

# Estudio clínico-patológico comparativo de los meningiomas con referencia a su grado histológico y riesgo de recidivas

Drs. Alipio Hernández\*, Ghislaine Céspedes\*, Ernesto Trejo\*\*

## RESUMEN

*El grado histológico de la Organización Mundial de la Salud y la extensión de la resección quirúrgica inicial han sido considerados factores pronósticos determinantes en meningiomas. Sin embargo, una tasa de recidiva cercana al 20 % en meningiomas benignos totalmente resecados plantea la necesidad de considerar nuevos factores pronósticos. Para estimar la importancia del grado histológico y determinar la influencia de factores clínicos y morfológicos sobre el riesgo de recidivas en meningiomas, se realizó un estudio clínico-patológico comparativo sobre una casuística de 580 tumores (pertenecientes a 532 pacientes). Con la progresión del grado histológico, se evidenció un aumento significativo en el porcentaje de pacientes del sexo masculino, una mayor propiedad invasiva del tumor a estructuras adyacentes y mayor porcentaje de tumores recidivantes, en tanto que la edad del paciente, la localización y tamaño del tumor, la extensión de la resección quirúrgica inicial y el intervalo libre de recidivas no variaron con el grado histológico. No se observaron diferencias significativas al comparar meningiomas no recidivantes y recidivantes con respecto al sexo y edad de los pacientes, grado histológico, localización y tamaño del tumor, extensión de la resección quirúrgica inicial e invasión tumoral de estructuras adyacentes. Si bien el grado histológico de los meningiomas resulta importante para predecir su comportamiento biológico, no existen parámetros clínicos ni morfológicos confiables que permitan determinar el pronóstico para un grado histológico en particular (especialmente en el grupo de meningiomas benignos).*

*Palabras clave: Meningioma. Grado histológico. Recidivas.*

## SUMMARY

*The histological grade of the World Health Organization and the extension of the initial surgical resection have been considered determining prognostic factors in meningiomas. Nevertheless, a recurrence rate close to 20 % in benign meningiomas completely resected arises the need of considering new prognostic factors. In order to estimate the importance of the histological grade and to determine the influence of clinical and morphological factors upon the risk of recurrences in meningiomas, a comparative clinical-pathological study was carried out on 580 tumors (belonging to 532 patients). Progression of the histological grade was evident in a significant percentage of male patients in addition to a major invasive quality of the tumor to adjacent structures and a higher percentage of recurrent tumors, while the age of the patient, the localization and size of the tumor, the extension of the initial surgical resection and the interval free from recurrences, did not vary with the histological grade. No significant differences were observed when comparing non recurrent meningiomas and recurrent meningiomas with respect to the gender and age of the patients, histological grade, localization and size of the tumor, extension of the initial surgical resection and tumorous invasion of adjacent structures. While the histological grade of the meningiomas is important to predict their biological behaviour, there are no reliable clinical or morphological parameters able to determine the prognosis for a particular histological grade (especially within the group of benign meningiomas).*

*Key words: Meningioma. Histological grade. Recurrences.*

## INTRODUCCIÓN

Los meningiomas representan entre el 13 % al 26 % de los tumores intracraneanos (1). Se

\*Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly"

\*\*Instituto de Medicina Experimental

Facultad de Medicina – Universidad Central de Venezuela.

manifiestan frecuentemente en adultos de edad media y avanzada, con una ocurrencia mayor en mujeres (2-6). En más del 80 % de los casos, son tumores benignos de crecimiento lento, susceptibles de curación mediante resección quirúrgica completa (3,4,7). Sin embargo, algunos meningiomas exhiben características histopatológicas atípicas o malignas y presentan un comportamiento biológico agresivo, dando lugar a recidivas múltiples, metástasis extracraneanas y períodos de supervivencia cortos después de la cirugía inicial (2-8).

Los factores clínicos que han demostrado mayor relevancia en relación con el riesgo de recidivas en meningiomas incluyen la edad del paciente (menor de 40 años), el sexo masculino, la localización desfavorable del tumor y la resección quirúrgica incompleta (6,8-11). Como factor pronóstico adicional, el grado histológico de los meningiomas ha demostrado un valor predictivo de recidivas independiente de la extensión de la resección quirúrgica inicial y de otros factores clínicos (4-6,9,12). El esquema de clasificación propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7) considera tres grados histológicos para los meningiomas según su potencial de recidivas y crecimiento agresivo: meningiomas benignos (grado I), meningiomas atípicos (grado II) y meningiomas malignos (grado III). Las tasas de recidivas aumentan en la medida que se incrementa el grado histológico, correspondiendo los valores más elevados a los meningiomas atípicos y malignos (4,5,13).

No obstante, la predicción del comportamiento biológico de los meningiomas en base a su presentación clínica o apariencia histopatológica sigue siendo un tema controversial, puesto que más del 80 % de ellos corresponden a tumores benignos (grado I de la OMS) (3-5,14) con una tasa de recidivas equivalente a 20 % durante períodos de seguimiento de 20 o más años posteriores a la resección quirúrgica total (15).

El presente estudio contempló la revisión clínica y morfológica de 580 meningiomas con la finalidad de establecer diferencias entre tumores no recidivantes y recidivantes en cuanto a edad, sexo, localización y tamaño del tumor, extensión de la resección quirúrgica inicial y grado histológico de la OMS.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Durante el período comprendido entre los años

1980 a 2003, se registraron en la Sección de Neuropatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela (IAP-UCV) un total de 586 meningiomas. Algunos de estos tumores correspondieron a recidivas y dado el requerimiento implícito de evaluar al tumor inicial en casos de meningiomas recidivantes, un número adicional de 16 casos registrados durante los años 1960 a 1979 fueron incluidos en la muestra, obteniéndose así una cifra final de 602 tumores pertenecientes a 548 pacientes. Luego de la exclusión de 22 de estos tumores (12 por no contar con láminas ni bloques de parafina para revisión histológica y 10 cuya revisión histológica reveló un diagnóstico diferente al de meningioma), un total de 580 meningiomas pertenecientes a 532 pacientes representaron la muestra definitiva del estudio y fueron sometidos a revisión clínica e histológica.

Mediante revisión de historias clínicas y/o solicitudes de biopsia, se anotaron en planillas tabuladas los datos de identificación del paciente, edad para el momento de la primera cirugía, sexo, presentación clínica y tiempo de evolución preoperatoria, localización del tumor y otros hallazgos imaginológicos, extensión de la resección quirúrgica macroscópica inicial (total/parcial), número e intervalo de recidivas, tratamiento adyuvante recibido, desarrollo de metástasis, tiempo de seguimiento clínico posoperatorio y antecedentes personales y/o familiares de importancia. El tiempo de seguimiento clínico posoperatorio fue definido como el intervalo de tiempo (en meses) transcurrido desde la fecha del tratamiento quirúrgico inicial hasta la fecha del último control médico efectuado para el caso de los meningiomas no recidivantes o hasta la fecha de la subsecuente intervención quirúrgica en caso de meningiomas recidivantes. Cuando presentes, se anotaron también el intervalo de aparición de metástasis y la fecha de muerte del paciente, registrando además la causa del fallecimiento.

Los bloques de parafina con tejido tumoral incluido y las láminas histológicas correspondientes, teñidas con hematoxilina y eosina y demás coloraciones especiales, tanto del tumor inicial como de las recidivas, fueron revisadas histológicamente. Se registraron para cada caso el tipo histológico predominante del tumor, índice mitótico, hiperplasticidad, células pequeñas, crecimiento en láminas, macronúcleos, necrosis, pérdida de la diferenciación meningotelial e invasión al

parénquima nervioso y/o de otras estructuras adyacentes al tumor. El tipo histológico del tumor fue determinado de acuerdo al último esquema de clasificación de meningiomas propuesto por la OMS (7). El índice mitótico fue expresado como el número de figuras mitóticas presentes en 10 campos microscópicos consecutivos de x400, iniciando la contabilización en aquellas áreas del tumor con mayor actividad proliferativa. El resto de los parámetros histopatológicos fueron registrados como presentes o ausentes.

Los meningiomas fueron clasificados en tres grados histológicos (I, II y III) siguiendo el esquema propuesto por la OMS (7) y las recomendaciones de Perry y col. (4). Se catalogaron como meningiomas benignos (grado I de la OMS) los subtipos meningotelial, fibroblástico, transicional, psammomatoso, angiomatoso, microquístico, secretor, linfoplasmocitario y metaplásico que no presentaron características histopatológicas de atipicidad o malignidad (7). Fueron considerados meningiomas atípicos (grado II de la OMS) aquellos tumores que cumplieron con cualquiera de los siguientes criterios histopatológicos: 1) actividad mitótica  $\geq$  4 mitosis en 10 campos microscópicos de 400x; 2) presencia de al menos tres de las siguientes características: incremento de celularidad, células pequeñas con aumento de relación núcleo/citoplasma, nucleólos prominentes y crecimiento en láminas; o, 3) invasión del parénquima nervioso (4,7). Como meningiomas malignos o anaplásicos (grado III de la OMS) fueron clasificados aquellos tumores que llenaron cualquiera de los siguientes criterios histopatológicos: 1) elevada actividad mitótica ( $\geq$  20 mitosis en 10 campos microscópicos de 400x); o, 2) citología obviamente maligna con pérdida de la diferenciación meningotelial (tumor parecido a sarcoma, carcinoma o melanoma), bien sea de manera focal o difusa (4,7). En el grado II de la OMS también fueron incluidos los meningiomas de células claras y cordoide, mientras que el grado III también abarcó a los meningiomas rabdoide y papilar (4,7). Aquellos meningiomas de difícil reconocimiento histopatológico (especialmente tumores de alto grado histológico) fueron diagnosticados y clasificados como tales si presentaban diferenciación meningotelial en una biopsia previa o atributos de meningiomas desde el punto de vista inmunohistoquímico y/o ultra-estructural.

Todos los datos obtenidos de la investigación fueron tabulados y analizados en base a los objetivos planteados. Para la comparación clínico-patológica

entre los diferentes grados histológicos de los meningiomas se incluyeron la totalidad de los casos (580 tumores de 532 pacientes), en tanto que para la comparación entre meningiomas no recidivantes y recidivantes se incluyeron solamente aquellos pacientes con seguimiento clínico posoperatorio igual o superior a los 5 años en el caso de los tumores no recidivantes (n = 27 pacientes) o con tumor inicial histológicamente evaluable (disponibilidad de bloques y láminas) en el caso de los recidivantes (n = 36 pacientes). Las diferencias observadas fueron evaluadas mediante las pruebas estadísticas  $\chi^2$ , prueba de probabilidad exacta de Fisher, t test no pareado y ANOVA de una vía, utilizando para ello un intervalo de confianza de 95 % y un valor de P significativo menor de 0,05. Para tal efecto, se emplearon los programas computarizados Microsoft Excel, EPIDAT, Graphpad Instat y Sigma Plot.

## RESULTADOS

El estudio comprendió la revisión clínica e histológica de 580 meningiomas pertenecientes a 532 pacientes. De esta muestra, 455 tumores correspondieron a meningiomas no recidivantes (455 pacientes), 110 a meningiomas recidivantes (67 pacientes) y 15 a meningiomas múltiples (10 pacientes). Los porcentajes de pacientes con meningiomas recidivantes (12,59 %) y meningiomas múltiples (1,88 %) corresponden a cifras aproximadas que no necesariamente reflejan la realidad, puesto que dentro de la categoría de meningiomas "no recidivantes" sólo 101 pacientes tenían historia clínica disponible y, de estos, apenas 27 contaron con un seguimiento clínico posoperatorio igual o mayor a 5 años. Se registraron 5 muertes en el total de la muestra estudiada, cuatro de ellas ocasionadas por complicaciones en el posoperatorio inmediato y una por hipertensión endocraneana antes de que fuera realizada la intervención quirúrgica. Ninguno de los pacientes estudiados desarrolló metástasis por meningioma.

### Comparación clínico-patológica entre los grados histológicos de los meningiomas

De los 580 tumores, 462 (79,66 %) correspondieron a meningiomas grado histológico I, 100 (17,24 %) a meningiomas grado II y 18 (3,10 %) a meningiomas grado III (Cuadro 1). La distribución

porcentual de los tipos histológicos de meningiomas para cada grado histológico también son mostrados en el Cuadro 1. No se registraron meningiomas rabdoides durante el período de tiempo en el cual se basó el estudio, excepto como componente secundario en uno de los meningiomas papilares.

El Cuadro 2 ilustra la comparación estadística de los hallazgos clínicos e imagenológicos entre los diferentes grados histológicos de los meningiomas. Hubo un predominio evidente del sexo femenino sobre el masculino (relación 3:1) en los meningiomas grado I, en tanto que la proporción entre mujeres y hombres fue similar en los meningiomas grado II (1,3:1) y III (1:1), siendo la diferencia global estadísticamente significativa ( $P=0,0012$ ;  $\chi^2$ ) (Cuadro 2). Los promedios y rangos de edad obtenidos para los meningiomas grado I (47,58 años; rango 5 – 84), II (45,29 años; rango 8 – 85) y III

(44,09 años; rango 9 – 75) fueron similares ( $P=0,3855$ ; ANOVA de una vía) y no se observó diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,2004$ ;  $\chi^2$ ) al comparar los números de pacientes menores y mayores de 40 años entre los diferentes grados histológicos (Cuadro 2).

La mayoría de los meningiomas en los diferentes grados histológicos (87,55 % de los grado I, 93,88 % de los grado II y 94,44 % de los grado III) afectaron la cavidad intracraneana ( $P=0,2579$ ;  $\chi^2$  con corrección de Yates) (Cuadro 2), siendo la convexidad cerebral y la base intracraneana los sitios de localización más frecuentes para los tumores grados I (42,71 % y 37,94 %, respectivamente) y II (54,35 % y 27,17 %), mientras que los meningiomas grado III afectaron predominantemente la convexidad cerebral (43,75 %) y el área parasagital del cerebro (31,25 %) (datos no mostrados). Entre los meningiomas intraespinales, la localización dorsal (54,76 %) fue la más frecuente para los meningiomas grado I, en tanto que la afectación lumbar fue predominante en meningiomas grado II (83,33 %) y III (100 %) (datos no mostrados). Los meningiomas localizados en la órbita ocular correspondieron exclusivamente al grado histológico I (Cuadro 2).

El tamaño promedio del tumor antes de la primera intervención quirúrgica fue de 4,68 cm (rango de 0,5 – 11 cm) para los meningiomas grado I, 4,46 cm (rango de 1,4 – 7,5 cm) para los grado II y 6 cm (rango de 4 – 7 cm) para los grado III, sin diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,4382$ ; ANOVA de una vía) (Cuadro 2). Para la mayoría de los meningiomas grado I (66,85 %) y II (64,71 %) la extensión de la resección quirúrgica macroscópica inicial fue total, en tanto que los porcentajes de tumores grado III con resección total y parcial no fue tan disímil (55,56 % vs 44,44 %, respectivamente) (Cuadro 2). La comparación de la extensión de la resección quirúrgica inicial entre los diferentes grados histológicos no fue significativa ( $P=0,7706$ ;  $\chi^2$  con corrección de Yates) (Cuadro 2).

En cuanto a la invasión de estructuras adyacentes al tumor, se observó un aumento significativo del potencial invasivo de los meningiomas con la progresión de su grado histológico ( $P<0,0001$ ;  $\chi^2$  con corrección de Yates) (Cuadro 2). La mayoría de los meningiomas grado I (85,28 %) fueron tumores no invasivos, en contraste con los meningiomas grado II y III que fueron predominantemente invasivos (59 % y 83,33 %, respectivamente) (Cuadro

Cuadro 1

Distribución de los meningiomas por tipo histológico

Grado y tipo histológico	Número de tumores	Porcentajes	
Meningiomas grado I			
Transicional	273	59,09	
Fibroblástico	52	11,25	
Meningotelial	36	7,79	
Microquístico	35	7,58	
Metaplásico	29	6,28	
Secretor	19	4,11	
Psammomatoso	8	1,73	
Angiomatoso	5	1,08	
Linfoplasmocitario	4	0,87	
No clasificable	1	0,22	
Sub-total	462	100,00	79,66
Meningiomas grado II			
Atípico	69	69,00	
Células claras	29	29,00	
Cordoide	2	2,00	
Sub-total	100	100,00	17,24
Meningiomas grado III			
Papilar	11	61,11	
Maligno	7	38,89	
Rabdoide	—	—	
Sub-total	18	100,00	3,10
Total	580		100,00

Fuente: Archivo de biopsias de la Sección de Neuropatología del IAP-UCV.

ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO COMPARATIVO DE LOS MENINGIOMAS

Cuadro 2

Comparación de los meningiomas según su grado histológico

Hallazgos	Grado histológico			Valor de P
	I	II	III	
Sexo <sup>a</sup>				
n = 502 pacientes	n = 417	n = 73	n = 12	
Femenino	312 (74,82 %)	41 (56,16 %)	6 (50,00 %)	0,0012 *
Masculino	105 (25,18 %)	32 (43,84 %)	6 (50,00 %)	
Relación F/M	3:1	1,3:1	1:1	
Edad (años) <sup>b</sup>				
n = 480 pacientes	n = 397	n = 72	n = 11	
Promedio ± DE	47,58 ± 14,26	45,29 ± 18,36	44,09 ± 24,47	0,3855 **
Rango	5 – 84	8 – 85	9 – 75	
Edad < 40	108 (27,20 %)	25 (34,72 %)	5 (45,45 %)	0,2004 *
Edad ≥ 40	289 (72,80 %)	47 (65,28 %)	6 (54,55 %)	
Localización <sup>c</sup>				
n = 574 tumores	n = 458	n = 98	n = 18	
Intracraneal	401 (87,55 %)	92 (93,88 %)	17 (94,44 %)	0,2579 ***
Intraespinal	42 ( 9,17 %)	6 ( 6,12 %)	1 ( 5,56 %)	
Órbita ocular	15 ( 3,28 %)	—	—	
Tamaño del tumor (diámetro máximo en cm) <sup>d</sup>				
n = 120 tumores	n = 95	n = 22	n = 3	
Promedio ± DE	4,68 ± 1,99	4,46 ± 1,75	6,00 ± 1,73	0,4382 **
Rango	0,5 – 11	1,4 – 7,5	4 – 7	
Extensión de la resección quirúrgica inicial <sup>e</sup>				
n = 224 tumores	n = 181	n = 34	n = 9	
Total	121 (66,85 %)	22 (64,71 %)	5 (55,56 %)	0,7706 ***
Parcial	60 (33,15 %)	12 (35,29 %)	4 (44,44 %)	
Invasión a estructuras adyacentes				
n = 580 tumores	n = 462	n = 100	n = 18	
No invasivos	394 (85,28 %)	41 (41,00 %)	3 (16,67 %)	< 0,0001 ***
Invasivos	68 (14,72 %)	59 (59,00 %)	15 (83,33 %)	
Recidivas				
n = 580 tumores	n = 462	n = 100	n = 18	
No recidivantes	393 (85,06 %)	67 (67,00 %)	10 (55,56 %)	< 0,0001 ***
Recidivantes	69 (14,94 %)	33 (33,00 %)	8 (44,44 %)	
Intervalo libre de recidivas (meses) <sup>f</sup>				
n = 138 pacientes	n = 112	n = 22	n = 4	
Promedio ± DE	47,46 ± 66,36	22,77 ± 36,10	20,75 ± 35,57	0,1840 **
Rango	0 – 348	0 – 138	0 – 74	

Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Universitario de Caracas y Archivo de biopsias de la Sección de Neuropatología del IAP-UCV.

<sup>a</sup> Se excluyen 30 pacientes con tumor inicial no evaluable (sin láminas ni bloques). <sup>b</sup> Se excluyen 30 pacientes con tumor inicial no evaluable más 22 pacientes con edad no anotada. <sup>c</sup> Se excluyen 6 tumores con localización no anotada. <sup>d</sup> Se excluyen 460 tumores con tamaño no anotado. <sup>e</sup> Se excluyen 356 tumores con extensión de la resección quirúrgica inicial no anotada. <sup>f</sup> Estimado sobre 138 pacientes con información clínica disponible (101 con meningiomas no recidivantes y 37 con meningiomas recidivantes); se excluyen pacientes con meningiomas múltiples; seguimiento clínico en pacientes con meningiomas no recidivantes menor de 5 años en 74 (73,27 %) y mayor de 5 años en 27 (26,73 %). \*  $\chi^2$ . \*\* ANOVA de una vía. \*\*\*  $\chi^2$  con corrección de Yates.

2). La duramadre (39,71 % de los casos), huesos craneanos (39,71 %) y tejidos blandos adyacentes (20,58 %) representaron las únicas estructuras afectadas por los meningiomas invasivos del grado

histológico I (datos no mostrados). Estas estructuras también fueron infiltradas por los meningiomas invasivos de los grados II y III, pero en porcentajes menores (23,73 % y 46,67 % de los casos,

respectivamente), resaltando para estos grados histológicos una mayor propiedad invasiva hacia el tejido nervioso (76,27 % y 53,33 % de los casos, respectivamente) (datos no mostrados). Se registró invasión de los senos venosos duros sólo en un caso de meningioma atípico.

El intervalo libre de recidivas para los meningiomas grado I (47,46 meses; rango de 0 – 348) fue superior al obtenido para los meningiomas grado II (22,77 meses; rango de 0 – 138) y III (20,75 meses; rango de 0 – 74), pero tal diferencia no fue estadísticamente significativa ( $P=0,1840$ ; ANOVA de una vía) (Cuadro 2).

### Comparación clínico-patológica entre los meningiomas no recidivantes y recidivantes

De los 580 meningiomas estudiados, 110 tumores de 67 pacientes correspondieron a meningiomas recidivantes. El porcentaje de recidivas para la muestra total de tumores fue de 12,59 % y, al tomar en cuenta el grado histológico, los tumores recidivantes representaron el 14,94 % (69/462 tumores) de los meningiomas grado I, 33 % (33/100) de los grado II y 44,44 % (8/18) de los grado III, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P<0,0001$ ;  $\chi^2$ ) (Cuadro 2). Entre los tumores grado I, se registraron recidivas en los meningiomas transicionales (43/273 tumores), meningoteliales (10/36), fibroblásticos (6/52), microquísticos (5/35) y metaplásicos (5/29), en tanto que ninguno de los meningiomas angiomatosos, secretores, linfoplasmocitarios y psammomatosos fueron tumores recidivantes (datos no mostrados). Todos los tipos histológicos de los meningiomas grados II y III contaron con tumores recidivantes (22/69 atípicos, 10/29 de células claras, 1/2 cordoides, 2/7 malignos y 6/11 papilares) (datos no mostrados).

El tumor original recidivó en una oportunidad en 57 (85,07 %) de los 67 pacientes con meningiomas recidivantes y en dos oportunidades en los restantes 10 (14,93 %), no encontrándose diferencia significativa ( $P=0,3749$ ; t test no pareado) al comparar los intervalos de tiempo entre las intervenciones quirúrgicas del tumor original y la primera recidiva (55,60 meses; rango de 3 – 392) y entre la primera y segunda recidivas (81,63 meses; rango de 12 – 208) (datos no mostrados). No se registraron muertes por tumores recidivantes.

El Cuadro 3 ilustra la comparación estadística de

los hallazgos clínicos y morfológicos entre los meningiomas no recidivantes ( $n = 27$  pacientes con seguimiento clínico  $\geq 5$  años) y recidivantes ( $n = 36$  pacientes con tumor inicial histológicamente evaluable). En ambos grupos hubo un predominio evidente similar ( $P=0,2773$ ; prueba de probabilidad exacta de Fisher) del sexo femenino sobre el masculino (relación 3,5:1 para los meningiomas no recidivantes y 1,8:1 para los recidivantes) (Cuadro 3). Los promedios y rangos de edad obtenidos para los meningiomas no recidivantes (46,44 años; rango 29 – 62) y recidivantes (43,92 años; rango 30 – 65) también fueron similares ( $P=0,3313$ ; t test no pareado) y no se observó diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,4183$ ; prueba de probabilidad exacta de Fisher) al comparar los números de pacientes menores y mayores de 40 años en ambos grupos de meningiomas (Cuadro 3).

Entre los meningiomas no recidivantes, el grado histológico I representó el 92,59 % de los casos y el grado II el 7,41 %, no registrándose meningiomas grado III dentro de este grupo de tumores (Cuadro 3). Estos resultados no mostraron diferencia significativa ( $P=0,2294$ ;  $\chi^2$  con corrección de Yates) con los obtenidos entre los meningiomas recidivantes, donde 77,78 % de los casos correspondieron a meningiomas grado I, 16,67 % a meningiomas grado II y 5,55 % a meningiomas grado III (Cuadro 3).

La mayoría de los meningiomas no recidivantes (88,89 %) y recidivantes (83,33 %) afectaron la cavidad intracraneana ( $P=0,6378$ ;  $\chi^2$  con corrección de Yates) (Cuadro 3), siendo la convexidad cerebral y la base endocraneana los sitios de localización más frecuentes de los meningiomas no recidivantes (41,67 % y 20,83 %, respectivamente), mientras que los meningiomas recidivantes afectaron predominantemente la convexidad cerebral (40 %) y el área parasagital del cerebro (26,66 %) (datos no mostrados). Entre los meningiomas intraespinales, la localización dorsal (100 %) fue exclusiva para los meningiomas no recidivantes, en tanto que la afectación lumbar (60 %) y cervical (40 %) caracterizó a los meningiomas recidivantes (datos no mostrados). Sólo un (2,78 %) meningioma recidivante se ubicó en la órbita ocular (Cuadro 3).

No se observó diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,2028$ ; t test no pareado) al comparar el promedio del tamaño del tumor antes de la primera intervención quirúrgica entre meningiomas no recidivantes (4,44 cm; rango de 1,5 – 8) y

ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO COMPARATIVO DE LOS MENINGIOMAS

Cuadro 3

Comparación entre meningiomas no recidivantes y recidivantes

Hallazgos	Meningiomas no recidivantes <sup>a</sup>	Meningiomas recidivantes <sup>b</sup>	Valor de P
<b>Sexo</b>			
n = 63	n = 27	n = 36	
Femenino	21 (77,78 %)	23 (63,89 %)	0,2773 *
Masculino	6 (22,22 %)	13 (36,11 %)	
Relación F/M	3,5 : 1	1,8 : 1	
<b>Edad (años)</b>			
n = 63	n = 27	n = 36	
Promedio ± DE	46,44 ± 9,57	43,92 ± 10,49	0,3313 **
Rango	29 – 62	30 – 65	
Edad < 40	7 (25,93 %)	14 (38,89 %)	0,4183 *
Edad ≥ 40	20 (74,07 %)	22 (61,11 %)	
<b>Grado histológico</b>			
n = 63	n = 27	n = 36	
Grado I	25 (92,59 %)	28 (77,78 %)	0,2294 ***
Grado II	2 ( 7,41 %)	6 (16,67 %)	
Grado III	—	2 ( 5,55 %)	
<b>Localización</b>			
n = 63	n = 27	n = 36	
Intracraneana	24 (88,89 %)	30 (83,33 %)	0,6378 ***
Intraespinal	3 (11,11 %)	5 (13,89 %)	
Orbitaria	—	1 ( 2,78 %)	
<b>Tamaño del tumor (diámetro máximo en cm)</b>			
n = 15	n = 10	n = 5	
Promedio ± DE	4,44 ± 2,15	5,86 ± 1,32	0,2028 **
Rango	1,5 – 8	4 – 7	
<b>Extensión de la resección quirúrgica inicial</b>			
n = 51	n = 27	n = 24	
Total	26 (96,30 %)	20 (83,33 %)	0,1746 *
Parcial	1 ( 3,70 %)	4 (16,67 %)	
<b>Invasión a estructuras adyacentes</b>			
n = 63	n = 27	n = 36	
No invasivos	22 (81,48 %)	28 (77,78 %)	0,7640 *
Invasivos	5 (18,52 %)	8 (22,22 %)	

Fuente: Archivo de historias clínicas del Hospital Universitario de Caracas y archivo de biopsias de la Sección de Neuropatología del IAP-UCV.

<sup>a</sup> Meningiomas no recidivantes = 27 pacientes con seguimiento clínico ≥ 5 años. <sup>b</sup> Meningiomas recidivantes = 36 pacientes con tumor inicial histológicamente evaluable.

\* Prueba de probabilidad exacta de Fisher. \*\* t test no pareado. \*\*\*  $\chi^2$  con corrección de Yates.

recidivantes (5,86 cm; rango de 4 – 7) (Cuadro 3). En la mayoría de los tumores de ambos grupos (96,30 % de los no recidivantes y 83,33 % de los recidivantes) la extensión de la resección quirúrgica macroscópica inicial fue total (P=0,1746; prueba de probabilidad exacta de Fisher) (Cuadro 3).

En cuanto a la invasión de estructuras adyacentes al tumor, la proporción de tumores no invasivos e invasivos fue similar (P=0,7640; prueba de probabilidad exacta de Fisher) entre meningiomas no recidivantes (81,48 % vs 18,52 %, respectivamente) y recidivantes (77,78 % vs 22,22 %, respectivamente) (Cuadro 3).

## DISCUSIÓN

La predicción del comportamiento biológico de los meningiomas en base a su presentación clínica o apariencia histopatológica sigue siendo un tema controversial. Aunque existen una amplia variedad de factores pronósticos emanados desde numerosos estudios descriptivos y experimentales realizados sobre el tópico, aquellos factores que han demostrado tener mayor relevancia estadística para predecir el comportamiento de estos tumores tienen que ver con la extensión de la resección quirúrgica macroscópica inicial (3-5,8) y el grado histológico de los meningiomas (4-6,9,12).

La extensión de la resección quirúrgica inicial está influenciada por la localización del tumor, la adhesión e invasión a estructuras vitales y la edad del paciente (3-5,8). En comparación con las tasas de recidivas a 5 y 10 años de los pacientes con meningiomas totalmente resecados (12 % y 25 %, respectivamente), aquellos pacientes sometidos a resección quirúrgica parcial suelen mostrar porcentajes de recidivas abiertamente mayores (39 % y 61 %, respectivamente) (9). La localización del tumor en sitios adversos para la cirugía (como por ejemplo, la base del cráneo), el crecimiento en placa y la invasión del tejido nervioso, huesos, tejidos blandos o senos venosos intradurales, dificultan la posibilidad de una resección quirúrgica total y condicionan, por tanto, un mayor riesgo de recidivas y una evolución clínica posoperatoria menos satisfactoria (6,8-11).

Con respecto a la edad y sexo de los pacientes, se ha demostrado una mayor tendencia para el desarrollo de recidivas posoperatorias en pacientes menores de 40 años y una mayor incidencia de variantes histológicas agresivas de meningiomas en pacientes del sexo masculino (9).

El grado histológico de los meningiomas representa otro factor pronóstico importante para estimar el comportamiento biológico de estos tumores, con un valor predictivo de recidivas que resulta independiente de la extensión de la resección quirúrgica y de la edad del paciente (4-6,9,12). Las tasas de recidivas aumentan en la medida en que se incrementa el grado histológico de los meningiomas, con porcentajes que oscilan entre 7 % a 20 % para los meningiomas benignos (grado I), de 29 % a 40 % para los meningiomas atípicos (grado II) y de 50 % a 78 % para los meningiomas anaplásicos o

malignos (grado III) (4,5,13). Al considerar sólo las variantes agresivas de meningiomas, Palma y col. (8) observaron tasas de supervivencia a 5 y 10 años posteriores al tratamiento quirúrgico de 95 % y 79 %, respectivamente, para meningiomas atípicos y de 64,3 % y 34,5 % para meningiomas malignos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En este mismo estudio, la supervivencia libre de recidivas y el tiempo promedio de aparición de la recidiva también fueron significativamente más prolongados en meningiomas atípicos que en meningiomas malignos (11,9 vs 2 años y 5 vs 2 años, respectivamente) (8). Por su parte, Perry y col. (4) encontraron tasas de mortalidad a 5 años de 21 % en casos de meningiomas atípicos y 68 % para meningiomas anaplásicos. Por sí solos, los atributos histopatológicos de malignidad en meningiomas están relacionados con tiempos de supervivencia más cortos, con un intervalo promedio de supervivencia de 2 años observado para meningiomas anaplásicos (5).

En nuestro estudio, el 80 % de los meningiomas correspondieron a tumores benignos (grado histológico I) y, de ellos, 14,72 % recidivaron con un intervalo promedio cercano a los 4 años posteriores a la intervención quirúrgica inicial. Con la progresión del grado histológico, fueron llamativos un aumento significativo en el porcentaje de pacientes del sexo masculino (relación femenino/masculino de 3:1 en el grado I, 1,3:1 en el II y 1:1 en el III), una mayor propiedad invasiva del tumor a estructuras adyacentes (registrada en 15 % de los meningiomas benignos, 59 % de los atípicos y 83 % de los malignos) y un mayor porcentaje de tumores recidivantes (15 % de los meningiomas benignos, 33 % de los atípicos y 44 % de los malignos), en tanto que la edad del paciente, la localización y tamaño del tumor, la extensión de la resección quirúrgica inicial y el intervalo libre de recidivas no variaron con el grado histológico.

Al comparar estadísticamente los hallazgos obtenidos entre pacientes con meningiomas no recidivantes (con seguimiento superior a los 5 años) y aquellos con meningiomas recidivantes, no encontramos ningún factor clínico ni morfológico relevante para predecir el riesgo de recidivas en estos tumores, incluidos sexo, edad, grado histológico, localización y tamaño del tumor, extensión de la resección quirúrgica macroscópica inicial e invasión tumoral de estructuras adyacentes. Visto así, nuestros resultados están en línea con lo señalado por otros autores respecto al comportamiento biológico todavía "impredecible" de los



meningiomas y resaltan la necesidad de utilizar recursos diagnósticos auxiliares que refuercen los criterios clínicos e histopatológicos convencionales existentes para estimar el riesgo de desarrollar recidivas en casos individuales de meningiomas.

Numerosos avances técnicos acaecidos durante la última década han permitido un mejoramiento considerable en cuanto al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los meningiomas. A pesar de ello, una tasa de recidivas cercana al 20 % para meningiomas histológicamente benignos y totalmente resecados durante intervalos de seguimiento de 20 o más años posteriores al tratamiento quirúrgico (15), demuestra que el comportamiento biológico de estos tumores sigue siendo impredecible y que los diferentes esquemas de clasificación que se utilizan en la actualidad para predecir la evolución clínica de los meningiomas todavía cuentan con imperfecciones y limitaciones, particularmente en lo referente a la extensión de la resección quirúrgica macroscópica inicial (parámetro que depende de la apreciación subjetiva del neurocirujano) y al grado histológico. En este contexto, un número importante de investigaciones se ha generado durante los últimos años para intentar descubrir nuevos factores pronósticos en meningiomas, entre los que destacan diferentes marcadores biológicos y moleculares de la progresión tumoral, tales como el índice de proliferación celular (12,16-30) y de apoptosis (31-36), la expresión de receptores hormonales (37-47), la expresión de moléculas de adhesión celular (48) y de factores de crecimiento (49-52), la angiogénesis (51,53,54) y las alteraciones genéticas (19,55-60), entre otros. En algunos de estos campos de investigación se han obtenido resultados bastante alentadores, pero todavía se sigue esperando por nuevas contribuciones al respecto antes de determinar cuál de estos marcadores biológicos (solos o en combinación) pudiera ser aceptado en el futuro como criterio universal válido para el diagnóstico y pronóstico de los meningiomas.

#### REFERENCIAS

- Lantos PL, VanderBerg SR, Kleihues P. Tumours of the nervous system. En: Graham DI, Lantos PL, editores. *Greenfield's neuropathology*. Londres: Arnold; 1996.p.583-879.
- Kepes JJ. Meningiomas. Biology, pathology, and differential diagnosis. Nueva York: Masson Monographs in Diagnostic Pathology; 1982.
- Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the central nervous system. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), 1994.
- Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas. A clinico-pathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999;85:2046-2056.
- Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A, Kepes JJ. Meningiomas. En: Kleihues P, Cavenee WK, editores. *Pathology and genetics of tumors of the nervous system. World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2000.p.175-184.
- Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. *Surgical pathology of the nervous system and its coverings*. 4ª edición. Nueva York: Churchill Livingstone; 2002:49-71.
- 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.
- Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: A study of 71 surgical cases. *J Neurosurg*. 1997;793-800.
- Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: An analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1455-1465.
- Ayerbe J, Lobato RD, De la Cruz J, Alday R, Rivas JJ, Gomez PA, et al. Risk factors predicting recurrence in patients operated on for intracranial meningioma. A multivariate analysis. *Acta Neurochir*. 1999;141:921-932.
- García-Navarrete E, Sola RG. Clinical and surgical aspects of meningiomas of the base of the skull. 1. Meningiomas of the anterior fossa. *Rev Neurol*. 2002;34:584-592.
- Lanzafame S, Torrisi A, Barbagallo G, Emmanuele C, Alberio N, Albanese V. Correlation between histological grade, MIB-1, p53, and recurrence in 69 completely resected primary intracranial meningiomas with a 6 year mean follow-up. *Pathol Res Pract*. 2000;196:483-488.
- Niedermayer I, Kolles H, Zang KD, Feiden W. Characterization of intermediate type (WHO "atypical") meningiomas. *Clin Neuropathol*. 1996;15:330-336.
- Otamendi VA. Meningiomas: factores pronósticos [trabajo especial de investigación para optar al título de especialista en anatomía patológica]. Caracas: Universidad Central de Venezuela, 1987.
- Jaaskelainen J. Seemingly complete removal of histo-

- logically benign intracranial meningioma: Late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol.* 1986;26:461-469.
16. Arumi M, Alameda F, Galit E, Serrano S. Value of AgNORS in predicting behaviour of meningioma. *Electron J Pathol Histol.* 1996;2:21-27.
  17. Demirtas E, Yilmaz F, Ovul I, Oner K, Laerum OD. Recurrence of meningiomas versus proliferating cell nuclear antigen (PCNA) positivity and AgNOR counting. *Acta Neurochir.* 1996;138:1456-1463.
  18. De Stefano V, Salvatore G, Monticelli A, Riccio P, Cappabianca P, Bucciero A. Prognostic significance of nucleolar organizer regions in meningiomas. *J Neurosurg Sci.* 1996;40:89-92.
  19. Striepecke E, Handt S, Weis J, Koch A, Cremerius U, Reineke T, et al. Correlation of histology, cytogenetics and proliferation fraction (Ki-67 and PCNA) quantitated by image analysis in meningiomas. *Path Res Pract.* 1996;192:816-824.
  20. Madsen C, Schroder HD. Ki-67 immunoreactivity in meningiomas-determination of the proliferative potential of meningiomas using the monoclonal antibody Ki-67. *Clin Neuropathol.* 1997;16:137-142.
  21. Moller ML, Braendstrup O. No prediction of recurrence of meningiomas by PCNA and Ki-67 immunohistochemistry. *J Neurooncol.* 1997;34:241-246.
  22. Abramovich CM, Prayson RA. MIB-1 labeling indices in benign, aggressive, and malignant meningiomas: A study of 90 tumors. *Hum Pathol.* 1998;29:1420-1427.
  23. Abramovich CM, Prayson RA. Histopathologic features and MIB-1 labeling indices in recurrent and non-recurrent meningiomas. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:793-800.
  24. Nakaguchi H, Fujimaki T, Matsuno A, Matsuura R, Asai A, Suzuki I, et al. Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. *Cancer.* 1999;85:2249-2254.
  25. Choong HK, Jin HC, Koang HB, Jae MK, Suck JO. Expression of the proliferating cell nuclear antigen and clinicopathological features in intracranial meningiomas. *J Clin Neurosci.* 2001;8(Suppl 1):44-48.
  26. 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(Suppl 1):44-48.
  27. Nakasu S, Hou Li D, 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.
  28. Sandberg DI, Edgar MA, Resh L, Rutka JT, Becker LE, Souweidane MM, et al. MIB-1 staining index of pediatric meningiomas. *Neurosurgery.* 2001;48:590-595.
  29. Torp SH, Lindboe CF, Granli US, Moen TM, Nordtomme T. Comparative investigation of proliferation markers and their prognostic relevance in human meningiomas. *Clin Neuropathol.* 2001;20:190-195.
  30. Ho DMT, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas. A proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. *Cancer.* 2002;94:1538-1547.
  31. Maier H, Wanschitz J, Sedivy R, Rossler K, Ofner D, Budka H. Proliferation and DNA fragmentation in meningiomas subtypes. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1997;23:496-506.
  32. Ng H-K, Chen L. Apoptosis is associated with atypical or malignant change in meningiomas. An in situ labeling and immunohistochemical study. *Histopathology.* 1998;33:64-70.
  33. Abramovich CM, Prayson RA. Apoptotic activity and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:84-92.
  34. Konstantinidou A, Korkolopoulou P, Patsouris E, Mahera H, Hranioti S, Kotsiakis X, et al. Apoptosis detected with monoclonal antibody to single-stranded DNA is a predictor of recurrence in intracranial meningiomas. *J Neurooncol.* 2001;55:1-9.
  35. Weisberg S, Ashkenazi E, Israel Z, Attia M, Shoshan Y, Umansky F, et al. Anaplastic and atypical meningiomas express high levels of Fas and undergo apoptosis in response to Fas ligation. *Am J Pathol.* 2001;159:1193-1197.
  36. Verheijen FM, Donker GH, Viera CS, Sprong M, Jacobs HM, Blaauw G, et al. Progesterone receptor, bcl-2 and bax expression in meningiomas. *Neurooncol.* 2002;56:35-41.
  37. Speirs V, Boyle-Walsh E, Fraser WD. Constitutive co-expression of estrogen and progesterone receptor mRNA in human meningiomas by RT-PCR and response of in vitro cell cultures to steroid hormones. *Int J Cancer.* 1997;72:714-719.
  38. Tonn JC, Ott MM, Bouterfa H, Kerkau S, Kapp M, Müller-Hermelink HK, et al. Inverse correlation of cell proliferation and expression of progesterone receptors in tumor spheroids and monolayer cultures of human meningiomas. *Neurosurgery.* 1997;41:1152-1159.
  39. Durmaz R, Deliorman S, Isiksoy S, Uyar R, Tel E. Luteinizing hormone releasing hormone increases proliferation of meningioma cells in vitro. *Arch Physiol Biochem.* 1999;107:286-291.
  40. Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, Donker

- TH, van Duijnhoven WF, Thijssen JHH. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. *Steroids*. 2000;65:795-800.
41. Perry A, Cai DX, Scheithauer BW, Swanson PE, Lohse CM, Newsham IF, et al. Merlin, DAL-1, and progesterone receptor expression in clinicopathologic subsets of meningioma: A correlative immunohistochemical study of 175 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59:872-879.
  42. Schulz S, Pauli SU, Schulz S, Handel M, Dietzmann K, Firsching R, et al. Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst(2A). *Clin Cancer Res*. 2000;6:1865-1874.
  43. Chen J, Chen G. Expression of androgen receptor in meningiomas. *J Tongji Med Univ*. 2001;21:140-142.
  44. Verheijen FM, Sprong M, Jacobs HM, Donker GH, Amelink GJ, Thijssen JHH, et al. Progesterone receptor isoform expression in human meningiomas. *Eur J Cancer*. 2001;37:1488-1495.
  45. Gursan N, Gundogdu C, Albayrak A, Kabalar ME. Immunohistochemical detection of progesterone receptors and the correlation with Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded sections of meningiomas. *Int J Neurosci*. 2002;112:463-470.
  46. Strik HM, Strobelt I, Pietsch-Breitfeld B, Iglesias-Rozas JR, Will B, Meyermann R. The impact of progesterone receptor expression on relapse in the long-term clinical course of 93 benign meningiomas. *In Vivo*. 2002;16:265-270.
  47. Taddei GL, Caldarella A, Raspollini MR, Taddei A, Buccoliero AM. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas: Immunohistochemical (Mib-1, p53) and clinico-morphological correlations. *Pathologica*. 2002;94:10-15.
  48. Strojnik T, Zidanik B, Kos J, Lah TT, Kaye AH, Piepmeier JM. Cathepsins B and L are markers for clinically invasive types of meningiomas. *Neurosurgery*. 2001;48:598-605.
  49. Hsu DW, Efirid JT, Hedley-Whyte ET. MIB-1 (Ki-67) index and transforming growth factor-alpha (TGF alpha) immunoreactivity are significant prognostic predictors for meningiomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1998;24:441-452.
  50. Halper J, Jung C, Perry A, Suliman H, Hill MP, Scheithauer B. Expression of TGF alpha in meningiomas. *J Neuro Oncol*. 1999;45:127-134.
  51. Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO, Stavrou D, Ergun S, Westphal M, et al. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. *Neurosurgery*. 2000;46:938-948.
  52. Yang SY, Xu GM. Expression of PDGF and its receptor as well as their relationship to proliferating activity and apoptosis of meningiomas in human meningiomas. *J Clin Neurosci*. 2001;8(Suppl 1):49-53.
  53. Tsai JC, Hsiao YY, Teng LJ, Shun CT, Chen CT, Goldman CK, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor secretion in human meningioma cells. *J Formos Med Assoc*. 1999;98:111-117.
  54. Shono T, Inamura T, Torisu M, Suzuki SO, Fukui M. Vascular endothelial growth factor and malignant transformation of a meningioma: Case report. *Neurol Res*. 2000;22:189-193.
  55. Debiec-Rychter M, Biernat W, Limon J, Kordek R, Izycka E, Borowska-Lehman J, et al. Cytogenetic and proliferative potentials in meningiomas. *Pol J Pathol*. 1999;50:243-248.
  56. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J, Meissner H, Laas R, Westphal M. Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999;110:103-110.
  57. Cerda NM, Lopez GC, Perez BM, Barcia SJL, Llombart BA. Histopathological and cytogenetic findings in benign, atypical and anaplastic human meningiomas: A study of 60 tumors. *Clin Neuropathol*. 2000;19:259-267.
  58. Gutmann DH, Donahoe J, Perry A, Lemke N, Gorse K, Kittiniyom K, et al. Loss of DAL-1, a protein 4.1-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas. *Hum Mol Genet*. 2000;9:1495-1500.
  59. Joachim T, Ram Z, Rappaport ZH, Simon M, Schramm J, Wiestler OD, et al. Comparative analysis of the NF2, TP53, PTEN, KRAS, NRAS and HRAS genes in sporadic and radiation-induced human meningiomas. *Int J Cancer*. 2001;94:218-221.
  60. Zang KD. Meningioma: A cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet*. 2001;93:207-220.