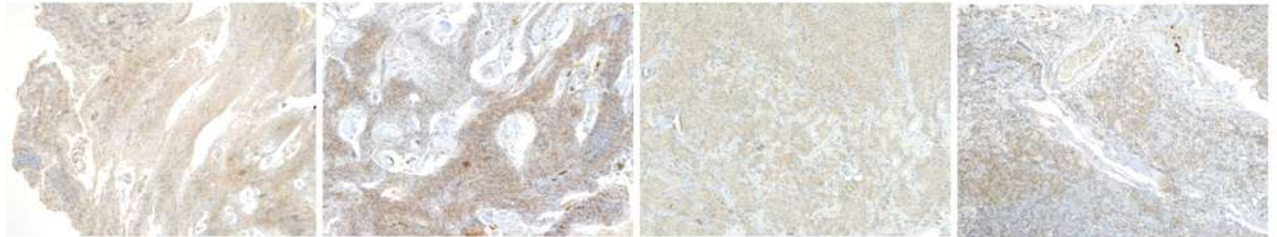


Figura N° 4. Expresión inmunohistoquímica de caveolina-1 en meningiomas. La expresión de caveolina-1 por inmunohistoquímica fue variable, desde casos son tinción intensa, difusa y citoplasmática (A), hasta casos con expresión focal o ausente (B). El control interno positivo interno fue el endotelio (Inmunohistoquímica para caveolina-1, mgnificación original X100)

A

Meningiomas con expresión elevada de caveolina-1



B

Meningiomas con expresión baja/ausente de caveolina-1

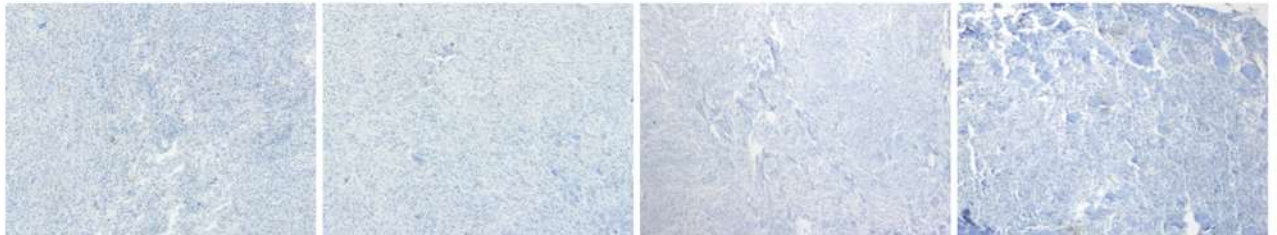


Figura N° 5. Expresión inmunohistoquímica de caveolina-1 en meningiomas de acuerdo a su grado



histológico (A) Ejemplos representativos de expresión de caveolina-1 en meningiomas grado I versus grado II (Inmunohistoquímica para caveolina-1, magnificación original X100) (B) Análisis de imagen cuantitativo.

Figura N° 6. Análisis por curva ROC de los niveles de OD para recurrencia

