

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA

**“ESTUDIO DE LA EVOLUCION DE LOS TUMORES
INTRACRANEALES EN RELACION CON EL FACTOR HORMONAL
POR CITOMETRIA DE FLUJO”**

TESIS DOCTORAL

M^a JOSE PASEIRO GARCIA

Santiago de Compostela,

Abril, 1995

Don Francisco Reyes Oliveros, Catedrático de Neurocirugía y Profesor Emérito, y Don Benito Regueiro García, Catedrático de Microbiología, ambos de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral sobre el tema: *“Estudio de la evolución de los tumores intracraneales en relación con el factor hormonal por Citometría de Flujo”*, elaborada por Doña M^a José Paseiro García, graduada en Medicina y Cirugía, y desarrollada íntegramente en la Facultad de Medicina de Santiago con el material clínico del Servicio de Neurocirugía del Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago de Compostela, reúne todos y cada uno de los requisitos de un trabajo de investigación y, por lo tanto, apta para su lectura y defensa.

Santiago de Compostela, a 21 de Abril de 1995.

Fdo. Prof. F. Reyes Oliveros
Director de la Tesis

Fdo. B. Regueiro García
Co-Director de la Tesis



*A mis padres y hermanos.
A mi abuela.*

AGRADECIMIENTOS.

Al Prof. Reyes Oliveros, quién despertó en mí el interés por la investigación neurohormonal, contribuyendo con su espíritu inquieto, y un gran cariño y paciencia, a mi formación personal y profesional.

Al Prof. Regueiro, que me ha permitido introducirme en su laboratorio de investigación, poniendo a mi alcance toda clase de ayuda y colaboración.

Al Prof. Puente que desde el principio no ha dejado de animarme y de quién aprendí que *“para investigar hay que tener imaginación”*.

Al equipo de Inmunología (Microbiología) de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela (Esperanza Cancio, Rafael Seoane, Adolfo Eiras, Eugenia Puentes y Antonio Aguilera), cuya inestimable ayuda ha sido decisiva en la elaboración y puesta a punto de la técnica de Citometría de Flujo y Enzimoimmunoanálisis.

A todos los miembros del Servicio de Neurocirugía del Hospital Xeral de Galicia (Drs. Martínez-Rumbo, García Allut, Gelabert González, Bollar Zabala, Prieto González), por su cariñosa acogida y apoyo constante a lo largo de este trabajo.

Al Prof. Paz desearía no sólo hacer un agradecimiento profesional por su ayuda en la parte estadística de este trabajo, sino expresarle mi gran aprecio personal por tantas horas dedicadas a la interpretación, como dice él *“con rigor”* de los datos, y siempre con una amabilidad que lo caracteriza. Y al Dr. Tutor, mi más cariñoso agradecimiento por su amistad y orientación en algunos temas.

A la Profesora M^a del Carmen Fernández-Novoa, Jefe del Servicio de Citogenética del Hospital Universitario Virgen Macarena, cuyo estímulo constante y orientaciones sobre genética tumoral han sido decisivos en la realización de este trabajo.

Al Prof. Beiras, por las magníficas fotos de microscopía electrónica incluidas en esta Tesis, que ha realizado con tanto esmero.

Al Prof. Potel, que siempre me brindó su apoyo cuando lo necesité, y al Prof. Cainzos por las facilidades que me ha dado para la realización de esta Tesis.

Al Dr. Román Pérez, por su apoyo en la parte de Fisiología Endocrina de este trabajo.

Al Dr. J. Vega y a la Dra. M^a Jesús Saavedra por sus orientaciones en la interpretación de la microscopía de fluorescencia.

A la Profesora Pilar Sánchez y a las enfermeras de la 3ª planta (Neurocirugía) del Hospital Xeral de Galicia, porque han constituido una “*dosis de ánimo*” importante a lo largo de estos años.

A las enfermeras de quirófano del Hospital Xeral de Galicia por su colaboración en la recogida de las muestras para estudio.

A Teresa, del laboratorio de Endocrinología, por la ardua labor desarrollada en la determinación de los niveles de hormonas esteroideas en sangre periférica.

Quiero hacer un cariñoso recuerdo a Avelino, más que por sus enseñanzas en el tratamiento del texto de este trabajo, por su amabilidad incondicional. Y a Marisa, porque aguantó con paciencia y buen humor las vicisitudes de esta Tesis.

A J. L. Simón Cameselle de los Servicios Informáticos de la Universidad de Santiago de Compostela, por su colaboración en el tratamiento estadístico de esta Tesis.

A nuestra secretaria, Conchi y a Puri, sin cuyo apoyo muchas veces no hubiese podido seguir adelante. A Pilar, Chicha y Ana.

A mis amigos, Guillermo Porta y Teresa, Tomás G. Caballero y Mamen, Roberto Ron y Marisa, José M. López, Luisa, Mercedes Villamayor, Alfredo Campos, Manuel Rios, Manolo Martínez, José Rubio, J. Sierra, Francisco G. Ruíz, Nilo Sieyro, Carlos G. Riestra, Saturio de la Calle, Julio Maside, Victoria, Magdalena Seco y José Angel, Mercedes Duque, Tina, Romi, Rosa, Luis Gil, J.López-Carballo, Angeles, Chus, Sara, Vicente, Lino, Hipólito y Ramón.

A Gerardo.

ABREVIATURAS.

CF.- Citometría de Flujo.

EIA.- Enzimoimmunoanálisis.

FITC.- Isotiocianato de Fluoresceína.

DCC (“Dextran- coated charcoal”). Método del carbón vegetal recubierto de dextrano.

BSA.- Seroalbúmina bovina.

CF-E₂- Lugares nucleares tipo II que ligan el marcador 17 β E₂-BSA-FITC. Se expresan como el porcentaje de población celular que liga dicho marcador.

CF-Pg.- Lugares nucleares tipo II que ligan el marcador 11 α Pg-BSA-FITC. Se expresan como el porcentaje de población celular que liga dicho marcador.

RE.- Receptor de estrógenos (tipo I).

RPg.- Receptor de Progesterona (tipo I).

RA.- Receptor de Andrógenos.

RE-EIA.- Receptor de estrógenos medido por la técnica de EIA. Se expresa en fmol/mg de proteína citosólica.

RPg-EIA.- Receptor de progesterona medido por la técnica de EIA. Se expresa en fmol/mg de proteína citosólica.

17 β E₂-BSA-FITC.- Estradiol marcado con FITC.

11 α Pg-BSA-FITC.- Progesterona marcada con FITC.

E₂- Estradiol.

Pg.- Progesterona.

TT.- Testosterona total.

TL.- Testosterona libre.

IQ.- Índice de Quetelet.

\bar{x} .- Media.

$\bar{\bar{x}}$.- Mediana.

S.- Desviación estándar.

ESM (\bar{x})- Error estándar de la media.

ESM($\bar{\bar{x}}$)- Error estándar de la mediana.

(Q₃-Q₁)/ 2.- Rango Semiintercuartílico.

Tumor TC.- Tamaño del tumor medido por TC.

Tumor RM.- Tamaño del tumor medido por RM.

Edema TC.- Tamaño del edema peritumoral medido por TC.

Edema RM.- Tamaño del edema peritumoral medido por RM.

HRP (“Horseradisch peroxidase”).- Peroxidasa (rábano picante).

INDICE

Página

| | |
|---|-----------|
| 1.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS..... | 5 |
| 2.- MATERIAL Y METODO | 12 |
| 2.1.- MATERIAL..... | 13 |
| 2.1.1.- Material bibliográfico..... | 13 |
| 2.1.2.- Casuística..... | 13 |
| 2.1.3.- Material para la obtención y conservación de la muestra | 14 |
| 2.1.3.1.- Material de biopsia | 14 |
| 2.1.3.2.- Material para la conservación de la muestra | 14 |
| 2.1.4.- Material para el procesamiento de la muestra..... | 14 |
| 2.1.4.1.- Material para el procesamiento de la muestra por Citometría de Flujo (CF)..... | 14 |
| 2.1.4.1.a.- Material básico de trabajo | 14 |
| 2.1.4.1.b.- Aparataje..... | 14 |
| 2.1.4.1.c.- Reactivos..... | 15 |
| 2.1.4.2.- Material para el procesamiento de la muestra por Enzimoimmunoanálisis (EIA)..... | 18 |
| 2.1.4.2.a.- Para el procedimiento de ensayo | 18 |
| 2.1.4.2.b.- Para la preparación de la muestra y la determinación de proteínas | 18 |
| 2.1.4.2.c.- Reactivos..... | 19 |
| 2.1.5.- Material para el tratamiento estadístico..... | 19 |
| 2.2.- METODO | 20 |
| 2.2.1.- Revisión Bibliográfica..... | 20 |
| 2.2.2.- Técnicas..... | 20 |
| 2.2.2.1.- Técnica de procesamiento de la muestra por Citometría de Flujo | 20 |
| 2.2.2.2.- Técnica de procesamiento de la muestra por EIA para receptores de estrógenos y progesterona..... | 29 |
| 2.2.3.- Selección de casos clínicos | 36 |
| 2.2.4.- Protocolo | 36 |
| 2.2.4.1.- Evaluación clínica y diagnóstico de los tumores..... | 37 |
| 2.2.4.1.a.- Historia Clínica..... | 37 |
| 2.2.4.1.b.- Exploración general y neurológica | 37 |
| 2.2.4.1.c.- Métodos complementarios de diagnóstico..... | 38 |
| 2.2.4.1.d.- Tratamiento..... | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.4.2.- Determinaciones hormonales en sangre periférica..... | 38 |
| 2.2.4.3.- Obtención de la biopsia..... | 38 |
| 2.2.4.4.- Procesamiento de la muestra..... | 39 |
| 2.2.5. Tratamiento estadístico..... | 39 |
| 2.2.5.1.- Chequeo de distribución normal..... | 39 |
| 2.2.5.2.- Índices de tendencia central y de dispersión..... | 39 |
| 2.2.5.3.- Índices de asociación o coeficiente de correlación..... | 39 |
| 2.2.5.4.- Contrastes de significación..... | 40 |
| 2.2.5.5.- Relación entre variables cuantitativas..... | 40 |
| 2.2.5.6.- Índices de evaluación diagnóstica..... | 40 |
| 3.- CONSIDERACIONES GENERALES..... | 41 |
| 3.1.- NEOPLASIA: CONCEPTO..... | 42 |
| 3.2.- TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. (SNC)..... | 43 |
| 3.2.1.- Clasificación de los tumores del SNC..... | 43 |
| 3.3.- EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES DEL SNC..... | 46 |
| 3.3.1.- Incidencia..... | 46 |
| 3.3.2.- Prevalencia..... | 47 |
| 3.3.3.- Mortalidad..... | 47 |
| 3.4.- ASPECTOS ETIOLÓGICOS. FACTORES DE RIESGO..... | 48 |
| 3.4.1.- Factores genéticos..... | 48 |
| 3.4.2.- Factores de crecimiento y oncogenes..... | 51 |
| 3.4.3.- Factores ligados al huésped..... | 55 |
| 3.4.3.1.- Edad, sexo y tipos histológicos..... | 55 |
| 3.4.3.2.- Raza..... | 56 |
| 3.4.3.3.- Factores endocrinológicos..... | 57 |
| 3.4.3.3.a.- Peso, talla. Índice de Quetelet..... | 57 |
| 3.4.3.3.b.- Obesidad, dieta..... | 57 |
| 3.4.3.4.- Factores hormonales..... | 58 |
| 3.4.3.4.a.- Paridad..... | 58 |
| 3.4.3.4.b.- Estado menopáusico..... | 59 |
| 3.4.3.4.c.- Tratamiento esteroideo: anticonceptivos orales..... | 59 |
| 3.4.3.5.- Factores inmunológicos..... | 59 |
| 3.4.3.5.a.- Aspectos inmunológicos de los tumores cerebrales.. | 60 |

| | |
|---|------------|
| 3.11.2.1.a.- Estructura de los receptores nucleares de las hormonas esteroideas | 88 |
| 3.11.2.1.b.- Localización del receptor | 88 |
| 3.11.2.1.c.- Unión de la hormona..... | 91 |
| 3.11.2.1.d.- Unión al ADN | 91 |
| 3.11.2.1.e.- Activación transcripcional..... | 94 |
| 3.11.2.1.f.- Elementos de respuesta a hormonas (ERH) | 95 |
| 4.- CASUÍSTICA Y RESULTADOS..... | 97 |
| 4.1.- Generalidades | 99 |
| 4.1.1.- Tablas de la casuística I..... | 116 |
| 4.2.- Historia hormonal | 147 |
| 4.2.1.- Tablas de la casuística II | 156 |
| 4.3.- Resultados clínicos..... | 172 |
| 4.3.1.- Tablas de los resultados | 223 |
| 4.4.- Resultados estadísticos..... | 240 |
| 5.- DISCUSIÓN | 285 |
| 6.- CONCLUSIONES..... | 322 |
| 7.- BIBLIOGRAFIA..... | 325 |



1. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS



1.- JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.

1.1.- JUSTIFICACION.

El estudio sobre el comportamiento biológico de los tumores en general, se intensifica día a día y actualmente constituye uno de los campos de investigación más importantes tanto para observar el desarrollo de los mismos, como para evidenciar su comportamiento y, por otra parte, conocer la respuesta desencadenada por el organismo.

El conocimiento de la cinética y ciclo de división celular es un prerequisite para llevar a cabo estudios sobre el crecimiento y maduración de tejidos normales y tumorales, así como para efectuar una aproximación pronóstica y establecer estrategias de tratamiento en los tumores.

Durante muchos años se ha señalado la importancia del sistema inmunitario en la defensa contra el cáncer. Los datos en animales demuestran claramente que dicho sistema puede identificar y rechazar tumores experimentales, si bien, en pacientes, esto es más conflictivo. El aislamiento de citoquinas individuales que estimulan componentes específicos de la respuesta inmune y que tienen un efecto anticáncer, delimitan cada vez mejor los conocimientos actuales a cerca de la interacción entre inmunidad y cáncer.

Por otra parte, la aplicación de técnicas de la Biología Molecular ha hecho posible una nueva aproximación a estos problemas. El estudio de la información genética de las células cancerosas y su comparación con la de las células normales ha permitido relacionar el cáncer con cambios sutiles en la dotación genética presente en todas las células del organismo sano. Los estudios sobre retrovirus transformantes en la década de los setenta, las secuencias transformadoras identificadas en tumores humanos en los últimos años, los estudios de citogenética y anomalías cromosómicas asociadas a tumores y, finalmente, los trabajos sobre el control hormonal del crecimiento y diferenciación, han coincidido en un contexto único que permite vislumbrar el origen de esta enfermedad.

En los últimos años ha habido avances importantes en el entendimiento del control hormonal del cáncer. El concepto de que las hormonas pueden incrementar la incidencia de neoplasias fue desarrollado por diversos investigadores (1,2). Datos de experimentación animal y estudios epidemiológicos y endocrinológicos en humanos, apoyan la hipótesis de que las hormonas que controlan el crecimiento normal de órganos diana, pueden también crear condiciones adecuadas para la transformación neoplásica (3). Este hecho ha sido estudiado más a fondo en los cuatro cánceres clásicamente relacionados con hormonas: mama, próstata, endometrio y ovario.

Por métodos bioquímicos, se ha visto que los órganos diana para hormonas esteroideas contienen proteínas receptoras específicas que ligan dichas hormonas y son esenciales para su acción biológica.

Durante los últimos años el estudio de receptores para esteroides gonadales ha puesto en marcha un área crucial de investigación de la acción esteroidea en varias neoplasias. La Biología Molecular ha centrado sus esfuerzos en el conocimiento del mecanismo de acción hormonal en células hormonosensibles. Para explicar este mecanismo se ha desarrollado la teoría de la activación directa del gen controlado por el receptor. Se ha demostrado que las hormonas esteroideas ejercen sus efectos en varios tejidos “diana” y allí inducen el crecimiento y/o la expresión de productos genéticos específicos (4).

La presencia de receptores hormonales en estos tejidos significa, en cierta medida, su hormonodependencia, e incluso podríamos aventurarnos un poco más y decir, como Baulieu (5) que esta especificidad hormonal constituye la razón de ser de los receptores.

El descubrimiento de receptores específicos para hormonas sexuales y la introducción de métodos para cuantificar y cualificar su presencia en un tejido tumoral, ha constituido un avance importante en el manejo de neoplasias humanas, en particular en el carcinoma de mama (6).

El SNC se encuentra también bajo la influencia de hormonas. Numerosos trabajos han confirmado que es el SNC el órgano diana de las hormonas gonadales, concretamente durante el desarrollo. Se han detectado receptores de hormonas esteroideas en diversas áreas del SNC, así como cambios en la concentración y distribución del receptor durante el período ontogénico (7). La participación de esteroides sexuales y receptores en los procesos de diferenciación del Sistema Nervioso, ha llevado a plantear la hipótesis de que tejidos cerebrales malignos, por lo menos en algunos estadios del desarrollo, pudiesen contener proteínas que ligan estas hormonas y que algunos tumores cerebrales puedan ser hormonodependientes.

Existen datos clínicos y epidemiológicos que sugieren una participación de las hormonas sexuales en la biología de los tumores del SNC: incidencia de tumores del SNC en edades sexualmente activas y, en ciertos tipos, predominantemente en el sexo femenino (8), asociación con el cáncer de mama (9), descompensación clínica en el embarazo y la menstruación (10,11) y relación con la obesidad (12).

Estas observaciones han llevado a diversos autores (13,14,15,16,17) a determinar la presencia de receptores de hormonas esteroideas (glucocorticoides, estrógenos, progesterona y andrógenos) en diversos tumores del SNC. El meningioma ha sido el

oncotipo más extensamente estudiado y la razón de ello radica, sobre todo, en los aspectos clínicos y epidemiológicos ya comentados anteriormente.

Cushing y Eisenhard (18), fueron los primeros autores que describen una relación entre el embarazo y la rápida progresión de los síntomas neurológicos en los pacientes con meningiomas, lo que parece indicar que un factor hormonal participa en el control del crecimiento del tumor. Hace más de treinta años que se postuló que la tasa de proliferación de los meningiomas cerebrales podía estar bajo el control hormonal de los esteroides sexuales femeninos (11). Las hormonas pueden actuar como factores de crecimiento y la presencia de receptores para estrógenos y progesterona en las células de meningiomas, ha planteado la posibilidad de que el crecimiento de estas neoplasias pueda ser hormonodependiente.

Resulta hipotético pensar que los meningiomas podrían ser “diana” para las hormonas sexuales en vista de su origen mesodérmico y la ausencia aparente de las meninges en los procesos reproductivos. Los estudios de receptores de estas hormonas en los tumores meníngeos muestran frecuentes discrepancias. A ello puede contribuir la gran variedad de técnicas utilizadas en estas determinaciones.

Los tumores neuroepiteliales (astrocitomas, glioblastomas, etc.) expresan receptores de hormonas esteroideas a bajos niveles (19), pero los datos que aporta la literatura son escasos y controvertidos (20,21).

Estos estudios se han extendido al resto de los tumores del SNC (neurinomas, adenomas pituitarios, metástasis, etc.) (21,22). En todos ellos se han detectado niveles de receptores diferentes. Los ensayos "in vitro" utilizando hormonas específicas o antihormonas, tampoco son concluyentes (23,24).

A pesar de los tratamientos convencionales, el pronóstico de los gliomas en general y, el de glioma maligno en particular, continúa sombrío. Se han diseñado nuevas terapéuticas, además de las ya clásicas, cirugía, radioterapia y quimioterapia, para tratar de controlar el crecimiento del tumor, que incluyen Radioterapia estereotáctica (25,26), Braquiterapia (27), instilación de Interleukina 2 y células LAK (28), esferas de polímeros implantables impregnados con drogas quimioterápicas (29), y otros (30).

Desafortunadamente, cada uno de estos métodos tiene limitaciones. El uso de esferas con drogas quimioterapéuticas, céls LAK y braquiterapia, requieren implantación quirúrgica, complicando su uso en pacientes con deterioro del estado general o en tumores que implican áreas elocuentes de función cerebral. Esta terapia local no puede aplicarse a pacientes con enfermedad multicéntrica o con diseminación tumoral a través del Líquido Cefalorraquídeo.

La Radiocirugía estereotáctica, utilizando un acelerador lineal (25) o el "Gamma Knife Unit" (26) está indicada en tumoraciones localizadas y de tamaño relativamente pequeño.

La quimioterapia intraarterial puede tratar lesiones más extensas y no precisa intervención quirúrgica pero conlleva algún riesgo e importantes efectos indeseables (31).

Dentro de los tumores intracraneales benignos, meningiomas, neurinomas, etc., se plantean también problemas terapéuticos, derivados muchas veces de la localización del tumor, de su potencial para invadir y difundirse a través de estructuras óseas (meningiomas en placas), o de su relación con estructuras vasculo-nerviosas de importancia vital o funcional (invasión de seno cavernoso, neurinomas del octavo par que engloban pares craneales) haciendo, en muchos casos, la extirpación difícil o imposible dada la gran importancia de las secuelas funcionales y/o estéticas. Otras limitaciones a la cirugía serían la edad avanzada y la salud frágil del paciente. No hay que olvidar las recidivas, incluso después de una extirpación quirúrgica considerada total. Simpson (32) informó un 12,7% de meningiomas recidivantes que habían sido totalmente extirpados. En aquellos pacientes que desarrollaban una recidiva clínicamente significativa, y en los cuales la intervención no parecía factible, las alternativas terapéuticas han dependido de la radioterapia (33). Los resultados en este campo han sido desalentadores. La velocidad de crecimiento lenta y la escasez de actividad mitótica en la mayoría de estos procesos hace que sean relativamente radio-resistentes.

La presencia de por lo menos un tipo de receptores de hormonas sexuales en algunos tumores del SNC y sus cubiertas, apoya la idea de posibles tratamientos hormonales específicos en algunos pacientes con tumores intracraneales y espinales, malignos e inoperables o benignos y recidivantes.

Creemos que es importante la búsqueda de terapias alternativas para estas neoplasias, basadas fundamentalmente en la biología intrínseca del tumor, y entre ellas la terapia génica, concretamente en los gliomas y la hormonal en los meningiomas.

El objetivo fundamental de esta Tesis Doctoral es conocer mejor estos tumores del SNC y valorar la posibilidad de que puedan ser neoplasias hormonodependientes. Para ello, hemos determinado los receptores de estrógenos y progesterona mediante una técnica estándar (EIA) en la fracción citosólica de la célula tumoral y los lugares nucleares tipo II que ligan hormonas esteroideas, aplicando la técnica de Citometría de Flujo con la finalidad de evidenciar si éstas hormonas y/o sus receptores podrían discriminar entre tumores neuroepiteliales, tumores de las meninges y, en general, los distintos tipos histopatológicos que abarca la patología tumoral del Sistema Nervioso.

En nuestro estudio hemos incluido todos los tumores, benignos y malignos, en adultos y niños, para evaluar la relación entre los distintos parámetros clínicos, anatómopatológicos, quirúrgicos y hormonales de estas neoplasias.

Nos hemos centrado sobre todo en el método y los resultados obtenidos, así como en la comparación y estudio de las dos técnicas empleadas, efectuando una amplia revisión bibliográfica al respecto, lo que justifica esta Tesis Doctoral.

Estamos convencidos de que se necesita un tratamiento alternativo a la cirugía de los tumores del Sistema Nervioso y, en particular, a los meningiomas, no invasivo: quizás hormonal.



1.2.- OBJETIVOS.

1.- Determinación de los lugares nucleares tipo II que ligan estrógenos y progesterona en los tumores del SNC por Citometría de Flujo (CF).

2.- Determinación de los receptores de estrógenos y progesterona (tipo I) en los tumores del SNC mediante Enzimoimmunoanálisis (EIA).

3.- Estudio del posible grado de influencia del factor hormonal (hormonas esteroideas: estrógenos y progesterona) en el crecimiento de los meningiomas.

4.- Valoración de los tumores del SNC como neoplasias hormonodependientes.



2. MATERIAL Y METODO



2.- MATERIAL Y METODO.

2.1.- MATERIAL.

2.1.1.- Material Bibliográfico.

Se ha realizado una amplia revisión bibliográfica del tema siguiendo la trayectoria de la hormonosensibilidad tumoral desde sus comienzos hasta la actualidad. La temática consultada ha sido muy diversa, fundamentalmente publicaciones sobre patología tumoral del Sistema Nervioso Central.

Se recopilaron artículos acerca de técnicas de determinación de receptores hormonales en distintos tumores, en general, y del Sistema Nervioso Central en particular. Así mismo, las técnicas de Citometría de Flujo, en sus diversas aplicaciones, han sido objeto de nuestro interés, combinándolas con estudios bioquímicos y citológicos. Básicamente se han utilizado revistas neurológicas, neuroquirúrgicas, oncológicas, bioquímicas y de investigación, así como diversos tratados y publicaciones endocrinológicas.

Para la revisión Anatómo-Patológica hemos seleccionado aquellos trabajos más actualizados de las clasificaciones tumorales.

En total, han sido seleccionadas e incluidas en esta Tesis Doctoral 414 publicaciones. La procedencia de dicho material ha sido muy diversa, fundamentalmente ICYT, IUCINE y la Biblioteca de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela.

2.1.2.- Casuística.

Se han obtenido biopsias de tumores intracraneales de 100 pacientes a los que se les practicó intervención quirúrgica.

La distribución en cuanto a edad y sexo fue variable, comprendiendo mujeres y hombres, de edades comprendidas entre 2 y 79 años con una edad media de 52.96 años.

La mayor parte de los pacientes procedieron del Servicio de Neurocirugía, siendo los restantes remitidos de Neurología y Pediatría de este Hospital; también se han incluido pacientes remitidos de otros centros de la Comunidad Autónoma Gallega y algunos Nacionales.

2.1.3.- Material para la obtención y conservación de la muestra.

2.1.3.1.- Material de biopsia:

El material para estudio se obtuvo por biopsia o por fragmentación de la pieza recién extirpada.

2.1.3.2.- Material para la conservación de la muestra:

- Frascos de biopsia, estériles.
- Solución Salina Fisiológica.
- Unidad de refrigeración (2°-8° C)
- Unidad de refrigeración (-70° C)

2.1.4.- Material para el procesamiento de la muestra.

2.1.4.1.- Material para el procesamiento de la muestra por Citometría de Flujo.

2.1.4.1.a.- Material Básico de Trabajo:

- Papel sobre la mesa.
- Caja con hielo.
- Pipetas:
- Pipetas de precisión Eppendorf para suministrar 10 µl, 50 µl, 100 µl, 1 ml, 5 ml.
- Pipetas Nichiryo (Japan) de 100 µl, 1000 µl y 5000 µl.
- Pipetas Pasteur 230 mm., Hilgenberg (Germany).
- Tubos de ensayo.
- Tubos Eppendorf.
- Pinzas acero inoxidable: Motric 4360
- Gradillas metálicas: Gricel, modelo U. (Barcelona) .
- Rejilla metálica de 3 x 2,5 cm.
- Filtro de malla de 53 µm.
- Cámara Bürke (West Germany)

2.1.4.1.b.- Aparataje:

- Agitador: Autovortex Mixer (England).
- Ultracentrífuga: Kontron, Herme Z.K.364; Suiza.
- Microscopio óptico Zeiss de contraste de Fases, Winkel 216155 a 400 aumentos (West Germany).
- Espectrofotómetro. Spectronic 70. Bansch & Lomb. (EEUU).

- Espectrofotómetro para cromatografía: Modelo ISCO U.A.-5. Tipo 6-81075 (USA).
- Citómetro de Flujo: EPICS- C (Coulter Electronics). Hialeah. Florida. USA.

Citómetro de Flujo.

El Citómetro de Flujo EPICS - C (foto 1; pág. 16) consta básicamente de:

1. Láser: Láser de Argón, 5 W.
2. Compartimiento de la muestra:
 - Cámara de Flujo (fotos 2 y 3; pág. 17).
 - Lentes para la Colimación del haz.
 - Detector de dispersión de luz frontal.
 - Lentes para fluorescencia y dispersión de luz a 90°.
 - Sistema de separación ("Sorting").
3. Filtro Dicroico.
4. Filtros para bloquear la luz del láser.
5. Lentes para fluorescencia.
6. Filtros para fluorescencia verde y roja.
7. Detectores:
 - de fluorescencia roja
 - de fluorescencia verde
8. Generador de presión.
9. Tubos fotomultiplicadores.
10. Osciloscopio de doble haz.
11. Ordenador e impresora: Microcomputador INTEL 8086, 16 bit y un coprocesador 8087 con una memoria RAM de 512 Kbytes y salida por pantalla e impresora.
12. Terminal de exhibición de gráficos.
13. Almacenaje de los datos: Sistema de disco blando doble, de doble banda, doble densidad con un Mbyte por disco. Discos compatibles con cualquier sistema que lea IBM 3740. Microcassetes para los resultados del test de pacientes individuales. Sistema opcional de disco duro.

2.1.4.1.c.- Reactivos:

- 17 β -Estradiol 6-(O-Carboxymethyl) Oxime: BSA. E - 5630, Sigma.
- 11 α -Progesterona 3-(O-Carboxymethyl) Oxime: BSA. P - 4778, Sigma.
- FITC: Isotiocianato de Fluoresceína. Sigma.
- Bicarbonato Potásico: 1320, Probus.
- Buffer de Lisis.
- Cloruro Amónico: > 99,8 %, 1145, Merck.
- Cloruro Sódico: > 99,5 %, 6404, Merck.



Foto 1. Citómetro de Flujo EPICS C.

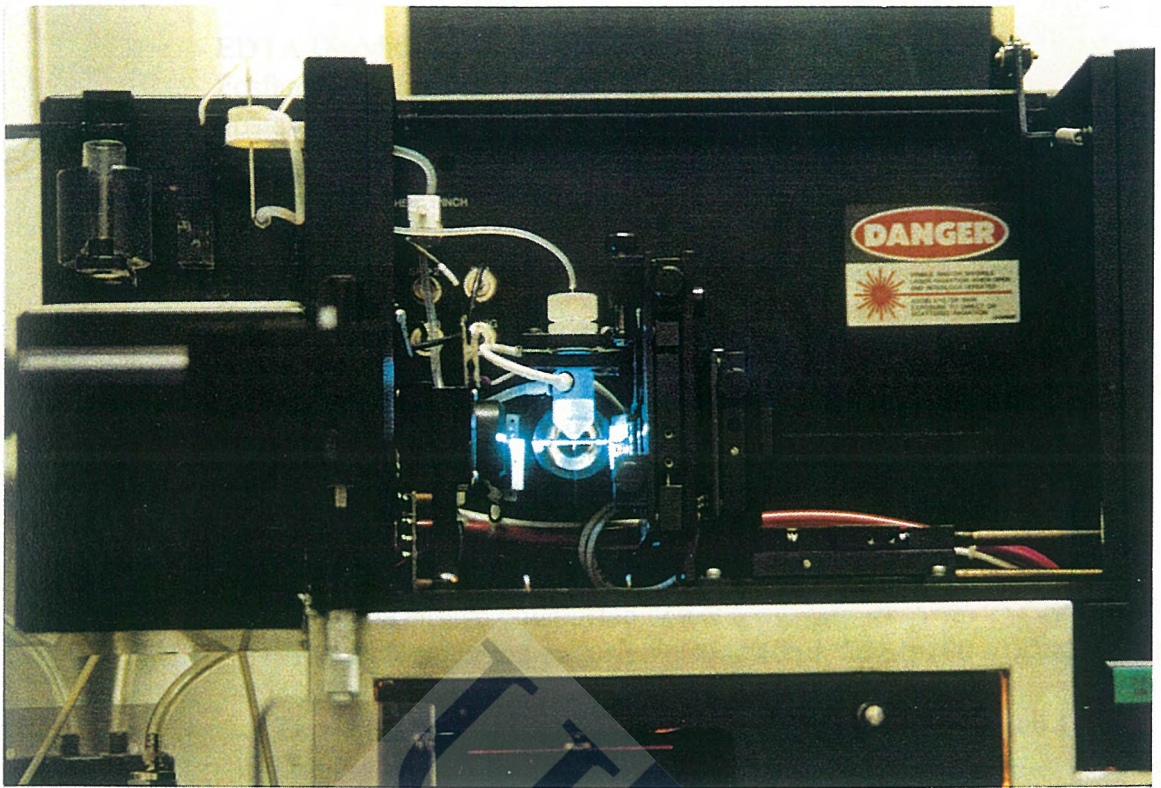


Foto 2. Cámara de Flujo.

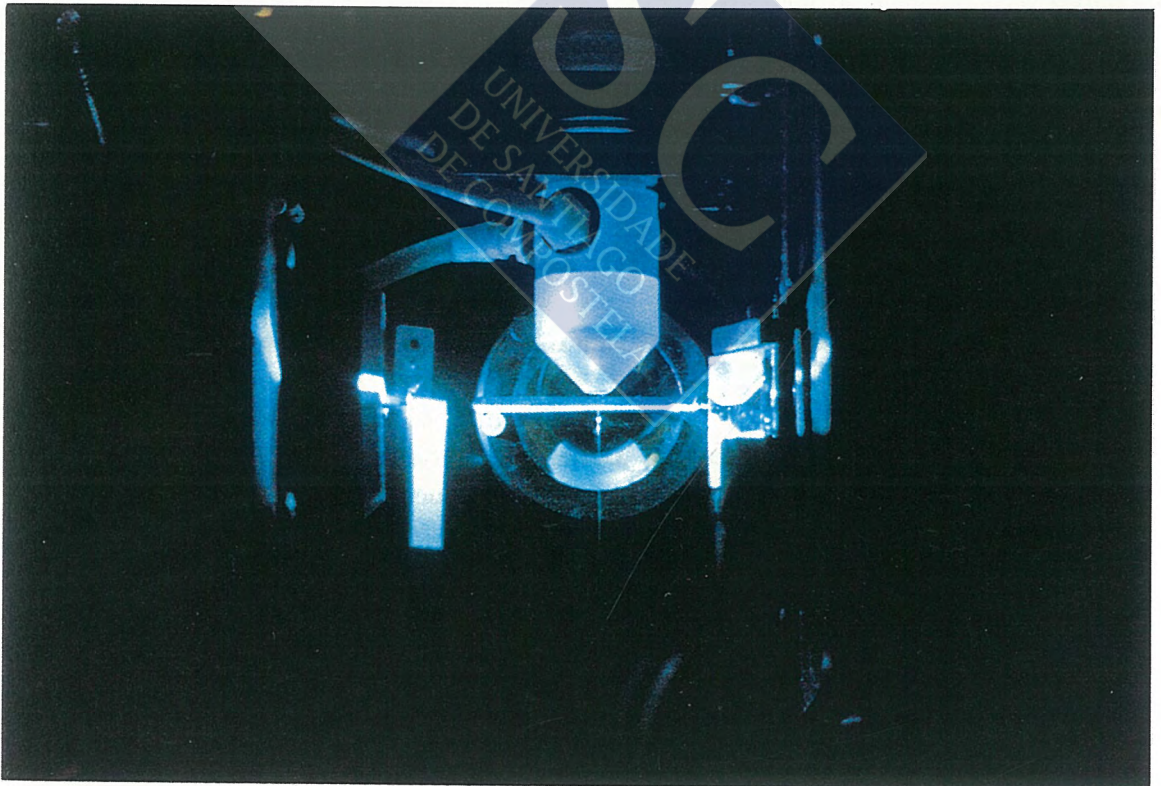


Foto 3. Cámara de Flujo. Detalle.

- EDTA Disódica: 4210, Probus.
- Fosfato Dipotásico: > 99 %, 6586, Merck.
- Fosfato Monopotásico: > 99 %, 6346, Merck.
- Azul Tripán: 40 %, T - 0887, Sigma.
- Ioduro de Propidio.
- Isotón.
- Medio de resuspensión: PBS 1 x.
- Paraformaldehído 10 %.

2.1.4.2.- Material para el procesamiento de la muestra por Enzimoimmunoanálisis.

2.1.4.2.a.- Para el procedimiento de ensayo:

- Placas de reacción.
- Folios adhesivos.
- Tubos de ensayo con portatubos.
- Pipetas de precisión para suministrar 40 μ l, 50 μ l, 100 μ l, 200 μ l, 900 μ l, 1 ml, 1.5 a 3.5 ml y 5.0 ml.
- Distribuidores de precisión para suministrar 200 μ l, 300 μ l y 1 ml.
- Dispositivo para administrar la solución de lavado. (Bomba de distribución Gorman-Rupp, Heidolph o equivalente).
- Pentawash II o equivalente (sistema de aspiración para el lavado de esferas, con una fuente de vacío (bomba de vacío Gast), y una trampa doble para retener el aspirado y mantener el vacío adecuado).
- Baño-María ajustado a $37 \pm 1^\circ$ C.
- Analizador Quantum u otro espectrofotómetro, capaz de leer la absorción a 492 nm.
- Agitador Vórtex a equivalente.
- Papel milimetrado.
- Fórceps no metálico.

2.1.4.2.b.- Para la preparación de la muestra y la determinación proteínas.

- Pulverizador o martillo.
- Homogeneizador de tejido, Tissuemizer Tekmar SDP, modelo SDT 1810 o equivalente.
- Ultracentrífuga con rotor para 100.000 x g.
- Tubos de policarbonato o equivalentes para ultracentrifugación.
- Balanza.
- Espectrofotómetro.
- Reactivos para el tampón de homogeneización.
- Reactivos para la determinación de proteína según Bradford.

2.1.2.4.c.- Reactivos:

- N°.9842, Kit Abbott ER-EIA Monoclonal, 100 test.
- N°.4012-24, Abbot RPg-EIA Monoclonal, 100 test.
- 100 esferas RE (o RPg). Recubiertas de anticuerpo contra el receptor (rata, monoclonal) en Tampón TRIS. Medio de conservación Azida sódica 0.1%.
- 1 botella (20 ml) de conjugado RE (o RPg). Anticuerpo contra el receptor (rata, monoclonal): peroxidasa (rábano picante). Concentración mínima: 0,01 µg/ml en tampón TRIS con estabilizador de proteína y agente antimicrobiano.
- 4 frascos (2.5 ml cada uno, después de la reconstitución) de control de receptor estrogénico o de RPg (humano) en tampón fosfato con estabilizador de proteína.
- 4 frascos (5 ml cada uno después de la reconstitución) de estándar de receptor de 0 fmol/ml, en tampón fosfato con estabilizador de proteína.
- 4 frascos de estándar de receptor estrogénico (humano), 2.5 pmol/ml; 4 frascos de estándar de receptor de progesterona de 500 fmol/ml, ambos en tampón fosfato con estabilizador de proteína. Colorante verde de bromocresol (en el caso de Pg).
- 2 botellas (2.5 ml cada una) de tampón para la reconstitución. Tampón fosfato con estabilizador de proteínas. Medio de conservación: Azida sódica 0.1%.
- 1 frasco (9 ml) de diluyente de muestra. Tampón fosfato con estabilizador de proteína y agente antimicrobiano.
- 1 botella de tabletas (10 tabletas) de OPD (0- fenilendiamina 2hcl). OPD/tableta: 12.8 mg.
- 1 botella (55 ml) de diluyente para OPD. Tampón de citratos-fosfatos que contiene peróxido de hidrógeno al 0.02%.

2.1.5.- Material para el tratamiento estadístico.

2.1.5.1.- *Ordenador: Data General MV/20.000.*

2.1.5.2.- *Sistema operativo: ADS/VS 7.65.*

2.1.5.3.- *Paquete estadístico:*

- BMDP, versión 1988.
- SPSS.

2.2.- METODO.

2.2.1.- Revisión Bibliográfica.

Las fuentes para la búsqueda bibliográfica fueron de dos tipos: informatizadas y no informatizadas. Las primeras incluyen, Medline, Oncodisc, Dialog; y entre las no informatizadas, Excerpta médica, Current y una gran variedad de publicaciones nacionales e internacionales, así como tratados sobre Patología Tumoral del SNC.

Se seleccionaron aquellos artículos de especial interés en el desarrollo del tema que nos ocupa, así como distintas técnicas bioquímicas e inmunohistoquímicas, aplicadas a la determinación de receptores hormonales en los distintos tipos de tumores y publicaciones básicas de interacción hormona-receptor.

Las citas bibliográficas se han ordenado y numerado según su aparición por primera vez en el texto, siguiendo los "requisitos de uniformidad por manuscritos presentados a revistas biomédicas" en su tercera revisión realizada por el grupo de Vancouver y publicada en Medicina Clínica (Barcelona), 1988 ; 91:300-306.

2.2.2.- Técnicas.

2.2.2.1.- Técnica de procesamiento de la muestra por Citometría de Flujo.

1.- Preparación de la muestra.

- 1.- La muestra se disgrega en medio de resuspensión (PBS, 0,45M ClNa, 0,018 M fosfato dipotásico y 0,01 fosfato monopotásico, 2 % suero fetal, 0,1 % azida sódica). Las células se centrifugan a 800 r.p.m. durante diez minutos.
- 2.- Se realiza el conteo de células en una cámara Bürke y se ajusta a una solución de un millón de células por tubo. Añadir medio de resuspensión, marcar el tubo y centrifugar a 800 r.p.m.. Retirar el sobrenadante.
- 3.- Añadir 10 µl de solución marcadora E₂-BSA-FITC o Pg-BSA-FITC en 190 µl de medio de resuspensión por cada "pellet" de un millón de células. Resuspender y mantener en hielo 30 minutos.
- 4.- Añadir medio de resuspensión hasta 1 ml. Centrifugar a 800 r.p.m. durante diez minutos. Retirar sobrenadante. En caso de muestras "limpias" pasar al apartado nº 8.

- 5.- En el caso de muestras con contenido alto de eritrocitos, añadir 800 µl de Buffer de Lisis (8,29 gr CINH₄, 37 mg EDTA disódica, 1 gr CO₃HK por litro, ph 7,3). Agitar. Esperar 5-10 minutos hasta que se produzca cambio de color. Centrifugar a 800 r.p.m. durante 10 minutos. Retirar el sobrenadante.
- 6.- Añadir 1 ml de paraformaldehído al 1% e Isotón. Agitar y guardar en nevera (4°-8°) hasta su lectura en el Citómetro.

Hay que señalar que el marcaje se realiza en el núcleo ya que la membrana celular se rompe durante el procesamiento de la muestra, como se observa en los estudios de microscopía electrónica (fotos 4 y 5; págs. 22 y 23).

En cada caso se han preparado tres muestras. Una con E₂-BSA-FITC, otra con Pg-BSA-FITC y otra muestra control con BSA-FITC para cuantificar las uniones inespecíficas a través del BSA. Posteriormente, en los resultados, a los valores de estradiol y progesterona obtenidos se les ha restado los valores de BSA-FITC (fotos 6 y 7; pág. 24).

El sistema EPICS C mide la cantidad relativa de luz dispersada en dirección frontal (FLS) y a 90° (90LS) por células microscópicas, y la fluorescencia relativa de estas células. Normalmente se miden fluorescencia "verde" (GLF) y "roja" (RLF).

Una muestra particular para el Citómetro de Flujo debe de ser suspendida en un líquido. El sistema mide y separa alrededor de 5.000 células/seg. Para medir la luz dispersada, el diámetro de las células de la muestra puede variar de 1 a 40µm. Para medir la fluorescencia la muestra ha de ser molecular o tener un diámetro de 40µm.

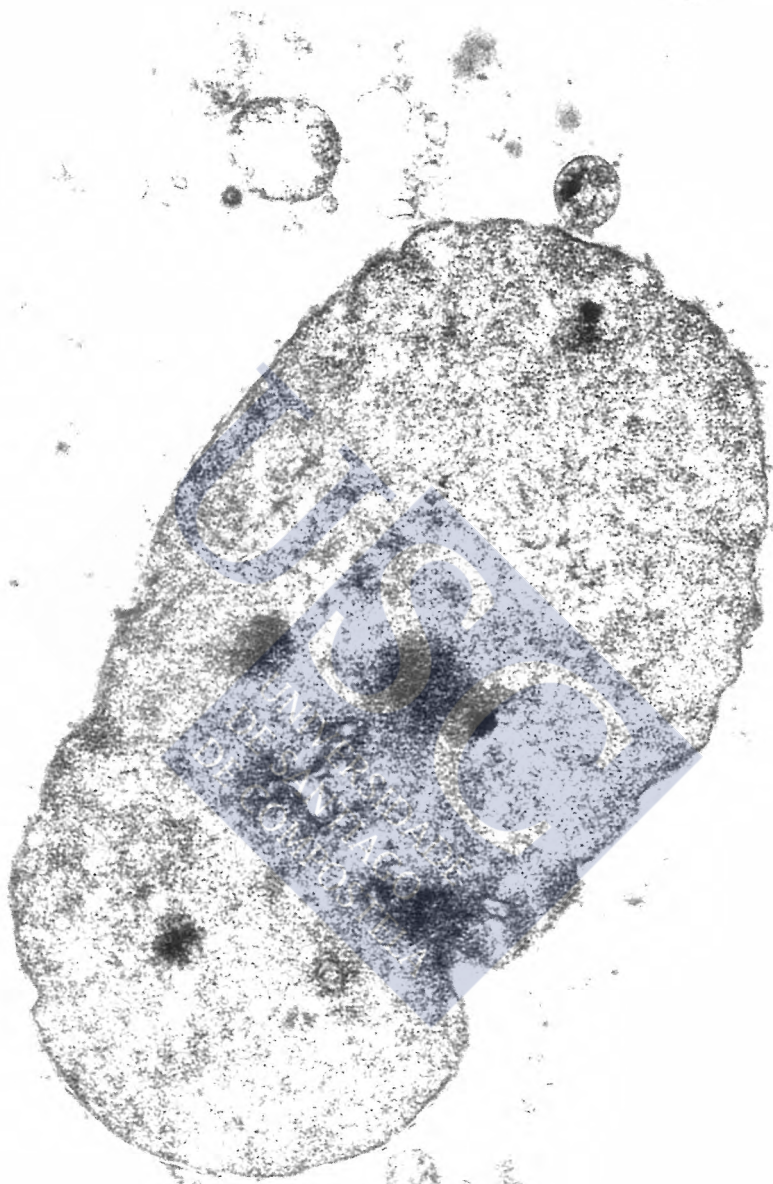


Foto 4. Núcleo aislado, a 6300x

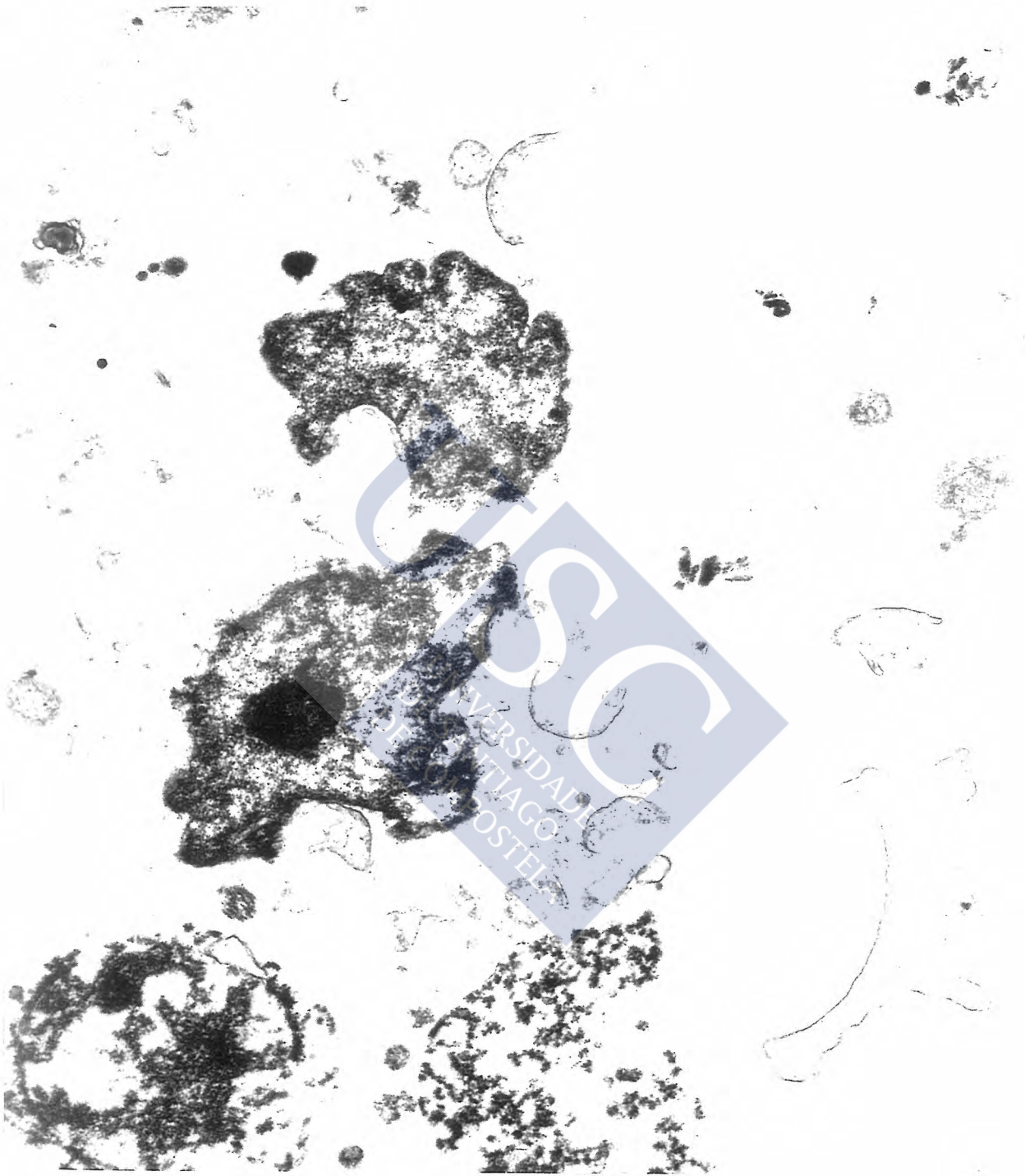


Foto 5. Núcleos aislados con ausencia de citoplasma, a 4000x

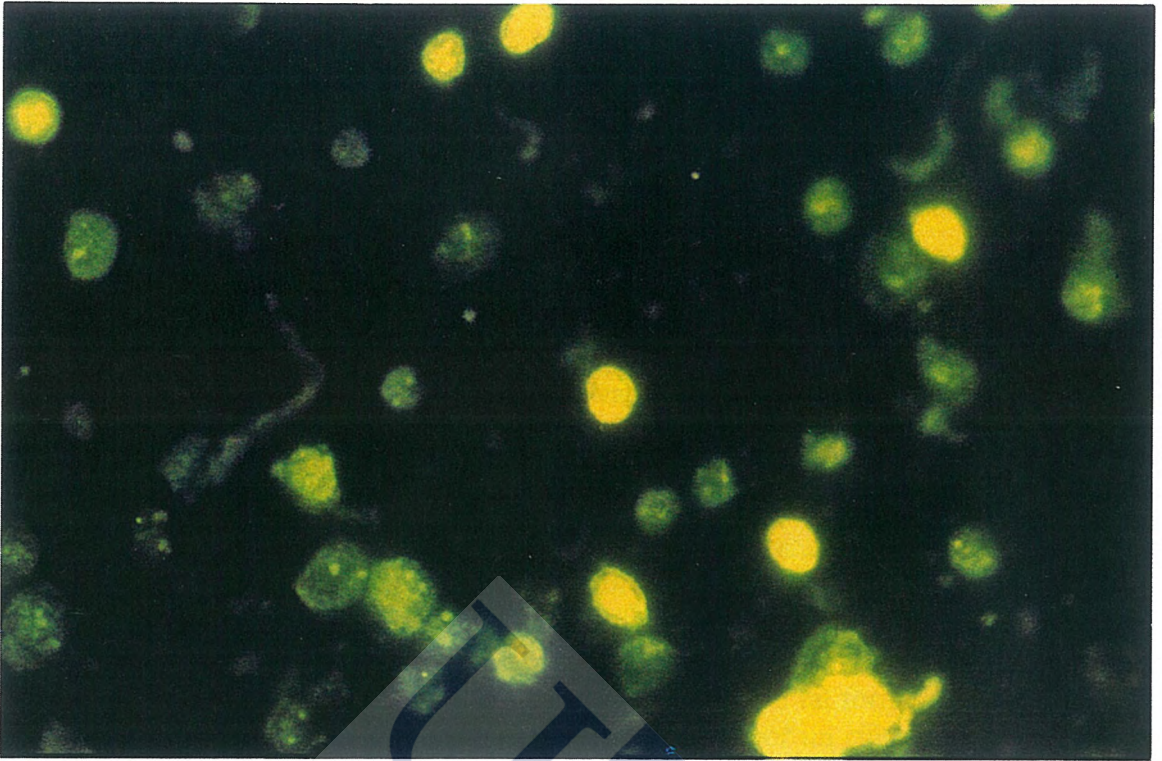


Foto 6. Marcaje con E₂-BSA-FITC. Fluorescencia localizada en el núcleo.

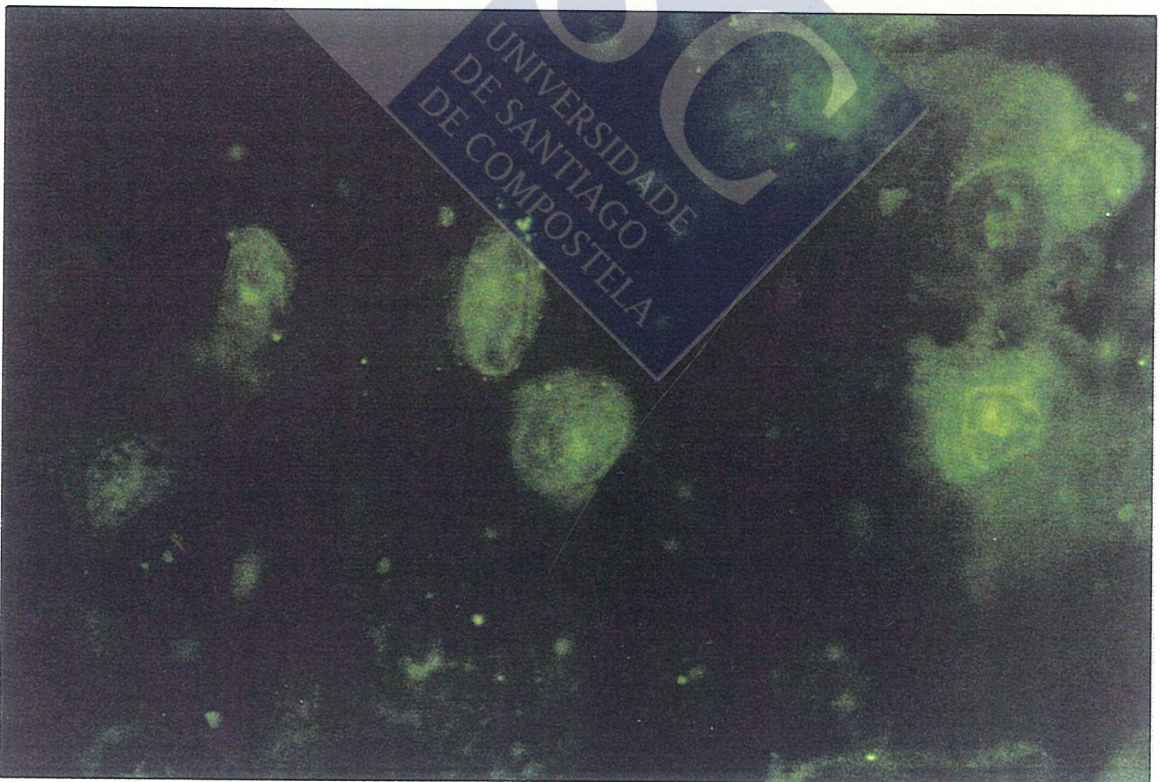


Foto 7. Marcaje con BSA-FITC. Fluorescencia prácticamente similar a la autofluorescencia celular.

2.- Principios del procedimiento.

En un Citómetro de Flujo el análisis se lleva a cabo haciendo pasar un flujo de células en suspensión, marcadas con diversos fluorocromos, por el punto de enfoque de un haz de láser (fuente de luz). Los láseres son usados en los sistemas de flujo porque su luz es intensa, monocromática y altamente colimada, es decir, las longitudes de onda son esencialmente paralelas unas a otras.

Una vez obtenida una suspensión de células individualizadas y filtradas para eliminar los posibles residuos o grupos celulares, la muestra es introducida en el citómetro desde un contenedor a presión y llevada por un tubo a una cámara de flujo.

Aquí el flujo de células es inyectado en el centro y en la misma dirección que un flujo de cubierta externo, el cual orienta hidrodinámicamente y confina las células al centro de la corriente. Como se muestra en la figura 1 (pág. 26), la corriente de líquido en la cual se desplazan las células estaría formada por dos flujos concéntricos: uno interno, normalmente medio de cultivo o tampón, donde se encuentran las células y uno externo, laminar, de líquido libre de células, solución salina fisiológica, que da lugar al centrado de las células en medio del cilindro de líquido, de tal forma que las células al salir de la cámara de muestra se ven forzadas a circular por un cilindro interno de flujo laminar (no se mezclan los dos flujos) de dimensiones ajustadas a su tamaño. Ello da lugar al paso secuencial de células "en fila india" a una velocidad uniforme, 1-10 μ m/seg. y centradas en el eje del líquido, de forma que todas pasarán por el punto medio del haz de láser. Este proceso asegura la iluminación óptica de las células a medida que fluyen por la zona de enfoque de la fuente de luz. El diámetro del flujo externo es de 50 a 100 μ m.

Para paliar las posibles desviaciones de la corriente de líquido en el que viajan las células respecto al punto medio del haz de láser, lo cual provocaría la iluminación de algunas células con intensidades menores de la máxima, y por tanto errores en los valores de los parámetros obtenidos, el sistema óptico de enfoque del láser produce la formación de un haz de sección elíptica con unas medidas de 750 μ m de eje mayor, perpendicular al flujo celular y 16,5 μ m de eje menor, paralelo a dicho flujo (Figura 2; pág. 27).

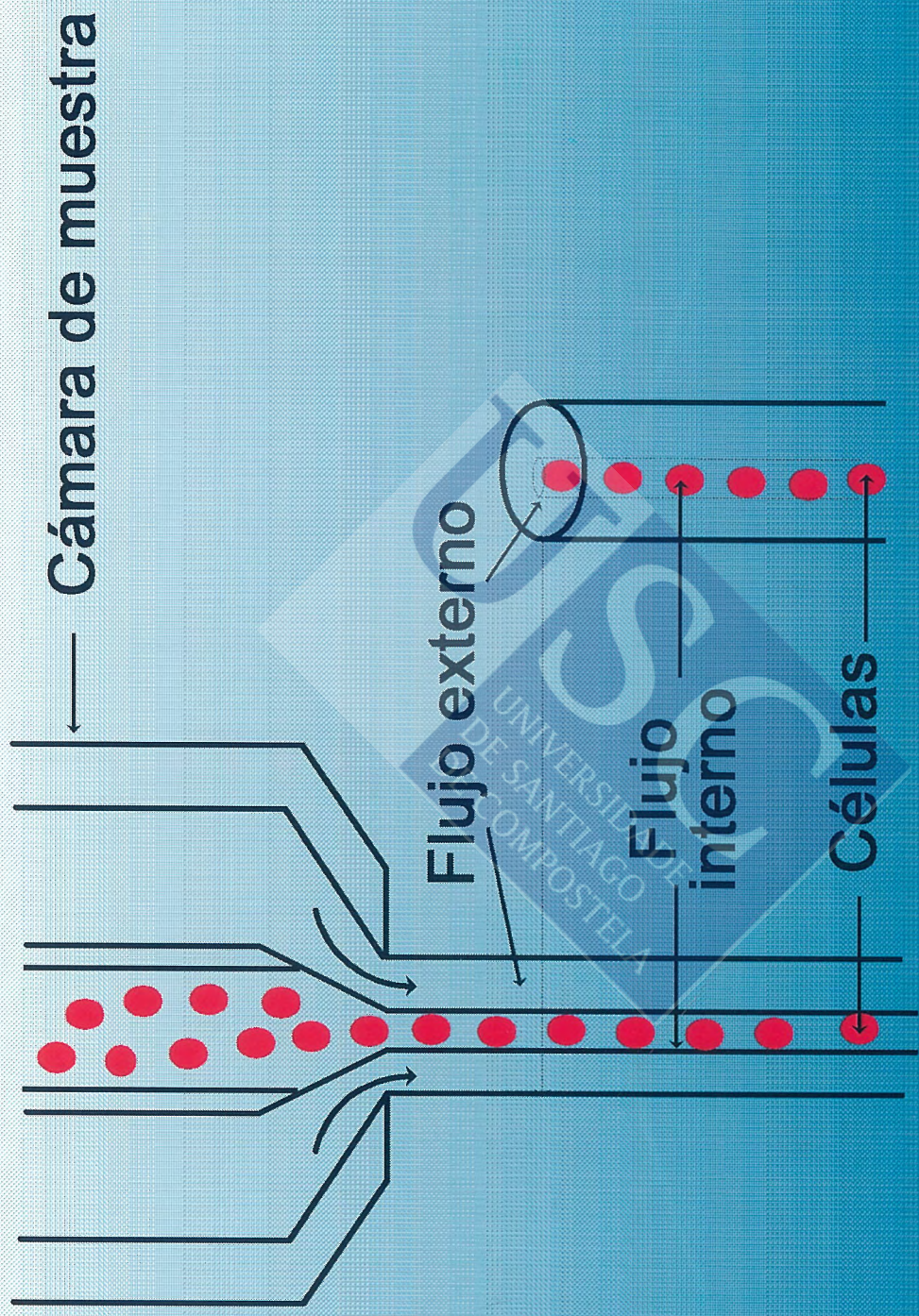


Figura 1.- Cámara de muestra.

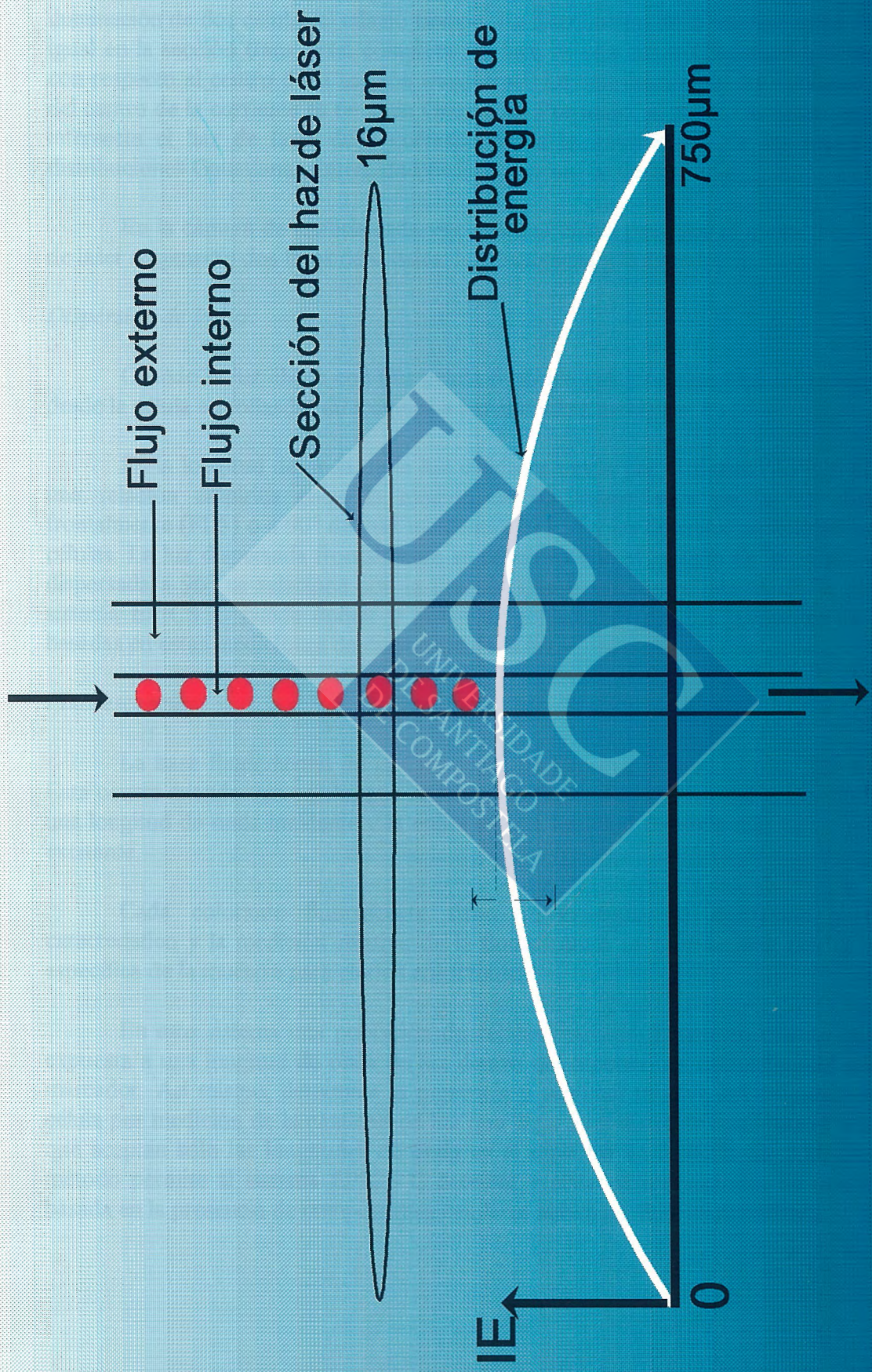


Figura 2.- Efecto del alargamiento de la sección del haz de láser en la desviación de la muestra respecto al centro del haz.

El análisis de cada célula individual en una población de una muestra requiere que las células estén separadas unas de otras y que la fuente de luz en su sección transversal sea lo suficientemente estrecha (menor que la distancia entre dos células), para evitar la iluminación de dos células al mismo tiempo. La distribución de la intensidad de luz no es igual en la sección transversal completa del haz, es una curva Gaussiana tridimensional con respecto al centro de la sección transversal. La distribución de las células alrededor del centro de la corriente es también Gaussiana. Por tanto, el punto en el cual una célula intersecta el haz de láser debe corresponder a la intersección de los picos de dos distribuciones Gaussianas (intensidad de láser y posición de la célula).

En la cámara de análisis cada vez que una célula pasa por el punto focal del haz de láser se generan dos tipos de señales: luz dispersada y fluorescencia.

Dispersión de la luz:

Cuando la luz choca con una célula o núcleo celular en un líquido, es dispersada desde la célula en todas las direcciones a partir del haz incidente.

En la longitud de onda de la luz incidente usada por el sistema EPICS C, existe una relación empírica entre la medida de las intensidades de la luz dispersada frontalmente (FLS) o a 90° del haz incidente (90 LS) y las diversas características de las células. La luz dispersada frontalmente se relaciona con el tamaño de la célula, y la luz dispersada a 90° se relaciona con la granularidad o estructura interna de la célula. El sistema EPICS C puede definir y aislar subpoblaciones de una población de células basadas en estas mediciones de dispersión de la luz.

Fluorescencia:

La base fundamental de la Citometría de Flujo es el principio de fluorescencia. Esta ocurre cuando una célula, que contiene un fluorocromo, absorbe la luz del láser en una longitud de onda incidente y la emite en una longitud de onda mas larga que la luz excitante.

Cada colorante fluorescente tiene un espectro de excitación y emisión característico y la medición relativa de la fluorescencia se correlaciona con la afinidad específica de la muestra para ciertos colorantes.

En este sistema una población de células marcada fluorescentemente puede ser expuesta a una longitud de onda de luz dentro del espectro de excitación del colorante marcador. Así mismo, determina la presencia y cantidad relativa del colorante en cada célula por medición de la cantidad de luz que llega a un detector configurado por filtros que aceptan sólo las longitudes de onda en el espectro de emisión del colorante. Este método permite al sistema EPICS C detectar y aislar subpoblaciones de una muestra basada en la presencia de componentes celulares marcados fluorescentemente.

Cada uno de estos cuatro tipos de emisión, dispersión frontal, a 90° y fluorescencia, es recogido por un detector de luz dispersada frontalmente (medida de la dispersión frontal) y un bloque óptico situado ortogonalmente respecto al flujo de células y la dirección de iluminación del haz de láser (medida de la dispersión ortogonal y de las diferentes fluorescencias) (Figura 3; pág. 30).

La luz dispersada frontalmente es recogida por un par de fotodiodos. La potencia de salida de estas células fotoeléctricas es proporcional a la cantidad de luz dispersada en dirección frontal por las células de la muestra que atraviesan este haz de láser. Todas las células que atraviesan este haz crearán dispersión frontal, por tanto, estos pulsos pueden usarse para obtener el conteaje total de las células y la velocidad de flujo. La señal procedente de los diodos es convertida a un voltaje para posteriormente ser procesada por un computador.

El bloque óptico contiene 3 ó 4 fotomultiplicadores, que pueden medir y amplificar la luz dispersada detectada y la fluorescencia recibida y determinada por los filtros de color y espejos dicróicos que completan la estructura del sistema de recogida de fluorescencia. La señal procedente de los fotomultiplicadores es convertida a un voltaje y procesada por un computador (Figuras 4, 5, 6, 7; págs. 31, 32).

2.2.2.2.- Técnica de procesamiento de la muestra por EIA para receptores de estrógenos y progesterona.

1.- Preparación del citosol:

Las biopsias obtenidas quirúrgicamente de 36 pacientes , una vez liberadas de restos de sangre y tejido necrótico, se congelaron a - 70° C, manteniéndose en estas condiciones hasta el momento del ensayo. Todos los procedimientos se llevaron a cabo entre 0-4° C. Las muestras se pulverizaron con un martillo y posteriormente se homogeneizaron en varios volúmenes de tampón de homogeneización (10mM TRIS, 1.5 mM EDTA, 5 mM monotioglicerol, 10 mM de molibdato sódico, 10 % - U/v - glicerol, Ph 7.4) usando un homogeneizador.

El homogenado se centrifugó a 100.000 x g durante una hora a 4° C y se obtuvo el citosol sobrenadante sin capa lipídica superficial. Los citosoles se diluyeron con tampón de homogeneización hasta alcanzar una concentración de proteína de 1-2 mg/ml.

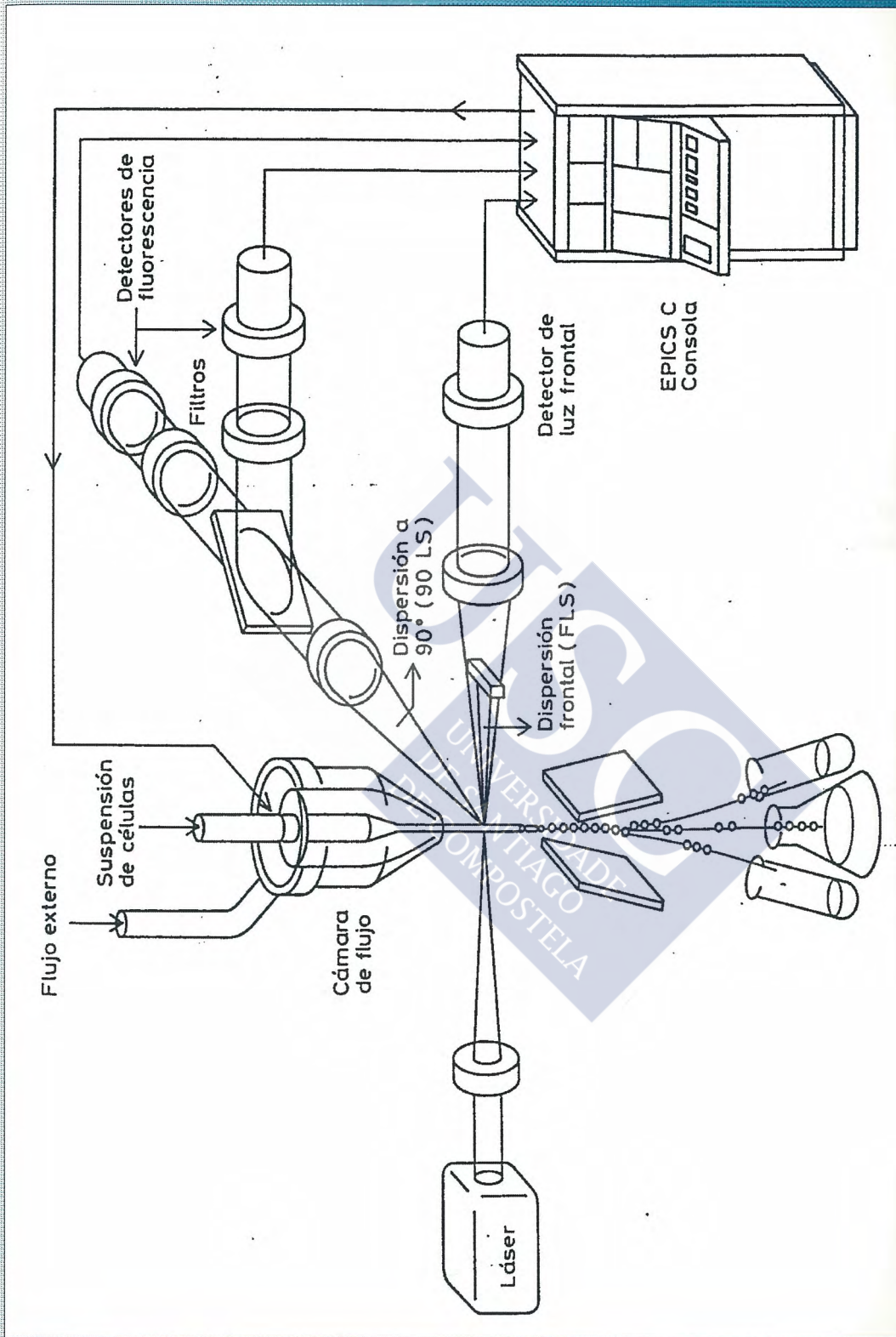
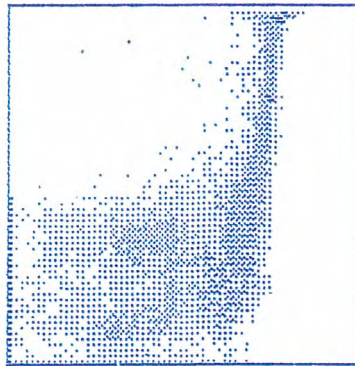
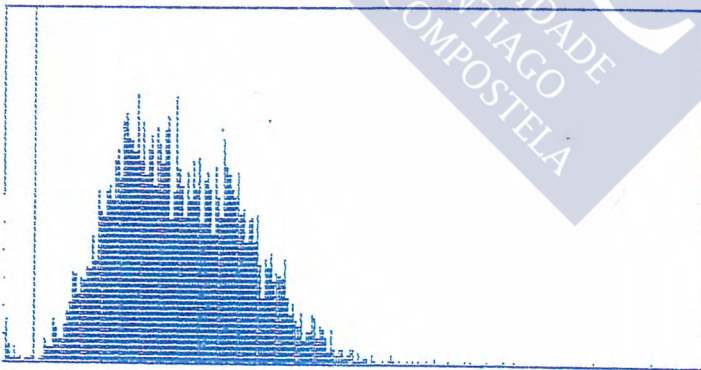


Figura 3.- Citómetro de flujo. EPICS C.



H1:2P 64-1 L90LS XLFLS
02DEC88.00601E

Figura 4. Histograma correspondiente al marcaje con estradiol por Citometría de Flujo en un meningioma meningotelial. Se observan tres subpoblaciones muy positivas (caso nº 21).



H3:1P 256-1 LGFL
02DEC88.00903C

Figura 5. Histograma correspondiente a una de las subpoblaciones.

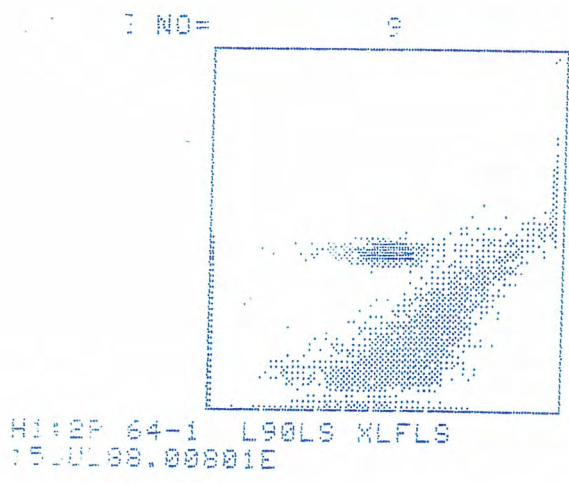


Figura 6. Histograma correspondiente al marcaje con progesterona por Citometría de Flujo en un ependimoma. Se observan dos subpoblaciones negativas (caso nº 7).

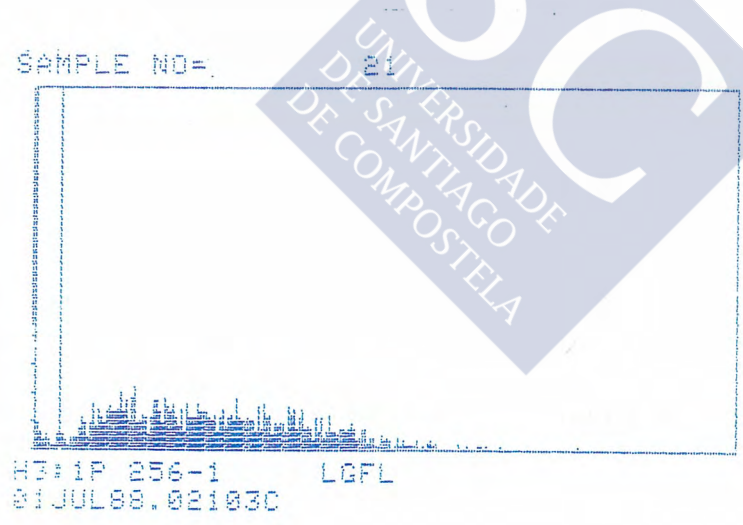


Figura 7. Histograma correspondiente a una de las subpoblaciones.

2.- Principios del procedimiento:

El kit del EIA para receptores de estrógenos (RE-EIA) se obtuvo de Laboratorios Abbott. Se trata de un Enzimoimmunoanálisis de fase sólida basado en el principio "sandwich". Todos los procedimientos para el ensayo RE-EIA se realizaron de acuerdo a las instrucciones del producto. Los citosoles, controles y estándares, se incubaron con esferas recubiertas con un anticuerpo monoclonal anti-RE (rata) durante 18 horas a 4° C. Durante la incubación, el receptor de estrógeno (RE) presente en las muestras, estándares o control, se une a la fase sólida. Los materiales no unidos presentes, se eliminan por aspiración del líquido y lavado de las esferas con agua destilada. Un segundo anticuerpo monoclonal anti-RE conjugado con peroxidasa de rábano picante, se incubó con el complejo RE - esfera a 37° C durante una hora; si existe RE en la muestra, el anti-RE conjugado con peroxidasa de rábano picante se une al RE unido a las esferas. El conjugado no unido se aspira y las esferas se lavan. A continuación se incuban las esferas con una solución de sustrato enzimático (peróxido de hidrógeno y ortofenilendiamina 2 HCL), durante 30 minutos a temperatura ambiente, con lo que se desarrolla un color. La intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de RE contenida en la muestra (Figura 8; pág. 34).

La reacción enzimática se suspende por adición de ácido sulfúrico 1N y la intensidad de color desarrollado se mide usando un espectrofotómetro colocado a 492nm (foto 8; pág. 35).

Se obtiene una curva estándar representando gráficamente la concentración del RE de los estándares frente a los valores de absorción. La concentración de los RE de las muestras y del control analizados conjuntamente con los estándares puede determinarse a partir de la curva.

La determinación de proteína se realizó de acuerdo con el método de Bradford (34).

El Kit de Enzimoimmunoanálisis para el RPg (RPg - EIA) se obtuvo también de Laboratorios Abbott (Madrid).

Todos los procedimientos del ensayo se realizaron de acuerdo a las instrucciones de manufacturación.

El principio en el que se basa el RPg-EIA es idéntico al del RE-EIA y el desarrollo de análisis es casi similar a excepción de la temperatura (4° C) en la segunda incubación.

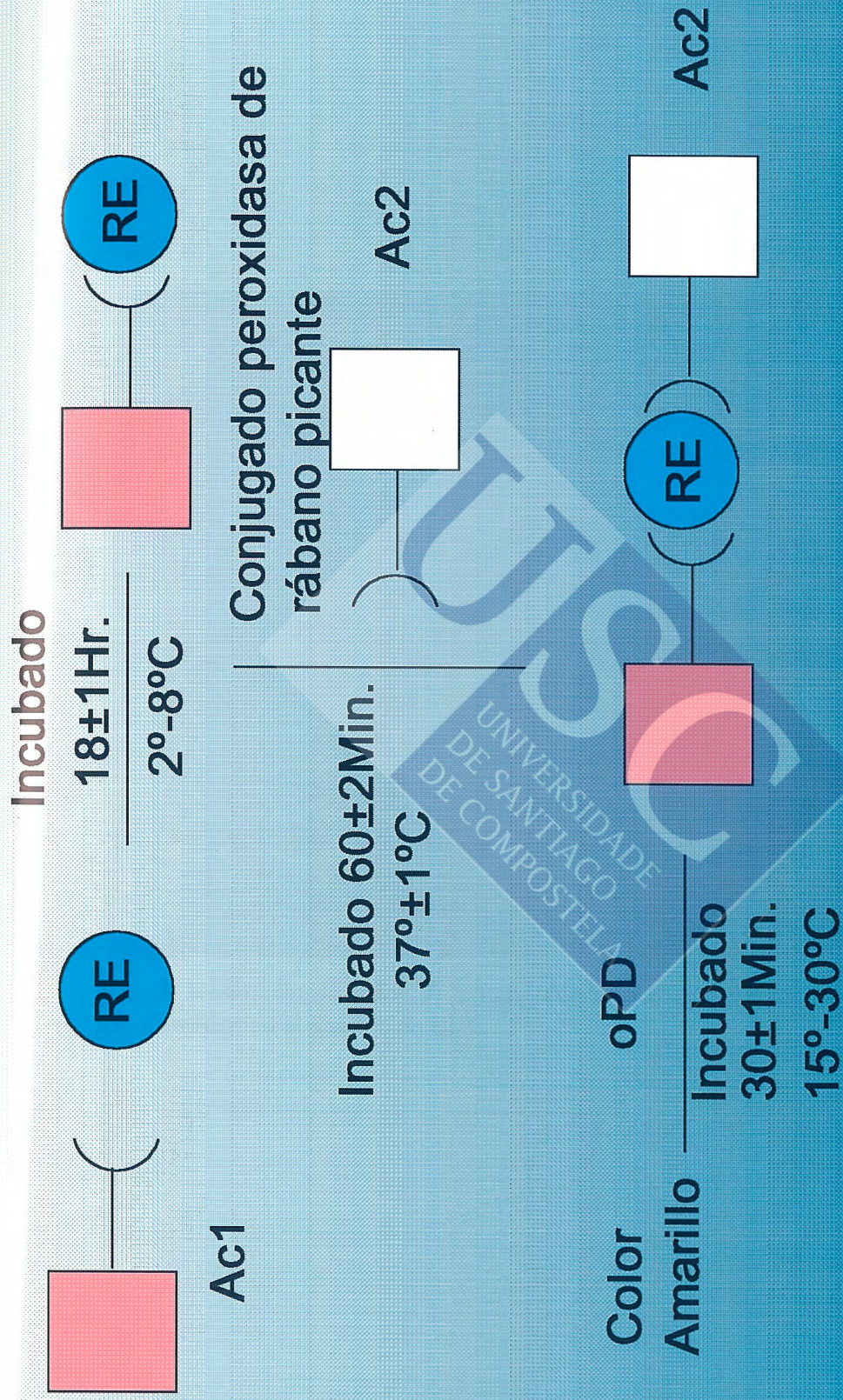


Figura 8.- Esquema de la metodología usada para realizar el Enzimoimmunoanálisis (EIA). Receptor de estrógenos (RE). Ac1 y Ac2 son anticuerpos monoclonales 1 y 2. oPD: o-fenilendiamina.



Foto 8. Desarrollo de color. A la izquierda se observan los tubos control y a la derecha los obtenidos en el análisis de EIA.

2.2.3.- Selección de casos clínicos.

El estudio se realizó en 100 pacientes procedentes de toda el área sanitaria gallega, si bien, en algún caso procedían de otras zonas de la Península. Todos ellos presentaban tumores intracraneales de origen diverso a los que hemos clasificado en dos grupos principales: 1) tumores meníngeos y 2) tumores no meníngeos.

La razón de esta clasificación es utilizar como control de los tumores meníngeos, los no meningiomas, que sabemos que sus características clínico-epidemiológicas no apoyan una dependencia hormonal como es el caso de los primeros. Además no es posible realizar una biopsia de tejido cerebral sano con un mínimo de rigor. Incluso en el caso de que se pudiese llevar a cabo dicha biopsia, sabemos que en el cerebro existen diversas áreas que son especialmente ricas en determinadas hormonas, por tanto, la biopsia en otra zona no podría utilizarse como control ya que no sería comparable. En los tumores no meníngeos, sobre todo en los de alta malignidad, la vecindad de la zona extirpada está, con frecuencia, infiltrada por células tumorales y no es un tejido adecuado para control.

Se han estudiado todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente por un proceso expansivo neoplásico intracraneal en el Servicio de Neurocirugía del Hospital General de Galicia, clasificándolos según la normativa de la OMS (35) y aplicando la clasificación de Kernohan (36) a los tumores gliales (astrocitomas).

2.2.4.- Protocolo.

Todos los pacientes fueron historiados y sometidos al protocolo que se expone a continuación:

- evaluación clínica, diagnóstico y tratamiento de los tumores.
- determinaciones hormonales en sangre periférica.
- obtención de la biopsia y estudio histológico.
- procesamiento de la muestra.
- obtención de resultados.
- análisis de los datos.
- conclusiones.

2.2.4.1.- Evaluación clínica, diagnóstico y tratamiento de los tumores.

2.2.4.1.a.- Historia Clínica.

Incluye:

- Datos de filiación.
- Forma de presentación del tumor
- Edad.
- Sexo.
- Peso/Talla. Índice de Quetelet.
- Síntoma "debut".
- Tiempo de evolución.
- Localización.
- Diagnóstico histopatológico.
- Paridad.
- Edad de la menopausia.
- Tratamiento hormonal.
- Estado hormonal.
- Patología asociada.
- Antecedentes familiares de primer y segundo grado.

En cuanto a la menopausia hemos seguido las siguientes definiciones de la OMS (37):.

Menopausia: Cese permanente de la menstruación resultante de la pérdida de la actividad folicular ovárica durante más de un año.

2.2.4.1.b.- Exploración general y neurológica.

Se realizó una inspección general de los pacientes seguida de pesado y tallado, en una báscula clínica.

Desde el punto de vista neurológico se evaluó:

- Estado de conciencia.
- Psiquismo y lenguaje.
- Expl. de pares craneales.
- Sistema piramidal y extrapiramidal.
- Sist. cerebelo-vestibular.
- Marcha.
- Sensibilidad.
- Signos de irritación meníngea.
- Expls. físicas craneales.

2.2.4.1.c.- Métodos complementarios de diagnóstico:

- Rx cráneo.
- TC sin y con contraste.
- RM craneal. (T1, T2, Densidad Protónica y T1 + C).
- Angiografía.

2.2.4.1.d.- Tratamiento:

- Tto. esteroideo preoperatorio.
- Tto. quirúrgico.
- Tto. complementario.

2.2.4.2.- Determinaciones hormonales en sangre periférica.

Previo a la intervención quirúrgica se practicó en todos los pacientes, y de un modo sistemático, extracción de 10 cc de sangre periférica para la determinación de los niveles de estradiol, progesterona y testosterona total y libre con un intervalo mínimo de 24-48 horas (15,38).

Hemos clasificado los niveles hormonales como: bajo, normal y alto siendo los valores normales los siguientes:

| | |
|-----------------------------------|--|
| <i>Estradiol (E₂):</i> | Hombres: 50-120 pg/ml. Mujeres: 92-367 pg/ml. |
| <i>Progesterona (Pg):</i> | Hombres: 0.60-4.40 ng/ml. Mujeres: < 50 años: 0.90-2.30 ng/ml. > 50 años: 0.22-4.00 ng/ml. |
| <i>Testosterona total (TT):</i> | Hombres: 9.4-37 ng/ml. Mujeres: 0.2-3 ng/ml. |
| <i>Testosterona libre (TL):</i> | Hombres: 180-1420 pg/ml. Mujeres: 3.5-70 ng/ml. |

2.2.4.3.- Obtención de la biopsia.

La muestra del tumor se recogió siempre bajo condiciones estrictas de asepsia, en frascos estériles colocados sobre hielo, enviándose una porción al Servicio de Anatomía Patológica de nuestro Centro para su estudio histológico.

En algunos casos se realizaron varias tomas de biopsia de diferentes áreas tumorales, dado el grado de heterogeneidad que presentan algunos tumores.

Durante el transporte y/o almacenamiento es conveniente mantener la pieza tumoral en hielo.

2.2.4.4.- Procesamiento de la muestra.

Una porción de la muestra se almacenó a -70°C hasta su procesamiento por el método de Enzimoimmunoanálisis (EIA). Una segunda porción se procesó, mediante la técnica de Citometría de Flujo, en un plazo de 48 horas post-intervención quirúrgica, aunque en la mayor parte de los casos se realizó inmediatamente después de su extracción en un total de 100 muestras.

2.2.5.- Tratamiento estadístico.

2.2.5.1.- Chequeo de distribución normal.

Como test de normalidad se utilizó el Test de Shapiro-Wilk en el caso de que el tamaño de la muestra fuese menor o igual a 50; si es mayor de 50, el de Sesgo y Curtosis.

2.2.5.2.- Índices de Tendencia Central y de Dispersión.

Como índices de Tendencia Central se determinaron las Medias Aritméticas y las Medianas y, como índices de Dispersión, la Desviación Estándar (S) y el Rango Semiintercuartílico (RSI).

2.2.5.3.- Índices de Asociación o Coeficiente de Correlación.

En el caso de variables continuas y distribución normal, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y en ausencia de distribución Gaussiana el de Spearman o Kendall, dependiendo del número de empates. Cuando se trató de variables categóricas se calculó el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen.

2.2.5.4.- Contrastes de significación.

En el caso de variables continuas, dado que las distribuciones no son Gaussianas, se utilizó el Test de Wilcoxon de rango de sumas o el de Mann-Whitney cuando se trata

de muestras independientes. En los contrastes de significación de tres o más muestras se utilizó el test de Bonferroni.

En el caso de variables categóricas, se utilizó el test de McNemar de contrastes de significación de proporciones de muestras relacionadas.

2.2.5.5.- Relación entre variables cuantitativas.

En los casos de correlación significativa entre variables, se determinó la ecuación de la recta de regresión correspondiente.

2.2.5.6.- Indices de Evaluación Diagnóstica.

Determinación de los índices de evaluación diagnóstica a nivel univariado y multivariado, después de haber hallado la función logística correspondiente, tanto para la Citometría de Flujo (CF) como para el Enzimoimmunoanálisis (EIA).

Los Indices de Evaluación Diagnóstica que se han determinado son los siguientes: Sensibilidad (S), Especificidad (E), Razón de Verosimilitud de Inclusión (RVI) y Exclusión (RVE), Valor Predictivo Positivo (VPP) y Negativo (VPN), Eficiencia o Exactitud diagnóstica (EF), Contenido diagnóstico o Ganancia Neta del test (Γ), y Odds ratio (Ω).



3. CONSIDERACIONES GENERALES



3.- CONSIDERACIONES GENERALES.

3.1.- NEOPLASIA: CONCEPTO.

Neoplasia significa "*neoformación*" o "*nuevo crecimiento*" y se define como una proliferación excesiva, incontrolada, autónoma e irreversible de células, con características morfológicas y funcionales que se diferencian de sus precursoras.

Por razones que todavía no comprendemos, ciertas células escapan a las barreras de control y defensa del organismo, se multiplican y llegan a formar conglomerados de organización arbitraria, los tumores, que al crecer, interfieren con la capacidad funcional de los órganos vitales pudiendo provocar la muerte del organismo afectado.

Durante décadas se han buscado las razones por las que una célula normal se transforma en cancerosa, es decir, porque una célula normal pierde su control de crecimiento, su control posicional (con la invasión y la metástasis) y adquiere capacidad para evadir el sistema de defensa. Actualmente, el conocimiento de las técnicas de biología molecular y su aplicación ha supuesto un gran avance en este campo.

El crecimiento celular es un proceso cuidadosamente regulado que responde a las necesidades específicas del organismo. Uno de los rasgos característicos de las células cancerosas es que responden de una forma anormal a los mecanismos de control que regulan la división de las células normales. La explicación de las causas de este fracaso regulador se ha debatido entre dos aspectos: factores ambientales o base constitucional.

En la actualidad, y aún cuando los mecanismos determinantes del cambio neoplásico no están completamente establecidos, podemos considerar que el cáncer, salvo excepciones, no es una enfermedad hereditaria. Probablemente exista una predisposición familiar a padecerlo en ciertos casos. Pero una familia no sólo comparte genes sino también un medio ambiente común. La teoría de la doble mutación (heredada y adquirida) puede explicar mejor la interrelación entre ambos factores (40).

Se piensa que el cáncer tiene una base genética. Es un conjunto de causas, pero el elemento común es algún daño en el ADN, dando lugar a una expresión genética aberrante. La carcinogénesis es un proceso de múltiples pasos, y las actuales investigaciones han intentado definir dichos pasos. Algunos de los genes implicados son oncogenes, cuyos productos incrementan la actividad de las células tumorales y otros, son genes supresores tumorales, cuya función parece que se pierde en dichas células (41).

Aunque el cáncer es una enfermedad genética, una alteración genética única no se considera suficiente para el desarrollo tumoral, son necesarias al menos dos, que frecuentemente implican la pérdida de homocigosidad de las dos regiones alélicas de los cromosomas (42).

3.2.- TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

3.2.1.- Clasificación de los tumores del SNC.

Desde la primera clasificación de los tumores cerebrales por Bayley y Cushing (1926) (43) ha habido intentos repetidos de desarrollar una ideal teniendo en cuenta las propiedades morfológicas y biológicas de cada tipo tumoral, Río Ortega, 1932, (44); Ostertag 1936, (45); Kernohan y cols, 1949, (36); Russell and Rubinstein, 1977, (46) etc. La más utilizada ha sido la de Bayley y Cushing (1926), basada en una derivación embriogenética de los diferentes tipos tumorales y los conceptos de anaplasia, la de Río Ortega (1934) y la de Kernohan y cols. (1949) más simplificada que introdujo un sistema de graduación de malignidad de los astrocitomas de uno a cuatro.

Aunque todas estas clasificaciones se corresponden en un principio, a menudo han recibido diferentes designaciones incluso dentro de un mismo tumor. Esto es, sin duda, inadecuado para facilitar el entendimiento entre patólogos y clínicos, entre país y país o incluso de escuela a escuela.

El intento más reciente de crear una clasificación internacional biomorfológica ha sido la realizada por la OMS en 1979 y revisada posteriormente en 1993 (tabla I; págs. 44, 45), a la que nos adaptaremos en esta Tesis Doctoral (35).

TABLA I: Clasificación de la OMS (1993)

1. Tumores del tejido neuroepitelial

1.1. Tumores astrocitarios

- 1.1.1. Astrocitoma
 - a) fibrilar
 - b) protoplasmático
 - c) gemistocítico
- 1.1.2. Astrocitoma anaplásico (maligno)
- 1.1.3. Glioblastoma
 - a) Glioblastoma de células gigantes
 - b) Gliosarcoma
- 1.1.4. Astrocitoma pilocítico
- 1.1.5. Xantastrocitoma pleomórfico
- 1.1.6. Astrocitoma subependimario de células gigantes (Esclerosis Tuberosa).

1.2. Tumores oligodendrogiales

- 1.2.1. Oligodendroglioma
- 1.2.2. Oligodendroglioma anaplásico (maligno)

1.3. Tumores endimarios

- 1.3.1. Ependimoma
 - a) celular
 - b) papilar
 - c) de células claras
- 1.3.2. Ependimoma anaplásico (maligno)
- 1.3.3. Ependimoma mixopapilar
- 1.3.4. Subependimoma

1.4. Gliomas mixtos

- 1.4.1. Oligo-astrocitoma
- 1.4.2. Oligo-astrocitoma anaplásico maligno
- 1.4.3. Otros

1.5. Tumores de plexos coroideos

- 1.5.1. Papiloma de plexos coroideos
- 1.5.2. Carcinoma de plexos coroideos

1.6. Tumores neuroepiteliales de origen incierto

- 1.6.1. Astroblastoma
- 1.6.2. Espongioblastoma polar
- 1.6.3. Gliomatosis cerebral

1.7. Tumores neuronales y gliales-neuronales mixtos

- 1.7.1. Gangliocitoma
- 1.7.2. Gangliocitoma displásico de cerebelo (Lhermitte-Duclos)

- 1.7.3. Ganglioglioma infantil desmoplásico
- 1.7.4. Tumor neuroepitelial disembrioplásico
- 1.7.5. Ganglioglioma
- 1.7.6. Ganglioglioma anaplásico maligno.
- 1.7.7. Neurocitoma central
- 1.7.8. Paraganglioma del filum terminale
- 1.7.9. Neuroblastoma del olfatorio (Aestesioneuroblastoma)
 - a) Neuroepitelioma del Olfatorio

1.8. Tumores parenquimatosos

- 1.8.1. Pineocitoma
- 1.8.2. Pineoblastoma
- 1.8.3. Tumores pineales transicionales /mixtos

1.9. Tumores embrionarios

- 1.9.1. Meduloepitelioma
- 1.9.2. Neuroblastoma
 - a) Ganglioneuroblastoma
- 1.9.3. Ependimoblastoma
- 1.9.4. Tumor Neuroectodérmico primitivo (PNETs)
 - a) Meduloblastoma
 - a.1) Meduloblastoma desmoplásico
 - a.2) Medulomioblastoma
 - a.3) Meduloblastoma melanótico

2. Tumores de los nervios craneales y espinales

2.1. Schwannoma (Neurilemmoma, Neurinoma)

- 2.1.1. Celular
- 2.1.2. Plexiforme
- 2.1.3. Melanótico

2.2. Neurofibroma

- 2.2.1. Circunscrito (solitario)
- 2.2.2. Plexiforme

2.3. Tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (MPNST) (Sarcoma Neurogénico, Neurofibroma anaplásico "Schwannoma maligno")

- 2.3.1. Epitelioide
- 2.3.2. MPNST con diferenciación epitelial y/o mesenquimal divergente
- 2.3.3. Melanótico

3. Tumores de las meninges

3.1. Tumores de células meningoteliales

- 3.1.1. Meningioma
 - a) Meningotelial
 - b) Fibroso (fibroblástico)
 - c) Transicional (mixto)
 - d) Psamomatoso
 - e) Angiomatoso
 - f) Microquístico
 - h) Secretor
 - i) De células claras
 - j) Cordoide
 - k) Rico en lifoplasmacitos
 - l) Metaplásico
- 3.1.2. Meningioma atípico
- 3.1.3. Meningioma papilar
- 3.1.4. Meningioma anaplásico (maligno)

3.2. Tumores mesenquimales, no meningoteliales

Neoplasias benignas

- 3.2.1. Tumores osteocartilaginosos
- 3.2.2. Lipoma
- 3.2.3. Histiocitoma fibroso
- 3.2.4. Otros

Neoplasias malignas

- 3.2.5. Hemangiopericitoma
- 3.2.6. Condrosarcoma
 - a) Condrosarcoma mesenquimal
- 3.2.7. Histiocitoma fibroso maligno
- 3.2.8. Rabdomiosarcoma
- 3.2.9. Sarcomatosis meníngea
- 3.2.10. Otros

3.3. Lesiones melanocíticas primarias

- 3.3.1. Melanosis difusa
- 3.3.2. Melanocitoma
- 3.3.3. Melanoma maligno
 - a) Melanomatosis meníngea

3.4. Tumores de histogénesis incierta

- 3.4.1. Hemangioblastoma (Hemangioblastoma capilar)

4. Linfomas y neoplasias hematopoyéticas

- 4.1. Linfomas malignos
- 4.2. Plasmacitoma
- 4.3. Sarcoma granulocítico
- 4.4. Otros

5. Tumores de células germinales

- 5.1. Germinoma
- 5.2. Carcinoma embrionario
- 5.3. Tumor del seno endodérmico
- 5.4. Coriocarcinoma
- 5.5. Teratoma
 - 5.5.1 Inmaduro
 - 5.5.2. Maduro
 - 5.5.3. Teratoma con transformación maligna
- 5.6. Tumores de células germinales mixtos

6. Quistes y lesiones parecidas a quistes.

- 6.1. Quiste de la bolsa de Rathke
- 6.2. Quiste epidermoide
- 6.3. Quiste dermoide
- 6.4. Quiste coloide del tercer ventrículo
- 6.5. Quiste enterogéneo
- 6.6. Quiste neuroglial
- 6.7. Tumor celular granular (Coristoma, Pituicitoma)
- 6.8. Hamartoma neuronal hipotalámico
- 6.9. Heterotopia glial nasal
- 6.10. Granuloma de células plasmáticas

7. Tumores de la región selar

- 7.1. Adenoma pituitario
- 7.2. Carcinoma pituitario
- 7.3. Craneofaringioma
 - 7.3.1. Adamantinomatoso
 - 7.3.2. Papilar

8. Extensiones locales y tumores regionales

- 8.1. Paraganglioma (Quemodectoma)
- 8.2. Cordoma
- 8.3. Condroma
 - Condrosarcoma
- 8.4. Carcinoma

9. Tumores metastásicos

10. Tumores no clasificados

Para la graduación de astrocitomas seguiremos las indicaciones de Kernohan y su grupo (1949) clasificándolos según el grado de pleomorfismo y las características anaplásicas. Agruparon los astrocitomas en grados del I al IV en base al incremento de anaplasia: grado 1 o bien diferenciado (el más benigno), grado 2 o moderadamente diferenciado, grados 3 y 4 o pobremente diferenciados, anaplásicos o indiferenciados, aunque éste último equivaldría al glioblastoma multiforme de otras clasificaciones (36).

Cuando dos subtipos histológicos coexisten, el tumor se clasificó de acuerdo con el más prominente.

3.3.- EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES DEL SNC.

3.3.1.- Incidencia.

La incidencia real de los tumores del SNC es desconocida debido, sobre todo, a que algunos tumores considerados raros, infrecuentes o "benignos" no han sido recogidos hasta recientemente. Extrapolando los datos a partir de los del Registro SEER ("Surveillance, Epidemiology and End Results") durante el período 1978 a 1984 (1), la incidencia combinada de tumores intracraneales primarios y espinales se sitúa entre 2 y 19/100.000 habitantes y año, dependiendo de la edad (47).

En España no tenemos datos de incidencia de tumores del SNC para la totalidad del territorio nacional. Los datos parciales de los que se dispone corresponden a los escasos registros que existen en algunas regiones.

En el registro de tumores de Navarra, durante el período 1973-1982 se observa una tasa estandarizada para tumores malignos del encéfalo de 8.02 para varones y 4.98 en mujeres.

La distribución geográfica presenta una concentración de áreas de alta incidencia en la zona media-oeste de Navarra para varones y media-norte para mujeres. La incidencia es significativamente más alta en el medio rural para varones (7.90 frente a 4.27/100.000).

Estas cifras son algo superiores a las tasas observadas durante los años 1980-1983 en Tarragona y 1978-1982 en Zaragoza, donde se manejan cifras de Tasa estandarizada de 5.1 en varones, 3.1 en mujeres y 6.9 en varones y 4.6 en mujeres respectivamente.

3.3.2.- Prevalencia.

El conocimiento de la prevalencia de los tumores del SNC presenta todavía mayores dificultades para su valoración exacta.

Los meningiomas “benignos” o diferenciados incrementan del 0.2 % de todos los tumores intracraneales primarios en pacientes menores de 24 años al 39 % de los tumores en pacientes mayores de 65 años. La prevalencia de meningiomas malignos incrementa de 0.2% en niños al 2.4% en personas de más de 60 años (47).

Rausing (48), expone los resultados de un total de 11.973 autopsias realizadas durante una década (1957-1966) a pacientes de Malmö, con el diagnóstico de meningioma intracraneal por el departamento de Neurocirugía de Lund (Lasarettet). La prevalencia media durante este período fue de 1.44%.

La prevalencia global de metástasis intracraneales en la población de cáncer se estima del 25-30%, con afectación intradural (leptomeningea y parenquimatosa) en el 20% e implicación parenquimatosa sólo en el 10% (49).

3.3.3.- Mortalidad.

En el caso de los tumores cerebrales malignos, dado que la enfermedad es constantemente mortal y que la duración de la misma cambia poco con el tiempo, la tasa de mortalidad es cercana a la de incidencia.

Las estadísticas de mortalidad están disponibles en numerosos países de manera estandarizada debido a la obligación legal de certificar la mortalidad mencionando la causa de defunción y de las enfermedades asociadas eventuales.

A partir de las tasas de incidencia proporcionada por el programa SEER del Instituto Nacional del Cáncer (USA), se observó que las neoplasias del SNC en este país justificaban el 2.2% de las muertes por cáncer (50). Garfinkel y Sarolhan (1982) (51) confirmaron las cifras de la SEER (2.4%), así como también el incremento relativo de la tasa de mortalidad para neoplasias del SNC en blancos en relación a no blancos, y en hombres comparado con mujeres.

En España la tasa de mortalidad por tumores del encéfalo en el año 1991 fue de 3.96×100.000 habitantes. En los hombres fue de 4.48×100.000 habitantes y en las mujeres de 3.47×100.000 habitantes (52).

La tasa de mortalidad por tumores del encéfalo en Galicia en 1991 fue de 4.5×100.000 habitantes y el grupo de edad con tasa más elevada fue el de 75-84 años con 13.5×100.000 habitantes y el de menor tasa el de 5-14 años, con una tasa de $0.5 \times$

100.000 habitantes. Diferenciando por sexos, en el hombre la tasa fue de 5.0 x 100.000 habitantes, alcanzando el máximo el grupo de 55-64 años con 16.1 x 100.000 habitantes. En mujeres, fue de 4.1 x 100.000 habitantes y el máximo se situó entre los 75-84 años con una tasa de 16.2 x 100.000 habitantes (53).

Aunque los tumores del SNC constituyen la principal neoplasia sólida de la infancia, la 2ª causa de muerte relacionada con el cáncer en niños menores de 15 años, y la 3ª en adolescentes y adultos entre 15 y 34 años, la mayoría de los tumores intracraneales ocurren en personas con edades por encima de los 45 años (47).

Hemos de subrayar que los gliomas malignos sólo justifican el 2.5% de las muertes debidas a cáncer y suponen ésa 3ª causa de muerte por cáncer entre los 15 y 34 años (54).

Podemos concluir que en todos los países donde se dispone de estadísticas (55), la tasa de mortalidad en los tumores primitivos del SNC en función de la edad, pasa por dos picos máximos: uno en la infancia y otro en la edad adulta, más importante alrededor de los 60 años.

3.4.- ASPECTOS ETIOLOGICOS. FACTORES DE RIESGO.

3.4.1.- Factores genéticos.

El conocimiento de que una célula cancerosa es una célula modificada en su maquinaria genética tiene su origen en las observaciones que realizó Arnold sobre la mitosis en 1879 y, once años más tarde, la afirmación de von Hansemann (1890) de que todos los carcinomas están caracterizados por mitosis asimétricas (56).

Estas hipótesis fueron posteriormente desarrolladas en 1914 por Boveri (57) quién, profundo conocedor del comportamiento celular, no sólo sentó las bases de lo que sería la teoría cromosómica del cáncer (58) sino que fue el introductor de la teoría monoclonal del cáncer: cada tumor se originaría de una célula que a partir de una cierta constitución cromosómica anormal, sería la fundadora del tumor. Tienen que pasar más de 40 años hasta que esta hipótesis comience a desarrollarse en las neoplasias humanas.

La aplicación, en los últimos años, de técnicas de genética molecular al problema del desarrollo, diferenciación y control del crecimiento de las neoplasias, ha abierto un nuevo horizonte en el entendimiento de la ciencia básica del cáncer. La clave, fue la puesta en marcha de una técnica que hacía posible identificar cambios en los cromosomas humanos que eran demasiado pequeños para ser detectados por el cariotipo tradicional: "FRLPs" o Fragmentos de Restricción de Longitud Polimórfica del ADN.

Estudios citogenéticos y moleculares de tumores sólidos han indicado que una serie de regiones cromosómicas diferentes pueden haberse perdido en el genoma tumoral. Normalmente se observa pérdida de heterocigosidad y, a partir de este hallazgo, se han deducido la presencia de genes específicos que actúan como genes supresores tumorales u oncogenes recesivos (59). La pérdida de un locus cromosómico específico en un tipo particular de tumor, sugiere que un gen supresor tumoral importante en la génesis o progresión de ese tumor puede estar presente dentro de dicho locus (60).

Según la teoría de "*dos impactos*" o de dos pasos de Knudson (1971)(61) y el concepto de carcinogénesis de Comings (1973)(62), la transformación neoplásica sería el resultado de una doble mutación implicando un par de genes reguladores recesivos.

La importancia de los factores genéticos está bien aceptada en ciertas neoplasias del SN. Alteraciones en los genes supresores tumorales, factores de crecimiento, y sistemas enzimáticos han sido descritos en gliomas (63). Pérdidas de locus cromosómicos específicos han sido detectadas en retinoblastomas (64), neurinomas del acústico (65), astrocitomas cerebrales (66), meduloblastomas (67). El meningioma se ha relacionado con pérdida de material genético en el cromosoma 22 (68).

En el cáncer del SNC, la célula normalmente afectada es el astrocito, y los tumores resultantes (astrocitomas) progresan a través de estadios de malignidad creciente con el paso del tiempo. Estudios de genética molecular han revelado alteraciones genómicas características en los diferentes grados. Pérdida de porciones del brazo corto del cromosoma 17 son frecuentes en tumores de grados II y III y IV (66,69), mientras que la pérdida del cromosoma 10 y la amplificación del gen para el receptor del factor de crecimiento epidérmico está restringida esencialmente al glioblastoma multiforme (60,70).

La evidencia experimental refuerza la idea de que la inactivación del p53 (gen que codifica para la fosfoproteína nuclear p53 y que se ha localizado en la región 17p13) es un evento genético común en la oncogénesis humana y en la progresión del astrocitoma, y puede señalar la transición de estadios tumorales benignos a malignos (71).

En los gliomas humanos de adultos se han encontrado pérdidas alélicas frecuentes en los cromosomas 9p y 22q sugiriendo la presencia de genes supresores tumorales implicados en la patogénesis de dichos tumores (72). Existen también datos a favor de una posible región crítica en el cromosoma 7 (trisomía, ganancias y duplicaciones menores de los brazos p ó q) (73). A diferencia de los adultos, la monosomía 10 y la trisomía 7 es rara en la infancia, y la delección del 9p no ha sido demostrada en tumores pediátricos (74).

La pérdida común de porciones del brazo largo del cromosoma 19 en oligoastrocitomas, oligodendrogliomas y astrocitomas, pero no en otros gliomas, apoya la evidencia de que estas tres entidades están biológicamente relacionadas, y parece que es importante en la progresión de tumores astrocíticos puros, de lesiones de bajo a alto grado, y en los estadios precoces de la tumorigénesis oligodendroglioma y oligoastrocítica (75).

Los tumores cerebrales son las neoplasias más frecuentes en la infancia. Estudios citogenéticos en niños y en adultos (76), coinciden en señalar que ambos presentan diferentes anormalidades cromosómicas.

En los meduloblastomas, tumores cerebrales más frecuentes en la infancia, el cromosoma 17 está implicado en casi 1/3 de los casos (76). Se han descrito también cromosomas doble minuto (DMs), alteraciones en el cromosoma 1 y 11, deleciones del 6q y 16q o pérdidas del cromosoma 5 y cromosomas sexuales (26). Los ependimomas presentan numerosas alteraciones cromosómicas: poliploidías (77), pérdidas o reorganizaciones del cromosoma X (78), etc..

La implicación del cromosoma 22 en tumores cerebrales humanos ha sido bien establecida a través del análisis citogenético, demostrándose deleciones o monosomía parcial a nivel 22q11- 22q12 en meningiomas (50-70% de los casos) (79), pérdida de uno de los cromosomas que forman el par 22 y, más raramente, alteraciones estructurales con puntos de ruptura en 22q11 en neurinomas (80) y monosomías o deleciones en 22q13 en el 20% de los gliomas malignos, sugiriendo que uno a más genes en el cromosoma 22 juegan un papel crítico en los tumores del SNC (81).

Técnicas de genética molecular han confirmado estos hallazgos, revelando pérdida de heterocigosidad (LDH) en la parte distal del brazo largo del cromosoma 22 (82). Esto sugiere que la inactivación de ambos alelos de un gen supresor tumoral en el cromosoma 22 es un evento causal en el desarrollo del meningioma (83).

El gen de la NF₂ ha sido localizado también en el cromosoma 22 (84).

Aunque en un principio se creyó que la monosomía 22 era el único cambio, se han encontrado otras alteraciones que se cree representan la evolución cariotípica. Cambios estructurales en los cromosomas 1,2,6 y 22 con triploidías o tetraploidías son citados por Casartelli (85), en relación con cambios sarcomatosos del meningioma. Aproximadamente en el 50 % de los tumores se pierde un cromosoma 22 entero y en un porcentaje pequeño de casos se encuentran otras aberraciones del cromosoma 22, como translocaciones o deleciones de gran parte del brazo largo (83,86).

Los subgrupos histológicos de meningiomas presentan diferencias en cuanto a las alteraciones cromosómicas, encontrándose en el grupo psamomatoso anormalidades

implicando el cromosoma 22, así como cambios numéricos en el cromosoma 1 con respecto al subtipo meningotelial (87).

Sandberg y Turc-Carel (85) consideraban que los cambios cromosómicos adicionales podían no sólo estar asociados con la progresión biológica del tumor sino posiblemente constituían la causa directa de ella y, como postuló Wolman, (88) la malignidad en un meningioma ocurriría al azar y sería el resultado del incremento del número de errores.

En resumen, podemos decir que, desde el punto de vista citogenético, la presencia de anomalías cromosómicas en las células tumorales ha dado lugar a que al principio se aceptase que las alteraciones cromosómicas eran la causa del cáncer; actualmente no cabe duda de que es la activación de protooncogenes el factor esencial. El inicio del proceso de transformación celular sería una alteración a nivel génico, aunque se sabe que determinadas anomalías cromosómicas pueden dar lugar a esa alteración génica que origina la célula transformada.

3.4.2.- Factores de crecimiento y oncogenes.

La multiplicación de las células normales está sometida a unos estrictos y complejos mecanismos reguladores dependiendo en gran medida de la presencia, en el medio extracelular de ciertas sustancias, casi siempre proteínas de bajo peso molecular, que reciben el nombre genérico de "*factores de crecimiento*".

La expresión concomitante de factores de crecimiento y sus receptores como resultado de un estímulo del crecimiento autocrino, constituye la base de un crecimiento independiente. Este principio de autoestimulación se ha encontrado en muchos cánceres (89).

La mayoría de las neoplasias surgen en tejidos que tienen un "turn-over" alto durante la función normal del órgano. El cerebro, por el contrario, contiene neuronas que no se dividen y células gliales que permanecen en número constante a lo largo de la vida una vez que se ha alcanzado el estado adulto. No obstante los astrocitos son capaces de reentrar en el ciclo mitótico en respuesta a una lesión, inflamación o por reacción a un tumor. La recuperación de la sensibilidad o respuesta a los factores de crecimiento o diferenciación es un paso putativo hacia la diferenciación oncogénica. (90).

En el curso de los últimos años se ha identificado y descrito ampliamente la estructura química de varios factores de crecimiento. Algunos bien caracterizados son: el factor de crecimiento epidérmico (EGF, Epidermal growth factor), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, Platelet derived growth factor), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF I, II, III, Fibroblast growth factor), los factores de

crecimiento similares a la insulina (IGF I y II, Insulin like growth factors), factores de crecimiento transformantes (TGF alfa y beta, Transforming growth factors), y otros.

El Factor de crecimiento epidérmico (EGF) es un potente mitógeno que activa la síntesis de ADN y promueve la proliferación celular (91). Adquirió un interés especial en oncología debido al descubrimiento de la gran homología existente entre el producto del oncogén *c-erb-B* y el EGF-r (92). Receptores para el EGF (EGF-r) se han encontrado en una variedad de células normales y tumorales, incluyendo las que se originan en el SNC (93), observándose una sobreexpresión del mismo en gliomas (94).

El 40% de los casos de glioblastoma multiforme presentan amplificación del gen del EGF-r siendo ésta menos común en los astrocitomas de grado más bajo (70,95) y en 12% de los casos, se han observado mutaciones de dicho gen. Estos porcentajes elevados de amplificación genética junto con una frecuencia también alta de pérdidas de porciones del cromosoma 10 en el glioblastoma multiforme plantean la cuestión de si estos dos eventos genéticos están relacionados (70). Frecuencias de sobreexpresión variables, pero generalmente más bajas, han sido halladas en schwannomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas y adenomas hipofisarios (95).

Muchos meningiomas poseen receptores para el EGF (96). En 1986, Weisman y cols. (97) estudiaron el efecto de diferentes factores de crecimiento IGF, EGF, FGF y PDGF, en cultivos de meningiomas mediante la incorporación de timidina tritiada. Encontraron una síntesis de ADN dosis-dependiente y significativa, sobre todo para EGF y FGF. En 1988, Grimaux (98) determinó el EGF-r y el receptor de progesterona simultáneamente no hallando una correlación significativa entre ambos. Sin embargo, la interacción entre hormonas esteroideas y factores de crecimiento en los meningiomas son muestra de preocupación entre los distintos autores (96,98), ante la evidencia de que la progesterona puede potenciar la acción del EGF y otros factores (96).

El hallazgo "*in vivo*" del EGF-r en tumores menígeos benignos y malignos, así como en las meninges de rata neonatal, mientras que en las adultas normales y lesionadas de rata y humanas no fue detectable, indica que el EGF-r está implicado en el desarrollo del tejido meníngeo y se expresa normalmente en estos tumores, representando un cierto papel en dicho proceso neoplásico e incluso se podría hablar de un posible marcador tumoral.(99).

La autonomía de crecimiento de las células tumorales humanas se considera que es debida a la producción endógena de factores de crecimiento. La expresión transcripcional de candidatos para los factores de estimulación autocrina tales como, el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), ácido (aFGF) y factor de crecimiento transformante tipo β se ha determinado en tumores cerebrales humanos.

Takahashi (100), demuestra que ambos tipos de FGF se producen en más del 90% de los gliomas y meningiomas humanos, los cuales comprenden casi la mitad de los

tumores cerebrales. Los bFGF derivados del tumor están implicados en la progresión de gliomas y meningiomas "*in vivo*", mientras que el aFGF está expresado de una manera específica en el tumor origen, sugiriendo que el aFGF trabaja en "*tándem*" con el bFGF en la tumorigénesis de gliomas.

Una elevación específica tumoral en los niveles de transcripción del bFGF se ha demostrado también en los tumores que tienen su origen en la célula de schwann (101).

Recientemente se ha aislado el ADN complementario de dos tipos de receptores para el FGF humano, *flg* y *bek* que poseen capacidad para ligarse a ambas formas con alta afinidad (100). Casi todos los gliomas y meningiomas expresaron el gen para el *flg* o *bek* "*in vivo*", así como los genes para aFGF y bFGF, lo que lleva a pensar que estos últimos juegan un papel crucial en la tumorigénesis de gliomas y meningiomas a través de un mecanismo autocrino. Sin embargo, algunos tumores metastásicos cerebrales, no mostraron transcripción del aFGF y bFGF, pero sí expresaron genes para *flg* y *bek*, lo que sugiere que los FGF están implicados en el crecimiento de estos tumores como un factor paracrino.

La presencia de ARNm e inmunoreactividad para las tres isoformas del TGF β : TGF β 1, TGF β 2 y TGF β 3 en leptomeninges humanas y de rata, apoya la hipótesis de una posible influencia en el crecimiento normal de la célula aracnoidea. Cambios o pérdidas en esta regulación pueden contribuir al crecimiento neoplásico y, de hecho, las células de meningiomas sintetizan, secretan y responden a miembros de la familia TGF β de una manera autocrina (102).

Otros factores de crecimiento se añaden a los descritos hasta ahora. La coexpresión de IGF y sus receptores en meningiomas y gliomas puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de estas neoplasias (103). El factor de crecimiento glial (GGF), se sabe que actúa no sólo en astrocitos sino también en tumores de células de schwann (104).

Muchos de los factores de crecimiento o sus respectivos receptores están relacionados con productos de genes virales transformantes, los llamados "*oncogenes*". (94). Los oncogenes son genes estructurales cuya expresión en una célula puede dar lugar a un fenotipo tumoral. Estos oncogenes poseen sus homólogos en el ADN de las células normales en el hombre y en una variedad de especies animales, "*los protooncogenes*", cuya activación da lugar a la secreción de factores de crecimiento o expresión de sus receptores, y es un fenómeno regular durante el desarrollo normal de un órgano. Según algunos autores, la disregulación o proliferación parece que estaría basada en la activación de oncogenes y podría ser el resultado de la pérdida progresiva de diferenciación, pérdida de función de los genes oncosupresores (105), o de algunos eventos recombinantes raros (106), pudiendo conducir a la activación de la producción de factores de crecimiento, a la expresión de sus receptores o a la sobreexpresión

masiva de cualquiera de ellos, o de ambos, de un modo prematuro o inoportuno, lo que se ha relacionado con tumores humanos (107).

El descubrimiento de que ciertos oncogenes codifican para proteínas que pertenecen a la vía de estimulación proliferativa de los factores de crecimiento, ha permitido establecer un concepto unificado de los mecanismos moleculares de la transformación neoplásica y de la mitogénesis normal (108,109). Muchos de ellos muestran secuencias homólogas con genes que codifican para factores de crecimiento conocidos y sus receptores.

Los oncogenes, secuencias génicas que inducen la formación del tumor cuando están activados, se encuentran también en tumores del SNC.

Entre los oncogenes que han sido analizados hasta la fecha e implicados en gliomas, los más estudiados son *c-erb-B*, *c-sis*, *gli* y *myc*. Los oncogenes *c-erb-B* y *c-sis* son los más frecuentemente expresados o amplificados y la expresión incrementada del gen del EGF, o la expresión aberrante de un producto del gen del EGFR, puede jugar un papel en la génesis del glioblastoma multiforme. La expresión del oncogén *ros* también se ha visto incrementada pero su papel en la oncogénesis parece que no es tan fuerte, aunque sí sugestiva (110).

Aunque no se conoce hasta ahora el papel del oncogén *c-sis* en meningiomas esporádicos, es posible que su activación en el brazo largo del número 22 esté asociado con el desarrollo de meningiomas (111).

La detección de pérdida de alelos en *c-sis* (112) en una alta proporción de meningiomas y neurinomas (84,113), permitió que este gen se considerase un probable candidato para ambas neoplasias y como especula Riva (114), su activación puede depender de alguna forma de la lesión genética del gen supresor tumoral cercano, responsable del meningioma y neurinoma.

De todas formas, aunque la expresión del gen *sis* está asociada con la tumorigenicidad en meningiomas, su actividad proliferativa puede no ser grande ya que los niveles en las recidivas son más bajos que en los casos primarios. El ADN codificado para *Ha-ras*, *c-fos* y *c-myc* se encuentra también amplificado en meningiomas (115).

3.4.3.- Factores ligados al huésped.

3.4.3.1.- Edad, sexo y tipos histológicos.

La proporción de los diferentes tipos histológicos de tumores del SNC es diferente según la edad. En la infancia, de 0 a 14 años, los gliomas son los más frecuentes (40.9%), seguido de los meduloblastomas (24.2%), los ependimomas (6.5%) y los craneofaringiomas (5.6%). Los neuroblastomas, tumores específicos de la infancia, no representan más que el 2.6% de los casos. En el adulto (mayor de 14 años), los gliomas son igualmente los más frecuentes pero en una proporción mayor (62.1%); le siguen los meningiomas (18.4%) y en último lugar los schwannomas (2.2%) (116). En estudios africanos se aprecia un porcentaje apreciablemente más alto en meningiomas, variando del 24% al 38% (117); no obstante, es posible que este relativo incremento refleje más bien la baja incidencia de gliomas en estos pacientes.

En conjunto, podemos decir que los tumores cerebrales primitivos, gliales en particular, están ligados a la edad con dos picos de frecuencia: uno en la infancia y otro alrededor de los 60 años, pero ésta disminuye netamente a partir de esa edad. Los astrocitomas siguen también una distribución bimodal, que difiere según el grado histológico del tumor. Los grados III y IV de Kernohan (118) presentan un pequeño pico de frecuencia 0.5/100.000 antes de los 10 años, una caída a 0.3 entre los 10 y los 20 años, un remonte progresivo a 6.2 hasta los 65 años y un derrumbamiento progresivo después de esta edad (0.3 a los 85 años). Los grados I y II tienen una distribución análoga hasta los 20 años, luego el aumento de la incidencia es mucho menos marcado con un máximo de 0.6 a los 55-65 años. La relación grados III-IV/I-II pasa así de 1 antes de los 10 años, a 10 a los 65 años (116). Esto pone de manifiesto que la frecuencia y la malignidad aumentan de manera exponencial con la edad (119).

En cuanto al sexo los tumores del SNC son, en general, ligeramente más frecuentes en el hombre y si los diferenciamos por tipos histológicos, el primer lugar corresponde a los astrocitomas, tanto en el hombre como en la mujer (116).

Estudiando la curva de incidencia de los tumores del SNC en función de la edad en el adulto de 35 a 64 años en poblaciones diferentes del globo, se ha encontrado un incremento lineal con la edad, cualquiera que sea el sexo o el lugar geográfico, excepto en Alemania, en donde sólo se contabilizó un caso después de los 50 años. Israel fue la población que ofreció un incremento más marcado con la edad, siendo en el Extremo Oriente mucho menor (120).

La incidencia de meningiomas incrementa con la edad (121). Los meningiomas, intracraneales o espinales, son comúnmente detectados en las décadas medias de la vida, entre los 35 y 55 años, situándose la edad media en 52 años (122). Hay, con una excepción, un claro predominio en mujeres, con una relación mujer/hombre de 2:1 en los intracraneales (123) y 4:1 en los espinales (124); la excepción corresponde a una de

las series africanas citadas por Kepes (117), en la cual hubo un predominio de hombres, presentándose un 20% de los casos en la segunda década de la vida. Se ha observado también una mayor predilección de los meningiomas por el sexo femenino durante el período de mayor actividad sexual, para disminuir conforme el tumor se presenta en edades más alejadas de la vida (125). Esto ha dado lugar a una serie de estudios a cerca de la influencia de determinadas situaciones hormonales en el desarrollo de esta neoplasia.

Hay un acuerdo general entre los distintos autores de que son claramente raros en la infancia en donde suponen entre el 0.4% y 4.6% de todos los tumores intracraneales en este período de la vida y, en general, tienden a presentar formas más malignas, con frecuencia hemangiopericíticas y papilares (126,127). Los que se presentan por debajo de los 12 meses son extremadamente infrecuentes y la mayor parte angioblásticos o fibroblásticos (128).

En el primer año de vida, los astrocitomas (18.3%), papilomas de plexos (16.5%) y teratomas (11.1%) son los más frecuentes, mientras que los meningiomas han sido observados en una proporción mucho menor, y la mayor parte se sitúan en el compartimento supratentorial (129).

En el otro extremo de la vida, los meningiomas intracraneales no son infrecuentes en el anciano, como lo demuestran los estudios de Wood y cols (1957) (130), en donde de 300 tumores cerebrales hallados incidentalmente en necropsias, 100 fueron meningiomas. El pico de incidencia se situó en la 7ª década de la vida y, en contraste con los ejemplos sintomáticos, no hubo dominancia de sexo. Por otra parte, la serie de Nakasu (1987) (131), señala una incidencia de multiplicidad de estos tumores de casi el 8% de los casos estudiados (en total 231 casos) y una relación mujer/hombre de 3:1.

3.4.3.2.- Raza.

Se ha observado un incremento en la incidencia de los tumores del SNC en relación con la edad más marcado en la población blanca de USA que en la negra, hispana o asiática (120).

En general, la raza blanca ofrece una mayor incidencia de tumores cerebrales primarios que la negra, siendo en esta última, los meningiomas y adenomas hipofisarios los que presentan un mayor porcentaje (132).

3.4.3.3.- Factores endocrinológicos.

3.4.3.3.a.- Peso/talla. Índice de Quetelet.

Para determinar la posible correlación entre la presencia de obesidad y los tumores del SNC, se pensó que no era exacto para describir la obesidad elegir un nivel de peso arbitrario. Dicha técnica ignora la altura del paciente y puede, incorrectamente, categorizar muchos de ellos.

La medición del grosor del pliegue cutáneo tiene sus indicaciones pero está sujeta a una zona anatómica determinada y a la observación de sus variaciones (133). Por ello se usan tablas que permiten hallar el peso ideal de una persona de constitución media como las establecidas por la "Metropolitan Life Insurance Company" (1969). El peso individual de cada paciente se compara con el peso ideal para su altura particular, y la diferencia se registra como una desviación positiva o negativa del peso ideal (134).

Debido a estas dificultades, el peso en relación con la altura se ha utilizado frecuentemente como un índice. Los índices basados en estos dos parámetros presentan la inevitable desventaja de que no tienen en cuenta la musculatura o la estructura ósea, pero las mediciones pueden realizarse fácilmente, rápidamente, y con bastante grado de exactitud.

El índice de Quetelet, índice de masa corporal (IMC) o índice de Khosla-Lowe (Khosla and Lowe, 1967) definido como el cociente entre el peso y la altura, en metros al cuadrado, reúne los criterios necesarios para un índice epidemiológico de obesidad y puede resultar de elección, siendo en general uno de los más utilizados (135).

No existe, en general, un acuerdo en cuanto a la definición de sobrepeso y obesidad, siendo el punto de inflexión variable según los diversos autores, 28, 29.5 y 30 (136).

3.4.3.3.b.- Obesidad. Dieta.

Existen datos que sugieren que la obesidad puede ejercer una cierta influencia en algunos tumores relacionados con hormonas que predominan en el sexo femenino (134,137). Se ha asociado a un incremento en la tasa de incidencia de carcinoma de endometrio, próstata y colon (138). Algunos autores (139) sugieren una asociación entre obesidad e incremento de la incidencia del cáncer de mama.

Se han demostrado gran cantidad de ésteres de estradiol en el tejido graso y también en la sangre circulante (140). Se sabe que son sintetizados y secuestrados en tejidos grasos, donde representan una reserva protegida de la hormona preformada. Se sintetizarían bien a partir del estradiol circulante o, especialmente en mujeres menopáusicas, del estradiol formado en el tejido graso por aromatización. El adipocito,

sería pues, el lugar principal de actividad aromatasa extraglandular y de secuestro de productos estrogénicos.

La obesidad puede jugar un papel en la etiología de los tumores del SNC. Los meningiomas son más frecuentes en el sexo femenino y se piensa que están relacionados con hormonas, dada la asociación observada entre el incremento del índice de masa corporal y estos tumores. En un estudio caso-control basado en autopsias de 54 meningiomas durante un período de 20 años, se observó una asociación significativa entre el incremento del índice de masa corporal y meningiomas en mujeres ($p < 0.05$), pero no en varones (141).

En cuanto a la dieta, Wynder y Gori (142), llegaron a la conclusión de que los factores alimentarios estaban implicados en las causas del 60% de cánceres en la mujer y en más del 40% de los cánceres en el hombre.

Se ha sugerido que la dieta juega un papel en la determinación de los niveles de hormonas sexuales. La ingesta alta de grasas se ha asociado con niveles de estrógenos y andrógenos más elevados (143), mientras que una dieta vegetariana o rica en fibra está asociada con niveles de estrógenos más bajos e incremento de la globulina que liga hormonas sexuales (144).

Estudios recientes muestran que los meningiomas se relacionan de forma significativa con factores de hábito alimenticio y con alimentos ricos en nitritos (145).

3.4.3.4.- Factores Hormonales

Muchas investigaciones han implicado a las hormonas femeninas en la etiología de los tumores cerebrales humanos, en particular en los meningiomas (146).

A partir de la población estudiada en este trabajo, hemos investigado la asociación potencial con algunos parámetros debido a que la secreción hormonal cambia drásticamente en el embarazo y la menopausia, así como durante la administración exógena hormonal en determinados períodos de la vida o como resultado de cirugía ginecológica.

3.4.3.4.a.- Paridad.

Schlehofer y cols (146), en un estudio realizado en Alemania entre 1987 y 1988 en 127 mujeres con meningiomas, gliomas y schwannomas y 233 mujeres control, no encontraron una asociación entre paridad y el desarrollo de cualquiera de los tres tipos histológicos estudiados ($RR= 1.31$; $IC\ 95\%=0.51-2.07$). El estudio tampoco reveló diferencias en el riesgo de tumores cerebrales de cualquier subtipo histológico entre las pacientes que habían experimentado por lo menos un embarazo y las que nunca

habían estado embarazadas. Del mismo modo, la edad del primer embarazo y el número de embarazos no pareció afectar al riesgo de desarrollar un tumor cerebral.

3.4.3.4.b.- Estado hormonal.

Mediante estudios caso-control, se observó un riesgo relativo reducido para el desarrollo de meningiomas en mujeres menopáusicas (RR= 0.58%; IC 95%=0.18-1.90). Esta reducción puede atribuirse a un declinamiento de los niveles de estrógenos asociados con este período, algo compatible con la evidencia de que los meningiomas progresan durante el embarazo, cuando los niveles de estrógenos están elevados (11,147). Este efecto fue más pronunciado cuando la menopausia había sido quirúrgicamente inducida por la ooforectomía bilateral (RR= 0.12; IC 95%=0.01-1.30). Sin embargo las mujeres menopáusicas presentaron un mayor riesgo de presentar gliomas o schwannomas (RR= 1.77; IC 95%=0.67-4.68), excepto cuando la menopausia se indujo quirúrgicamente, en cuyo caso el riesgo se redujo (RR= 0.33; IC 95%=0.04-3.09). La ooforectomía bilateral no pareció reducir el riesgo en mujeres que ya habían sufrido una menopausia natural (146).

3.4.3.4.c.- Tratamiento esteroideo: anticonceptivos orales.

El posible papel de los anticonceptivos orales en la etiología de algunas neoplasias ha sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos. Se han puesto en relación con el cáncer de mama, en donde su uso en mujeres jóvenes puede incrementar el riesgo de dicho cáncer (148).

En lo que se refiere a los tumores cerebrales, Gold (149) no ha encontrado diferencias entre las madres de niños, con este tipo de tumores, que tomaron anticonceptivos orales antes del nacimiento de éstos u otro tipo de hormonas durante el embarazo y el grupo control.

3.4.3.5.- Factores inmunológicos.

Según la teoría de la vigilancia inmunológica, aunque discutida, la aparición de un tumor se atribuiría a un escape inmunológico por un déficit funcional del sistema inmune o a una característica propia del tumor. No obstante, la inmunovigilancia podría actuar también una vez que el cáncer se ha desarrollado dando lugar a la regresión espontánea del tumor.

De la aceptación de una respuesta inmunológica se deriva la existencia de los llamados antígenos tumorales, estructuras reconocidas como extrañas que generan dicha respuesta en el organismo.

3.4.3.5.a.- Aspectos inmunológicos de los tumores cerebrales.

El SNC tiene una especial y compleja relación con el sistema inmune y durante mucho tiempo se ha considerado como un lugar inmunológicamente privilegiado (150).

Aunque actualmente se ha demostrado que las reacciones inmunológicas pueden tener lugar dentro del cerebro, éstas no parecen ser efectivas contra el crecimiento de las neoplasias.

Los progresos recientes en el campo de la inmunidad celular y el desarrollo de la tecnología de anticuerpos monoclonales, ha permitido un entendimiento mejor de la relación huésped-tumor en pacientes con tumores cerebrales, incrementando la posibilidad de modular las respuestas inmunológicas con fines terapéuticos.

La inmunología de los tumores cerebrales se ha centrado en la búsqueda e identificación de antígenos tumorales específicos que podrían derivarse de las respuestas inmunes humorales y/o celulares del huésped. Así se han encontrado antígenos asociados a tumores gliales (151), mediante la utilización de anticuerpos homólogos o autólogos de pacientes con tumores cerebrales.

En la valoración de las respuestas inmunes celulares "*in vitro*", se ha puesto en evidencia que la citotoxicidad celular espontánea antitumor es muy baja en pacientes con tumores cerebrales, independientemente de qué células efectoras sean estudiadas, linfocitos T o células NK ("Natural Killer") (152). De hecho el crecimiento de tumores cerebrales malignos está principalmente asociado a un debilitamiento de la activación de los linfocitos (153). Esta hiporespuesta está confinada a las células T Helper (CD4) y resulta, en parte, de la incapacidad de estas células para secretar IL-2 (154).

En el 35%-80% de los gliomas malignos se encontraron infiltrados de linfocitos, fundamentalmente linfocitos T supresores (T8), y la relación celular T4/T8 es ≤ 1 en la mayor parte de los casos (155) sugiriendo una resistencia inmunológica por parte del huésped (156), pero intentos de correlacionarlo con la supervivencia postoperatoria han sido contradictorios.

Pees y Seidel (157), hallaron que en el 65% de los pacientes operados de meningiomas el suero fue positivo cuando se valoró con el test de microcitotoxicidad con prolina tritiada. Esta observación soporta las propiedades inmunogénicas de los meningiomas, aunque en estudios de reactividad cruzada del suero de pacientes con meningiomas con el de otros tumores cerebrales, se ha observado que esta respuesta no es necesariamente específica de meningiomas, pero que antígenos específicos pueden ser compartidos entre los distintos tipos histológicos de tumores cerebrales (158).

3.4.4.- Factores de morbilidad asociada.

3.4.4.1.- Traumatismos craneales.

Los resultados son discordantes. El desarrollo de un glioma como una secuela tardía de una lesión cerebral en donde se puede demostrar una conexión topográfica entre la proliferación glial como resultado de una cicatriz cerebral y los cambios neoplásicos, es excepcional.

Es interesante la aparición de los oligodendrogliomas que surgen en la cicatriz de contusiones cerebrales varios años después (30-40 años) de una lesión cerebral (159). Las implicaciones citogenéticas de este desarrollo conducen a la sugerencia de que las células de los oligodendrogliomas del cerebro adulto humano son, en ciertas circunstancias, capaces de reentrar en el ciclo mitótico (160).

El trauma también se ha puesto en relación con la patogénesis de los meningiomas. Cushing, fue uno de los primeros en asociar meningiomas con trauma craneal previo (123), encontrando en una revisión de 295 casos de meningiomas intracraneales, 93 casos (32%) con historia de lesión cerebral.

De todos modos no está claro si en las distintas series los meningiomas estaban ya presentes en el momento del trauma.

3.4.4.2.- Radiaciones ionizantes.

La radiación es un conocido mutágeno capaz de producir melladuras en cadenas simples y rupturas de las cadenas dobles en el ADN. Estos cambios físicos pueden dar lugar a deleciones o translocaciones, las cuales han sido asociadas con la transformación neoplásica de células.

En ciertos tipos de meningiomas, la radiación parece ser un factor causal definitivo. Algunos meningiomas aparecen años después de dosis bajas de irradiación de la cabeza y scalp de un proceso no neoplásico. Otros aparecen años después de altas dosis de radiación de tumores de cabeza y cuello preexistentes (161,162).

En la última década, varios autores han informado ejemplos de gliomas post-radiación (163). El período de latencia ha variado de 5 a 25 años, con una media de 11 años. La mayoría de los tumores han sido astrocitomas anaplásicos o glioblastomas y las dosis de radiación previa han variado de 150 a 6000 rads.

3.4.4.3.- Epilepsia.

El antecedente de crisis epilépticas puede no tener una relación causal con la presencia de un tumor cerebral sino ser la consecuencia de dicho proceso. No obstante, se ha observado una frecuencia significativamente más alta de epilepsia entre hermanos de niños con tumores cerebrales, comparados con los de niños normales (149).

3.4.5.- Factores biológicos (virus oncogénicos).

Durante las dos décadas pasadas se ha investigado mucho a cerca de la relación entre virus y cáncer y, mediante técnicas recientes, se han identificado pequeños fragmentos de ADN viral y proteínas víricas en tumores humanos, incluyendo meningiomas.

Se han demostrado por técnicas inmunomorfológicas, antígenos tumorales relacionados con el SV-40 ("Simian Vacuolating Virus") en meningiomas (164), y en gliomas humanos, incluyendo ependimomas, papilomas de plexos coroideos (165) y glioblastomas (166). Otros autores, sin embargo, no han demostrado la presencia del antígeno T intranuclear común a células transformadas por el SV-40.

Con técnicas altamente sensibles (sondas de ADN, etc.) se han detectado secuencias de ADN viral específicas de tumores en astrocitomas malignos, y se cree que son debidas al estadio altamente aneuploide de la mayoría de los gliomas humanos o a secuencias que han quedado después de infecciones virales previas inaparentes en niños (167).

3.4.6.- Factores exógenos.

3.4.6.1.- Profesión de los padres.

Algunos autores han encontrado una relación entre algunas profesiones de los padres y el desarrollo de un tumor cerebral como es el caso de los mecánicos, electricistas, agricultores o trabajadores de la construcción (168). También se ha descrito una situación similar entre los trabajadores de la industria aeronáutica (169). Otros, como Gold (149), no encontraron tal asociación.

3.4.6.2.- Ocupación profesional.

Tres profesiones parecen influir particularmente el riesgo de desarrollar un glioma: los trabajadores expuestos al cloruro de vinilo, polímero utilizado en la industria petroquímica (170), los trabajadores de la industria del caucho (171) y los agricultores por la exposición a pesticidas y herbicidas sintéticos (172).

Otros autores se han referido al riesgo que entrañan los trabajos relacionados con la electricidad, electrónica y electromagnética (173), la exposición a rayos x (174), etc.

3.4.7.- Asociación con otras entidades neoplásicas.

Está descrita la asociación entre meningioma y glioma en un mismo paciente (175). Algunas veces están situados en yuxtaposición o en estrecha aproximación uno de otro, pero en muchos casos las dos neoplasias están separadas. Excluyendo los meningiomas malignos, Fisher (176) encontró en seis de trece casos los dos tipos tumorales. La causa de ello podría ser un estímulo común para ambas neoplasias, mesodérmica (meníngea) y ectodérmica (glial).

Los meningiomas y los neurinomas del acústico son dos tumores relativamente comunes del SNC. Aunque la mayoría aparecen como neoplasias solitarias y surgen esporádicamente en la población general, un pequeño número se desarrollan como parte de una alteración familiar con herencia autosómica dominante, denominada Neurofibromatosis acústica bilateral (BANF, NF-2). Los pacientes con BANF tienen una predisposición a desarrollar neurinomas del acústico uni o bilaterales, meningiomas múltiples craneales y espinales, neurofibromas espinales y gliomas del tronco cerebral y médula espinal (177).

La genética puede jugar un cierto papel como un estímulo para la aparición simultánea de meningiomas y neurinomas en pacientes con Neurofibromatosis. Se ha localizado el gen de la NF₂ en el brazo largo del cromosoma 22, flanqueado por los marcadores D22S1 y D22S28 (178). La localización exacta del locus del meningioma todavía no ha sido determinado aunque Dumanski lo sitúa en el brazo largo del cromosoma 22, telomérico a D22S1 (113).

Estadísticamente se ha podido comprobar una asociación entre los meningiomas y otros tumores extraneurales, sobre todo el carcinoma de mama. Según Schoenberg (9), si los meningiomas constituyen el 18% de todos los tumores del SNC, alcanzan el 41% cuando a un primario en el SNC se asocia otro primario extraneural.

Existen ciertas similitudes entre estos dos tumores. Ambos ocurren más frecuentemente en mujeres en la quinta y sexta década de la vida y se sabe que el embarazo precipita los síntomas de ambas entidades. Además en los dos procesos se han observado receptores de estrógenos y progesterona (179); sin embargo, otros autores no encuentran tal asociación (180).

3.5.- LOCALIZACION.

Dentro de los tumores de origen neuroectodérmico la localización varía dependiendo del tipo celular que los origina, es decir astrocitos, oligodendrocitos, etc.

Los astrocitomas de localización hemisférica son más frecuentes en regiones frontales y temporales entre los 20 y 40 años, mientras que en el cerebelo representan el 40% de los tumores de fosa posterior en las dos primeras décadas de la vida (181). Si consideramos un estudio de 29 gliomas del tronco cerebral, las localizaciones protuberanciales son las más frecuentes (17 casos), y tienen tendencia a invadir estructuras vecinas (182).

Los glioblastomas multiformes pueden surgir en cualquier parte del SNC, pero los lóbulos frontal y temporal son los más comúnmente afectados. A menudo invaden los ganglios basales y el tronco cerebral, adoptando la apariencia de "alas de mariposa" cuando ocupan el cuerpo calloso y se extienden bilateralmente a ambos hemisferios (183).

Los oligodendrogliomas se sitúan habitualmente en los hemisferios cerebrales, sobre todo en las regiones fronto-temporales y los ependimomas comprenden el 2%-6% de todos los tumores intracraneales y el 40%-70% de todos los tumores intraespinales, intramedulares (184). Su localización es fundamentalmente ventricular sobre todo en el cuarto ventrículo.

Los gliomas del nervio óptico son tumores raros que justifican aproximadamente el 9% de todos los tumores intracraneales y el 5% de los tumores que acontecen en el grupo de edad de 0-20 años (185).

Los meduloblastomas comprenden del 15-20% de todas las neoplasias intracraneales en niños (186) y representan el 30% de los tumores de fosa posterior (187). Se trata de un tumor cerebeloso fundamentalmente de línea media (cerca del 80% ocurren en vermis) y los hemisféricos son más frecuentes en niños mayores y adultos jóvenes (188).

La mayoría de los meningiomas se desarrollan en el espacio subdural de la cavidad craneal y, en particular en las regiones parasagitales; se han observado también en ala de esfenoides, surco olfatorio, región supraselar y ángulo pontocerebeloso. Son menos frecuentes en el canal espinal que intracranealmente, donde todavía justifican el 25% de los tumores de esta región (189). La mayoría son intradurales, extramedulares y de localización torácica fundamentalmente.

Los meningiomas múltiples se presentan sólo ocasionalmente, y su incidencia varía entre un 2-8.9% (190), aunque Wood y cols (130) han encontrado una incidencia del 16% entre 100 meningiomas encontrados incidentalmente en necropsias.

Los schwannomas del acústico al originarse en el VIII par crecen hacia el ángulo pontocerebeloso, desplazando el bulbo, protuberancia y el cerebelo, dependiendo del tamaño que alcancen (191).

Las metástasis cerebrales alcanzan el cerebro por vía hematológica, normalmente a través de la circulación arterial. Pueden localizarse en cualquier parte del cerebro, pero, en general, la distribución es proporcional al suministro sanguíneo de áreas específicas cerebrales. Aproximadamente el 80% se encuentran en los hemisferios cerebrales, 10-15% en el cerebelo, y 2-3% en el tronco cerebral (192)

3.6.- CLÍNICA.-

La presentación clínica depende de la localización, crecimiento, conducta histológica y del origen primario o secundario del tumor. Los signos y síntomas pueden ser focales y generales.

Los síntomas de focalidad más frecuentes son los déficit motores. Los síntomas generales son debidos a la hipertensión intracraneal (HIC) producida por su crecimiento y el edema cerebral que los rodea, sintomatología focal y crisis comiciales.

Si consideramos los astrocitomas de hemisferios cerebrales, cursan clínicamente con signos de HIC y focales; provocan epilepsia en el 50-60% de los casos (181). La cefalea, aunque a veces no es el síntoma inicial, está presente en el 70% de los casos.

El síntoma de comienzo más característico de los oligodendrogliomas son las crisis convulsivas (55% de los casos), presentes incluso varios años antes de que se detecte morfológicamente el tumor. También pueden debutar como un síndrome de HIC o en algunos casos como signos deficitarios.

En los tumores de fosa posterior, en particular del cerebelo, es frecuente la hidrocefalia por compresión sobre el IV ventrículo, dando lugar a un síndrome de HIC. Si el proceso tumoral se localiza en hemisferios cerebelosos podemos hablar de un síndrome lateral con hemiataxia, disimetría, etc., y si afecta a vermis de un síndrome central o vermiano, con ataxia de tronco fundamentalmente. En los tumores del tronco cerebral altos, mesencefálicos, se obstruye con facilidad el Acueducto de Silvio dando lugar a hidrocefalia precoz, al contrario que los procesos más bajos, pontinos y bulbares, donde ésta es más tardía.

3.7.- DIAGNOSTICO.-

El diagnóstico se realiza fundamentalmente por TC y RM.

Astrocitomas de bajo grado, a veces no visibles en TC, pueden ser detectados por RM. Pueden medirse exactamente volúmenes tumorales y es posible reconocer los márgenes del tumor mediante el uso de contrastes paramagnéticos.

3.7.1.- Morfológico.

Los tumores del SNC, poseen algunas características que los diferencian de las neoplasias de otras regiones:

1. Grados de diferenciación diferentes, lo cual tiene su origen en los diversos tipos celulares que constituyen el parénquima cerebral.
2. Pérdida parcial de la barrera hematoencefálica en el área tumoral.
3. Capacidad metastásica habitualmente a través del Líquido Cefalorraquídeo.
4. El SNC como una estructura ósea inextensible y compartimentalizado por la hoz y el tentorio, lo que provoca herniaciones y síndrome de hipertensión intracraneal (39).

3.7.1.1.- Características macroscópicas.

3.7.1.1.a.- Tumores de origen neuroepitelial.

Dentro de este grupo, el mayor número está compuesto por células de la neuroglía, y son globalmente conocidos como gliomas. No obstante, se utiliza el nombre de "glioma" como un término genérico que abarca todos los tumores de origen neuroepitelial central, incluyendo aquellos compuestos exclusivamente o predominantemente de células precursoras indiferenciadas, de células neuroblásticas en varios estadios de diferenciación y de poblaciones mixtas con diferentes direcciones de maduración celular.

Los gliomas son tumores del SNC cuyas células muestran rasgos morfológicos semejantes a astrocitos (astrocitomas), oligodendrocitos (oligodendrogliomas), o células ependimarias (ependimomas).

3.7.1.1.b.- Tumores de las meninges.

Hasta ahora el rasgo más característico y diagnóstico de un meningioma es su circunscripción con adhesión focal a la duramadre (193).

Los meningiomas suelen ser redondeados, de superficie globular aunque pueden ser lisos, encapsulados y se proyectan desde la superficie subdural hacia el endocráneo. Son neoplasias que crecen lentamente y presentan un tamaño variable, dependiendo de su localización y de su agresividad (son de mayor tamaño los de la convexidad, fosa temporal e intraventriculares). En general son voluminosos, adaptándose a las estructuras de los tejidos nerviosos circundantes. Comprimen pero no invaden el parénquima cerebral subyacente (excepto la forma maligna), aunque sí puede haber invasión de la duramadre y de los senos duros y erosión del hueso adyacente. Como regla, pueden separarse fácilmente de la piamadre durante la intervención quirúrgica.

La especial propensión de los meningiomas a infiltrar la duramadre contrasta con la resistencia relativa de ésta a la invasión por gliomas (194).

3.7.1.1.c.- Tumores metastásicos.

El contenido intracraneal e intraespinal puede estar directamente implicado en el desarrollo de metástasis "*in situ*" como resultado del transporte de células neoplásicas a través del flujo sanguíneo. El cerebro está, con frecuencia, afectado; la médula espinal raramente. Las leptomeninges es raro que se encuentren implicadas en estos procesos, ya que la membrana aracnoidea constituye una barrera.

Los factores que determinan el desarrollo de metástasis a partir de las células neoplásicas circulantes son todavía relativamente poco entendidos. La incidencia y la distribución selectiva de las metástasis no tiene una relación obvia con la frecuencia con que se demuestran estas células cancerosas en el flujo sanguíneo, aunque sí la localización podría estar relacionada con diferencias en la cinética celular: presencia de células tumorales en división (hígado) o de células viables en donde la replicación ha cesado (cerebro) (195). El secuestro de las células neoplásicas circulantes por los tejidos diana ocurre como resultado de la adherencia celular endotelial. Asimismo pueden jugar un cierto papel los factores quimiotácticos, diferentes propiedades de adhesión de las células tumorales a las células endoteliales de los capilares (196), o la preselección de células neoplásicas con potencial especial para la invasión y la metástasis. Esta hipótesis concuerda con la heterogeneidad celular de las neoplasias malignas y con la selección preferente de varios tumores malignos viscerales por los tejidos diana distantes, lo cual se demuestra por la frecuencia con la que los melanomas malignos y coriocarcinomas metastatizan en el cerebro.

Una característica importante en la distribución de las metástasis cerebrales de neoplasias viscerales es la predilección por la sustancia gris con respecto a la sustancia

blanca, pero ésto sólo puede explicarse por las diferencias de vascularización entre ambos tejidos.

Las metástasis cerebrales asientan sobre todo en los hemisferios cerebrales y en el cerebelo y pueden ser únicas o múltiples; su tamaño es muy variable. Las metástasis múltiples se localizan más frecuentemente en la unión del córtex con la sustancia blanca, lo cual probablemente es debido a un estrechamiento brusco de las arteriolas a ése nivel. Las diseminaciones de tipo miliar carcinomatoso, asientan en el córtex y son apenas visibles a simple vista (197).

Las características histológicas de las metástasis dependen del tumor de origen. La casi totalidad de los casos se deben a un carcinoma, mucho más raros son los sarcomas. Los carcinomas se identifican fácilmente, y pueden ser de dos tipos: epidermoide o adenocarcinoma.

3.7.1.2.- *Características microscópicas.*

Se exponen en las tablas II, III y IV.

En cuanto a los astrocitomas se han propuesto varias clasificaciones en un intento de relacionarlos con los diversos aspectos estructurales adoptados por los astrocitos reactivos y normales.

La clasificación más utilizada en la práctica clínica es la de Kernohan y cols (1949) (36):

- Grado I: Isomórfico, células escasas, fibrilares y protoplásmicas. No mitosis.
- Grado II: Moderado pleomorfismo y con hiper cromatismo en algunos núcleos. No figuras mitóticas. No alteraciones en la proliferación vascular.
- Grado III: Es un astrocitoma con crecimiento difuso, especialmente en la periferia y transformación central dentro de la línea de un glioblastoma. Se observa polimorfismo y mitosis, pudiendo existir vasos patológicos con moderada proliferación adventicial.
- Grado IV: Densidad celular muy elevada. Numerosas mitosis con atipias. Vasos muy patológicos. Hiperplasia adventicial y endotelial. Zonas de necrosis y hemorragias frecuentes.

En los últimos años, Catherine Daumas- Duport, y cols. (1988) (198), establecieron una clasificación basada en el reconocimiento de la presencia o ausencia de cuatro criterios morfológicos: atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial y necrosis. Se obtiene una puntuación fácilmente trasladable a cuatro grados:

- Grado I: 0 criterios.
 Grado II: 1 criterio.
 Grado III: 2 criterios.
 Grado IV: 3 ó 4 criterios.

Tabla II
CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA
Tumores de tejido neuroepitelial

| <i>Clase</i> | <i>Subtipo</i> | <i>Característica predominante</i> | |
|---|--|--|---|
| 1.- Ts. Astrocitarios | 1.- Astrocitoma * Fibrilar | Células con ramificaciones largas inmersas en un tejido fibrilar denso. | |
| | * Protoplásmico | Células con soma celular grande y ramificaciones cortas. Degeneración microquística. | |
| | * Gemistocítico | Células de apariencia globoide y núcleo excéntrico. | |
| | 2.- A. Anaplásico (maligno) | Presencia de necrosis, incremento de la densidad celular, figuras mitóticas | |
| | 3.- Glioblastoma | Células fusiformes o pleomórficas. Proliferación vascular y necrosis. Actividad mitótica elevada y mitosis atípicas. | |
| | 4.- A. Pilocítico | Patrón mixto: Areas protoplásmicas y fibrilares. | |
| 2.- Ts. Oligodendrogiales | 5.- Xantastrocitoma pleomórfico. | Células pleomórficas, algunas de ellas con vacuolas lipídicas. | |
| | 6.- A. Subependimario de células gigantes. | Células fusiformes o piramidales con citoplasma eosinófilo. | |
| | 1.- Oligodendroglioma | Proliferación celular densa. Halo perinuclear. | |
| | 3.- Ts. Ependimarios | 1.- Ependimoma | Células alargadas dispuestas enseudorosetas perivasculares. |
| | | 2.- Ependimoma Anaplásico | Placas densas de células malignas y zonas de necrosis. |
| | 4.- Gliomas mixtos | 1.- Oligoastrocitoma | Patrón mixto: Oligodendroglioma + astrocitoma. |
| 5.- Ts pobremente diferenciados y embrionarios | 1.- Meduloblastoma | Celularidad extrema. Mitosis numerosas. Metástasis. | |

Tabla III
CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Tumores de las meninges

| <i>Clase</i> | <i>Subtipo</i> | <i>Característica predominante</i> |
|---|-----------------------------|--|
| 1.- Tumores. de células meningeoteliales | 1.1. Meningioma: | |
| | 1.1.1. Meningoteliosomatoso | Células sincitiales con lóbulos. |
| | 1.1.2. Fibroblástico | Células fusiformes con colágeno. |
| | 1.1.3. Transicional | Mezcla de ambos tipos. |
| | 1.1.4. Psamomatoso | Abundantes cuerpos de psamoma |
| | 1.1.5. Angiomatoso | Vasos sanguíneos con abundante esclerosis. |
| | 1.1.6. Secretor | Características meningeoteliales o transicionales con diferenciación epitelial. Presencia de una luz glandular con un componente secretor. |
| | 1.2. Meningioma papilar | Patrón papilar con escasas características anaplásicas. |
| | 1.3. Mening. anaplásico | Invasión del parénquima cerebral. Metástasis. |
| 2.- Ts. no meningeoteliales mesenquimales. | 2.1.- Hemangiopericitoma | Células periciticas pobremente diferenciadas con reticulina. |
| | 2.2.- Hemangioblastoma | Células endoteliales capilares y células de estroma perivascular lipídico |

Tabla IV
CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Miscelánea

| <i>Clase</i> | <i>Subtipo</i> | <i>Característica predominante</i> |
|--|--|--|
| 1.- Ts. de los nervios craneales y espinales. | 1.- Schwannoma, Neurilemoma, Neurinoma) | Células fusiformes con disposición organoide (ordenaciones nucleares en empalizada, cuerpos de Verocay). Antoni A: Areas celulares Antoni B: Areas laxas |
| 2.- Linfomas y neoplasias hematopoyéticas. | 1.- Linfoma Maligno | Células perivasculares con reacción reticulínica perivascular e intercelular; necrosis y linfocitos maduros, macrófagos y astrocitos reactivos. |
| 3.- Ts. Metastásicos | 1.- Pulmón 2.- Mama 3.- Gastrointestinal (colon) 4.- Melanoma | Aspecto microscópico similar al tumor de origen. Grados diferentes de reacción estromovascular, hiperplasia endotelial y necrosis central o difusa. Técnicas inmunohistoquímicas como apoyo diagnóstico. |

3.7.2.- Por imágenes.

3.7.2.1.- Rx. simple de cráneo.

Puede aportarnos información sobre alteraciones óseas, malformaciones craneales, alteraciones de volumen, signos de HIC, calcificaciones intracraneales, etc.

En donde alcanza un valor diagnóstico importante es en los meningiomas intracraneales. En éstos, la radiografía ósea de cráneo es diagnóstica en el 73-78% de los casos (199), no obstante, el desarrollo de la TC ha supuesto una disminución en las peticiones de la Rx de cráneo. La hiperóstosis se considera el signo radiográfico cardinal, aunque también podemos encontrarnos con calcificaciones tumorales. Se puede admitir que hay un paralelismo entre la visualización de un meningioma en la radiografía simple y su contenido en cuerpos cálcicos (200).

3.7.2.2.- TC (Tomografía Computarizada).

Los hallazgos obtenidos en la TC, se basan en modificaciones morfológicas y de densidad. Estos podrían clasificarse al hablar de los tumores cerebrales en signos indirectos y directos provocados por el tumor.

Dentro de los signos indirectos, aunque no siempre están presentes, podemos destacar, signos óseos (signos de HIC, hiperóstosis etc.), efecto masa que dependerá del tamaño del tumor y del grado de edema peritumoral asociado fundamentalmente a tumores de gran malignidad y metastásicos, obstrucción a la circulación del LCR dando lugar a hidrocefalia, que se produce con mayor frecuencia en los tumores de la región optoquiasmática, del III ventrículo, región pineal y en los procesos de fosa posterior que obstruyen o provocan compresión del IV ventrículo.

Los signos directos nos van a permitir un estudio detallado del proceso tumoral, su localización, realce tras contraste, existencia de quistes intratumorales, necrosis, etc.

Para el diagnóstico de meningioma intracraneal la tomografía computarizada es el método más fiable que se dispone en la actualidad, con una sensibilidad diagnóstica del 96% con medio de contraste y del 90% sin contraste (201).

3.7.2.3.- RM (Resonancia Magnética).

Se basa en la observación de que cuando ciertos núcleos se sitúan en un campo magnético y son expuestos a ondas de radiofrecuencia, reemitirán señales de radiofrecuencia que pueden ser detectadas con receptores apropiados cuando cesa la exposición a dichas ondas. Permite la visualización de las neoplasias intracraneales en todos los planos del espacio y especialmente en los localizados en fosa posterior.

La RM con gadolinio es de elección para el diagnóstico de meningiomas (202). En T1, el 60% de los meningiomas son isointensos, y el 30% son moderadamente hipointensos. En T2, el 50% son isointensos y el 40% moderadamente hiperintensos (203).

En el resto de la patología tumoral las imágenes son variadas.

3.7.2.4.- Angiografía cerebral.

Tiene utilidad sobre todo en meningiomas dado que nos permite conocer la vascularización tumoral y en algunos casos es útil para establecer el diagnóstico diferencial con otras neoplasias.

3.8.- MODALIDADES TERAPÉUTICAS.

3.8.1.- Quirúrgicas.

En cuanto a los tumores de origen neuroepitelial el tratamiento es quirúrgico siempre que sea posible, sobre todo en los astrocitomas de bajo grado en donde las supervivencias son muy largas con una exéresis amplia. En el caso de sospecha de glioblastoma multiforme se realizará biopsia estereotáctica.

En los meningiomas el tratamiento de elección es la resección radical, salvo aquellos que se localizan en la base de cráneo y se encuentran adheridos a estructuras importantes o los que invaden hueso como los meningiomas en placas, en donde la extirpación es parcial.

Los procesos metastásicos requieren extirpación total si son únicos.

3.8.2.- Médicas.

La radioterapia y quimioterapia acompañan casi siempre al tratamiento quirúrgico de los procesos tumorales neuroepiteliales y, en ocasiones, es especialmente importante la radioterapia en los ependimomas por su posible diseminación a lo largo del neuroeje.

En los meningiomas, la radioterapia se ha utilizado como tratamiento alternativo a la cirugía. En otros casos se ha utilizado la braquiterapia sobre todo en el manejo de los meningiomas de la base de cráneo, primarios o recidivantes, con resultados satisfactorios (204). Para otros autores no tiene valor alguno o éste es escaso (205).

El papel de la Inmunoterapia y hormonoterapia en la patología tumoral cerebral ya ha sido comentada en otros capítulos.

3.9.- HORMONODEPENDENCIA DEL CANCER: Desarrollo Histórico.

La terapéutica hormonal del cáncer se inició hace casi un siglo (Beatson, 1896) (206). Desde entonces, los tratamientos hormonales antitumorales han experimentado un notable impulso, fundamentalmente debido a un conocimiento más exhaustivo de la historia natural y comportamiento de las neoplasias, al avance de las técnicas quirúrgicas y de diagnóstico, a la aparición de nuevos fármacos y, en definitiva, a los nuevos conocimientos adquiridos en el campo del mecanismo de acción de las hormonas y de técnicas capaces de predecir con bastante exactitud la respuesta al tratamiento.

La gran importancia de la función ovárica en el desarrollo de la mama, adquirida hasta ese momento y conocida desde hace muchos años, indujo a Beatson (206) a realizar las primeras castraciones comenzando así una nueva era en el tratamiento del cáncer: la terapia hormonal. Sir George Beatson proporcionó la primera evidencia de que la extirpación de los ovarios de una mujer premenopáusica con cáncer de mama metastásico podría causar una mejoría en el control de su enfermedad. Años más tarde, Stanley Boyd (207), publicó los resultados de quizás el primer intento clínico de tratamiento endocrino del cáncer de mama: cerca de un tercio de las pacientes con dicho cáncer que habían sido tratadas con ooforectomía tenían respuestas favorables. Desafortunadamente los efectos beneficiosos de la ooforectomía fueron transitorios (6 a 12 meses), y sólo un número pequeño de pacientes presentaron respuestas más amplias (3 a 5 años).

El segundo intento de castración se realizó en un varón con cáncer prostático, aunque la relación entre la función testicular y la próstata ya había sido expresada a finales del siglo XVIII por Hunter (1786) (208), quién observó una disminución del tamaño de la misma después de la castración. Sin embargo, hasta finales del siglo XIX no se utilizó con fines terapéuticos.

A partir de estos pioneros, la castración no se generalizó debido a la mortalidad y morbilidad operatorias, a la ausencia de respuesta en la mayor parte de los pacientes y a la escasa duración de los que respondieron. Por este motivo, en 1905 la castración quirúrgica fue casi abandonada en favor de la irradiación ovárica y, en 1936 Dresser (209), y más tarde Thayssen (1948) (210), publicaron los resultados obtenidos tras la irradiación pélvica que fueron similares a los de la ooforectomía, ya que los niveles de estrógenos declinaban rápidamente después de ambos procedimientos. No obstante, el interés por la ablación endocrina como un foco de investigación terapéutica permaneció latente hasta que en los años 1950 se realizó la primera adrenalectomía (211) e hipofisectomía (212). Ambas operaciones ablativas no se pudieron emplear rutinariamente hasta que no se dispuso de tratamiento sustitutivo corticoideo.

Surgen entonces diversos estudios que tratan de explicar el mecanismo de acción de la respuesta a estas castraciones y, en 1915, en una breve comunicación, Frank y

Rosenbloom (213) muy poco después del informe de Adler (214) sobre extractos brutos totales de ovario (restauraban las alteraciones tróficas aparecidas en el útero de una cobaya castrada), llaman la atención sobre los efectos para producir estro mediante un extracto de líquido folicular. En realidad, Allen y Doisy (215) merecen el crédito por haber realizado una investigación completa de la hormona que se ha conocido como *estrógeno*, nombre genérico aplicado a los derivados de la hormona sexual femenina 17β estradiol.

En cuanto a la progesterona, correspondió a Corner y Allen en 1929 (216) establecer la presencia de un principio hormonal en el cuerpo amarillo del ovario, que denominaron Progestina, para indicar su relación específica con la gestación. Butenandt (217) la identificó y sugirió que la naturaleza química se identificase por el sufijo “esterona”, de ahí el término de *progesterona*.

Es a principios del siglo XX cuando los diversos laboratorios en sus investigaciones, establecieron el papel de las hormonas ováricas en el desarrollo del cáncer de mama. La evidencia de que los estrógenos ejercen efectos poderosos en el sistema reproductivo provocó una gran avalancha de investigaciones y el desarrollo de nuevos componentes sintéticos de uso clínico, como es el caso del Dietilestilbestrol (DES) por Sir Charles Dodds y cols (218). El próximo paso fue la aplicación de altas dosis de terapia estrogénica para el cáncer de mama avanzado en pacientes postmenopáusicas, algo inusual y paradójico, realizando Haddow y cols (219) el primer ensayo clínico utilizando estrógenos sintéticos a altas dosis en este tipo de cáncer. De nuevo casi un tercio de mujeres respondieron pero no pudo ser descrito un mecanismo endocrinológico adecuado para predecir la, aparentemente, respuesta arbitraria de las pacientes y cuáles podrían beneficiarse de un plan terapéutico.

La hormonoterapia ablativa se desarrolló de nuevo a partir del concepto de que las suprarrenales eran las segundas gónadas productoras de hormonas sexuales. Dichas glándulas constituyen el lugar principal de biosíntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, y además diversos estudios habían revelado la existencia de un proceso de aromatización a nivel periférico mediante el cual la androstendiona de origen adrenal puede ser convertida a estrona; limitando la esteroidogénesis adrenal se reduciría la disponibilidad de estrógenos circulantes.

Huggins y cols en 1952 (211), realizaron las primeras adrenalectomías para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, una vez que se dispuso de glucocorticoides sintéticos. A él también se debe el concepto de hormonodependencia del cáncer prostático, al comprobar su regresión después de la orquiectomía.

Estas estrategias para neutralizar las acciones de las glándulas adrenales proporcionaron algunos beneficios para las mujeres postmenopáusicas, que constituyen el grupo mas afectado por el cáncer de mama.

Finalmente, Luft y Olivecrona realizaron la primera hipofisectomía (212), dirigida a frenar la fuente de hormona adrenocorticotropa y a la eliminación de la prolactina y hormona de crecimiento, dos hormonas pituitarias que se sabe ejercen poderosas acciones en el tejido mamario.

Durante los años cuarenta y cincuenta el desarrollo de la hormonoterapia ablativa fue espectacular.

La razón de la especificidad de lugares diana para estrógenos permaneció en la oscuridad hasta la síntesis de radioisótopos y, a finales de los años cincuenta, ya se empezaban a desarrollar técnicas de estrógenos marcados con isótopos radiactivos. Glascock y cols (220), en 1959 sintetizaron el hexestrol tritiado, con alta actividad específica y observaron que se acumulaba selectivamente en los órganos reproductores de la cabra y ovejas jóvenes. Esto constituyó la primera evidencia de la localización de tejidos diana para estrógenos. Dos años más tarde Folca (221), describe en humanos que dicho hexestrol tritiado se acumula en algunos cánceres de mama, especialmente en aquellos pacientes que responden al tratamiento endocrino: pacientes con cáncer de mama que responden a la adrenalectomía captan más hexestrol tritiado que los que no responden. Esta propiedad podría considerarse un marcador de dependencia hormonal, constituyendo así el primer estudio para identificar pacientes con tumores hormonodependientes.

En 1962, Jensen y Jacobson (222) sintetizaron el estradiol- H^3 y observaron que los tejidos que responden a estrógenos pueden secuestrar estas hormonas a partir del suero, aún en contra de un gradiente de concentración, fenómeno que se atribuyó a la presencia en dichos tejidos de una proteína única que se une de una manera específica a estos esteroides. En este experimento, ya clásico, pusieron de relieve que la administración de estradiol- H^3 a ratas adultas castradas era seguida de su acúmulo y retención selectiva a nivel de órganos diana para estrógenos (útero, vagina, hipófisis), lo que sirvió de base para postular la existencia de macromoléculas específicas que ligan estradiol: "*receptores estrogénicos*" (*RE*), primer receptor hormonal demostrado y caracterizado, cuya naturaleza proteica y localización intracelular fue establecida posteriormente por varios grupos (223,224). Resultados comparables se han obtenido con otros esteroides biológicamente activos, no obstante el modelo más estudiado ha sido justamente el de los estrógenos, siendo Toft y Gorski en 1966 (225) los primeros en aislar el receptor de estrógenos a partir de tejido uterino de rata y caracterizar los complejos hormona-receptor 4S-5S citosólico y nuclear respectivamente, mediante el uso de gradiente de la sacarosa.

Es a finales de 1960 cuando se aprecia un renovado interés por el tratamiento hormonal de los tumores. A ello contribuye el descubrimiento de nuevas drogas como antiestrógenos y antiprolactínicos. Se cambia la forma de administración de drogas ya utilizadas (progestágenos a altas dosis), se sintetizan nuevos compuestos antitumorales formados por hormonas y citostáticos, se integra el tratamiento hormonal en esquemas

terapéuticos complejos y, sobre todo, se conoce mejor el mecanismo íntimo de la dependencia hormonal.

El hallazgo mas tardío de los receptores para progestágenos, andrógenos y corticoides, amplía los conocimientos sobre la hormonodependencia tumoral y el campo de la hormonoterapia, al ser susceptible de tratamiento hormonal antitumoral aquellas neoplasias que poseen receptores.

Fue Terenius en 1973 (226) el primero en dar a conocer la presencia de *receptores de progesterona (RPg)* en citosoles de tejidos tumorales de mama humanos, usando progesterona- h^3 . Por otra parte Jensen, en 1971 (227), llega a la conclusión de que la ausencia de receptores de estrógenos en pacientes con cáncer de mama es indicativo de una falta de respuesta al tratamiento endocrino. Se considera, pues, que la presencia de receptores esteroideos en un tejido es un prerequisite para poder reconocer a las hormonas esteroideas y manifestar una respuesta frente a la terapia hormonal.

Se ha detectado también actividad de receptores esteroideos en una amplia variedad de tumores de órganos no diana, aunque se encuentran con mayor frecuencia y en mayores concentraciones en los órganos diana. En los primeros la incidencia y el nivel de receptores es menor (228), aunque se han encontrado cantidades significativas del receptor estrogénico en cánceres de estómago, intestino, riñón, páncreas, laringe y tumores carcinoides. De forma similar se han señalado niveles significativos de receptores de progesterona en algunos tumores gástricos, riñón, páncreas, y meninges (229,230).

3.10.- MENINGIOMAS Y HORMONAS ESTEROIDEAS.

Desde que Jensen y Jacobson sintetizaron en 1962 el estradiol tritiado (222), pasaron mas de 16 años antes de que Donnell y cols (13) mostrasen en 1979, que los meningiomas poseen receptores de estrógenos. Emplearon para ello un método de unión competitiva con radioligandos adaptado directamente del análisis del receptor de estrógenos en el cáncer de mama. Encontraron una fracción del receptor de estrógenos 4S y otra 8S en 4 de 6 meningiomas usando el procedimiento de sedimentación de gradiente de la sacarosa.

Este fue el punto de partida de una larga serie de publicaciones sobre la presencia o ausencia de receptores de estrógenos y progesterona en los meningiomas y, el primer paso, para que diversos grupos científicos comenzasen a desarrollar un concepto antihormonal terapéutico para dichos tumores.

Se realizaron análisis de saturación bioquímica en los cuales se preparó una fracción de citosol de un homogenado del tumor, incubándose con concentraciones crecientes de ligandos radiomarcados (14, 231). Las fracciones unidas y no unidas se

separaron por centrifugación de gradiente de la sacarosa o por adsorción en carbón dextrano, construyéndose posteriormente las curvas de Scatchard para obtener una constante de disociación. Algunos grupos encontraron lugares de unión de estrógenos citosólicos o nucleares significativos en el 20% al 70% de meningiomas analizados (13, 14, 20, 21, 231, 232, 233), mientras que otros, ausentes o bajos (23, 38, 229, 234, 235, 236, 237, 238,239).

El interés por los receptores de progesterona se incrementó ante la observación de que algunos tejidos que eran sensibles a estrógenos paradójicamente carecían de actividad para fijar dichas hormonas. Esto era particularmente aparente en mujeres premenopáusicas con altos niveles de estrógenos endógenos. En el cáncer de mama de estas mujeres, el RE podría estar ocupado y además oculto en la detección por los ensayos de ligandos disponibles en ese momento. Esto representa un enigma biológico ya que uno de los efectos de los estrógenos en tejidos hormonalmente sensibles es causar la elaboración subsecuente de RPg. La presencia del RPg se tomó como un marcador indirecto de la presencia de un sistema de RE funcional en estos pacientes.

Durante la siguiente década se concedió una especial importancia a la actividad de ligando de la progesterona como un indicador potencial de la sensibilidad hormonal, y fue Poisson (240) el primero en observar que los RPg, en lugar de los de estrógenos, están presentes a niveles más elevados en un mayor número de pacientes con meningiomas. Posteriormente Schnegg (38) encontró por primera vez receptores de andrógenos (RA) en 2 de 10 meningiomas examinados; los dos correspondieron a mujeres.

A partir de aquí han surgido numerosas publicaciones verificando que una gran proporción de meningiomas poseen niveles de RPg relativamente altos mientras que los RE están ausentes o presentes en pequeñas cantidades (14, 15, 38, 231, 232, 233, 234, 236, 241, 242, 243).

En la década de los 80 se desarrollaron diversas técnicas bioquímicas, inmunológicas, inmunohistoquímicas, evaluando la fracción citosólica de las muestras tumorales, DCCA ("Dextran coated charcoal assay" o carbón recubierto con dextrano), EIA (Enzimoimmunoanálisis), para el RE y RPg. Para evaluar la fracción nuclear se utilizaron métodos inmunohistoquímicos que, mediante anticuerpos monoclonales, reconocen específicamente el núcleo celular de los tejidos que contienen receptores (244), y cuando se unen a un enzima apropiado es posible cuantificarlos (245,246,247).

Se realizaron estudios entre las distintas técnicas comparando los resultados de los análisis inmunoenzimáticos y los nuevos ensayos de unión nuclear, con el ya tradicional ensayo bioquímico basado en la unión competitiva, teniendo en cuenta que este último no es absolutamente específico en identificar un receptor (245,248,249,250). Estos estudios, confirmaron como un grupo, la escasez de RE y cantidades relativamente elevadas de RPg.

Con respecto a la localización de los receptores se obtuvieron resultados contradictorios. Schrell y cols (247) localizaron el RPg casi exclusivamente en el citosol. En el cáncer de mama y otros tejidos diana para hormonas sexuales en donde la actividad del RPg en parte depende de la activación del RE, se creyó que los RPg no sólo están bajo la regulación estrogénica sino que, de ser funcional, pueden translocarse al núcleo para dirigir la transcripción del ADN en un proceso similar al del RE activado (251, 252). La escasez aparente del RPg nuclear ha dado lugar a que se cuestione su funcionalidad en meningiomas (247, 253, 254), y no parece que este tejido se comporte, en este sentido, de forma análoga al cáncer de mama, más bien la actividad del receptor de progesterona puede encontrarse independientemente (255). No obstante otras investigaciones utilizando diferentes anticuerpos han obtenido resultados opuestos demostrando una frecuente tinción nuclear para el RPg (248, 256).

En 1978 Clark (257) y Eriksson (258) demostraron en el citosol del útero de rata, por primera vez, múltiples sitios de unión para el estradiol. El lugar de mayor afinidad para el estradiol ($K_d \sim 1nM$) tiene las características del RE clásico (alta afinidad, baja capacidad) y serían los sitios que ligan estrógenos "Tipo I". Los "Tipo II" aunque poseen la misma especificidad esteroidea y tisular, ésta es distinta del verdadero RE. Se unen al estradiol con una capacidad más alta y una afinidad más baja ($K_d \sim 20nM$) (257, 259). Estos últimos también han sido descritos en el núcleo de las células del útero de rata estableciéndose una estrecha relación entre los niveles incrementados de éstos y un verdadero crecimiento uterino.

Otros autores han demostrado que la presencia de los sitios Tipo II pueden reflejar el estado de sensibilidad a estrógenos de los tejidos (260, 261).

Surge como consenso general que la unión de estrógenos en meningiomas ocurre aproximadamente en el 30% de los casos, pero es, sobre todo, del tipo no específica y de baja afinidad. La actividad de unión de la progesterona se detecta en el 40% al 100% de los tumores. La densidad de los sitios de unión de la progesterona es mucho más alta que la demostrada para estrógenos, y los lugares de fijación son de alta afinidad, sugestiva de un verdadero receptor (4, 14, 15, 21, 233, 234, 236, 237, 238, 255, 262).

El RPg también ha sido extensamente caracterizado y se han evidenciado dos formas A y B (263,264). Ambas ligan progestágenos, pero tienen diferentes afinidades por los componentes nucleares, de hecho Kastner y cols (265) han demostrado recientemente la existencia de dos promotores A y B dirigiendo la transcripción de dos clases distintas de ARNm del RPg humano, lo que implicaría diferentes propiedades funcionales entre ambos tipos de receptores. Aunque discutido, la forma B después de su activación por la unión de la progesterona, se piensa que tiene una afinidad mayor por la cromatina nuclear (266).

La predilección de los meningiomas por las mujeres hizo que en un principio se dirigiese la atención a los receptores de hormonas sexuales femeninas. Tomando como modelo otros tumores hormonalmente sensibles, varios grupos investigaron la presencia

de proteínas que ligan andrógenos usando distintas técnicas. Fue Schnegg y cols (38) quien en 1981 encontró por primera vez receptores de andrógenos (RA) en dos de 10 meningiomas. En los 3 años siguientes, otros grupos señalaron también la presencia de receptores de andrógenos, glucocorticoides e incluso mineralocorticoides en meningiomas cerebrales humanos (21, 235, 267, 268). Resumiendo los datos, los autores encontraron RA en 30% al 100% de los casos, similar a los RPg (21, 38, 235, 239, 250, 269, 270).

Los RA se caracterizaron como sitios de alta afinidad, baja concentración y saturables, sugiriendo que se trata de un verdadero receptor de andrógenos. Su presencia es independiente del sexo o estado menopáusico, igual que ocurría con el RPg (4, 20, 231, 237, 250), aunque sí parece que en los subtipos histológicos anaplásicos y angiomatosos se encuentran menos receptores positivos que en el resto, lo que es verdad también para los RPg (250, 269, 271). Whittle y cols (272) observaron que la actividad del RPg parecía correlacionarse con un comportamiento clínico menos agresivo.

Algunos autores han evidenciado una débil a moderada correlación entre la presencia de RPg y RA y RA y RE (272, 273).

Las investigaciones actuales se dirigen desde la identificación de receptores de hormonas sexuales a la identificación, en el material genético del tumor, de las secuencias de ácidos nucleicos específicos que codifican para receptores de hormonas sexuales. La técnica de análisis de Northern blot emplea sondas moleculares clonadas con secuencias complementarias al ARNm que codifica para RE, RPg y RA. La hibridación "*in situ*" es un procedimiento que usa sondas de ARNm complementario para marcar bloques de tejido y proporcionar una localización anatómica. Estas técnicas no presentan las confusiones en cuanto a especificidad de unión o estado de ocupación del receptor. En este sentido son importantes las investigaciones de Schrell y cols (247) quienes utilizando técnicas de hibridación "*in situ*", no hallaron el ARNm que codifica para el RE en los 50 meningiomas estudiados. Maxwell y cols (274), detectaron en 9 meningiomas el ARNm del RA en 6 de ellos, ARNm del RPg en 8 y en ningún caso el ARNm del RE. Estos estudios confirman otros anteriores de unión competitiva de técnicas de inmunoanálisis, sobre todo en lo que concierne al RE.

3.10.1.- Estudios "*in vitro*".

A pesar de que el mecanismo de interacción del receptor con las hormonas sexuales en meningiomas no está del todo claro, se ha intentado utilizar su presencia como ventaja potencialmente terapéutica.

La mayor parte de los trabajos experimentales han investigado la funcionalidad de estos sistemas de receptor en modelos de cultivos de tejidos aplicando hormonas

exógenas o agentes bloqueantes. Se utilizaron técnicas de marcaje con timidina tritiada, actividad de ADN polimerasa, etc.

Los efectos sobre el crecimiento en cultivos han sido investigados por diversos autores. Zava y cols (254) fueron incapaces de demostrar cualquier influencia significativa del estradiol, progesterona o el antagonista estrogénico tamoxifén en cultivos de meningiomas encontrando, sin embargo, una estimulación del crecimiento por hidrocortisona y dihidrotestosterona. De la misma forma Adams y cols (275), tampoco encontraron un efecto significativo del estradiol, progesterona o noretisterona (un potente progestágeno) en sus ensayos “*in vitro*”.

Sin embargo, Maiuri y cols (276) demostraron una supresión marcada del crecimiento cuando se aplicó progesterona a tumores RPg positivos. La progesterona no tuvo efecto en tumores RPg negativos y el estrógeno no tuvo efecto alguno independientemente del estado de receptor.

El primer estudio utilizando progesterona, estradiol y tamoxifén en cultivos de meningiomas cerebrales humanos fue publicado por Jay y cols (277) quienes encontraron un incremento significativo del número de células cuando aplicaron estradiol y menor con progesterona o tamoxifén. No se sabe si estos efectos son mediados por un receptor hormonal o por un fijador de la hormona diferente de un verdadero receptor, o si están causados por alteraciones en el metabolismo celular que son independientes de la unión específica de la hormona.

Grunberg y cols (23) emplearon métodos de estimulación en cultivos y concentraciones farmacológicas de estradiol y progesterona, observando sobre todo una moderada supresión del crecimiento con progesterona en 4 de 10 tumores positivos para el RPg. Markwalder y cols (278,279) han utilizado el gestágeno acetato de medroxiprogesterona (MPA) preoperatoriamente y han obtenido una disminución de la actividad del RPg y de la fracción de crecimiento en estos tumores comparados con los controles.

En estudios “*in vitro*”, Olson y cols (243) al aplicar el potente bloqueador de la progesterona, mifepristona (RU486), causaron una inhibición del crecimiento del 18% al 36% en meningiomas, sin embargo los efectos estimulatorios del estradiol, progesterona y tamoxifén fueron muy leves. En investigaciones posteriores este mismo grupo (280) usando “*explantes*” de meningiomas humanos en ratones atímicos, obtuvieron una marcada reducción del tumor en los animales tratados con el antiprogestero RU 38486. También algunos autores (281) han observado una reducción relacionada con la dosis en el marcaje con timidina en cultivos de células de meningiomas incubadas en presencia de RU 486.

La necesidad de realizar estudios en un medio de cultivo libre de suero fue apuntada por Weisman (97,282) al evidenciar efectos del crecimiento insignificantes con el estradiol, progesterona y cortisol, solos o combinados con factores de crecimiento, ya

que una “sopa” de nutrientes y factores de inhibición o crecimiento podrían dar lugar a resultados experimentales equívocos.

Los estudios de andrógenos “*in vitro*” en la modulación del crecimiento de los meningiomas han sido escasos. Olson (270) y Adams (275) sólo han sido capaces de demostrar un pequeño efecto estimulador utilizando distintas concentraciones de dihidrotestosterona exógena en el primer caso, y en el segundo antiandrógenos del tipo de acetato de ciproterona y 11- α -hidroxiprogesterona. Sin embargo Gibelli (283) utilizando acetato de testosterona obtuvo resultados opuestos.

Los datos obtenidos a cerca de la modulación del crecimiento de los meningiomas “*in vitro*” mediante la estimulación o el bloqueo de los receptores de hormonas sexuales son contradictorios, dependiendo en una gran parte de las concentraciones de los reactivos utilizados y de la metodología empleada. Hemos de tener en cuenta que la respuesta de las células de meningiomas en estos sistemas de cultivo pueden no ser superponibles a las del tumor original (254), por ello puede ser de gran utilidad el modelo de ratones atímicos para estudios posteriores.

3.10.2.- Experiencia clínica.

Debido a los resultados tan conflictivos en lo que se refiere a los estudios de receptores y cultivos celulares en meningiomas cerebrales humanos, se han realizado pocos estudios clínicos, y es a mediados de los años 80 cuando comenzaron con el antiestrógeno tamoxifén los intentos clínicos de manipulación hormonal en meningiomas (237, 284).

Markwalder en 1985 (284) informó de 6 pacientes con meningiomas cerebrales quienes habían sido tratados con tamoxifén durante un período de 8-12 meses. No se obtuvo una respuesta satisfactoria. Un año más tarde Jääskeläinen en 1986 (285) trató 5 pacientes con el gestágeno acetato de medroxiprogesterona (MPA), no encontrando cambios en el crecimiento tumoral durante y después del tratamiento. Sin embargo, Markwalder y cols en 1987 (278), trataron preoperatoriamente, 15 pacientes con medroxiprogesterona encontrando una disminución significativa de los niveles de RPg en el grupo tratado con respecto al grupo control, lo que quiere decir que el acetato de medroxiprogesterona se une a los RPg en los meningiomas.

Antes de la disponibilidad clínica de un antagonista de la progesterona, van Seters y cols (286) utilizando el agonista de la LHRH “*buserelin*”, observa una mejoría clínica en cuanto a los síntomas y signos neurológicos no alterándose, sin embargo, los estudios de neuroimagen.

La experiencia de Grunberg y cols. en 1991 (287) es interesante desde el punto de vista de la utilización de un antiprogéstágeno, la mifepristona, a dosis de 200 mg/día.

A estas dosis predomina su efecto antiprogestacional sobre el antiglucocorticoideo. Estudió 12 pacientes después de 6 meses de tratamiento objetivándose en 5 una reducción del volumen tumoral en la TC del 10%, y de éstos, 2 experimentaron una progresión tumoral posterior. Los efectos colaterales fueron importantes. Lamberts (288), un año más tarde, describe paralelamente su experiencia con mifepristona a las mismas dosis, en 10 pacientes durante un año. Observó progresión tumoral en 4 pacientes a pesar del tratamiento, 3 presentaron regresión temporal que varió del 10% al 30% y en otros 3 el volumen tumoral se estabilizó; de nuevo los efectos secundarios fueron considerables. De todas formas, no podemos tomar como concluyentes estos resultados porque el período de seguimiento fue corto y hay que tener en cuenta que los meningiomas pueden entrar en fase quiescente incluso sin tratamiento.

3.11.- MECANISMO DE ACCIÓN DE HORMONAS ESTEROIDEAS.

3.11.1.- Introducción.

La existencia de elementos celulares capaces de reconocer moléculas reguladoras se postuló desde principios de siglo, incluso antes del desarrollo del concepto de hormona.

A principios de los años 60, las teorías dominantes sostenían que las hormonas esteroideas actuaban a nivel de la membrana celular facilitando el transporte de iones o sustratos, o catalizando cambios de energía. Cuando se sintetizó el estradiol marcado, se pusieron en marcha una serie de investigaciones que culminaron en la observación de que el estradiol se fija con alta afinidad y especificidad a una proteína intracelular en las células diana, y se la denominó "receptor" (289). Posteriormente, este concepto se extendió a progestágenos, andrógenos, glucocorticoides y otras hormonas esteroideas.

La secuencia de procesos que acontecen desde la liberación de una hormona esteroidea hasta que ésta ejerce su acción en los tejidos diana, fue descrita por primera vez por Jensen y cols (290), y permitió formular que el mecanismo de acción de las hormonas esteroideas se producía en dos etapas: una citoplasmática y otra nuclear. En ambas, la acción hormonal era mediada por una proteína receptora específica de localización citoplasmática y nuclear respectivamente.

El receptor de glucocorticoides (RG), era el único para el que la existencia de receptores citosólicos parecía fisiológicamente relevante, y el estudio de su estructura y participación en la mediación de la señal hormonal ha sido decisivo para conocer el mecanismo de acción de las hormonas esteroideas (291).

El concepto de Jensen de la interacción en dos etapas se ha convertido, con el paso del tiempo, en la teoría clásica para explicar el mecanismo de acción de las hormonas esteroideas (292) (figura 1; pág. 85).

La hormona esteroidea penetra en la célula por difusión pasiva y se une al receptor citosólico, formando un complejo hormona-receptor, que cambia de conformación y se activa, desplazándose al núcleo (translocación), donde desencadena una serie de eventos genómicos cuyo eslabón final es la síntesis de proteínas específicas y, eventualmente, la proliferación celular.

3.11.2.- Entrada del esteroide en la célula diana.

El transporte de hormonas esteroideas a través del plasma sanguíneo se realiza en forma libre o mediante un sistema proteico. Las proteínas que transportan a los esteroides son de dos tipos: específicas (SBG, α -fetoproteína, etc.) e inespecíficas (albúmina) (293). Al ser la forma no ligada de la hormona la biológicamente activa, se admite que el papel de la proteína transportadora es el de garantizar en el entorno de la célula diana una concentración adecuada de la hormona libre, impidiendo su metabolización en tejidos periféricos, o atenuando pequeños cambios en la fracción libre.

En un principio se aceptó que los esteroides que circulaban por el plasma, penetraban en los diversos tejidos atravesando la membrana citoplasmática de las células mediante difusión pasiva. La retención y aumento de concentración de estas hormonas sólo se produciría en los órganos diana, en los que existe el receptor específico para cada una de ellas.

Posteriormente, algunos trabajos apuntaron que la entrada del esteroide debería estar, cuando menos, facilitada, puesto que la captación podía evitarse con bloqueadores de grupos sulfhidrilos (294). Aparecieron datos que demostraban que algunos de los componentes de la membrana citoplasmática no eran, en absoluto, indiferentes a la presencia de hormonas esteroideas. Concretamente, la progesterona promueve la maduración de los oocitos de "*Xenopus Laevis*" mediante el incremento de la concentración intracelular de Ca^{++} (295). Incluso se informó de una interacción selectiva de los esteroides con la membrana, aportando datos que indican que existen lugares en la membrana capaces de discriminar entre los distintos tipos de esteroides, aunque no parecen corresponderse con el clásico receptor proteico de membrana. Al parecer se trataría de agregados de naturaleza fosfolipídica. No obstante, algunos autores han descrito la existencia de receptores del mismo tipo que los intracelulares en la membrana citoplasmática. (296).

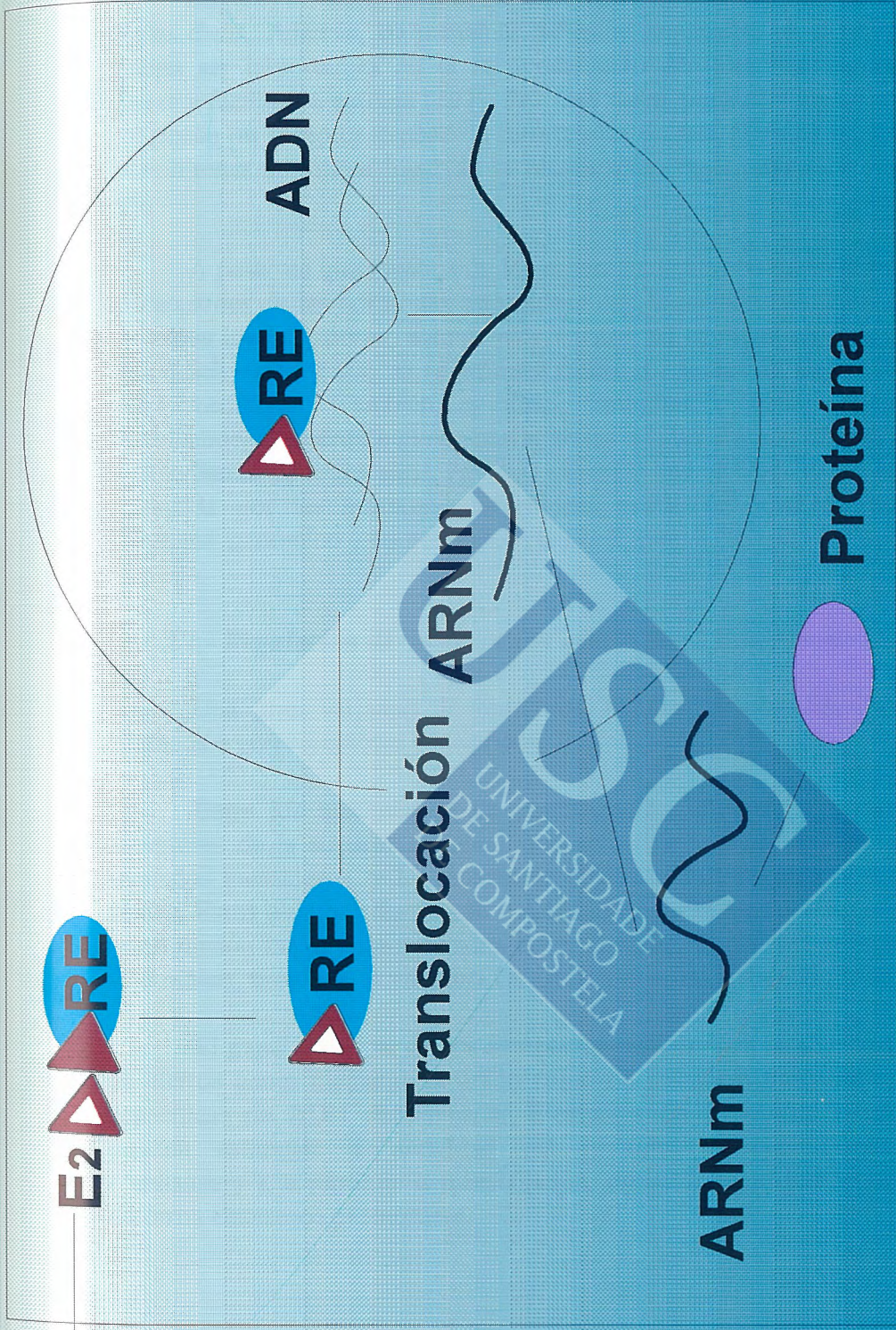


Figura 1.- Modelo clásico de Jensen. El receptor de estrógenos (RE) es citoplásmico; después de unirse al estrógeno (E₂), el complejo formado se transloca al núcleo, asociándose al ADN. Según Gibson DFC. Steroid Hormone receptors: An evolving model system that modulates breast cancer cell replication. *Advances in Pathology*. 1990; 3: 75-110.

Lugares de unión para estrógenos han sido identificados en las membranas de las células diana. Además, las proteínas de unión implicadas en el transporte de esteroides pueden ser importantes en el reconocimiento de tales lugares específicos en dichas células y facilitar la entrada (297). Por otra parte, parecería lógico que una célula diana, que posee un receptor específico intracelular de alta afinidad para un cierto esteroide, debería tener un primer lugar de reconocimiento en la superficie de la membrana (298, 299).

A pesar de que muchos de los argumentos aportados en relación con las posibles interacciones de las hormonas esteroideas con la membrana celular, han sido discutidos por otros investigadores, actualmente existen tal cantidad de datos al respecto que se hace difícil suponer que no se produce efecto o interacción alguna de los esteroides con dicha membrana. También es difícil comprender cómo existiendo todos estos mecanismos, el esteroide puede entrar en las células diana mediante una difusión pasiva, prescindiendo de todos ellos. Además sabemos que el espectro de la respuesta biológica producida por las hormonas esteroideas puede ser mediado por dos mecanismos diferentes: genómico y no genómico (figura 2; pág. 87).

3.11.2.1.- Regulación de la expresión génica por hormonas nucleares.

Una gran variedad de hormonas regulan la expresión génica después de la interacción con receptores específicos.

Entre los mecanismos de comunicación intercelular podemos considerar: 1.) receptores de la superficie celular que actúan indirectamente a través de sistemas de segundos mensajeros, y 2.) receptores nucleares que regulan directamente la actividad génica. Estos últimos constituyen una familia de proteínas que están entre los factores de transcripción mejor caracterizados hasta la fecha, e incluyen receptores para hormonas esteroideas, tiroideas, la vitamina D₃ (300) y el ácido retinoico (301).

El papel principal de los receptores nucleares es regular la tasa de transcripción de ciertos genes mediante la unión como un complejo hormona-receptor a secuencias específicas de ADN denominadas Elementos de Respuesta Hormonal (ERH). Estos pueden estimular la actividad del promotor, actuando como "potenciadores" ("enhancers"), o reprimir la transcripción, probablemente por interferir con la actividad de otros elementos promotores.

GENOMICO



NO GENOMICO

Figura 2.- Vías para la generación de respuestas biológicas por hormonas esteroideas. Norman AW. J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 1992; 41: 231-240.

3.11.2.1.a.- Estructura de los receptores nucleares de hormonas esteroideas.

El análisis comparativo de los receptores nucleares, ha demostrado una organización estructural en seis regiones o dominios (A-F), de acuerdo con el grado de homología de la secuencia de aminoácidos. Esta homología entre los miembros de la superfamilia es más intensa en las regiones C y E (302) (figura 3; pág. 89).

Dichas regiones corresponden a los dominios N- terminal, áreas en “dedos de zinc” (“zinc finger”), y dominio C-terminal de la molécula del receptor y están separados por regiones menos definidas. Corresponden también a tres funciones principales del receptor: 1) modulación de la transcripción génica, 2) interacción específica con las secuencias reguladoras de los genes diana en el ADN, y 3) especificidad y afinidad de unión al ligando.

El dominio N-terminal (regiones A/B) de los receptores esteroideos está pobremente conservado y es el principal responsable de las diferencias de tamaño entre los receptores. Se considera que tiene un efecto modulador en la transactivación. Contiene información que aumenta la potencia estimuladora transcripcional y también secuencias que permiten la activación preferencial de ciertos genes (303,304). También se conoce como “dominio inmunoreactivo” ya que la mayor parte de los anticuerpos contra el receptor reaccionan con esta región (305).

El dominio central (región C), está altamente conservado e incluye el dominio de unión al ADN y puede ser utilizada para caracterizar cada miembro de la familia del receptor.

Las regiones del dominio C-terminal (regiones E/F), son similares en tamaño y moderadamente conservadas en secuencias. Se trata de regiones complejas estructural y funcionalmente, ya que además de su papel en la unión a la hormona (incluyen el dominio de unión a la hormona) y en la translocación nuclear, pueden también contener funciones de transactivación y dimerización (306) (figura 4; pág. 90).

3.11.2.1.b.- Localización del receptor.

Según King (307) y Welshons (308) en ausencia de la hormona el RE está débilmente asociado con el compartimento nuclear de la célula. Se ha analizado la distribución celular de mutantes con deleciones en el RE utilizando anticuerpos contra dicho receptor y se ha localizado en el núcleo un receptor truncado que consiste en las regiones A/B, C y parte de la D (aminoácidos 1-281), mientras que un fragmento del RE de las regiones E y F es citoplasmático (309).

Receptores esteroides Receptores de hormonas tiroideas



Receptores de vitaminas



Figura 3.- Organización y localización cromosómica de los receptores nucleares . La región C es la mejor conservada. Ham J., Parker MG. Regulation of gene expression by nuclear hormone receptors. Current opinion in cell biology. 1989; 1: 503-511.

A/B C D E FUNCION

50-500 70 45 220-250



Translocación nuclear

Transactivación

Dimerización

90 K hsp

Figura 4.- Organización estructural y funcional de los receptores nucleares. Ham J., Parker MG. Regulate of gene expression by nuclear hormone receptor Current opinion in cell biology. 1981; 1: 503-511.

Experimentos adicionales sugieren que la región entre los aminoácidos 250-270 es importante para la localización nuclear. Por ejemplo, la delección de aminoácidos 250-260 ó 260-270 da lugar a un receptor que está distribuido entre los compartimentos nuclear y citoplasmático, mientras que un receptor con delección de aminoácidos entre 250-270 es exclusivamente citoplasmático (309).

Con respecto al RPg, y mediante estudios autoradiográficos en tejidos diana y en frío para minimizar el proceso de transformación, se ha visto que la mayor parte de la radioactividad tisular estaba asociada al núcleo. Estudios inmunocitoquímicos con anticuerpos monoclonales también han localizado el RPg en el núcleo. De todas formas no se puede excluir la posibilidad de que estos RPg estén presentes en ambos compartimentos citoplasmático y nuclear, pero con un equilibrio citoplasma-núcleo más en la dirección de una residencia nuclear (310, 311).

3.11.2.1.c.- Unión de la hormona.

La unión de la hormona juega un papel clave en la determinación de la actividad de los receptores. El dominio responsable de esta unión se encuentra localizado dentro de una gran región hidrofóbica de más de 200 aas en el C- terminal, cercado por la región E en el receptor de estrógenos (312) y las regiones E/F en el receptor de glucocorticoides (313).

Ya que las delecciones a lo largo de esta región dan lugar a una reducción o abolición de la actividad de unión, se ha propuesto que la unión del ligando induciría cambios alostéricos en la conformación del receptor. Modelos más recientes, han propuesto que ciertos receptores no ocupados pueden existir asociándose con proteínas sensibles al calor (por ejemplo: hsp 90), formando un complejo el cual es incapaz de unirse al ADN (314, 315). Esta interacción puede proporcionar un plegamiento adecuado y estabilizar la molécula. La unión de la hormona provoca la disociación del complejo.

El significado exacto de esta asociación no está claro hasta el momento, pero se cree que estas proteínas además de ayudar al plegamiento postranslacional de las moléculas previenen la desnaturalización y acompañan a los receptores a sus compartimentos celulares apropiados. Parece ser que son los responsables del mantenimiento de los receptores en su forma inactiva, y en una conformación óptima para el reconocimiento de la hormona (316) (figura 5; pág. 92).

3.11.2.1.d.- Unión al ADN.

El ligando unido al receptor permite que el dominio de unión al ADN se asocie con genes específicos, activándolos o reprimiéndolos. Si la región de unión a la hormona es la señal para actuar, es a través del dominio de unión al ADN que la hormona esteroidea realiza su acción (figura 6; pág. 93).

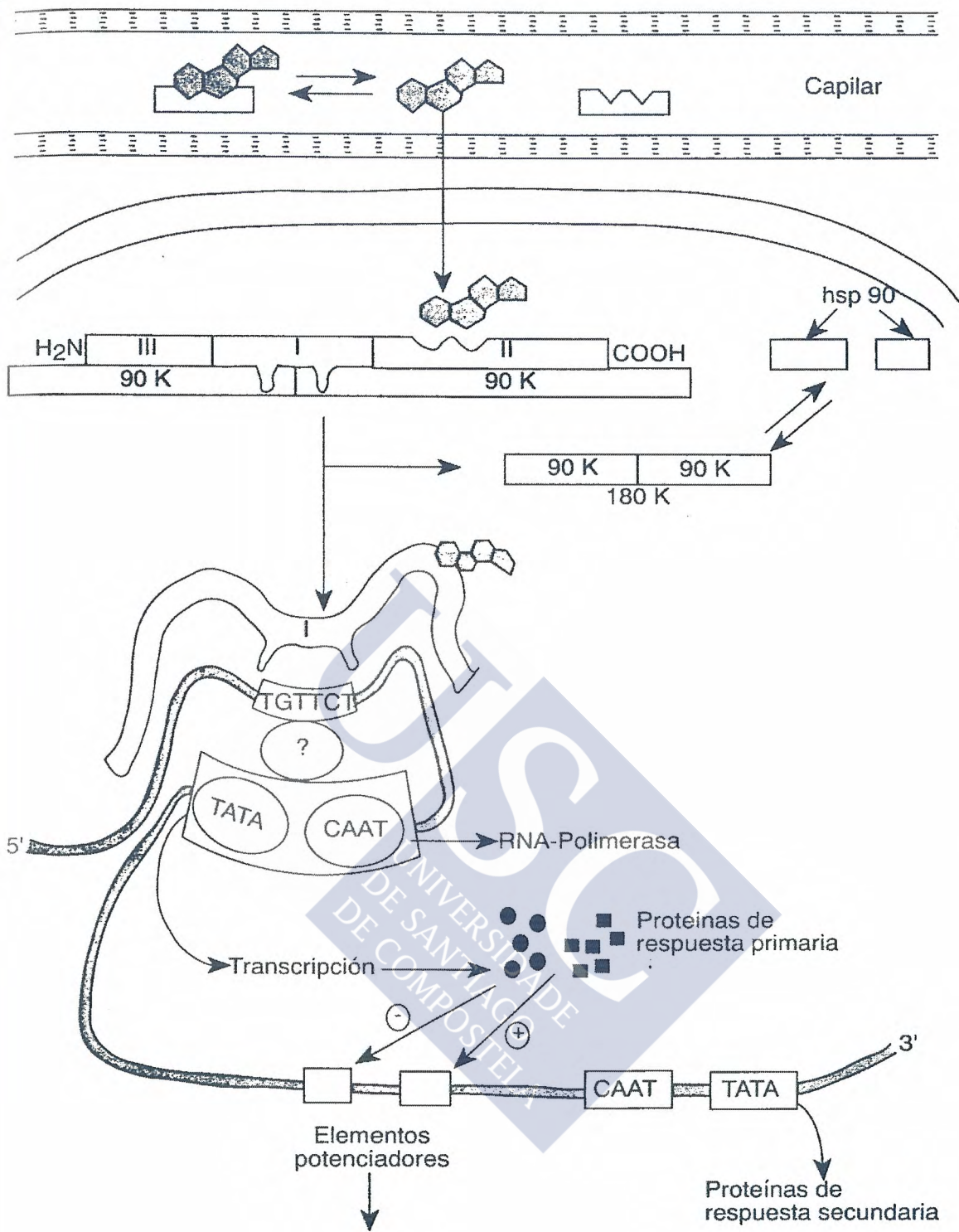


Figura 5. Mecanismo de acción de las hormonas esteroideas. La hormona penetra en la célula por difusión pasiva y se une al receptor citosólico inactivo. Los cambios conformacionales inducidos permiten la separación del dímero hsp90 y que los componentes del dominio I queden en situación de interactuar con el ERE del DNA. Se muestra la secuencia de bases de los ERE (TGTTCT). Fanjul LF. En Tresguerres JAF.: Fisiología humana. Ed. Interamericana. 1992, 869-886.

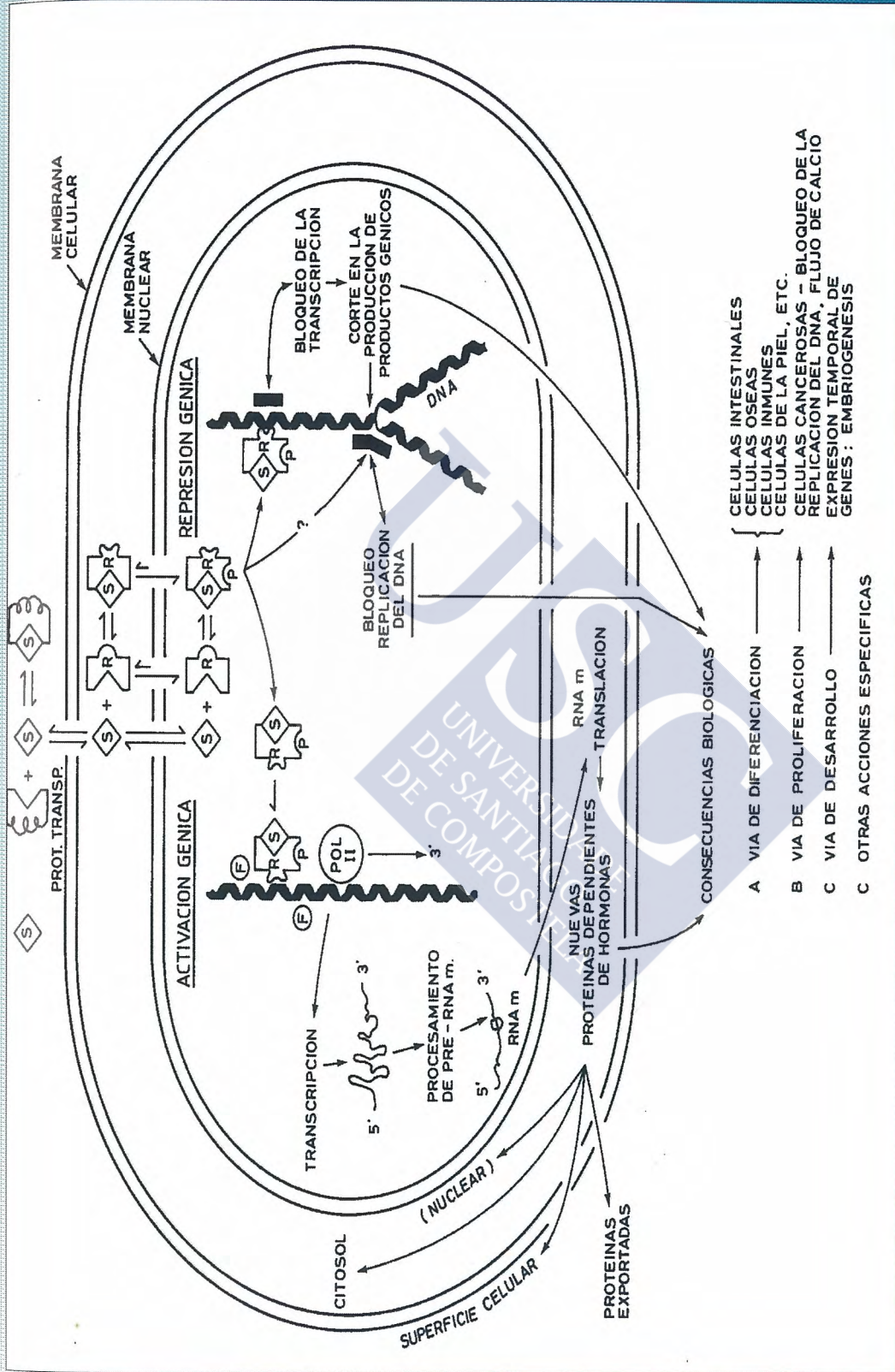


Figura 6.- Modelo de interacción de las hormonas esteroideas con su receptor nuclear y generación de respuestas biológicas vía activación y represión genética. Norman A.W., J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1992, 41: 231-240.

Es la región más conservada de los receptores, con un mínimo del 39% de identidad entre los miembros de la superfamilia (317) y consiste en unos 100 aminoácidos que se pliegan en dos estructuras denominadas “zinc fingers” (dedos de zinc). Cada “dedo” se une a un ión-zinc que está coordinado tetrahédricamente con 4 cisteínas (317,318). Esta disposición permite el plegamiento del dominio y de esta forma mostrar una elevada afinidad por una región específica del ADN (Elementos de Respuesta Hormonal, “HRE”). Los dedos de zinc están, cada uno, codificados por un exón diferente y, aunque se requieren los dos dedos para la unión específica al ADN, la región que abarca el dedo de zinc N-terminal (primer dedo) es crucial para determinar la especificidad de unión, mientras que el segundo dedo (C-terminal) estabiliza la unión del receptor al ADN (319).

Mutaciones en la estructura de los dedos de zinc pueden inhibir la función del receptor. De hecho, dos familias no relacionadas cuyos hijos presentaban raquitismo resistente a la vitamina D₃ sólo mostraban una única sustitución de un aminoácido en esta región del receptor para la vitamina D₃ (320). La mutación en una familia se produjo en el primer dedo de zinc y la mutación en la otra en el segundo dedo.

3.11.2.1.e.- *Activación transcripcional.*

Los intentos iniciales de definir el dominio de transactivación de los receptores hormonales han dado lugar a resultados conflictivos, así mientras en el receptor de glucocorticoides éstos parecen ser múltiples: en la región N-terminal, en la región de unión a la hormona y uno asociado con el dominio de unión al ADN (321, 322, 323), en el receptor de estrógenos hay un dominio de transactivación dentro del dominio de unión a la hormona (323) y una evidencia indirecta de un segundo dominio en la región A/B N-terminal.

Esta situación se complica por la observación de que regiones específicas del receptor son necesarias para la localización nuclear (324), y esta localización es un requisito previo para la transactivación.

El dominio de transactivación localizado en la región de unión a la hormona es de particular interés debido a que proporciona una explicación de las diferencias en la actividad de ciertos agonistas y antagonistas. Por ejemplo, el estradiol y los antiestrógenos 4-hidroxi-tamoxifén e ICI 164384 son capaces de inducir la unión específica al ADN, pero la unión de una anti-hormona puede promocionar la localización nuclear pero no la transactivación (316).

Podemos concluir que, aunque parece que los receptores de esteroides tienen una estructura modular en la cual ciertas funciones pueden operar independientemente unas de otras, pueden ocurrir interacciones entre algunas de ellas, debido a que se requiere la unión a la hormona para la actividad del dominio de transactivación C-terminal.

3.11.2.1.f.- Elementos de respuesta a hormonas (ERH).

Como se ha comentado previamente, los receptores de hormonas nucleares comprenden una superfamilia de factores de transcripción dependientes del ligando que juegan un papel crucial en mediar los cambios en el destino y función celular (317).

Los receptores transducen las señales hormonales extracelulares a genes diana que contienen secuencias "potenciadoras" ("enhancers") específicas denominadas Elementos de Respuesta a Hormonas (ERH) (289, 317, 325). Cada receptor reconoce su propio ERH, asegurando la puesta en marcha de una respuesta distinta por diferentes hormonas.

Los ERH están estructuralmente relacionados pero son funcionalmente distintos. Un único cambio de bases dentro de los ERH puede alterar la unión del receptor y destruir la respuesta a la hormona (326). De hecho, dos cambios de bases en un ERH puede convertir a un gen que responde a glucocorticoides en un gen que responde a estrógenos por un debilitamiento de la unión del receptor de glucocorticoides, mientras que incrementa la afinidad del receptor de estrógenos.

Los receptores de progesterona y andrógenos humanos pueden actuar a través de un Elemento de Respuesta a Glucocorticoides (ERG), mostrando respectivamente un 90% y 79% de identidad con el receptor de glucocorticoides. La similitud del receptor de estrógenos es menor (52% de identidad) (327).

Podemos decir entonces, que en términos de estructura y función, parece que los receptores de hormonas esteroideas pueden ser divididos en dos grupos, uno incluye los receptores de glucocorticoides, progesterona, andrógenos y mineralocorticoides, y el otro incluye receptores de estrógenos, hormona tiroidea, ácido retinoico y vitamina D₃ (306).

Actualmente, el papel del ligando en las interacciones ADN-receptor no está claro. El ligando induce pequeños cambios en la cinética de unión y la afinidad del receptor por el ERH (327). Ninguno de estos efectos parece suficiente para explicar la absoluta dependencia de la hormona para la activación genética observada en la célula intacta.

Los receptores de esteroides tienen una capacidad inherente para formar dímeros en solución (328) y se unen a su respectivo ERH como dímeros (329,330). El ERH está compuesto de dos mitades; cada una de ellas se une a un monómero del receptor. Sólo la forma dimérica del receptor se une con una afinidad suficiente ($K_d \approx 10^{-9}$ M) para desencadenar el proceso de transcripción. Una vez unido a un ERH, el dímero del receptor puede acoplarse con otro dímero (u otro factor de transcripción) en un ERH adyacente, para crear un complejo estable con una afinidad mucho mayor ($K_d \approx 10^{-11}$ M) (331).

El mecanismo preciso por el cual los receptores de hormonas esteroideas regulan la expresión génica es desconocido pero, por lo menos, parecen implicados cuatro pasos: 1) el ligando induce la activación alostérica del receptor, 2) unión específica al ERH, 3) formación de un complejo estable en estos lugares "potenciadores" ("enhancers") del ADN y 4) reclutamiento de los factores de transcripción y ARN polimerasa para iniciar la transcripción de los genes diana.

Teniendo en cuenta los antecedentes recogidos en este apartado de consideraciones generales, se piensa que en los meningiomas existe un cierto grado de influencia hormonal que no se ha podido demostrar ni en estudios *"in-vitro"* ni *"in-vivo"*. Tampoco parece claro el papel de los receptores de estrógenos y progesterona en estos tumores. Por todo ello, queda por demostrar si algún otro factor u otros receptores estarían implicados en el crecimiento de los meningiomas y además de una forma discriminante entre estos tumores y el resto de las neoplasias del SNC.



4. CASUISTICA Y RESULTADOS.



4.- CASUÍSTICA Y RESULTADOS.

Se estudiaron 100 pacientes con patología tumoral intracraneal de estirpe diversa, estableciendo dos grupos: 1.- de naturaleza meníngea (meningiomas) y 2.- de naturaleza no meníngea (astrocitomas, glioblastomas multiformes, metástasis, linfomas, oligodendrogliomas,ependimomas, neurinomas del VIII par).

En todos los pacientes se han estudiado los siguientes parámetros:

4.1.- GENERALIDADES.

- 4.1.1.- Forma de presentación del tumor.
- 4.1.2.- Edad.
- 4.1.3. Sexo.
- 4.1.4.- Peso, talla. Índice de Quetelet.
- 4.1.5.- Historia clínica (primer síntoma, tiempo de evolución).
- 4.1.6.- Exploración:
 - exploraciones complementarias:
 - características TC, RM .
 - diámetro tumor y edema.
 - angiografía.
- 4.1.7.- Localización.
- 4.1.8.- Diagnóstico histopatológico.
- 4.1.9.- Tratamiento:
 - tratamiento esteroideo preoperatorio.
 - tratamiento quirúrgico.
 - tratamiento complementario.

4.2.- HISTORIA HORMONAL.

- 4.2.1.- Niveles hormonales en sangre periférica.
- 4.2.2.- Paridad (nulípara, múltipara).
- 4.2.3.- Edad de la menopausia.
- 4.2.4.- Estado hormonal.
- 4.2.5.- Tratamiento hormonal (dosis, duración).
- 4.2.6.- Patología asociada.
- 4.2.7.- Antecedentes familiares de primer y segundo grado.

4.1.- GENERALIDADES.

4.1.1.- Forma de presentación del tumor.

Ochenta y nueve pacientes (89%) presentaron por primera vez un proceso expansivo intracraneal, y en los 11 casos restantes (11%) se evidenció recidiva (8 correspondieron al grupo de meningiomas y 3 al de no meningiomas). De estos 11 pacientes que recidivaron, en 7 (7%), se trataba de la primera recidiva: 4 meningiomas (casos n°: 5,9,22,83) y 3 no meningiomas (casos n° 2,38,43); dos era la segunda vez que recidivaban (casos n°: 98, 99) y se trataba de meningiomas, y uno recidivó por tercera vez (caso n° 21), y otro (caso n° 24) presentó un recrecimiento (había sido intervenido anteriormente 3 veces).

En la bibliografía consultada existe bastante confusión para definir los términos de “*recidiva*” y “*recrecimiento*”.

Consideramos que *recidiva* se puede definir como “tumor que se ha extirpado totalmente desde un punto de vista macroscópico y que reaparece bien en la misma localización o en sus proximidades”; y *recrecimiento* como “tumor que no ha sido extirpado totalmente y que sigue creciendo en la misma localización”.

4.1.2.- Edad.

La edad media de la población estudiada fue de 52.96 años con un intervalo entre 2 y 79 años. En general, no hubo un grupo de edad más frecuente.

Si consideramos el grupo de meningiomas, la edad media se situó en 58.84 años, con un intervalo entre 26 y 79 años; catorce pacientes (31.8 %) presentaron edades inferiores a los 50 años y 30 (68.2 %) tenían edades superiores, mientras que en los no meningiomas la edad media correspondió a 48.34 años con un intervalo de 2 a 77 años, siendo el 58.9 % de los pacientes mayores de 50 años.

El resto de los índices, mediana, desviación típica y rango semiintercuartílico se incluyen en la tabla I.

Tabla I

Índices de tendencia central y de dispersión en la población total, meningiomas y no meningiomas con respecto a la variable edad.

| | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | $(Q_3-Q_1)/2$ |
|-----------------------|-----------|-----------------|--------|---------------|
| pobl. total | 52.96 | 55.00 | 17.440 | 11.75 |
| meningiomas | 58.84 | 58.00 | 13.404 | 11.00 |
| no meningiomas | 48.339 | 54.00 | 18.911 | 10.00 |

4.1.3.- Sexo.

La distribución por sexo no ofreció prácticamente variación alguna en cuanto al número de hombres y mujeres afectados de tumores intracraneales. Los hombres representaron el 49% de los casos y las mujeres el 51%.

Si sólo tenemos en cuenta los meningiomas, en nuestra casuística la incidencia femenina (31 casos) supera en más del doble a los hombres (13 casos) lo que supone un porcentaje del 70.5% frente al 29.5% respectivamente. Sin embargo, en el resto de los tumores prevalece el sexo masculino (36 casos, 64.3%) frente a los 20 casos (35.7%) de las mujeres (tabla II).

Tabla II
Sexo en la población total, meningiomas y no meningiomas.

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas |
|----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| hombres | 49 (49 %) | 13 (29.5 %) | 36 (64.3 %) |
| mujeres | 51 (51 %) | 31 (70.5 %) | 20 (35.7 %) |

4.1.4.- Peso, Talla. Índice de Quetelet.

En la población total estudiada, la variable peso tomó distintos valores con un intervalo entre 15 y 95 y un peso medio de 68.28 kg. (tabla III). Dado que la mayor parte de los pacientes de nuestra casuística son adultos, la medida del peso más frecuente se ha situado en los 70 kg. Si tenemos en cuenta el sexo, el peso medio en los hombres fue de 70.60 y en las mujeres 66.05.

Al considerar la población a estudio dividida en los dos grupos, observamos que el peso medio es similar en ambas, 69.67 kg. en meningiomas y 67.18 en los no meningiomas. De nuevo, si consideramos el sexo, el peso medio de los hombres en el grupo de meningiomas se situó en 74.21 y el de las mujeres en 67.76.

La talla ofrece también una amplia variación, con un intervalo en la casuística general entre 0.91 y 1.80 metros, con una media de 1.62 (tabla IV). La talla media no difirió significativamente entre los dos grupos tumorales, siendo 1.60 metros en los meningiomas y 1.63 metros en los no meningiomas. En los hombres la talla media fue de 1.66 metros y en las mujeres de 1.58.

Resultados: Los resultados se exponen en las tablas III y IV.

Tabla III

Indices de tendencia central y de dispersión en la población total, meningiomas y no meningiomas con respecto a la variable peso.

| | \bar{x} (kg.) | $\bar{\bar{x}}$ (kg.) | S(kg.) | $(Q_3-Q_2)/2$ (kg) |
|-----------------------|-----------------|-----------------------|--------|--------------------|
| pobl. total | 68.28 | 70.00 | 13.60 | 6.00 |
| meningiomas | 69.67 | 69.00 | 11.63 | 6.75 |
| no meningiomas | 67.18 | 70.00 | 14.99 | 5.50 |

Tabla IV

Indices de tendencia central y de dispersión en la población total, meningiomas y no meningiomas con respecto a la variable talla.

| | \bar{x} (m) | $\bar{\bar{x}}$ (m) | S(m) | $(Q_3-Q_1)/2$ (m) |
|-----------------------|---------------|---------------------|------|-------------------|
| pobl. total | 1.620 | 1.65 | 0.13 | 0.07 |
| meningiomas | 1.60 | 1.60 | 0.77 | 0.06 |
| no meningiomas | 1.63 | 1.68 | 0.16 | 0.04 |

En cuanto a la relación peso/talla (Índice de Quetelet), la población total estudiada presentó un IQ que varió desde 13.72 a 41.66 con una media de 25.84; los hombres tenían un índice menor que las mujeres siendo en ellos la media 25.15 y en las mujeres 26.51.

Resultados: Los resultados se exponen en la tabla V.

Tabla V

Índice de Quetelet en la población total, meningiomas y no meningiomas.

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas |
|----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| < 25 | 49 (49 %) | 18 (40.9 %) | 31 (55.4 %) |
| 25-30 | 38 (38 %) | 18 (40.9 %) | 23 (41 %) |
| >30 | 13 (13 %) | 8 (18.2 %) | 2 (3.6 %) |

4.1.5.- Clínica.

4.1.5.1.- Síntoma "debut".

Se ha valorado también en todos los pacientes el síntoma inicial: cefalea, síndrome comicial y déficit motor. En los tumores no meníngeos el Síndrome comicial

obtuvo una frecuencia similar al déficit motor (19.6%). Hay que destacar que dos pacientes se hallaban asintomáticos y la TC de control realizado en una de las revisiones periódicas en Nuestro Servicio, constituyó la primera evidencia de patología tumoral intracraneal (casos n°: 21 y 99); en ambos casos se trataba de un proceso recidivante.

Resultados: Los resultados se exponen en la tabla VI.

Tabla VI

Síntoma “debut” en los pacientes correspondientes a la población total, meningiomas y no meningiomas.

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas | Síntoma debut |
|----|-------------|-------------|----------------|-------------------------------|
| 1° | 31 (31 %) | 15 (34.1 %) | 16 (28.6 %) | cefalea |
| 2° | 18 (18 %) | 7 (15.9 %) | 11 (19.6 %) | sínd. comicial |
| 3° | 15 (15 %) | 6 (13.6 %) | 11 (19.6 %) | déf. motor/l. pares craneales |
| 4° | 36 (36%) | 16 (36.4%) | 18 (32.2 %) | Otros |

4.1.5.2.- Tiempo de evolución.

En nuestra casuística el tiempo de evolución de la sintomatología varió desde 1 día hasta 25 años, con una duración media de 17.8 años; dos pacientes (casos n°: 21 y 99) no pudieron precisar el tiempo de evolución; se trataba de meningiomas recidivantes en donde se realizó TC de control.

Se ha clasificado el tiempo de evolución en las distintas patologías tumorales como la duración de los síntomas menor de un año y mayor de un año.

Resultados: Se exponen en la tabla VII.

Tabla VII

Tiempo de evolución de la sintomatología en los pacientes correspondientes a la población total, meningiomas y no meningiomas.

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas |
|---------|-------------|-------------|----------------|
| ≤ 1 año | 75 (75 %) | 32 (76.2 %) | 42 (75 %) |
| > 1 año | 25 (25 %) | 10 (23.8 %) | 14 (25 %) |

4.1.6.- Exploraciones complementarias.

4.1.6.1.- Características TC y RM; tamaño tumoral y edema peritumoral.

En todos los casos se valoró el tamaño del tumor y del edema peritumoral según el diámetro mayor en las dos direcciones del espacio, considerándose como pequeño tamaño un diámetro < 2 cm, tamaño medio de 2-4.5 cm, y grande > 4.5 cm. En cuanto al edema, se clasificó como: grado 0 (no edema), escaso (< 2 cm), moderado (2-4 cm) y severo (> 4 cm) (tablas VIII y IX).

Este método fue el que se consideró menos inexacto de los empleados por los distintos autores, al no disponer de mediciones sistemáticas de tamaños tumorales y edemas peritumorales en el momento de realizar la TC o RM.

En la TC, se realizó en la mayor parte de los tumores exploración con contraste y sin contraste y en la RM se valoró la señal en T1 y T2, utilizando también contraste con Gadolinio en algunas ocasiones (tablas X - XV).

Resultados: Se exponen en las tablas VIII - XV.

Tabla VIII

Tamaño tumoral medido por TC en la población total, meningiomas y no meningiomas.

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| < 2 cm (pequeño) | 6 (6 %) | 1 (2.3 %) | 5 (8.9 %) |
| 2-4.5 cm (medio) | 57 (57 %) | 24 (54.5 %) | 33 (58.9 %) |
| > 4.5 cm (grande) | 36 (36 %) | 18 (40.9 %) | 18 (32.1 %) |
| No determinado | 1 (1 %) | 1 (2.3 %) | 0 (0 %) |

En un paciente (caso nº 24) no se pudo determinar el tamaño tumoral por tratarse de un meningioma en placas.

Tabla IX

Tamaño del edema peritumoral medido por TC en la población total, meningiomas y no meningiomas.

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| 0 (no edema) | 18 (18 %) | 10 (22.7 %) | 8 (14.3 %) |
| < 2 cm (edema escaso) | 41 (41 %) | 19 (43.2 %) | 22 (39.3 %) |
| 2-4 cm (ed. moderado) | 30 (30 %) | 8 (18.2 %) | 22 (39.3 %) |
| > 4 cm (edema severo) | 3 (3 %) | 1 (2.3 %) | 2 (3.6 %) |

En ocho pacientes de la población total no se pudo valorar el edema peritumoral, por tratarse de procesos expansivos recidivantes en donde están alteradas las relaciones anatómicas originales. De estos ocho pacientes, seis eran portadores de meningiomas (casos n°: 9,21,22,24,83,98) y dos pertenecían al grupo de no meningiomas (casos n°: 43 y 2), siendo el primero un astrocitoma grado II y el segundo un oligodendroglioma.

La imagen radiológica en la Tomografía Computada en las distintas patologías tumorales valoradas en este estudio, se clasificó de acuerdo a una serie de criterios que se exponen en las tablas X y XI.

Tabla X

Características del tumor en la TC sin contraste, en meningiomas y no meningiomas.

| | meningiomas | no meningiomas |
|----------------------|--------------------|-----------------------|
| hiperdensidad | 25 (56.8 %) | 8 (14.3 %) |
| hipodensidad | 2 (4.5 %) | 40 (71.4 %) |
| heterogéneo | 2 (4.5 %) | 5 (8.9 %) |
| isodenso | 14 (31.8 %) | 1 (1.8 %) |
| “donut” | 0 (0 %) | 2 (3.6 %) |

Tabla XI

Características del tumor en la TC con contraste, en meningiomas y no meningiomas.

| | meningiomas | no meningiomas |
|----------------------|--------------------|-----------------------|
| hiperdensidad | 40 (90.9 %) | 15 (26.8 %) |
| hipodensidad | 0 (0 %) | 7 (12.5 %) |
| heterogéneo | 3 (6.8 %) | 18 (32.1 %) |
| isodenso | 0 (0 %) | 1 (1.8 %) |
| “donut” | 0 (0 %) | 15 (26.8 %) |

En 34 pacientes no se realizó RM y en un paciente sí se hizo pero no se pudo valorar el tamaño y edema peritumoral por tratarse de un meningioma en placas. De éstos, 17 correspondieron a meningiomas y 18 a no meningiomas.

En cuatro pacientes con meningiomas a los que se le realizó RM no se pudo determinar el tamaño del edema peritumoral (casos n°: 9,21,24,98) por tratarse de recidivas tumorales.

Resultados: Se exponen en las tablas XII y XIII.

Tabla XII**Tamaño tumoral medido por RM en la población total, meningiomas y no meningiomas.**

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| < 2 cm (pequeño) | 4 (4 %) | 1 (2.3 %) | 22 (39.3 %) |
| 2-4.5 cm (medio) | 42 (42 %) | 16 (36.4 %) | 26 (46.4 %) |
| > 4.5 cm (grande) | 19 (19 %) | 10 (22.7 %) | 9 (16.1 %) |

Tabla XIII**Tamaño del edema peritumoral medido por RM en la población total, meningiomas y no meningiomas.**

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| 0 (no edema) | 18 (18 %) | 10 (22.7 %) | 8 (14.3 %) |
| < 2 cm (edema escaso) | 29 (29 %) | 8 (18.2 %) | 21 (37.5 %) |
| 2-4 cm (ed. moderado) | 13 (13 %) | 5 (11.4 %) | 8 (14.3 %) |
| > 4 cm (edema severo) | 2 (2 %) | 1 (2.3 %) | 1 (1.8 %) |

En las secuencias de RM, T1 y T2, sólo tiene interés diferenciar meningiomas de no meningiomas.

Tabla XIV**Características del tumor en la RM (T1), en meningiomas y no meningiomas.**

| | meningiomas | no meningiomas |
|--------------------|--------------------|-----------------------|
| hiperseñal | 3 (6.8 %) | 2 (3.6 %) |
| hiposeñal | 6 (13.6 %) | 20 (35.7 %) |
| heteroseñal | 1 (2.3 %) | 6 (10.1 %) |
| isoseñal | 18 (40.9 %) | 10 (18.3 %) |

Tabla XV**Características del tumor en la RM (T2), en meningiomas y no meningiomas.**

| | meningiomas | no meningiomas |
|--------------------|--------------------|-----------------------|
| hiperseñal | 22 (50.0 %) | 24 (42.9%) |
| hiposeñal | 2 (4.5 %) | 2 (3.6 %) |
| heteroseñal | 2 (4.5 %) | 9 (16.1 %) |
| isoseñal | 2 (4.5 %) | 3 (5.4 %) |

4.1.6.2.- Angiografía.

Desde el advenimiento de la TC, la angiografía ha quedado relegada a un segundo plano en lo que se refiere a patología tumoral cerebral. Este estudio tuvo su indicación fundamental en la patología meníngea en aquellos casos en que se necesitó conocer con exactitud la disposición de las arterias cerebrales próximas al tumor y la procedencia de las ramas que lo irrigan.

Se valoraron los siguientes parámetros:

- no valorable.
- desplazamientos vasculares.
- aferencias vasculares.
 - . carótida interna y externa.
 - . vertebral.
- proceso expansivo avascular.
- no realizada.

Se realizó exploración angiográfica en 31 pacientes (31 %) (tabla XVI); no fue valorable en cuatro pacientes, dos meningiomas (casos nº: 31,58) y dos no meningiomas (casos nº: 1,10).

Resultados: Se exponen en la tabla XVI.

Tabla XVI

Exploración angiográfica de los pacientes que corresponden a la población total, meningiomas y no meningiomas.

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas |
|--------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| no realizada | 69 (69 %) | 20 (45.5 %) | 49 (87.5 %) |
| no valorable | 4 (4 %) | 2 (4.5 %) | 2 (3.6 %) |
| c. externa | 7 (7 %) | 7 (15.9 %) | 0 (0 %) |
| c. interna | 10 (10 %) | 10 (22.7 %) | 0 (0 %) |
| c. ext-int | 2 (2 %) | 2 (4.5 %) | 0 (0 %) |
| a. vertebral | 1 (1 %) | 1 (2.3 %) | 0 (0 %) |
| c. ext-vertebral | 1 (1 %) | 1 (2.3 %) | 0 (0 %) |
| a. derales | 1 (1 %) | 1 (2.3 %) | 0 (0 %) |
| despl. vasculares | 2 (2 %) | 0 (0 %) | 2 (3.6 %) |
| proceso avascular | 3 (3 %) | 0 (0 %) | 3 (5.4 %) |

4.1.7.- Localización.

Hemos seguido la siguiente clasificación topográfica de los meningiomas diferenciándolos en tres grandes grupos:

1) Línea media.

Parasagitales:

- tercio anterior
- tercio medio
- tercio posterior

De la hoz:

- tercio anterior
- tercio medio
- tercio posterior

2) Convexidad.

- Frontal
- Parietal
- Temporal
- Occipital

3) Base.

Fosa anterior:

- Surco Olfatorio
- Yugum esfenoidal

Fosa media:

- Pterional
- Alar
- Clinoideo

Fosa posterior:

- Petroclivales
- Cara posterosuperior del peñasco
- Agujero Magno
- Tentorio
- Angulo pontocerebeloso.



4) Intraventriculares.

Los meningiomas de la convexidad los denominamos en función del lóbulo cerebral subyacente más comprometido, frontal, parietal, temporal y occipital.

Resultados:

De los 44 casos de meningiomas, 5 (11.4%) correspondieron a la línea media, 18 (40.9%) a la convexidad y 21 (47.8%) a la base de cráneo. La localización más frecuente en los meningiomas de la línea media fue en el tercio anterior de la hoz con 3 casos (casos n°: 36,79,99); en la convexidad, la localización frontal con 9 casos (casos n°: 21, 28,48,58,83,84,92,98,100) y la parietal con 7 (casos n°: 4,32,68,70,89,91,97) y en la base de cráneo la petroclival con 5 casos (casos n°: 12,13,22,35,62), seguida de la pterional con 4 (casos n°: 24,45,47,49) (tabla XVII).

Dentro de la patología neuroepitelial y miscelánea, es decir, de los tumores no meníngeos hemos seguido la siguiente clasificación topográfica:

1) Supratentoriales.

a.- Hemisféricos.

- Frontal
- Parietal
- Temporal
- Occipital

b.- De línea media.

- Vías ópticas
- Paraselares
- Intraventriculares

2) Infratentoriales.

a.- Cerebelo

- Astrocitomas
- Meduloblastomas
- Metástasis

b.- Tronco cerebral

c.- IV ventrículo

- Ependimomas

d.- Angulo Pontocerebeloso

- Neurinoma del VIII par.

De la misma forma que para los tumores meníngeos, la denominación de los procesos hemisféricos se hará en función del lóbulo cerebral subyacente más afectado.

Resultados:

La localización más frecuente de este tipo de patología fue la parietal con 15 casos (casos nº: 8,10,17,19,33,37,39,54,60,64,67,72,74,76,77) y la frontal con 14 casos (1,2,6,16,18,26,29,30,34,40,43,44,57,90). La mayor parte de los tumores de esta localización pertenecieron al grupo de astrocitomas y glioblastomas multiformes (tabla XVIII).

Tabla XVII (meningiomas)

| Línea media | | | |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| | 1 / 3 anterior | 1 / 3 medio | 1 / 3 posterior |
| Parasagitales | 0 (0 %) | 1 (2.3 %) | 0 (0 %) |
| De la hoz | 3 (6.8 %) | 0 (0 %) | 1 (2.3 %) |
| Convexidad | | | |
| Frontal | Parietal | Temporal | Occipital |
| 9 (20.5 %) | 7 (15.9 %) | 2 (4.5 %) | 0 (0 %) |
| Base | | | |
| | Fosa anterior | Fosa media | Fosa posterior |
| Surco olfatorio | 1 (2.3 %) | - | - |
| Yugum esfenoideal | 1 (2.3 %) | - | - |
| Pterional | - | 4 (9.1 %) | - |
| Alar | - | 1 (2.3 %) | - |
| Clinoideo | - | 2 (4.5 %) | - |
| Petroclival | - | - | 5 (11.4 %) |
| C. post-sup.peñasco | - | - | 2 (4.5 %) |
| Ag. magno | - | - | 1 (2.3 %) |
| Tentorio | - | - | 1 (2.3 %) |
| Ang. pontocerebeloso | - | - | 3 (6.8 %) |

Tabla XVIII (no meningiomas)

| Supratentoriales | | |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|
| | Hemisféricos | Línea media |
| Frontal | 14 (25 %) | - |
| Parietal | 15 (26.8 %) | - |
| Temporal | 6 (10.7 %) | - |
| Occipital | 3 (5.4 %) | - |
| Vías ópticas | - | 1 (1.8 %) |
| Paraselar | - | 1 (1.8 %) |
| Intraventriculares | - | 2 (3.6 %) |
| Infratentoriales | | |
| Cerebelo | | 5 (8.9 %) |
| IV ventrículo | | 3 (5.4 %) |
| Ang. pontocerebeloso | | 6 (10.7 %) |

4.1.8.- Diagnóstico histopatológico.

Para la clasificación anatomopatológica hemos seguido el patrón de la OMS (35).

La mayor frecuencia en los tumores menígeos ha correspondido al tipo meningotelial con 29 casos (65.9 %) (casos n°: 12,13,20,21,22,23,24,32,36,45,47,48, 49,56,62,63,75,79,83,87,88,89,91,92,93,96,97,98,99), seguido de los psamomatosos con 7 casos (15 %) (casos n°: 5,9,25,41,58,84,100). El meningioma atípico secretor correspondió al caso n° 35.

En los tumores de naturaleza no menígea, el patrón histológico más frecuente ha sido el glial (35 casos, 62.5 %), y dentro de él los astrocitomas, que suponen el 48.21 % con 27 casos.

Considerando los astrocitomas de bajo grado (I, II), se obtuvo un 21.42 % (12 casos) (casos n°: 8,15,17,18,30,40,43,46,57,74,81,90), frente a los de alto grado (III, IV) con 15 casos (26.78 %) (casos n°: 3,6,14,16,19,26,29,33,34,39,60,64,67,72,78).

Los tumores metastásicos suponen el 19.6 % del total de tumores no menígeos con 11 casos (casos n°: 27,37,52,54,65,66,73,77,86,94,95).

Resultados: Se exponen en la tabla XIX.

Tabla XIX

| Tumores de células meningoeliales | |
|---|-------------|
| meningoelial | 29 (65.9 %) |
| fibroso | 3 (6.8 %) |
| transicional | 1 (2.3 %) |
| psamomatoso | 7 (15.9 %) |
| angiomaso | 1 (2.3 %) |
| anaplásico | 2 (4.5 %) |
| atípico secretor | 1 (2.3 %) |
| Tumores del tejido neuroepitelial | |
| astrocitoma I- II | 12 (21.4 %) |
| astrocitoma III- IV | 15 (26.8 %) |
| oligodendroglioma | 4 (7.1 %) |
| oligoastrocitoma | 2 (3.6 %) |
| ependimoma | 2 (3.6 %) |
| meduloblastomas | 3 (5.4 %) * |
| Tumores de los nervios craneales y espinales | |
| neurinoma del VIII par | 5 (8.9 %) |
| Linfomas | |
| linfoma | 2 (3.6 %) |
| Tumores metastásicos | |
| pulmón | 7 (12.5 %) |
| piel (melanoma) | 1 (1.7 %) |
| mama | 2 (3.6 %) |
| colon | 1 (1.7 %) |

* un caso (n° 59) presentaba además áreas de ependimoma.

4.1.9.- Tratamiento.

4.1.9.1.- Tratamiento preoperatorio con corticoides (dexametasona).

En aquellas patologías tumorales que se acompañaban de un grado de edema en TC o RM importante, se administró preoperatoriamente dexametasona a dosis y duración variables.

La dosis media fue de 97 mg en el total de los tumores considerados en este estudio, con un intervalo entre 12 mg y 528 mg. En la patología meníngea, la dosis media se situó en 59 mg con un intervalo entre 12 y 480 mg, y en los no meningiomas fue de 127 mg con un intervalo entre 12 y 528 mg. La dosis de dexametasona varió de 1 mg c/8 horas a 4 mg c/6 horas.

La duración del tratamiento (días) varió en la población total de 1 a 48 días con una media de 9 días; en los meningiomas la duración media fue de 6 días con un intervalo entre 2 y 48 días y en los no meningiomas la duración varió de 1 a 45 días con una media de 12 días.

Veintisiete pacientes (61.4 %) no recibieron tratamiento con dexametasona.

Resultados: Los resultados se exponen en la tabla XX.

Tabla XX

| Tratamiento preoperatorio con dexametasona en los pacientes que corresponden a la población total. | | | | |
|--|-----------|-----------------|--------|---------------|
| | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| dosis (mg) | 97.40 | 33.00 | 123.59 | 91.75 |
| duración (día) | 9.81 | 2.500 | 12.51 | 7.75 |
| Tratamiento preoperatorio con dexametasona en los pacientes que corresponden a la población con meningiomas. | | | | |
| | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| dosis (mg) | 59.47 | 0.00 | 109.20 | 36.00 |
| duración (día) | 6.29 | 0.00 | 11.14 | 5.75 |
| Tratamiento preoperatorio con dexametasona en los pacientes que corresponden a la población con no meningiomas. | | | | |
| | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| dosis (mg) | 127.19 | 110.00 | 126.95 | 102.00 |
| duración (día) | 12.571 | 10.00 | 12.92 | 10.25 |

4.1.9.2.- Tratamiento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico de los *meningiomas* se valoró según la escala de Simpson (32) de I a V:

Grado I: extirpación macroscópicamente completa del tumor con exéresis de la base dural e infiltración ósea si la hubiera. Cuando el tumor afecta a la pared del seno venoso dural se considera necesario la resección del seno.

Grado II: Exéresis completa del tumor. Coagulación de la implantación dural.

Grado III: Extirpación macroscópicamente completa del tumor similar al grado II, pero sin coagulación de la base dural del tumor, o sin la exéresis de las extensiones extradurales.

Grado IV: Resección parcial del tumor.

Grado V: Simple descompresión con o sin biopsia.

En los *no meningiomas* el tratamiento quirúrgico se valoró como:

- Total: extirpación macroscópica y por TC total del tumor.
- Parcial: extirpación subtotal del tumor (> 50 %).
- Radical: extirpación total del tumor más lobectomía.

Resultados:

Del total de 44 meningiomas, más de la mitad (56.8 %) correspondieron a un Simpson grado I (tabla XXI).

En los *no meningiomas* se realizó extirpación parcial en más de la mitad de los casos: 32 (57.1 %); en dos pacientes se realizó lobectomía, un astrocitoma frontal grado III (caso nº 16) y otro de localización occipital grado I (caso nº 46) (tabla XXI).

Tabla XXI

| Meningiomas | |
|--------------------|-------------|
| I | 25 (56.8 %) |
| II | 12 (27.3 %) |
| III | 0 (0 %) |
| IV | 7 (15.9 %) |

Tabla XXI (Continuación)

| No meningiomas | |
|-----------------------|-------------|
| Total | 22 (39.3 %) |
| Parcial | 32 (57.1 %) |
| Radical | 2 (3.6 %) |

4.1.9.3.- Tratamiento complementario.

En cuanto al tratamiento complementario a la cirugía hemos clasificado la actuación terapéutica en cuatro apartados:

- 1.- No tratamiento.
- 2.- Radioterapia.
- 3.- Quimioterapia.
- 4.- Radioterapia + Quimioterapia.

Resultados:

De los 44 meningiomas incluidos en nuestra casuística, 41 (93.2 %) no recibieron tratamiento complementario a la cirugía; un paciente (caso nº 21) (2.3 %), recibió radioterapia (meningiomatosis), y en dos pacientes (casos nº: 4,71) (4.5 %) se realizó radioterapia + quimioterapia (meningioma anaplásico).

De los 56 tumores no menígeos, 13 (23.2%) recibieron radioterapia además de la cirugía: 4 astrocitomas de bajo grado (casos nº: 8,30,81,90), 5 metástasis (casos nº: 37,52,66,77,86), 1 linfoma (caso nº 10), 2 oligodendrogliomas (casos nº: 51,55) y 1 ependimoma (caso nº 7); cirugía + radioterapia + quimioterapia se realizó en 27 casos (48.2 %), en su mayoría astrocitomas de alto grado y procesos metastásicos. Se realizó solamente cirugía en 16 pacientes (28.6 %): 2 metástasis (casos 9,95), por éxitus a los pocos días de la intervención, 4 astrocitomas de alto grado (casos nº: 6,9,39,64) también por éxitus, excepto el caso nº 39 que presentaba una importante leucopenia, 4 astrocitomas de bajo grado (casos nº: 15,43,46,57), 1 oligodendroglioma (caso nº 76), y 5 neurinomas del VIII par (casos nº: 11,42,50,53,61) (tabla XXII).

Tabla XXII

| Meningiomas | |
|---|-------------|
| cirugía | 41 (93.2 %) |
| cirugía + radioterapia | 1 (2.3%) |
| cirugía + radioterapia + quimioterapia | 2 (4.5 %) |
| No meningiomas | |
| cirugía | 16 (28.6 %) |
| cirugía + radioterapia | 13 (23.2%) |
| cirugía + radioterapia + quimioterapia | 27 (48.2 %) |



TABLAS DE LA CASUISTICA I



Tabla I a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|----------|--|----------|--|--|--|--------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 1 | 63/M | 63/150 | C. comiciales | 1 año | Hiporreflexia. | TC: Hiperdenso con y sin contraste. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 2.36x2.89 Edema: 1.05 RM: Tumor: 3.75x2.5 Edema: 0.9 | Frontal Derecho. |
| 2 | 52/M | 72/170 | Cefalea | 10 meses | Visión borrosa. Hemiparesia Derecha. | Angio: no desplazamientos TC: Heterogeneidad con y sin contraste. Sangrado intratumoral. | TC: Tumor: 2.7x3.11 Edema: valorable | Fronto-parietal Derecho. |
| 3 | 55/H | 65.5/177 | Cefalea | 2 meses | Bradipsiquia. Disfasia nominal. Edema de papila. | TC: Hipodensidad. + C: Imagen "donut". RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 5.26x3.15 Edema: 2.36 RM: Tumor: 5.62x3.75 Edema: 2.81 | Temporal Izquierdo |
| 4 | 39/H | 68.3/157 | Paresia crural Derecha. | 4 meses | Hemiparesia Derecha. Edema de papila. Paresia VI par derecho. Hemiapraxia Derecha. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 6.57x6.05 Edema: 3.42 RM: Tumor: 6.25x7.01 Edema: 3.60 | Parietal Izquierdo |
| 5 | 56/M | 84/142 | C. comiciales | 1 día | Paresia facial central D. Hemiparesia Derecha. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. | TC: Tumor: 2.89x2.89 Edema: 0.26 | Tentorio Izquierdo |
| 6 | 54/M | 63/150 | Alts. psíquicas | 1 año | Edema de papila bilateral. Ataxia. Desorientación t'y e'. | TC: Hipodensidad. + C: Imagen "donut". | TC: Tumor: 3.42x3.42 Edema: 3.15 | Frontal Izquierdo |
| 7 | 67/H | 77.5/165 | Disminución de fuerza en hemicuerpo Izquierdo. | 2.4 años | Desorientación t'y e'. Paresia facial central I. Hemianopsia homónima I. Hemiparesia Izqda. | TC: Isodensidad, + C: Hiperdensidad RM: Hiperseñal en T1, isoseñal en T2. | TC: Tumor: 4.44x3.05 Edema: 0 RM: Tumor: 4.5x3.43 Edema: 0 | Selar y paraselar. |

M = Mujer H = Hombre

Tabla I b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------|-------------------------|------------------|
| | | | | | Recidiva/Recrecimiento | Supervivencia |
| 1 | Linfoma linfocítico. | Inicial | 84 / 8 | Total | No | 6 años |
| 2 | Oligodendroglioma. | Recrecimiento | 105 / 10 | Total | No | 6 años |
| 3 | Astrocitoma grado III. | Inicial | 204 / 18 | Parcial | Recrecimiento.(6 meses) | Exitus. |
| 4 | Meningioma anaplásico. | Inicial | 180 / 15 | Simpson I | No Recidiva. | 6 años |
| 5 | Meningioma psamomatoso. | Recrecimiento | 209 / 34 | Simpson IV | Recrecimiento. (2 años) | 6 años |
| 6 | Astrocitoma grado III-IV. | Inicial | 186 / 21 | Parcial | - | Exitus (postop). |
| 7 | Ependimoma intracraneal. | Inicial | 204 / 17 | Parcial | Recrecimiento | Exitus |

Tabla II a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|---------|---|----------|---|---|---|---------------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 8 | 48/H | 76/170 | Disminución de fuerza en hemicuerpo Izquierdo | 1 mes | Hemiparesia Izquierda Paresia facial central Derecha. Bradipsiquia. | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo. RM: Hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 3.15x3.15 Edema: 3.68 RM: Tumor: 2.81x1.56 Edema: 2.5 | Parietal Derecho. |
| 9 | 67/H | 68/167 | Alts. psíquicas | 4 meses | Desorientación t'y e'. Hemiparesia Izquierda | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. RM: Ioseñal en T1 y T2. | TC: Tumor: 3.6x3.05 Edema: No valorable. RM: Tumor: 3.8x3.43 Edema: No valorable | Temporal Derecho. |
| 10 | 61/M | 68/1.67 | Disminución de fuerza en hemicuerpo Derecho. | 20 días | Desorientación t'y e'. Hemiparesia Derecha. | TC: Hipodensio. + C: Hiperdenso RM: Hiperseñal en T1 y T2. Angiografía: No neovascularización. | TC: Tumor: 2.89x1.57 Edema: 1.31 RM: Tumor: 3.43x1.8 Edema: 1.8 | Parieto-occipital Izquierdo |
| 11 | 56/H | 76/172 | Disminución de fuerza en hemicuerpo Derecho. | 6 meses | Hipoacusia Derecha. Inestabilidad. Paresia recto externo D. Paresia facial periférica D. | TC: Hiperdenso. + C: Hiperdenso + áreas quísticas. RM: Hiposeñal en T1, hiperseñal en T2. Realce moderado. | TC: Tumor: 5x3.68 Edema: 1.30 RM: Tumor: 4.73x5.26 Edema: 1.25 | Angulo pontocerebeloso Derecho. |
| 12 | 53/M | 72/154 | Ataxia | 4 años | Lateralopulsión Derecha. Hiperreflexia OT, EESS. Disartria. Exoftalmos Derecho. | TC: Isodensio. + C: Hiperdensidad Angiografía: Dependiente de A. Tentorial. | TC: Tumor: 2.89x3.94 Edema: 1.3 | Petroclival Izquierdo |
| 13 | 59/M | 69/152 | Ataxia | 1 año | Lateralopulsión Izquierdo Ptosis palpebral Derecha. | TC: Isodensio. + C: Hiperdenso. RM: Ioseñal en T1, hiperseñal en T2. Angiografía: Dependiente de A. carótida int. derecha. | TC: Tumor: 3.57x2.38 Edema: 0 RM: Tumor: 3.48x2.40 Edema: 0 | Petroclival Derecho. |
| 14 | 43/H | 65/163 | No déficits. | 4 días | Crisis comiciales. | TC: Hipodensio. + C: Heterogéneo. RM: Hiperseñal en T1 y T2. Angiografía: No valorable. | TC: Tumor: 2.63x2.10 Edema: 0.80 RM: Tumor: 3.43x3.75 Edema: 0.93 | Temporal Derecho. |

Tabla II b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con dosis/duración (mg/día) | Cirugía | Evolución | |
|------|---|---------------------------------|--|------------|------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/Recrecimiento | Supervivencia |
| 8 | Astrocitoma grado II. | Inicial | 360 / 41 | Parcial | Recrecimiento. | Exitus |
| 9 | Meningioma psamomatoso. | Recidiva | 132 / 11 | Simpson II | Recrecimiento | 6 años |
| 10 | Linfoma primario maligno del SNC (Sarcoma inmunoblástico de células B). | Inicial | 147 / 14 | Parcial | Recidiva | Exitus |
| 11 | Neurinoma VIII par (tipo A de Antoni). | Inicial | 207 / 21 | Total | No | 6 años |
| 12 | Meningioma meningotelial (áreas psamomatosas). | Inicial | 0 | Simpson I | Recidiva (5 años) | 6 años |
| 13 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 264 / 26 | Simpson I | No | 6 años |
| 14 | Astrocitoma grado III. | Inicial | 0 | Parcial | - | Exitus |

Tabla III a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|----------|--|-----------|--|--|--|--------------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 15 | 2/H | 15/91 | Exoftalmos Izquierdo | 3 ½ meses | Exoftalmos Izquierdo Amaurosis Izquierda Edema de papila Izquierda | TC: Hipodensidad con y sin contraste. RM: Ioseñal en T1, hiperseñal en T2. No realce con contraste. | TC: Tumor 1.56x1.07 Edema: 0 RM: Tumor: 1.4x0.9 Edema: 0 | N. óptico Izquierdo |
| 16 | 60/H | 71/168 | S. comicial | 1 día | Babinski Derecho. | TC: Hipodensidad. + C: Imagen "donut". RM: Ioseñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 1.57x2.89 Edema: 1.31 RM: Tumor: 1.56x2.5 Edema: 1.56 | Frontal Derecho. |
| 17 | 71/H | 80/176 | S. comicial | 1 día | Cefalea. Crisis tónico-clónicas generalizadas. | TC: Hipodensidad + áreas de isodensidad (calcificaciones). | TC: Tumor: 5x2.5 Edema: 2.08 | Parietal Izquierdo |
| 18 | 26/H | 73/172 | S. comicial | 4 años | Cefalea frontal. Borrosidad papilar. | TC: Hipodensidad (calcificaciones). + C: Imagen "donut". RM: Heterogéneo T1 y T2. | TC: Tumor: 5.26x2.89 Edema: 4.31 RM: Tumor: | Frontal Derecho. |
| 19 | 42/M | 76.8/164 | Disminución de fuerza en hemicuerpo D. | 3 meses | Hemiparesia D. Hiperreflexia OT. Babinski D. | TC: Hipodensidad (quistico). + C: imagen "donut". | TC: Tumor: 5x5 Edema: 2.10 | Parietal Izquierdo |
| 20 | 56/M | 94/161 | No déficits. | 21 días | Babinski Derecho. | TC: Hiperdensidad. + C: realce homogéneo. RM: Hiperseñal en T1, heterogéneo en T2. | TC: Tumor: 3.57x2.85 Edema: 0 RM: Tumor: 3.95x3.12 Edema: 0 | Ala esfenoides (v. int. izda). |
| 21 | 42/H | 84.5/162 | TC control | - | Asintomático | TC: Hiperdensidad. + C: no se modifica. | TC: Tumor: 1.57x1.60 Edema: No valorable RM: Tumor: 1.78x1.65 Edema: No valorable | Fronto-parietal Izquierdo |

Tabla III b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|---|---------------------------------|------------------------------------|-----------|-------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/ Recrecimiento | Supervivencia |
| 15 | Astrocitoma grado I | Inicial | 0 | Parcial | Recrecimiento. | 5 años |
| 16 | Astrocitoma grado III. | Inicial | 180 / 15 | Radical. | Recrecimiento. | Exitus. |
| 17 | Astrocitoma grado III-IV. | Inicial | 96 / 8 | Parcial. | Recrecimiento. | Exitus |
| 18 | Astrocitoma grado II. | Inicial | 384 / 34 | Parcial. | Recrecimiento. | Exitus. |
| 19 | Astrocitoma quístico grado III. | Inicial | 115 / 15 | Parcial. | Recrecimiento. | Exitus. |
| 20 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson I | No | - |
| 21 | Meningioma meningotelial múltiple Izquierdo | Recidiva | 0 | Simpson I | Recidiva | 6 años |

Tabla IV a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|----------|----------------------|----------|--|---|--|--|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 22 | 45/M | 72/167 | Cefalea | 4 meses | Anosmia. Dism. agudeza visual > OD. | TC: Hiperdensidad. + C: No se modifica. | TC: Tumor: 2.89x3.15 Edema: 0 | Petroclival Izquierdo |
| 23 | 26/M | 55.5/164 | Dism. agudeza visual | 4 meses | Disminución agudeza visual OI. Hemianopsia Temporal Dcha. Exoftalmos Izquierdo | TC: Hiperdensidad. + C: No se modifica. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. Realce con contraste. | TC: Tumor: 3x3 Edema: 0 RM: Tumor: 3.15x3.10 Edema: 0 | Yugum esfenoidal. |
| 24 | 44/H | 94/175 | Exoftalmos I | 8 meses | | | | Fronto-orbitario Derecho. y Fosa Pterigo-maxilar (en placas). |
| 25 | 69/H | 64/156 | Cefalea | 1 año | No déficits. | TC: Hiperdensidad + C: realce homogéneo (calcificaciones). RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. Angiografía: Ramas carótida interna. | TC: Tumor: 3.15x3.78 Edema: 1.30 RM: Tumor: 4.06x3.81 Edema: 1.25 | Fosa temporal (ala < esfenoides). |
| 26 | 43/M | 67/165 | Cefalea | 15 días | Paresia facial central I. Hemiparesia Izqdo. Hiperreflexia Izqdo. | TC: Hipodensidad. + C: Imagen "donut". Hemorragia y necrosis. | TC: Tumor: 6.57x5.40 Edema: 2.10 | Frontal Derecho |
| 27 | 58/H | 69/172 | Alts. marcha | 2 meses | Dismetria dedo-nariz Derecha. Inestabilidad. | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo. RM: Hipo-señal en T1, iso-señal en T2. Necrosis. | TC: Tumor: 2.63x2.60 Edema: 0.78 RM: Tumor: 3.12x2.80 Edema: 1.05 | Hemisferio cerebeloso. |
| 28 | 78/H | 69/168 | C. comiciales | 1 día | Moria. Disartria. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. | TC: Tumor: 4.72x3.88 Edema: 0.83 | Frontal Derecho |

Tabla IV b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------|--------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/ Recurrencia | Supervivencia |
| 22 | Meningioma meningotelial. | Recidiva | 102 / 13 | Simpson I | Recidiva | 6 años |
| 23 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson II | No | 6 años |
| 24 | Meningioma meningotelial. | Recidiva | 0 | Simpson IV | Recurrencia. | 5 años |
| 25 | Meningioma psamomatoso. | Inicial | 0 | Simpson II | No | 6 años |
| 26 | Astrocitoma grado III. | Inicial | 96 / 8 | Parcial | Recurrencia. | 6 meses. |
| 27 | Metástasis ca. epidermoide bronquial. | Inicial | 186 / 15 | Total | Exitus (postoperatorio). | 6 meses |
| 28 | Meningioma fibroblástico. | Inicial | 0 | Simpson I | No | 4 años |

Tabla V a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|--------|--------------------------|----------|--|---|--|-----------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 29 | 66/H | 70/172 | Cefalea | 15 días | Desorientación. Bradipsiquia. hemiparesia I. | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo. | TC: Tumor: 5.9x4.97 Edema: 2.34 | Frontal Derecho |
| 30 | 11/M | 38/136 | Alteraciones psíquicas | 1 año | Alts. conducta. Crisis tónico-clónicas. | TC: Hipodensidad. + C: No se modifica. RM: Isoseñal en T1, Hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 2.2x2.9 Edema: 1.5 RM: Tumor: 2.5x3.1 Edema: 1.74 | Frontal Derecho |
| 31 | 68/M | 65/160 | Nucalgia | 1 mes | Hemiparesia Izquierda Inestabilidad | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. Angiografía: No valorable. | TC: Tumor: 2.53x1.13 Edema: 0 RM: Tumor: 2.77x1.38 Edema: 0 | Agujero magno. |
| 32 | 79/M | 68/158 | Hemiparesia Izquierda | 7 días | Hemiparesia Izquierda Cefalea. | TC: Hipodensidad. + C: Hiperdenso. | TC: Tumor: 3.05x3.05 Edema: 0.52 | Parietal Derecho |
| 33 | 74/H | 85/177 | Alteraciones psíquicas | 7 días | Desorientación t'-e'. Bradipsiquia. Hemiparesia Derecha Hemianopsia homónima Derecha | TC: Hipodensidad. + C: realce no homogéneo. Necrosis. | TC: Tumor: 5.26x3.42 Edema: 2.63 | Parieto-occipital Izquierdo |
| 34 | 37/M | 80/165 | Alteraciones psíquicas. | 1.5 años | Moria. Edema de papila. Ataxia. | TC: Hipodensidad. + C: hiperdensidad (área quística). RM: Hiperseñal en T1, Hiperseñal en T2. Gd-DTPA = Realce heterogéneo. | TC: Tumor: 5.35x4.64 Edema: 3.21 RM: Tumor: 5.58x4.11 Edema: 2.94 | Frontal Derecho |
| 35 | 73/H | 85/172 | Ptosis palpebral Derecha | 1 mes | Ptosis palpebral D. Paresia recto sup. OD. Paresia braquial Derecha | TC: Iso-hiperintenso. + C: hiperdensidad. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. GD-DTPA = Aumento de realce. Angiografía: Ramas carót. interna. | TC: Tumor: 2.89x3.68 Edema: 0 RM: Tumor: 4.37x 2.97 Edema: 0 | Petroclival. |

Tabla V b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides dosis/duración (mg/día) | Cirugía | Evolución | |
|------|--------------------------------------|---------------------------------|---|-------------|----------------------------|-----------------|
| | | | | | Recidiva/ Recrecimiento | Supervivencia |
| 29 | Astrocitoma grado III Gemistocítico. | Inicial | 136 / 10 | Parcial. | Recrecimiento. | 4 meses |
| 30 | Astrocitoma grado I. | Inicial | 0 | Parcial. | Recrecimiento. | 4 años |
| 31 | Meningioma transicional. | Inicial | 0 | Simpson II | Recrecimiento. | 4 años |
| 32 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson II | No | 4 años |
| 33 | Astrocitoma grado IV. | Inicial | 360 / 37 | Parcial. | Recrecimiento. | Exitus |
| 34 | Astrocitoma grado III. | Inicial | 187 / 21 | Parcial. | Recrecimiento. | 1.5 años |
| 35 | Meningioma atípico secretor. | Inicial | 0 | Simpson IV. | - | Exitus (postop) |

Tabla VI a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|--------|---|----------|---|--|--|----------------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 36 | 74/M | 84/151 | C. comiciales. | 4 meses | Alts. comportamiento. Hemiparesia Derecha | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. RM: Isoseñal en T1 y T2 GD-DTPA = Aumento de realce. | TC: Tumor: 4.37x3.94 Edema: 4.26 RM: Tumor: 4.54x3.70 Edema: 4.12 | 1/3 anterior de la hoz |
| 37 | 55/H | 70/168 | Torpeza mano Derecha | 2 meses | Disfasia motora. Discalculia. Alt. memoria reciente. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. | TC: Tumor: 5.35x6.07 Edema: 2.85 | Parieto-temporal Izquierdo |
| 38 | 42/M | 80/152 | Cefalea | 1.5 m | Inestabilidad. | TC: Hipodensidad. + C: heterogéneo. Necrosis. RM: Heteroseñal en T1 y T2. Áreas necróticas. Quiste. Realce heterogéneo y moderado. | TC: Tumor: 2.36x5.26 Edema: 0 RM: Tumor: 2.65x5.30 Edema: 0 | IV ventrículo |
| 39 | 61/M | 63/155 | Pérdida de fuerza en hemicuerpo Izquierdo | 15 días | Hemiparesia Izquierda Babinski Izquierdo Hiperreflexia OT | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo. (necrosis). RM: Heteroseñal en T1, Hiperseñal en T2 (necrosis). | TC: Tumor: 3.68x4.25 Edema: 1.31 RM: Tumor: 3.68x4.73 Edema: 1.56 | Parietal Derecho |
| 40 | 20/H | 67/169 | Cefalea | 18 meses | No déficits. | TC: Hipodensidad con y sin contraste. RM: Hiposeñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 3.15x3.20 Edema: 1.25 RM: Tumor: 2.81x3.12 Edema: 0.78 | Frontal Derecho |
| 41 | 69/M | 70/170 | Dolor hemicara Izquierda | 4 años | Dolor hemicara I. Hipoestesia táctil y dolorosa 2ª- 3ª rama V par I. Hipoacusia I. | TC: Hiperdensidad. + C: Captación uniforme. RM: T1 + C: hiposeñal en T2. Aumento de realce en T1. | TC: Tumor: 1.31x2.10 Edema: 0 RM: Tumor: 2.5x3.1 Edema: 0 | C. post-sup. del pefiasco |
| 42 | 58/H | 72/170 | Disminución de audición en oído Izqdo. | 4 años | Hipoacusia I. Nistagmus horizontal I. Romberg I. Inestabilidad. | TC: + C: Hiperdensidad. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 3.1x1.73 Edema: 0 RM: Tumor: 4.38x1.87 Edema: 0 | Angulo pontocerebeloso Izquierdo |

Tabla VI b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------|------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/Recrecimiento | Supervivencia |
| 36 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 72 / 14 | Simpson II | No | 5 años |
| 37 | Metástasis adenocarcinoma bronquial. | Inicial | 230 / 45 | Parcial | No | 5 meses |
| 38 | Meduloblastoma. | Recrecimiento | 12 / 1 | Parcial | Recrecimiento. | 2 meses |
| 39 | Astrocitoma grado III. | Inicial | 180 / 15 | Parcial | Recrecimiento. | Exitus |
| 40 | Astrocitoma grado II. | Inicial | 0 | Total | No | 4 años |
| 41 | Meningioma Psamomatoso. | Inicial | 0 | Simpson II | No | 4 años |
| 42 | Neurinoma del VIII par. | Inicial | 528 / 44 | Total | No | 4 años |

Tabla VII a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|--------|------------------------------|----------|--|---|--|----------------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 43 | 55/H | 68/165 | Crisis comiciales. | 3 días | No déficits. | TC: Hipodensidad. +C: heterogéneo. | TC: Tumor: 4.57x3.98 Edema: No valorable. | Frontal dcho. con invasión izda. |
| 44 | 42/M | 52/153 | Crisis comiciales. | 3 años | No déficits. | TC: hipodensidad. + C: Realce discreto. RM: Iso-hiposeñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 1.31x1.25 Edema: 0.78 RM: Tumor: 1.56x1.60 Edema: 1.05 | Fronto-parietal Izquierdo |
| 45 | 44/M | 67/157 | Cefalea hemicraneal Derecha. | 6 años | Exofthalmos OD. Edema de papila OD. | TC: Isodensidad (calcificac). + C: Captación intensa de C. RM: Hiperseñal en T1 y T2. GD-DTPA = Aumento intenso de realce. Angiog: car. ext. - mening 1/2 | TC: Tumor: 5x2.63 Edema: 2.32 RM: Tumor: 6.25x3.43 Edema: 2.18 | Pterional Derecho |
| 46 | 43/H | 73/170 | Dism. agudeza visual OD. | 3 meses | Dism. agud visual OD. Inestabilidad. | TC: Imagen "donut" con y sin contraste. | TC: Tumor: 5.33x 2.66 Edema: 2 | Occipital Izquierdo |
| 47 | 50/M | 64/153 | Crisis comiciales. | 16 meses | Sind. de Foster-Kenedy. | TC: + C: Realce homogéneo. RM: Isointenso en T1 e hiperintenso en T2. Con contraste, realce uniforme. Angiografía: Ramas de a. carótida externa. | TC: Tumor: 3.94x5.26 Edema: 0 RM: Tumor: 4.16x5.27 Edema: 1.05 | Pterional Izquierdo |
| 48 | 67/H | 71/160 | Alteraciones psíquicas. | 1 año | Pérdida de memoria para hechos recientes. Hemiparesia D. Hemihipoestesia D. Hiperreflexia OT. | TC: + C: Hiperdensidad. | TC: Tumor: 4.11x4.7 Edema: 2.05 | Frontal Izquierdo |
| 49 | 47M | 58/165 | Cefalea | 1 año | Obnubilación. Edema de papila. | TC: Hiperdensidad. + C: Captación homogénea. Angiografía: Ramas meníngeas | TC: Tumor: 3.94x5.26 Edema: 1.57 | Pterional Derecho |

Tabla VII b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides dosis/duración (mg/día) | Cirugía | Evolución | |
|------|--|---------------------------------|---|-----------|----------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/ Recrecimiento | Supervivencia |
| 43 | Astrocitoma grado II. | Recrecimiento | 252 / 21 | Parcial. | Recrecimiento. | 1 mes |
| 44 | Oligoastrocitoma. | Inicial | 0 | Parcial | No | 4 años |
| 45 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 12 / 2 | Simpson I | Recidiva. | 4 años |
| 46 | Astrocitoma grado I. | Inicial | 180 / 15 | Radical | | Exitus(post) |
| 47 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 480 / 16 | Simpson I | No | 4 años |
| 48 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson I | No | 4 años |
| 49 | Meningioma meningotelial múltiple, con áreas psamomatosas. | Inicial | 48 / 2 | Simpson I | Recidiva. | 4 años |

Tabla VIII a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|--------|----------------------------|----------|---|--|--|----------------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 50 | 41/M | 60/155 | Ataxia. | 2 meses | Inestabilidad. Hipoacusia D. Parálisis facial D. Lagofalimia. Paresia VI par D. Diplopia. Lateropulsión y Romberg Derechos. | TC: Hipodensidad que no se modifica con contraste. RM: Heteroseñal en T1, iso-hiperseñal en T2. Componente sólido y quístico. Con contraste, realce moderado y heterogéneo. | TC: Tumor: 2.85x3.21 Edema: 0 RM: Tumor: 3.78x3.64 Edema: 0 | Angulo pontocerebeloso Derecho |
| 51 | 26/H | 81/173 | Cefalea. | 5 meses | Parálisis recto externo OD. Diplopia. Edema de papila bilateral. | TC: Hiperdensidad. RM: Isointenso en T1, hiperintenso en T2. | TC: Tumor: 2.36x1.31 Edema: 0 RM: Tumor: 3.57x2.14 Edema: 0 | III ventrículo-tálamo. |
| 52 | 50/H | 65/172 | Cefalea | 3 meses | Edema de papila. | TC: Isodensidad. + C: hiperdensidad. RM: Hiperseñal en T2. T1 + contraste = realce heterogéneo. | TC: Tumor: 2.14x2.14 Edema: 1.07 RM: Tumor: 2.5x2.5 Edema: 1.47 | Hemisferio cerebeloso Derecho |
| 53 | 52/M | 57/166 | Cefalea | 5 años | Hipoacusia I. Inestabilidad en la marcha. Hipoestesia 2ª-3ª rama trigeminal Izquierda. | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo. RM: Hiperseñal en T1. Heteroseñal en T2. Necrosis. | TC: Tumor: 5x5 Edema: 0 RM: Tumor: 5x5 Edema: 0 | Angulo pontocerebeloso Izquierdo |
| 54 | 56/M | 75/163 | Alteraciones del lenguaje. | 2 días | Desorientación r'-e'. Dolor hemicara I. Afasia mixta. | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo | TC: Tumor: 1.57x1.53 Edema: 1.31 | Parieto-temporal Izquierdo. |
| 55 | 23/H | 75/176 | Crisis comiciales. | 10 años | Nistagmus horizontal bilateral. | TC: Hiperdensidad. + C: No se modifica. RM: Iso-hiperseñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 2.89x2.63 Edema: 0.52 RM: Tumor: 3.33x3.15 Edema: 0.60 | Temporal Izquierdo |
| 56 | 70/M | 92/155 | Ptoxis Derecha. | 30 días | Hiperreflexia OT Derecha Babinski Derecho. | TC: Heterogeneidad. + C: Hiperdensidad. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2; realce con contraste. Angiografía: Ramas a. vertebral y carótida externa. | TC: Tumor: 2.63x3.15 Edema: 1.25 RM: Tumor: 2.85x3.25 Edema: 1.15 | Tentorial Derecho |

Tabla VIII b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides dosis/duración (mg/día) | Cirugía | Evolución | |
|------|---|---------------------------------|---|------------|----------------------------|----------------|
| | | | | | Recidiva/ Recrecimiento | Supervivencia |
| 50 | Neurinoma VIII par. | Inicial | 0 | Total | No | 4 años |
| 51 | Oligodendroglioma. | Inicial | 144 / 12 | Parcial | No | 4 años |
| 52 | Metástasis de adenocarcinoma de pulmón (papilar). | Inicial | 36 / 3 | Total | No | 5 meses |
| 53 | Neurinoma VIII par I. | Inicial | 0 | Parcial | | Exitus postop. |
| 54 | Metástasis de adenocarcinoma de mama | Inicial | 216 / 18 | Total | No | 4 años |
| 55 | Oligodendroglioma. | Inicial | 0 | Parcial | No | 4 años |
| 56 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 44 / 12 | Simpson IV | Recrecimiento. | 5 años |

Tabla IX a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|----------|---|----------|---|---|--|--|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | ∅ Tumor/edema (cm) | |
| 57 | 17/H | 72/174 | C. comiciales. | 12 años | No déficits. | TC: Hipodensidad. + C: No realce. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. No realce con contraste. | TC: Tumor: 1.85x1.52 Edema: 0.74 RM: Tumor: 1.70x1.98 Edema: 0.94 | Frontal Izquierdo |
| 58 | 76/M | 50/155 | Cefalea | 10 años | Hiperreflexia D. Chaddock D. Bradipsiquia. | TC: Heterogéneo con y sin contraste. RM: isoseñal en T1, hiperseñal en T2. Aumento de señal con contraste. Angiografía: avascular. | TC: Tumor: 4.71x2.63 Edema: 1.25 RM: Tumor: 4.58x2.5 Edema: 0 | Frontal Posterior Izquierdo |
| 59 | 10/M | 37.5/150 | Cefalea | 45 días | Inestabilidad. Nistagmus horizontal Izquierdo. | TC: Heterogéneo. + C: Hiperdenso. RM: Heteroseñal en T1 y T2 | TC: Tumor: 3.5x4.21 Edema: 1.58 RM: Tumor: 3.8x4.30 Edema: 1.65 | IV ventrículo |
| 60 | 54/H | 72/169 | Disminución de fuerza brazo Izquierdo | 30 días | Paresia facial central I. Hemiparesia Izquierda. Hiporreflexia OT Izda. | TC: Heterogéneo. + C: Imagen en "donut" | TC: Tumor: 4.33x2.66 Edema: 3 | Parietal Derecho |
| 61 | 64/M | 62/158 | Disminución de audición en oído Izquierdo | 18 meses | Dism. agud. visual OI. Edema de papila. Hipoestesia hemicara I. Hipoacusia Izquierda. Lateropulsión dcha. | TC: Iso-hipointensidad. + C: Heterogéneo. | TC: Tumor: 2.89x5.26 Edema: 1.3 | Angulo pontocerebeloso Izquierdo |
| 62 | 66/M | 51/161 | Ptoisis Dcha. | 30 días | Oftalmoplejía D. Hipoestesia 2ª-3ª ramas V par Derecho. | TC: Isodensidad. + C: Hiperdensidad. RM: Isoseñal en T1, Hiperseñal en T2. Realce con contraste. Angiografía: Carót. int. izda. | TC: Tumor: 3.4x2.5 Edema: 0 RM: Tumor: 3x3 Edema: 0 | Petroclival Derecho |
| 63 | 54/M | 73/167 | Cefalea (relación con la menstruación y después del parto). | 25 años | No déficits. | TC: Isodensidad. + C: Hiperdenso. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. Angiografía: Ramas carótida ext. | TC: Tumor: 3.33x3.40 Edema: 0.33 RM: Tumor: 3.43x3.40 Edema: 0.29 | 1/3 post. de la hoz Izquierdo (Torcular) |

Tabla IX b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------|-------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/ Recrecimiento | Supervivencia |
| 57 | Astocitoma grado I. | Inicial | 0 | Total | No | 5 años |
| 58 | Meningioma psamomatoso. | Inicial | 316 / 33 | Simpson II | No | 2 años |
| 59 | Meduloblastoma (áreas de ependimoma). | Inicial | 0 | Total | Recrecimiento | 2 años |
| 60 | Astrocitoma grado III. | Inicial | 120 / 10 | Parcial | Recrecimiento. | 6 meses |
| 61 | Neurinoma VIII par. | Inicial | 0 | Parcial | Recrecimiento. | 3 años |
| 62 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson IV | Recrecimiento. | 6 años |
| 63 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson II | No | 2 años |

Tabla X a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|--------|--|-----------|---|---|--|----------------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 64 | 56/H | 84/175 | Disminución de fuerza en hemicuerpo D. | 30 días | Hemiparesia Derecha. Hiperreflexia OT. | TC: Hipodensidad. + C: Imagen en "donut". | TC: Tumor: 3.68x3.70 Edema: 2.63 | Parietal Derecho |
| 65 | 63/H | 68/170 | Cefalea. | 30 días | Hipoacusia I. Lateropulsión I. Nistagmus horizontal. | TC: Hipodensidad. + C: Hiperedensio. RM: Hiposeñal en T1 y T2. T1 + C: Heterogéneo. | TC: Tumor: 2.63x3.42 Edema: 0.78 RM: Tumor: 3x3.84 Edema: 1.57 | Angulo pontocerebeloso Izquierdo |
| 66 | 55/H | 83/172 | Cefalea | 2 meses | No déficits. | TC: Hipodensidad. + C: Imagen "donut". | TC: Tumor: 1x1 Edema: 2 | Temporal Izquierdo |
| 67 | 67/H | 70/169 | C. comiciales | 1.5 meses | No déficits. | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo. RM: hiposeñal en T1, heteroseñal en T2. | TC: Tumor: 3.07x2.89 Edema: 2.78 RM: Tumor: 2.64x3.10 Edema: 2.94 | Parietal Derecho |
| 68 | 48/M | 76/150 | Cefalea | 1 mes | Hemiparesia Derecha Babinski Derecho. | TC: Hipodensidad con y sin contraste. Angiografía: Ramas a. carótida externa e interna. | TC: Tumor: 5x3 Edema: 3.3 | Parietal Izquierdo |
| 69 | 65/M | 54/152 | Cefalea | 21 días | Pérdida de memoria reciente. Paresia facial central Izquierda. Hemiparesia y hemihipoestesia Izdas. | TC: Hipodensidad. + C: Hipodensidad | TC: Tumor: 3.68x3.94 Edema: 2.36 | Temporal Derecho |
| 70 | 76/M | 69/150 | Alteraciones Psíquicas. | 1 mes | Delirio. Alteraciones. del comportamiento. | TC: Hipodensidad que no se modifica con contraste. | TC: Tumor: 5x5 Edema: 0.83 | Parietal Derecho |

Tabla X b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides dosis/duración (mg/día) | Cirugía | Evolución | |
|------|--|---------------------------------|---|------------|----------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/ Recrecimiento | Supervivencia |
| 64 | Astrocitoma grado III. | Inicial | 240 / 20 | Parcial | Exitus postoperatorio | |
| 65 | Metástasis de ca. indiferenciado de células pequeñas ("oat cell"). | Inicial | 0 | Total | No | 3 meses |
| 66 | Metástasis de adenocarcinoma de pulmón. | Inicial | 93 / 21 | Total | No | 4 meses |
| 67 | Astrocitoma grado II-III. | Inicial | 310 / 27 | Parcial | Recrecimiento | 2 años |
| 68 | Meningioma angioblástico. | Inicial | 81 / 9 | Simpson I | No | 5 años |
| 69 | Meningioma fibroblástico. | Inicial | 288 / 48 | Simpson II | No | 4 años |
| 70 | Meningioma fibroblástico. | Inicial | 0 | Simpson II | No | 5 años |

Tabla XI a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|--------|--|----------|---|---|--|-----------------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 71 | 62/M | 81/157 | Monoparesia MSD. | 1 día | Monoparesia MSD. | TC: Isodensidad. + C: Hiperdensidad. RM: Hipo-señal en T1, heteroseñal en T2. | TC: Tumor: 3.68x2.36 Edema: 2.36 RM: Tumor: 3.05x3.54 Edema: 2.38 | Parasagital parietal (1/3 medio). |
| 72 | 54/M | 65/168 | Monoparesia Derecha | 3 meses | Hemiparesia dcha. de predominio braquial. | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo. RM: Hipo-señal en T1, heteroseñal en T2. | TC: Tumor: 2.4x2.01 Edema: 2.6 RM: Tumor: 2.35x2.20 Edema: 2.47 | Parietal Izquierdo |
| 73 | 65/H | 70/170 | Inestabilidad. | 2 meses | Lateralopulsión Derecha | TC: Hipodensidad. + C: Hiperdensidad. RM: Hipo-señal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 2x3 Edema: 1.48 RM: Tumor: 2.5x2.5 Edema: 1.69 | Hemisferio cerebeloso Izquierdo |
| 74 | 65/H | 75/168 | Disminución de fuerza en hemicuero Izdo. | 7 días | Hemiparesia Izquierda. | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo. RM: Hipo-señal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 3.64x2.25 Edema: 2.13 RM: Tumor: 2.85x3.04 Edema: 2.07 | Parietal Derecho |
| 75 | 53/M | 78/162 | Inestabilidad | 1 año | Inestabilidad. Edema de papila. Diplopia. Nistagmus horizontal y vertical. Disartria ocasional. Hiperreflexia OT. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. RM: Isoseñal en T1, hipo-señal en T2. Angiografía: Ramas de a. meningea media. | TC: Tumor: 4x3 Edema: 2 RM: Tumor: 3x3.2 Edema: 2 | Petroclival Izquierdo |
| 76 | 44/H | 74/167 | C comiciales | 2 años | Anisocoria Derecha Cuadrantanopsia homónima sup I. Hemiparesia Izquierdo | TC: Heterogeneidad con y sin contraste (calcificaciones). RM: Hiperseñal en T1 y T2. Angiografía: No valorable. | TC: Tumor: 7.89x4.47 Edema: 2.36 RM: Tumor: 8.25x5.15 Edema: 2.17 | Fronto-parieto-temporal Derecho. |
| 77 | 68/H | 70/165 | Disminución de fuerza brazo Izdo. | 34 días | Monoparesia Izquierda | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. | TC: Tumor: 3.98x3.73 Edema: 2.13 | Parietal Derecho. |

Tabla XI b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|--|---------------------------------|------------------------------------|------------|------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/Recrecimiento | Supervivencia |
| 71 | Meningioma anaplásico. | Inicial | 0 | Simpson I | No | 2 años |
| 72 | Glioblastoma multiforme. | Inicial | 0 | Parcial | Recrecimiento. | 1 mes |
| 73 | Metástasis de ca. indiferenciado de células pequeñas ("oat cell"). | Inicial | 360 / 30 | Total | No | 1 mes |
| 74 | Astrocitoma grado I. | Inicial | 284 / 22 | Parcial | No | 3 años |
| 75 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson IV | Recrecimiento. | 6 años |
| 76 | Oligodendroglioma. | Inicial | 240 / 30 | Parcial. | - | Exitus |
| 77 | Metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado de colon. | Inicial | 240 / 34 | Total | No | 3 meses |

Tabla XII a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|----------|--------------------|-----------|---|--|--|-------------------------------|
| | | | 1 sintoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema (cm) | |
| 78 | 77/H | 80/172 | Alts del lenguaje. | 1 mes | Afasia mixta. Ambliopía. | TC: Hipodensidad. + C: Heterogéneo. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 2.35x2.28 Edema: 1.66 RM: Tumor: 2.48x2.30 Edema: 1.76 | Temporal Izquierdo |
| 79 | 76/M | 43/147 | C. comiciales. | 5 años | No déficits. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. | TC: Tumor: 2.33x3 Edema: 1 | 1/3 ant. de la hoz Derecho |
| 80 | 10/H | 26.5/139 | Cefalea. | 1.5 meses | Edema de papila.. | TC: Heterogéneo con y sin contraste (calcificaciones). RM: Hipo-señal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 4.67x4.70 Edema: 1.25 RM: Tumor: 5.76x5.80 Edema: 1.53 | IV ventrículo. |
| 81 | 45/H | 19/99 | Cefalea. | 2 años | Hiporreflexia extremidad superior. Arreflexia rotuliana y aquilea. | TC: Hipodensidad con y sin contraste. RM: Hipo-señal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 3.75x3.28 Edema: 0.7 RM: Tumor: 3.60x3.21 Edema: 0.5 | Cerebelo (vermis). |
| 82 | 23/H | 95/173 | C. comiciales. | 20 años | Bradipsiquia. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste (calcificaciones). RM: Iso-hiposeñal en T1, hiperseñal en T2. Angiografía: Desplazamiento de ACM Izda. | TC: Tumor: 2.75x2.73 Edema: 0.70 RM: Tumor: 3.48x3.07 Edema: 0.54 | Temporal Izquierdo |
| 83 | 68/H | 78/167 | Cefalea. | 1 mes | No déficits. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. RM: Hipo-señal en T1, hiperseñal en T2. Angiografía: Ramas de a. carótida externa. | TC: Tumor: 4x3.5 Edema: No valorable. RM: Tumor: 3.70x4.15 Edema: 0 | Frontal posterior Derecho |
| 84 | 68/M | 70/168 | Cefalea. | 4 años | Disminución de agudeza visual. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste (calcificaciones). | TC: Tumor: 3.2x2.3 Edema: 0 | Frontal Izquierdo |

Tabla XIII b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------|----------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/ Recrecimiento | Supervivencia |
| 78 | Astrocitoma grado III. | Inicial | 198 / 19 | Parcial. | Recrecimiento. | 4 meses |
| 79 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson II | No | 3 años |
| 80 | Meduloblastoma. | Inicial | 0 | Total. | Recrecimiento | 2 años |
| 81 | Astrocitoma quístico. | Inicial | 0 | Total. | No | 2 años |
| 82 | Oligoastrocitoma. | Inicial | 0 | Total. | No | 3 años |
| 83 | Meningioma meningotelial. | Recidiva | 0 | Simpson I | No | 3 años |
| 84 | Meningioma psamomatoso. | Inicial | 0 | Simpson I | No | 4 años |

Tabla XIII a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|----------|--|----------|---|---|---|----------------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema | |
| 85 | 60/H | 72/168 | Cefalea hemicraneal Derecha | 2 meses | Bradipsiquia. Nistagmus horizontal I. Dismetria bilateral. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 3.45x3.10 Edema: 0 RM: Tumor: 3.94x3.58 Edema: 0 | III ventrículo. |
| 86 | 67/M | 56.5/163 | Vértigo rotatorio. | 6 meses | Hemiparesia izda de predominio crural. Marcha atáxica. | TC: Hipodensidad. + C: Imagen en "donut". RM: Hiperseñal en T1, hiperseñal en T2. | TC: Tumor: 2.5x2.6 Edema: 2.10 RM: Tumor: 2.7x2.4 Edema: 2.03 | Hemisferio cerebeloso Izquierdo. |
| 87 | 57/M | 63/163 | Ptois Izqda. | 6 meses | Anisocoria: midriasis Izqda. Oftalmoplejía I. Hipoestesia 1ª rama V par. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. Angiografía: Ramas de a. carótida interna izda. | TC: Tumor: 5x5 Edema: 0.5 RM: Tumor: 5x5 Edema: 0.76 | Seno cavernoso Izquierdo. |
| 88 | 57/H | 75/172 | Disminución de olfato. | 6 meses | Anosmia. Diplopia. | TC: Isodensidad. + C: Hiperdenso. RM: Isoseñal en T1, hiperseñal en T2. Con contraste, aumento de realce. Angiografía: Ramas a. carótida interna. | TC: Tumor: 5x5 Edema: 0.66 RM: Tumor: 5x5 Edema: 0.70 | Surco olfatorio. |
| 89 | 44/M | 62/164 | C. comiciales Jacksonianas. | 2 años | Hemiparesia I de predominio crural. Paresia facial central. | TC: Isodensidad. + C: Hiperdenso. | TC: Tumor: 5x5 Edema: 0.52 RM: Tumor: Edema: | Parieto-occipital Derecho |
| 90 | 49/M | 63/162 | Al. psíquicas. Pérdida transitoria de memoria. | 17 años | Pérdida de memoria. Amnesia para hechos recientes. Alts. del comportamiento. | TC: Hipodensidad con y sin contraste. RM: Heteroseñal en T1, isoseñal en T2 | TC: Tumor: 5x4.61 Edema: 1.35 RM: Tumor: 5.10x4.78 Edema: 1.65 | Frontal Derecho |
| 91 | 42/H | 66/171 | Monoparesia Derecha | 2 años | Monoparesia D. Abolición sensibilidad estereagnósica y artrocinética mano D. | TC: Isodensidad. + C: Hiperdensidad. | TC: Tumor: 2.10x4.66 Edema: 1.66 | Parietal Izquierdo. |

Tabla XIII b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|--|---------------------------------|------------------------------------|------------|-------------------------|------------------|
| | | | | | Recidiva/ Recrecimiento | Supervivencia |
| 85 | Ependimoma maligno. | Inicial | 92 / 12 | Parcial. | | Exitus postop. |
| 86 | Metástasis de melanoma maligno tipo epitelióide. | Inicial | 181 / 15 | Total. | No | Exitus (6 meses) |
| 87 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson IV | No | 3 años |
| 88 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 239 / 22 | Simpson I | No | 3 años |
| 89 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 72 / 12 | Simpson I | No | 3 años |
| 90 | Astrocitoma grado I. | Inicial | 0 | Radical. | No | 3 años |
| 91 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson I. | No | 3 años |

Tabla XIV a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|--------|-------------------------|----------|--|--|--|----------------------------------|
| | | | 1 sintoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema | |
| 92 | 78/H | 74/168 | Alteraciones psíquicas. | 4 meses | Pérdida de memoria. Alteraciones del comportamiento. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. | TC: Tumor: 5x2.5 Edema: 0.83 | Frontal Izquierdo. |
| 93 | 53/M | 64/163 | Cefalea. | 1 mes | Hipoestesia táctil en hemicara Derecha | TC: Isodensidad. + C: Hiperdenso. RM: Ioseñal en T1, hiperseñal en T2. Angiografía: Ramas de a. vertebral Izda. | TC: Tumor: 5x5 Edema: 1.31 RM: Tumor: 5x5 Edema: 1.58 | Convexidad cerebelosa Izquierda. |
| 94 | 51/M | 69/164 | Cefalea. | 35 días | Hemiparesia Izqda. Hemianopsia homónima Izqda. | TC: Imagen en "donut". + C: Heterogéneo. | TC: Tumor: 5.27x4.30 Edema: 2.13 | Occipital Izquierdo |
| 95 | 71/H | 70/180 | Alteraciones visuales. | 2 meses | Alts visuales. Desorientación t'e. | TC: Hipodensidad. + C: Imagen en "donut". | TC: Tumor: 2.85x2.60 Edema: 4.60 | Occipital Izquierdo |
| 96 | 41/M | 58/158 | Cefalea | 3 días | Lateralización Derecha. | TC: Isodensidad. + C: Heterogéneo. RM: Ioseñal en T1, hiperseñal en T2. Aumento de realce con contraste. | TC: Tumor: 2.36x3.54 Edema: 1.28 RM: Tumor: 3.75x3.12 Edema: 1.56 | Tentorial Izquierdo |
| 97 | 47/H | 68/172 | Cefalea. | 3 meses | No déficits. | TC: Isodensidad. + C: Hiperdensidad. | TC: Tumor: 3.01x2.67 Edema: 0 RM: Tumor: 3.25x2.84 Edema: 0 | Parietal Derecho |
| 98 | 73/M | 81/151 | Crisis comiciales. | 7 meses | Edema de papila Izquierdo Paresia M I Izquierdo | TC: Isodensidad. + C: Hiperdenso. RM: Hiperseñal en T1, hiperseñal en T2. Realce aumentado con GD-DTPA. | TC: Tumor: 5x2.63 Edema: No valorable. RM: Tumor: 5x3.04 Edema: No valorable. | Fronto-temporal Izquierdo |

Tabla XIV b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|---|---------------------------------|------------------------------------|------------|------------------------|----------------|
| | | | | | Recidiva/Recrecimiento | Supervivencia |
| | | | dosis/duración (mg/día) | | | |
| 92 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson I. | No | 3 años |
| 93 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson I | No | 3 años |
| 94 | Metástasis ca de mama. | Inicial | 0 | Total. | No | 1 año |
| 95 | Metástasis de adenocarcinoma mucosecretor broncogénico. | Inicial | 24 / 2 | Total. | No | Exitus postop. |
| 96 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 48 / 3 | Simpson I. | No | 3 años |
| 97 | Meningioma meningotelial. | Inicial | 0 | Simpson I. | No | 3 años |
| 98 | Meningioma meningotelial (áreas psamomas). | Recidiva | 30 / 5 | Simpson I. | Recidiva | 5 años |

Tabla XV a (Clínica Neurológica)

| Caso | E/S | P/T | Historia clínica | | Exploración | Exploraciones complementarias | | Localización |
|------|------|--------|------------------|----------|---|--|---|---------------------------------|
| | | | 1 síntoma | T. evol. | | Características | Ø Tumor/edema | |
| 99 | 69/M | 55/155 | TC control | --- | No déficits. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. | TC: Tumor: 3.21x2.18 Edema: 1.43 | 1/3 ant. de la hoz Izquierdo |
| 100 | 41/M | 58/154 | Cefalea | 1 mes | Hipoacusia Izquierda Edema de papila. | TC: Hiperdensidad con y sin contraste. RM: Hipseñal en T1, hiperseñal en T2. Realce aumentado con contraste. Angiografía: Ramas de a. carótida externa izda. | TC: Tumor: 4x3.73 Edema: 1.25 RM: Tumor: 4.20x4.10 Edema: 1.38 | Frontal Izquierdo |

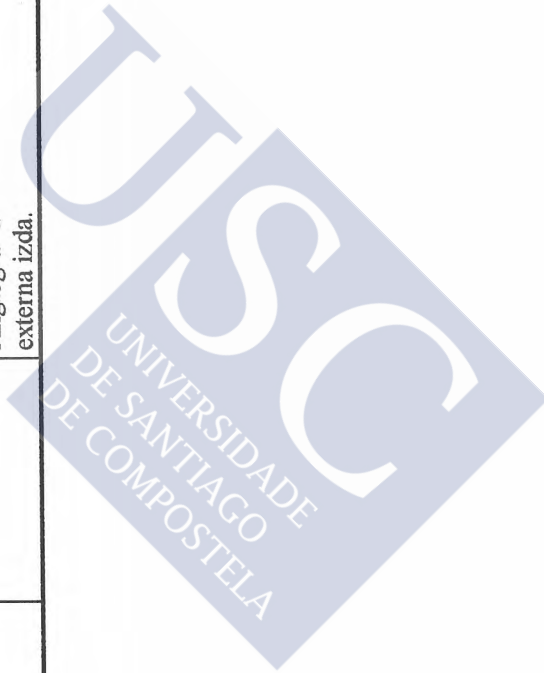


Tabla XV b (Diagnóstico - Tratamiento - Evolución)

| Caso | Diagnóstico | Forma de presentación del tumor | Tto. preoperatorio con corticoides | Cirugía | Evolución | |
|------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------|----------------------------|---------------|
| | | | | | Recidiva/ Recrecimiento | Supervivencia |
| 99 | Meningioma meningotelial. | - | 0 | Simpson I. | No | 3 años |
| 100 | Meningioma psamomatoso. | - | 0 | Simpson I. | No | 2 años |

4.2.1.- HISTORIA HORMONAL.

4.2.1.1.- Niveles hormonales en sangre periférica.

En todos los pacientes se realizó extracción de 10 cc de sangre periférica un día antes de la intervención quirúrgica, (15,38) y hemos clasificado los niveles hormonales en sangre como bajo, normal y alto, diferenciándolos también con respecto al sexo (tabla XXIII).

Resultados: Se exponen en la tabla XXIII.

Tabla XXIII
Población total

| Estradiol (E₂) | | | |
|----------------------------------|--------------|----------------|----------------|
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 63 (63 %) | 27 (55.1 %) | 36 (70.6 %) |
| normal | 31 (31 %) | 20 (40.8 %) | 11 (21.6 %) |
| alto | 6 (6 %) | 2 (4.1 %) | 4 (7.8 %) |

| Progesterona (Pg) | | | |
|--------------------------|--------------|----------------|----------------|
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 51 (51 %) | 27 (55.1 %) | 24 (47.1 %) |
| normal | 43 (43 %) | 21 (42.9 %) | 22 (43.1 %) |
| alto | 6 (6 %) | 1 (2.0 %) | 5 (9.8 %) |

| Testosterona total (TT) | | | |
|--------------------------------|--------------|----------------|----------------|
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 39 (39 %) | 24 (49.0 %) | 15 (29.4 %) |
| normal | 57 (57 %) | 24 (49.0 %) | 33 (64.7 %) |
| alto | 1 (1 %) | 0 (0%) | 1 (2.0 %) |
| no resultado | 3 (3 %) | 1 (2 %) | 2 (3.9 %) |

| Testosterona libre (TL) | | | |
|--------------------------------|--------------|----------------|----------------|
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 41 (41 %) | 22 (44.9 %) | 19 (37.3 %) |
| normal | 21 (21 %) | 5 (10.2 %) | 16 (31.4 %) |
| no resultado | 38 (38 %) | 22 (44.9 %) | 16 (31.4 %) |

**Tabla XXIII (Cont.)
Meningiomas**

| Estradiol (E₂) | | | |
|----------------------------------|--------------|----------------|----------------|
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 28 (63.6 %) | 5 (38.5 %) | 23 (74.2 %) |
| normal | 11 (25 %) | 6 (46.2 %) | 5 (16.1 %) |
| alto | 5 (11.4 %) | 2 (15.4 %) | 3 (9.7 %) |
| Progesterona (Pg) | | | |
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 19 (43.2 %) | 6 (46.2 %) | 13 (41.9 %) |
| normal | 22 (50 %) | 6 (46.2 %) | 16 (51.6 %) |
| alto | 3 (6.8 %) | 1 (7.7 %) | 2 (6.5 %) |
| Testosterona total (TT) | | | |
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 14 (31.8 %) | 4 (30.8 %) | 10 (32.3 %) |
| normal | 27 (61.4 %) | 8 (61.5 %) | 19 (61.3 %) |
| alto | 1 (2.3 %) | 0 (0%) | 1 (3.2 %) |
| no resultado | 2 (4.5 %) | 1 (7.7 %) | 1 (3.2 %) |
| Testosterona libre (TL) | | | |
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 17 (38.6 %) | 7 (53.8 %) | 10 (32.3 %) |
| normal | 14 (31.8 %) | 3 (23.1 %) | 11 (35.5 %) |
| no resultado | 13 (29.5 %) | 3 (23.1 %) | 10 (32.3 %) |

Tabla XXIII (Cont.)

No meningiomas

| Estradiol (E₂) | | | |
|----------------------------------|--------------|----------------|----------------|
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 35 (62.5%) | 22 (61.1 %) | 13 (65.0 %) |
| normal | 20 (35.7 %) | 14 (38.9 %) | 6 (30.0 %) |
| alto | 1 (1.8 %) | 0 (0 %) | 1 (5.0 %) |
| Progesterona (Pg) | | | |
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 32 (57.1 %) | 21 (58.3 %) | 11 (55.0 %) |
| normal | 21 (37.5 %) | 15 (41.7 %) | 6 (30.0 %) |
| alto | 3 (5.4 %) | 0 (0 %) | 3 (15.0 %) |
| Testosterona total (TT) | | | |
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 25 (44.6 %) | 20 (55.6 %) | 5 (25.0 %) |
| normal | 30 (53.6 %) | 16 (44.4 %) | 14 (70.0 %) |
| no resultado | 1 (1.8 %) | 0 (0 %) | 1 (5.0 %) |
| Testosterona libre (TL) | | | |
| | total | hombres | mujeres |
| bajo | 24 (42.9 %) | 15 (41.7 %) | 9 (45.0 %) |
| normal | 7 (12.5 %) | 2 (5.6 %) | 5 (25.0 %) |
| no resultado | 25 (44.6 %) | 19 (52.8 %) | 6 (30.0 %) |

Dado que se trata de variables continuas expondremos los índices de tendencia central y de dispersión en la tabla XXIV.

Tabla XXIV

| Población total | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------------|-------|-----------------|
| | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | $(Q_3-Q_1) / 2$ |
| E₂ (pmol / l) | 1.430 | 1.000 | 0.607 | 0.500 |
| Pg (nmol / l) | 1.550 | 1.000 | 0.609 | 0.500 |
| TT (nmol / l) | 1.608 | 2.000 | 0.511 | 0.500 |
| TL (pmol / l) | 1.339 | 1.000 | 0.477 | 0.477 |
| Meningiomas | | | | |
| | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | $(Q_3-Q_1) / 2$ |
| E₂ (pmol / l) | 1.477 | 1.000 | 0.698 | 0.500 |
| Pg (nmol / l) | 1.636 | 2.000 | 0.613 | 0.500 |
| TT (nmol / l) | 1.690 | 2.000 | 0.517 | 0.500 |
| TL (pmol / l) | 1.452 | 1.000 | 0.506 | 0.500 |
| No meningiomas | | | | |
| | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | $(Q_3-Q_1) / 2$ |
| E₂ (pmol / l) | 1.393 | 1.000 | 0.528 | 0.500 |
| Pg (nmol / l) | 1.482 | 1.000 | 0.603 | 0.500 |
| TT (nmol / l) | 1.545 | 2.000 | 0.503 | 0.500 |
| TL (pmol / l) | 1.226 | 1.000 | 0.425 | 0.000 |

4.2.1.2.- Paridad.

Hemos valorado la paridad de las pacientes clasificándolas en nulíparas y múltiparas.

Resultados: Los resultados se exponen en la tabla XXV.

Tabla XXV

| | nulípara | múltipara |
|------------------------|-----------------|------------------|
| población total | 5 (5%) | 46 (46%) |
| meningiomas | 2 (4.5 %) | 29 (65.9 %) |
| no meningiomas | 3 (5.4 %) | 17 (30.4 %) |

4.2.1.3.- Edad de la menopausia.

Se estudió la edad de presentación de la menopausia, siendo la edad media 49 años, con un intervalo entre 40 y 56 años.

Resultados:

En la patología meníngea la edad media de la menopausia fue de 49 años (intervalo entre 40 y 53 años), y en los no meningiomas de 49 años (intervalo entre 43 y 56 años).

Los resultados se exponen en las tablas XXVI.

Tabla XXVI

| Edad de la menopausia | | | | |
|------------------------------|-----------|-----------------|-------|---------------|
| | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| población total | 49.182 | 50.000 | 3.803 | 2.50 |
| meningiomas | 48.957 | 49.000 | 3.649 | 2.50 |
| no meningiomas | 49.700 | 51.000 | 4.296 | 3.50 |

4.2.1.4.- Estado hormonal.

En cuanto al estado hormonal hemos seguido las definiciones de la OMS (37).

Resultados: Los resultados se exponen en la tabla XXVII.

Tabla XXVII

| | pobl. total | meningiomas | no meningiomas |
|------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| p. reproductivo | 24 (24 %) | 12 (27.1 %) | 12 (21.5 %) |
| menopausia | 27 (27 %) | 19 (43.2 %) | 8 (14.3 %) |

4.2.1.5.- Tratamiento hormonal.

En la patología tumoral estudiada sólo cuatro pacientes referían haber tomado anticonceptivos orales (casos nº: 26,45,96,100) y 48 no haberlos tomado. De estos cuatro, tres (6.8 %) correspondieron a meningiomas (casos nº: 45,96 100) y uno (1.8 %) a tumores no meníngeos (caso nº 26).

En cuanto al tratamiento hormonal en la menopausia, han sido sometidas a dicha terapéutica tres pacientes (3 %) (casos nº: 1, 32 y 63) de las cuales dos (4.5 %) correspondieron a meningiomas (casos nº: 32 y 63) y una (1.8 %) (caso nº 1) a un tumor no meníngeo.

4.2.1.6.- Patología asociada.

En nuestra casuística la patología asociada a la presentación de tumores del SNC ha sido muy variada.

Resultados: Se exponen en la tabla XXVIII.

Tabla XXVIII

| Patología neoplásica | pob. total | meningiomas | no meningiomas |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|
| cáncer endometrio | 2 (2 %) | 2 (4.5 %) | - |
| cáncer mama | 2 (2 %) | - | 2 (3.6 %) |
| cáncer pulmón | 5 (5 %) | - | 5 (8.9 %) |
| cáncer piel (melanoma) | 1 (1 %) | - | 1 (1.8 %) |
| cáncer gástrico | 1 (1 %) | 1 (2.3 %) | - |
| cáncer colon | 1 (1 %) | - | 1 (1.8 %) |
| Patología no neoplásica | pob. total | meningiomas | no meningiomas |
| pólipos | 1 (1 %) | - | 1 (1.8 %) |
| quiste ovárico | 2 (2 %) | 2 (4.5 %) | - |
| mioma | 3 (3 %) | 3 (6.8 %) | - |
| epilepsia | 1 (1 %) | 1 (2.3 %) | - |
| TCEC | 4 (4 %) | 1 (2.3 %) | 3 (5.4 %) |
| no patología asociada | 75 (75 %) | 34 (77.2 %) | 36 (64.3 %) |
| desconocida | - | - | - |

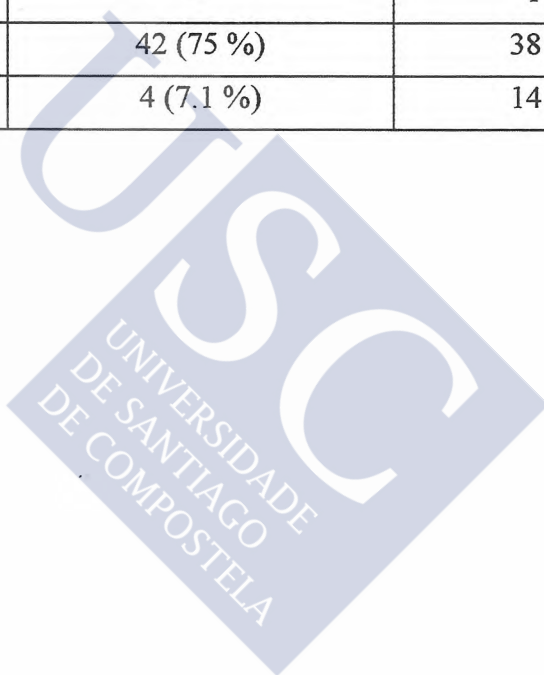
4.2.1.7.- Antecedentes familiares de primer y segundo grado.

Tabla XXIX

| Población total | | |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| | primer grado | segundo grado |
| tumor cerebral | 5 (5 %) | 2 (2 %) |
| cáncer de endometrio | 2 (2 %) | 2 (2 %) |
| cáncer de mama | 5 (5 %) | - |
| cáncer hepático | 3 (3 %) | - |
| cáncer intestino | 2 (2 %) | - |
| cáncer gástrico | 4 (4 %) | 3 (3 %) |
| cáncer cuello | 2 (2 %) | - |
| cáncer pulmón + hepático | - | 1 (1 %) |
| mastectomía + histerectomía | 2 (2 %) | - |
| no antecedentes | 71 (71 %) | 66 (66 %) |
| desconocidos | 4 (4 %) | 26 (26 %) |
| Meningiomas | | |
| | primer grado | segundo grado |
| tumor cerebral | 3 (6.8 %) | 1 (2.3 %) |
| cáncer endometrio | - | 1 (2.3 %) |
| cáncer mama | 4 (9.1 %) | - |
| cáncer hepático | 1 (2.3 %) | - |
| cáncer intestino | 1 (2.3 %) | - |
| cáncer gástrico | 4 (9.1 %) | - |
| mastectomía + histerectomía | 2 (4.5 %) | 2 (4.5 %) |
| no antecedentes | 29 (65.9 %) | 28 (63.6 %) |
| desconocidos | - | 12 (27.3 %) |

Tabla XXIX (Cont.)

| No meningiomas | | |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|
| | Primer grado | Segundo grado |
| tumor cerebral | 2 (3.6 %) | 1 (1.8 %) |
| cáncer endometrio | 2 (3.6 %) | 1(1.8 %) |
| cáncer mama | 1 (1.8 %) | - |
| cáncer hepático | 2 (3.6 %) | - |
| cáncer intestino | 1 (1.8 %) | - |
| cáncer cuello | 2 (3.6 %) | - |
| cáncer hepático + pulmón | - | 1 (1.8 %) |
| cáncer gástrico | - | 1 (1.8 %) |
| no antecedentes | 42 (75 %) | 38 (67.9 %) |
| desconocidos | 4 (7.1 %) | 14 (25.0 %) |



TABLAS DE LA CASUISTICA II



Tabla 1 c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|--|-----------------|-----------------------|---------------|--|---------------------|--|
| 1 | 28.00 | E ₂ : Indetectable. Pg: 0.318 TT: 1.735 TL: no realitada | M | 52 | Menopausia. | Menopausia: 1 inyectable IM c/ 2 meses, durante 1 año. | - | 2° grado: Cáncer hígado y pulmón. |
| 2 | 24.91 | E ₂ : 68.65 Pg: 0.127 TT: 0.347 TL: Indetectable. | M | 52 | Menopausia. | - | - | 1° grado: Cáncer de intestino. |
| 3 | 20.91 | E ₂ : 27.53 Pg: 1.90 TT: 20.47 TL: 90.91 | - | - | - | - | TCEC | - |
| 4 | 27.71 | E ₂ : 182.45 Pg: 1.113 TT: 7.63 TL: 33.66 | - | - | - | - | - | 1° grado: Tumor cerebral (Colesteatoma temporal Izdo). |
| 5 | 41.66 | E ₂ : 31.20 Pg: 0.32 TT: 1.04 TL: 0.69 | M | 49 | Menopausia. | - | Epilepsia. | - |
| 6 | 28.00 | E ₂ : 127.38 Pg: 0.318 TT: 0.69 TL: 2.77 | M | 50 | Menopausia. | - | - | 2° grado: Cáncer endometrio. |
| 7 | 28.47 | E ₂ : 42.58 Pg: 0.318 TT: 2.08 TL: Indetectable | - | - | - | - | TCEC | - |

Tabla II c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|---|-----------------|-----------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 8 | 26.30 | E ₂ : 15.05 Pg: 0.63 TT: 21.86 TL: 100.97 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 24.38 | E ₂ : 82.96 Pg: indetectable. TT: 10.75 TL: 10.41 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 24.38 | E ₂ : indetectable. Pg: indetectable. TT: indetectable. TL: indetectable. | N | 50 | Menopausia | - | - | - |
| 11 | 25.69 | E ₂ : indetectable. Pg: indetectable. TT: 9.02 TL: 28.45 | - | - | - | - | - | 2° grado: Cáncer gástrico. |
| 12 | 30.36 | E ₂ : 374.44 Pg: 0.636 TT: 1.041 TL: 3.5 | M | 53 | P. reproductivo | - | - | - |
| 13 | 29.86 | E ₂ : indetectable. Pg: 17.49 TT: 0.347 TL: 1.388 | M | 50 | Menopausia. | - | - | - |
| 14 | 24.46 | E ₂ : 72.68 Pg: 0.03 TT: 28.45 TL: 93 | - | - | - | - | - | 1° grado: Cáncer endometrio. |

Tabla III c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|---|-----------------|-----------------------|------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| 15 | 18.11 | E ₂ : 0.436 Pg: 0.093 TT: 0.437 TL: 2.853 | - | - | - | - | - | - |
| 16 | 25.16 | E ₂ : indetectable. Pg: 0.12 TT: 12.145 TL: 14.22 | - | - | - | - | - | - |
| 17 | 25.83 | E ₂ : 8.44 Pg: 0.25 TT: 6.94 TL: 19.78 | - | - | - | - | - | No conocidos. |
| 18 | 24.68 | E ₂ : 95.81 Pg: 0 TT: 9.71 TL: 36.78 | - | - | - | - | - | - |
| 19 | 28.55 | E ₂ : 345.074 Pg: 36.252 TT: 1.735 TL: 3.621 | M | - | P. reproductivo. | - | - | No conocidos. |
| 20 | 36.26 | E ₂ : indetectable. Pg: 0.63 TT: 0.347 TL: 3.745 | M | 52 | Menopausia | - | - | - |
| 21 | 32.20 | E ₂ : 14.721 Pg: 0.19 TT: 14.92 TL: 1.900 | - | - | - | - | - | 2° grado: Neurofibromatosis. |

Tabla IV c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|--|-----------------|-----------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------|---|
| 22 | 25.82 | E ₂ : 315.47 Pg: 40.36 TT: 1.654 TL: 3.943 | M | - | P. reproductivo. | - | - | 1° grado: Cáncer de mama y endometrio. 2° grado: Cáncer gástrico |
| 23 | 20.64 | E ₂ : 70.465 Pg: 0.675 TT: 24.22 TL: 4.00 | M | - | P. reproductivo. | - | - | - |
| 24 | 30.69 | E ₂ : 84.43 Pg: indicios TT: 20.47 TL: 97.16 | - | - | - | - | - | No conocidos |
| 25 | 26.30 | E ₂ : 238.86 Pg: 0.954 TT: 29.148 TL: 59.00 | - | - | - | - | - | No conocidos. |
| 26 | 24.61 | E ₂ : 345.074 Pg: 36.252 TT: 1.735 TL: 3.841 | M | - | P. reproductivo. | Anticonceptivos orales (6 meses). | - | - |
| 27 | 23.32 | E ₂ : 0.734 Pg: 0.636 TT: 2.776 TL: 76.431 | - | - | - | - | - | - |
| 28 | 24.45 | E ₂ : 153.44 Pg: 1.59 TT: 26.372 TL: 1.94 | - | - | - | - | - | - |

Tabla V c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|---|-----------------|-----------------------|---------------------------------|---|--|---|
| 29 | 23.66 | E ₂ : 57.267 Pg: 0.636 TT: 10.757 TL: 195.435 | - | - | - | - | - | - |
| 30 | 20.54 | E ₂ : 135.09 Pg: 0.095 TT: 1.041 TL: 3.639 | N | - | P. reproductivo | - | - | - |
| 31 | 25.39 | E ₂ : 18.355 Pg: 0.636 TT: 1.38 TL: 15.30 | M | 52 | Menopausia. | - | - | - |
| 32 | 27.24 | E ₂ : 0.734 Pg: 1.27 TT: 1.73 TL: 7.00 | M | 45 | Menopausia. (Histerectomía). | 1 inyectable IM c/ 2 meses durante 1 año. | Histerectomía. (hace más de 30 años). | - |
| 33 | 27.13 | E ₂ : 9.545 Pg: 0.286 TT: 7.981 TL: 45.347 | - | - | - | - | - | No conocidos. |
| 34 | 29.38 | E ₂ : 27.165 Pg: indicios TT: indicios TL: indicios | M | - | P. reproductivo. | - | - | 1° grado: Cáncer de cuello. |
| 35 | 28.73 | E ₂ : 34.507 Pg: 28.810 TT: 6.246 TL: 184.37 | - | - | - | - | Nevus displásico en región malar izda. | 1° grado: Tumor cerebral (no meningioma). |

Tabla VI c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|--|-----------------|-----------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------|---|
| 36 | 36.84 | E ₂ : indicios Pg: 0.318 TT: 0.347 TL: 7.9 | M | 48 | Menopausia. | - | - | - |
| 37 | 24.80 | E ₂ : 103.90 Pg: 2.267 TT: 6.875 TL: 36.722 | - | - | - | - | TCEC | - |
| 38 | 34.63 | E ₂ : 42.216 Pg: 0.318 TT: 0.347 TL: 12.589 | M | - | P. reproductivo | - | No conocidos. | - |
| 39 | 26.22 | E ₂ : 4.038 Pg: indicios TT: indicios TL: indicios | M | 53 | Menopausia. | - | - | - |
| 40 | 23.46 | E ₂ : 93.610 Pg: indicios TT: 16.656 TL: 205.332 | - | - | - | - | - | - |
| 41 | 24.22 | E ₂ : 95.446 Pg: 1.272 TT: 1.735 TL: 5.643 | M | 49 | Menopausia. | - | - | 1° grado: Cáncer mama. |
| 42 | 24.91 | E ₂ : 106.09 Pg: 2.226 TT: 7.981 TL: 68.345 | - | - | - | - | - | 1° grado: Cáncer (no recuerda la localización). |

Tabla VII c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|---|-----------------|-----------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 43 | 24.98 | E ₂ : 75.225 Pg: indicios TT: 12.839 TL: 41.64 | - | - | - | - | - | - |
| 44 | 22.21 | E ₂ : 388.75 Pg: 13.356 TT: 1.439 TL: 4.593 | M | - | P. reproductivo. | - | - | - |
| 45 | 27.18 | E ₂ : 40.381 Pg: 0.318 TT: indicios TL: no realizada. | M | - | P. reproductivo | Eugynon comp. desde hace varios años. | - | - |
| 46 | 25.26 | E ₂ : 85.534 Pg: indicios TT: 1.735 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 47 | 27.34 | E ₂ : 2.569 Pg: indicios TT: indicios TL: no realizada. | M | - | P. reproductivo. | - | - | 1° grado: tumor cerebral maligno. |
| 48 | 27.73 | E ₂ : 391.69 Pg: indicios TT: 17.003 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | 1° grado: Cáncer hepático. |
| 49 | 21.30 | E ₂ : indicios Pg: indicios TT: 0.208 TL: no realizada. | M | 47 | P. reproductivo | - | - | - |

Tabla VIII c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|---|-----------------|-----------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---|
| 50 | 24.97 | E ₂ : 7.342 Pg: 0.190 TT: no realizada. TL: no realizada. | M | - | P. reproductivo. | - | - | 1° grado: Cáncer de endometrio. |
| 51 | 27.13 | E ₂ : 124.44 Pg: 0.190 TT: 13.53 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 52 | 21.97 | E ₂ : 48.75 Pg: 0.58 TT: 13.25 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | 1° grado: Cáncer de cuello. |
| 53 | 20.69 | E ₂ : 46.4 Pg: 0.55 TT: 0.7 TL: 2.8 | M | - | P. reproductivo. | - | Quiste mama (extirpado hace 10 años). | - |
| 54 | 28.23 | E ₂ : 47.35 Pg: 0.15 TT: 0.25 TL: no realizada. | M | 56 | P. reproductivo | - | Ca mama bilateral. Estadío IV. | 1° g: Tumor cerebral. 2° g: Cáncer mama, meningioma, hepático, gástrico. |
| 55 | 24.21 | E ₂ : 130.320 Pg: 0.0318 TT: 18.738 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 56 | 38.29 | E ₂ : 90.364 Pg: 1.123 TT: 1.948 TL: no realizada. | M | 51 | Menopausia. | - | - | 1° grado: Cáncer intestinal. |

Tabla IX c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1º-2º grado |
|------|-------|---|-----------------|-----------------------|---------------|---|---|---|
| 57 | 23.78 | E ₂ : 146.84 Pg: 0.254 TT: 12.83 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 58 | 20.81 | E ₂ : 41 Pg: 0.34 TT: 0.1 TL: 0.6 | M | 46 | Menopausia. | - | - | 1º grado: Cáncer de mama. |
| 59 | 16.67 | E ₂ : 123.90 Pg: 0.098 TT: 1.041 TL: indetectable. | - | - | - | - | - | - |
| 60 | 25.21 | E ₂ : 10.646 Pg: indiccios. TT: 3.123 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | 1º grado: Cáncer hepático. Cáncer pulmón. |
| 61 | 24.84 | E ₂ : indiccios Pg: indiccios TT: 0.347 TL: no realizada. | M | 52 | Menopausia. | - | Adenocarcinoma de colon (3 años después). | - |
| 62 | 19.68 | E ₂ : 69.382 Pg: 1.272 TT: 0.104 TL: no realizada. | M | 48 | Menopausia. | - | - | - |
| 63 | 26.18 | E ₂ : 98.07 Pg: 0.58 TT: 0.18 TL: 0.85 | M | 49 | Menopausia. | Menopausia: No recuerda el nombre. Duración : 1 año. | Histerectomía (Miomoma uterino). | - |

Tabla X c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|--------|--|-----------------|-----------------------|------------------|-------------------------------|--|--|
| 64 | 27.43 | E ₂ : 0.734 Pg: indicios. TT: 3.123 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | 1° grado: Cáncer de laringe. Cáncer de mama. |
| 65 | 23.53 | E ₂ : 2.202 Pg: indetectable TT: 3.123 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 66 | 28.06 | E ₂ : 0.943 Pg: 0.60 TT: 5.38 TL: no realizada. | - | - | - | - | Adenocarcinoma de pulmón | - |
| 67 | 24.51 | E ₂ : 0.895 Pg: 0.73 TT: 7.05 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 68 | 33.78 | E ₂ : 35.608 Pg: 0.254 TT: 0.69 TL: indicios | M | - | P. reproductivo. | - | Histerectomía (Mioma uterino). Intervenida hace 4 años. | 1° grado: Cáncer gástrico. |
| 69 | 823.50 | E ₂ : indicios Pg: indicios TT: indicios TL: no realizada. | M | 52 | Menopausia. | - | - | - |
| 70 | 30.67 | E ₂ : 59.10 Pg: 0.636 TT: 1.041 TL: no realizada. | M | 42 | Menopausia. | - | - | - |

Tabla XI c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|---|-----------------|-----------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 71 | 32.86 | E ₂ : 74 Pg: 0.37 TT: 0.5 TL: 5.3 | M | 40 | Menopausia. | - | - | - |
| 72 | 23.03 | E ₂ : 0.036 Pg: 0.318 TT: 0.243 TL: no realizada. | M | 43 | Menopausia. | - | Fibroma mama I. (hace 15 años). | - |
| 73 | 24.22 | E ₂ : 5.506 Pg: 2.544 TT: 2.082 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | 1° grado: Cáncer hepático. |
| 74 | 26.57 | E ₂ : 38.545 Pg: 0.318 TT: 9.716 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 75 | 29.72 | E ₂ : 0.36 Pg: 0.32 TT: 0.19 TL: no realizada. | M | - | P. reproductivo | - | - | - |
| 76 | 26.53 | E ₂ : indetectable Pg: indicios TT: 1.388 TL: no realizada. | - | - | - | - | TCEC en la infancia. | - |
| 77 | 25.71 | E ₂ : 9.912 Pg: 0.318 TT: 3.123 TL: no realizada. | - | - | - | - | Ca. colon. | - |

Tabla XII c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares 1°-2° grado |
|------|-------|---|-----------------|-----------------------|---------------|-------------------------------|--|-------------------------------|
| 78 | 27.04 | E ₂ : 39.646 Pg: 0.636 TT: 15.268 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 79 | 19.90 | E ₂ : 55.80 Pg: indicios TT: 0.694 TL: no realizada. | N | 50 | Menopausia | - | - | - |
| 80 | 13.72 | E ₂ : 0.367 Pg: 0.095 TT: 0.347 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 81 | 19.39 | E ₂ : 14.317 Pg: 0.636 TT: indetectable TL: no realizada. | - | - | - | - | Displasia metefisaria familiar. Nevus EIL. | - |
| 82 | 31.74 | E ₂ : 67.546 Pg: 0.636 TT: 22.21 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 83 | 27.97 | E ₂ : indetectable Pg: 1.2 TT: 8.7 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 84 | 24.80 | E ₂ : 62.05 Pg: 0.28 TT: 0.83 TL: no realizada. | M | 52 | Menopausia. | - | Mioma uterino | 1° Grado: Cáncer gástrico. |

Tabla XIII c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1°-2° grado |
|------|-------|---|-----------------|-----------------------|------------------|-------------------------------|---|--|
| 85 | 25.51 | E ₂ : 0.375 Pg: 0.640 TT: 7.285 TL: no realizada. | - | - | - | - | - | - |
| 86 | 21.27 | E ₂ : 47.35 Pg: 0.978 TT: 1.049 TL: no realizada. | M | 45 | Menopausia. | - | Nevus pigmentario benigno en tobillo dcho. | 1° grado: Tumor cerebral. |
| 87 | 23.71 | E ₂ : 46.8 Pg: 0.05 TT: no realizada. TL: 1.2 | M | 48 | Menopausia. | - | Ca de endometrio (Histerectomía hace dos años). | 1° Grado: Cáncer gástrico (padre). 2° Grado: Cáncer gástrico (4 tíos) |
| 88 | 25.35 | E ₂ : 7.5 Pg: 1.9 TT: 7.3 TL: no realizada | - | - | - | - | TCEC hace dos meses. | - |
| 89 | 23.05 | E ₂ : 40.9 Pg: 0.021 TT: 0.1 TL: 19.4 | N | - | P. reproductivo | - | - | 1° Grado: Cáncer de mama. |
| 90 | 24.01 | E ₂ : 176 Pg: 26.74 TT: 0.3 TL: 0.4 | M | - | P. reproductivo. | - | - | - |
| 91 | 22.57 | E ₂ : 24 Pg: 0.32 TT: 13.9 TL: 49.7 | - | - | - | - | - | 1° Grado: Cáncer de endometrio y cáncer de mama derecha. |

Tabla XIV c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1º-2º grado |
|------|-------|--|-----------------|-----------------------|------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------|
| 92 | 26.22 | E ₂ : 105 Pg: 0.19 TT: no realizada. TL: 86.69 | - | - | - | Tto con Dacortin por EPOC. | - | - |
| 93 | 24.09 | E ₂ : 0 Pg: 0 TT: no realizada. TL: 2.58 | M | - | P. reproductivo. | - | - | 1º grado: Cáncer de mama. |
| 94 | 25.65 | E ₂ : 0 Pg: 0 TT: 1.254 TL: 1.02 | M | 44 | Menopausia. | Tamoxifén 1-0-1 desde hace 1 año. | Histerectomía hace 7 años. Cáncer de mama (est. IV). | - |
| 95 | 21.60 | E ₂ : 0 Pg: 0 TT: 0 TL: 0 | - | - | - | - | Adenocarcinoma broncogénico. | - |
| 96 | 23.23 | E ₂ : 620 Pg: 19.02 TT: 0 TL: 0 | N | - | P. reproductivo | Anticonceptivos orales. | Quiste ovárico intervenido hace 20 años. | 2º grado: Histerectomía. |
| 97 | 22.99 | E ₂ : 35.2 Pg: 0.62 TT: 35 TL: 2.250 | - | - | - | - | - | - |
| 98 | 35.52 | E ₂ : indicios Pg: 0.254 TT: 0.1 TL: indicios | M | 53 | Menopausia | - | Cáncer gástrico, intervenido en 1984. | - |

Tabla XV c (Historia Hormonal)

| caso | IQ | Niveles hormonales | Paridad (N / M) | Edad de la menopausia | Est. hormonal | Tto hormonal (dosis/duración) | Patología asociada. | Antec. familiares: 1º-2º grado |
|------|-------|--|-----------------|-----------------------|------------------|---|---------------------|--------------------------------|
| 99 | 22.89 | E ₂ : 4 Pg: 0.52 TT: 1.1 TL: 1.9 | M | 53 | Menopausia. | - | - | - |
| 100 | 24.46 | E ₂ : 257 Pg: 1.85 TT: 0 TL: 0 | M | - | P. reproductivo. | 1º: Eugynon. 2º: Neogynona durante 8 años. | - | - |



4.3.- RESULTADOS CLINICOS.

Se determinaron los lugares nucleares tipo II que ligan el marcador 17β E₂-BSA-FITC y 11α Pg-BSA-FITC en 100 tumores intracraneales (44 tumores meníngeos y 56 tumores no meníngeos) mediante la técnica de Citometría de Flujo (CF). En 36 de éstos (17 meningiomas y 19 no meningiomas), se determinaron también los niveles de RE y RPg (receptores tipo I) mediante Enzimoimmunoanálisis (EIA).

Se ha tomado como punto de corte para el 17β E₂-BSA-FITC el valor >47 % (valores mayores se consideraron positivos y menores o iguales negativos), y para la 11α Pg-BSA-FITC el valor >40 % (valores superiores se consideraron positivos y valores inferiores o iguales negativos), dado que los otros puntos de corte que se han ensayado, 45 %, 43 % y 36 %, 35 % respectivamente, no aportaron mejoría diagnóstica (tablas I y II).

Tabla I

Evaluación diagnóstica de los test para la variable CF-E₂. Punto de corte, CF-E₂ >47 %)

| | > 47 % | > 45 % | > 43 % |
|-----------------------------|--------|---------|---------|
| <i>Eficiencia</i> | 75 % | 74 % | 73 % |
| <i>Sensibilidad</i> | 43 % | 43.18 % | 43.18 % |
| <i>Especificidad</i> | 100 % | 98.21 % | 96.42 % |
| <i>Valor predictivo (+)</i> | 100 % | 95 % | 90.47 % |
| <i>Valor predictivo (-)</i> | 69 % | 68.75 % | 68.35 % |

Tabla II

Evaluación diagnóstica de los test para la variable CF-Pg. Punto de corte >40 %

| | > 40 % | > 36 % | > 35 % |
|-----------------------------|--------|---------|---------|
| <i>Eficiencia</i> | 76 % | 75 % | 74 % |
| <i>Sensibilidad</i> | 45.5 % | 47.72 % | 48.83 % |
| <i>Especificidad</i> | 100 % | 96.42 % | 94.64 % |
| <i>Valor predictivo (+)</i> | 100 % | 87.5 % | 84 % |
| <i>Valor predictivo (-)</i> | 70 % | 69.73 % | 69.33 % |

Para las variables RE-EIA y RPg-EIA el punto de corte seleccionado ha sido el mismo, >15 fmol /mg de proteína citosólica (niveles superiores se consideraron positivos e iguales o inferiores negativos) en ambos casos, y ha coincidido con el recomendado por el Kit de ensayo utilizado, ya que los demás puntos de corte analizados no aportaron mejoría diagnóstica (tablas III y IV).

Tabla III

Evaluación diagnóstica de los test para la variable RE-EIA. Punto de corte > 15 fmol /mg prot.)

| | > 15 fmol/mg | > 7 fmol/mg prot. | > 5 fmol/mg prot. |
|-----------------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| <i>Eficiencia</i> | 58 % | 58.33 % | 52.77 % |
| <i>Sensibilidad</i> | 13 % | 17.64 % | 23.52 % |
| <i>Especificidad</i> | 100 % | 94.73 % | 73.33 % |
| <i>Valor predictivo (+)</i> | 100 % | 75 % | 50 % |
| <i>Valor predictivo (-)</i> | 56 % | 56.25 % | 45.83 % |

Tabla IV

Evaluación diagnóstica de los test para la variable RPg. Punto de corte > 15 fmol /mg prot.)

| | > 15 fmol/mg | > 13 fmol/mg | > 12 fmol/mg |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Eficiencia</i> | 89 % | 86.11 % | 83.33 % |
| <i>Sensibilidad</i> | 76 % | 76.47 % | 76.47 % |
| <i>Especificidad</i> | 100 % | 94.73 % | 89.47 % |
| <i>Valor predictivo (+)</i> | 100 % | 92.85 % | 86.66 % |
| <i>Valor predictivo (-)</i> | 83 % | 81.81 % | 80.95 % |

Los resultados de los valores de CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA se han relacionado con los datos clínicos (edad, sexo, índice de Quetelet, estado menopáusico, tamaño tumoral y edema peritumoral, localización), morfológicos (tipos histológicos), niveles hormonales en sangre periférica, tratamiento preoperatorio con corticoides y con la evolución de los pacientes.

Con respecto a los valores de CF-E₂ y CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA, nos referiremos sólo a los tumores menígeos ya que en los no meningiomas todos los resultados han sido negativos.

4.3.1.- Edad.-

CF-E₂ .- Categorizando la edad en tres grupos: ≤ 13 años, de 14-50 años y > de 50 años según los tres períodos hormonales a lo largo de la vida, prepuberal, fértil y menopáusico (la edad media de presentación de la menopausia en la población normal es de 50 años), de los 44 tumores meníngeos, 19 mostraron valores de CF-E₂ positivos, 12 con edades superiores a 50 años (9 mujeres y 3 hombres) y 7 con edades entre 14-50 años (6 mujeres y 1 hombre). Veinticinco casos mostraron valores negativos de CF-E₂ .

Con respecto al sexo, de un total de 31 mujeres, 15 mostraron valores de CF-E₂ positivos, 9 eran mayores de 50 años y 6 menores. Cuatro hombres de un total de 13 tenían valores positivos, 3 eran mayores de 50 años y 1 tenía menos de esta edad. Ningún paciente con tumor meníngeo presentó una edad inferior a los 13 años.

Tabla V

Valores de CF-E₂ y edad.

| Total | | | | |
|-------------------------|-------------|--------------|---------------|--------------|
| CF-E₂ | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| - (≤ 47 %) | 0 (0.0 %) | 7 (15.9 %) | 18 (40.9 %) | 25 (56.8 %) |
| + (> 47 %) | 0 (0.0 %) | 7 (15.9 %) | 12 (27.3 %) | 19 (43.2 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 14 (31.8 %) | 30 (68.2 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-E₂ | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| - (≤ 47 %) | 0 (0.0 %) | 4 (30.8 %) | 5 (38.5 %) | 9 (69.2 %) |
| + (> 47 %) | 0 (0.0 %) | 1 (7.7 %) | 3 (23.1 %) | 4 (30.8 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 5 (38.5 %) | 8 (61.5 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-E₂ | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| - (≤ 47 %) | 0 (0.0 %) | 3 (9.7 %) | 13 (41.9 %) | 16 (51.6 %) |
| + (> 47 %) | 0 (0.0 %) | 6 (19.4 %) | 9 (29 %) | 15 (48.4 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 9 (29 %) | 22 (71 %) | 31 (100 %) |

CF-Pg .- Veinte pacientes tenían valores de CF-Pg positivos, 11 de ellos con edades superiores a 50 años (10 mujeres y 1 hombre) y 9 con edades comprendidas entre 14 y 50 años (8 mujeres y 1 hombre). Veinticuatro presentaron valores de CF-Pg negativos, 19 mayores de 50 años (12 mujeres y 7 hombres) y 5 entre 14 y 50 años (1 mujer y 4 hombres).

Tabla VI

Valores de CF-Pg y edad.

| Total | | | | |
|----------------|-------------|--------------|---------------|--------------|
| CF-Pg | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| - (≤ 40 %) | 0 (0.0 %) | 5 (11.4 %) | 19 (43.2 %) | 24 (54.5 %) |
| + (> 40 %) | 0 (0.0 %) | 9 (20.5 %) | 11 (25 %) | 20 (45.5%) |
| Total | 0 (0.0 %) | 14 (31.8 %) | 30 (68.2 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-Pg | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| - (≤ 40 %) | 0 (0.0 %) | 4 (30.8 %) | 7 (53.8 %) | 11 (84.6%) |
| + (> 40 %) | 0 (0.0 %) | 1 (7.7 %) | 1 (7.7 %) | 2 (15.4 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 5 (38.5 %) | 8 (61.5 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-Pg | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| - (≤ 40 %) | 0 (0.0 %) | 1 (3.2 %) | 12 (38.7 %) | 13 (41.9 %) |
| + (> 40 %) | 0 (0.0 %) | 8 (25.8 %) | 10 (32.3 %) | 18 (58.1 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 9 (29 %) | 22 (71%) | 31 (100 %) |

No se evidencia un efecto de la edad en la positividad o negatividad de los valores de CF-E₂ y CF-Pg. En las mujeres los valores tienden a la positividad en el intervalo de edad entre 14-50 años y en los hombres a la negatividad. En los pacientes mayores de 50 años, los hombres mantienen la tendencia a la negatividad de los valores, mientras que en las mujeres la distribución entre valores positivos y negativos es prácticamente similar, aunque hay tendencia a la negatividad.

Lo que sí se observa es un efecto del período hormonal (edad fértil) en la distribución de los valores positivos y negativos de CF-E₂ y CF-Pg, como se puede ver en las tablas XVII y XVIII (pág. 184).

RE-EIA.- De 17 pacientes con meningiomas, 12 mujeres (8 mayores de 50 años) y 5 hombres (todos mayores de 50 años), sólo 2 presentaron niveles positivos de RE, ambas mujeres y con edades por encima de los 50 años, 15 negativos, de los cuales 11 tenían más de 50 años (6 mujeres y 5 hombres).

Tabla VII

Valores de RE-EIA y edad.

| Total | | | | |
|-------------------|-------------|--------------|---------------|--------------|
| RE-EIA | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| - (≤ 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 4 (23.5 %) | 11 (64.7 %) | 15 (88.2 %) |
| + (> 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) | 2 (11.8 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 4 (23.5 %) | 13 (76.5 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RE-EIA | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| - (≤ 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) | 5 (100 %) |
| + (> 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RE-EIA | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| - (≤ 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 4 (33.3 %) | 6 (50 %) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 4 (33.3 %) | 8 (66.7 %) | 12 (100 %) |

No observamos en la tabla VII relación alguna entre los niveles de RE y los intervalos de edad considerados, ya que la tendencia a la negatividad de los valores se debe a la baja expresión de los RE en los meningiomas.

RPg-EIA.- Trece de los 17 casos en los que se han determinado los receptores de progesterona han sido positivos (9 mujeres y 4 hombres). Diez eran mayores de 50 años (6 mujeres y 4 hombres) y 3 tenían edades comprendidas entre 14 y 50 años. Cuatro casos presentaron receptores de progesterona negativos y 3 eran mayores de 50 años (2 mujeres y 1 hombre).

Tabla VIII

Valores de RPg-EIA y edad.

| Total | | | | |
|----------------------------|-------------|--------------|---------------|--------------|
| RPg-EIA | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| -(≤ 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 1 (5.9 %) | 3 (17.6 %) | 4 (23.5 %) |
| +(> 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 3 (17.6 %) | 10 (58.8 %) | 13 (76.5 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 4 (23.5 %) | 13 (76.5 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RPg-EIA | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| -(≤ 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0%) | 1 (20 %) | 1 (20 %) |
| +(> 15 fmol /mg) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 4 (80 %) | 4 (80 %) |
| Total | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 5 (100 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RPg-EIA | ≤ 13 | 14-50 | >50 | total |
| -(≤ 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 1 (8.3 %) | 2 (16.7 %) | 3 (25 %) |
| +(> 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 3 (25 %) | 6 (50 %) | 9 (75 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 4 (33.3 %) | 8 (66.7 %) | 12 (100 %) |

En esta tabla no se evidencia relación alguna entre los niveles del RPg y los intervalos de edad establecidos. La tendencia a la positividad de los niveles de RPg no es un efecto de la edad, sino que se debe a una mayor expresión de los RPg en los meningiomas.

4.3.2.- Sexo.-

CF-E₂.- De un total de 44 casos, 19 mostraron valores de *CF-E₂* positivos (15 mujeres y 4 hombres) y 25 valores negativos (16 mujeres y 9 hombres). Se observa que los hombres tienden a mostrar valores de *CF-E₂* negativos (9 negativos y 4 positivos)

Tabla IX

Valores de *CF-E₂* y sexo

| CF-E₂ | hombres | mujeres | total |
|-------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| - ($\leq 47\%$) | 9 (20.5 %) | 16 (36.4 %) | 25 (56.8 %) |
| + ($> 47\%$) | 4 (9.1 %) | 15 (34.1 %) | 19 (43.2 %) |
| Total | 13 (29.5%) | 31 (70.5 %) | 44 (100 %) |

CF-Pg.- Veinte pacientes mostraron valores de *CF-Pg* positivos de un total de 44 meningiomas, 18 de los cuales eran mujeres y 2 hombres, y 24 fueron negativos (13 mujeres y 11 hombres). Se observa una tendencia a que las mujeres presenten valores de *CF-Pg* positivos (18 positivos y 2 negativos) y los hombres valores negativos (11 negativos y 2 positivos).

Tabla X

Valores de *CF-Pg* y sexo

| CF-Pg | hombres | mujeres | total |
|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| - ($\leq 40\%$) | 11 (25 %) | 13 (29.5 %) | 24 (54.5 %) |
| + ($> 40\%$) | 2 (4.5 %) | 18 (40.9 %) | 20 (45.5%) |
| Total | 13 (29.5 %) | 31 (70.5 %) | 44 (100 %) |

En las tablas IX y X, se observan diferencias de sexo, ya que los resultados de *CF-E₂* y *CF-Pg* se hacen negativos en hombres, mientras que en las mujeres la distribución de valores positivos y negativos es similar, aunque en éstas son ligeramente más positivos los valores de *CF-Pg*.

RE-EIA.- De los 17 casos estudiados 12 fueron mujeres y 5 hombres. Sólo 2 presentaron receptores de estrógenos positivos y las dos eran mujeres. En 15 casos se evidenciaron receptores negativos (10 mujeres y 5 hombres). Es de destacar que en todos los hombres se han obtenido RE negativos.

Tabla XI

Valores de RE-EIA y sexo

| RE-EIA | hombres | mujeres | total |
|-------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| - (≤ 15 fmol /mg) | 5 (29.4 %) | 10 (58.8 %) | 15 (88.2 %) |
| + (> 15 fmol /mg) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) | 2 (11.8 %) |
| Total | 5 (29.4 %) | 12 (70.6 %) | 17 (100 %) |

RPg-EIA.- De los 17 casos estudiados, en 13 se obtuvieron receptores de progesterona positivos y en 4 negativos de los cuales 9 fueron mujeres y 4 hombres. Cuatro casos presentaron receptores negativos (3 mujeres y 4 hombres). De las 12 mujeres en 9 los receptores fueron positivos y en 3 negativos. De los 5 hombres, 4 presentaron receptores positivos y 1 negativo.

Tabla XII

Valores de RPg-EIA y sexo

| RPg-EIA | hombres | mujeres | total |
|-------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| - (≤ 15 fmol /mg) | 1 (5.9 %) | 3 (17.6 %) | 4 (23.5 %) |
| + (> 15 fmol /mg) | 4 (23.5 %) | 9 (52.9 %) | 13 (76.5 %) |
| Total | 5 (29.4 %) | 12 (70.6 %) | 17 (100 %) |

Con respecto a los receptores de estrógenos y progesterona determinados por EIA, no se observan diferencias de sexo (tablas XI y XII). La distribución de los niveles de RE-EIA y RPg-EIA es similar en hombres y mujeres.

4.3.3.- Índice de Quetelet (IQ).-

CF-E₂ .- De los 44 pacientes con meningiomas, 19 presentaron un porcentaje de células positivo (15 mujeres y 4 hombres), de los que 6 tenían un Índice de Quetelet mayor de 30 (5 mujeres y 1 hombre) considerado como definitorio de obesidad, 7 se encontraban entre 25 y 30 (5 mujeres y 2 hombres) que se considera sobrepeso y 6 (5 mujeres y 1 hombre) presentaron un IQ inferior a 25. Entre los casos que presentaron un porcentaje de células negativo se encontraban 25, de los cuales 5 (4 mujeres y 1 hombre) tenían un IQ mayor de 30, 8 (3 mujeres y 5 hombres) presentaron un IQ entre 25 y 30 y 12 (9 mujeres y 3 hombres) un IQ menor de 25.

Tabla XIII

Valores de CF-E₂ e Índice de Quetelet

| Total | | | | |
|-------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| CF-E₂ | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - (≤ 47%) | 12 (27.3 %) | 8 (18.2 %) | 5 (11.4 %) | 25 (56.8 %) |
| + (> 47%) | 6 (13.6 %) | 7 (15.9 %) | 6 (13.6 %) | 19 (43.2 %) |
| Total | 18 (40.9 %) | 15 (34.1 %) | 11 (25 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-E₂ | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - (≤ 47%) | 3 (23.1 %) | 5 (38.5 %) | 1 (7.7 %) | 9 (69.2 %) |
| + (> 47%) | 1 (7.7 %) | 2 (15.4 %) | 1 (7.7 %) | 4 (30.8 %) |
| Total | 4 (30.8 %) | 7 (53.8 %) | 2 (15.4 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-E₂ | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - (≤ 47%) | 9 (29.0 %) | 3 (9.7 %) | 4 (12.9 %) | 16 (51.6 %) |
| + (> 47%) | 5 (16.1 %) | 5 (16.1 %) | 5 (16.1 %) | 15 (48.4 %) |
| Total | 14 (45.2 %) | 8 (25.8 %) | 9 (29 %) | 31 (100 %) |

CF-Pg.- Veinte pacientes con meningiomas presentaron un porcentaje de células positivo para el marcador de progesterona (18 mujeres y 2 hombres) de los que 6 tenían un IQ mayor de 30 (5 mujeres y 1 hombre), 4 se encontraban entre 25 y 30 y todas eran mujeres y 10 (9 mujeres y 1 hombre) tenían un índice inferior a 25. Entre los casos que presentaron un porcentaje de células negativo, en total 24, cinco presentaron un IQ mayor de 30 (4 mujeres y 1 hombre), 11 se encontraban en lo que se considera sobrepeso o IQ entre 25 y 30 (4 mujeres y 7 hombres). Ocho casos tenían valores de IQ inferiores a 25 (5 mujeres y 3 hombres).

Tabla XIV

Valores de CF-Pg e Índice de Quetelet

| Total | | | | |
|-------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| CF-Pg | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - ($\leq 40\%$) | 8 (18.2 %) | 11 (25.0 %) | 5 (11.4 %) | 24 (54.5 %) |
| + ($> 40\%$) | 10 (22.7 %) | 4 (9.1 %) | 6 (13.6 %) | 20 (45.5 %) |
| Total | 18 (40.9 %) | 15 (34.1 %) | 11 (25 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-Pg | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - ($\leq 40\%$) | 3 (23.1 %) | 7 (53.8 %) | 1 (7.7 %) | 11 (84.6 %) |
| + ($> 40\%$) | 1 (7.7 %) | 0 (0.0 %) | 1 (7.7 %) | 2 (15.4 %) |
| Total | 4 (30.8 %) | 7 (53.8 %) | 2 (15.4 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-Pg | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - ($\leq 40\%$) | 5 (16.1 %) | 4 (12.9 %) | 4 (12.9 %) | 13 (41.9 %) |
| + ($> 40\%$) | 9 (29 %) | 4 (12.9 %) | 5 (16.1 %) | 18 (58.1 %) |
| Total | 14 (45.2 %) | 8 (25.8 %) | 9 (29 %) | 31 (100 %) |

En las tablas XIII y XIV no observamos relación entre sobrepeso (IQ: 25-30) y obesidad (IQ>30) y la positividad o negatividad de los valores de CF-E₂ y CF-Pg. Pero si consideramos sobrepeso-obesidad, es decir, IQ>25, el porcentaje de valores positivos de CF-E₂ y CF-Pg es mayor en mujeres que en hombres.

RE-EIA.- Se determinó el IQ en 17 pacientes con meningiomas, de los cuales 2 de ellos presentaron receptores de estrógenos positivos siendo las dos mujeres y tenían un índice menor de 25. De los 15 pacientes con receptores negativos (10 mujeres y 5 hombres), ninguno presentaba obesidad o IQ superior a 30, 8 tenían un índice entre 25 y 30 (4 mujeres y 4 hombres) y 7 estaban por debajo de 25 (6 mujeres y 1 hombre).

Tabla XV

Valores de RE-EIA e Índice de Quetelet

| Total | | | | |
|------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| RE-EIA | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 7 (41.2 %) | 8 (47.1 %) | 0 (0.0 %) | 15 (88.2 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 2 (11.8 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) |
| Total | 9 (52.9 %) | 8 (47.1 %) | 0 (0.0%) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RE-EIA | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (20.0 %) | 4 (80.0 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 1 (20 %) | 4 (80 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RE-EIA | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 6 (50.0 %) | 4 (33.3 %) | 0 (0.0%) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 2 (16.7 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 8 (66.7 %) | 4 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

RPg-EIA.- En 17 pacientes (12 mujeres y 5 hombres) se determinaron los receptores de progesterona y 13 fueron positivos (9 mujeres y 4 hombres). Ninguno de estos trece casos presentó un IQ mayor de 30, 7 estaban entre 25 y 30 (3 mujeres y 4 hombres) y 6 tenían un índice inferior a 25 y todas ellas eran mujeres. Entre los que presentaron receptores negativos, 4 en total, 3 pacientes tenían un índice inferior a 25 (2 mujeres y 1 hombre) y sólo una mujer presentó un índice entre 25 y 30.

Tabla XVI

Valores de RPg-EIA e Índice de Quetelet

| Total | | | | |
|------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| RPg-EIA | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 3 (17.6 %) | 1 (5.9 %) | 0 (0.0 %) | 4 (23.5 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 6 (35.3 %) | 7 (41.2 %) | 0 (0.0 %) | 13 (76.5 %) |
| Total | 9 (52.9 %) | 8 (47.1 %) | 0 (0.0 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RPg-EIA | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 4 (80.0 %) | 0 (0.0 %) | 4 (80.0 %) |
| Total | 1 (20 %) | 4 (80 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RPg-EIA | <25 | 25-30 | >30 | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 2 (16.7 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 3 (25.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 6 (50.0 %) | 3 (25.0 %) | 0 (0.0 %) | 9 (75.0 %) |
| Total | 8 (66.7 %) | 4 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

En las tablas XV y XVI, no se aprecia relación alguna entre la positividad de los valores de CF-E₂ y CF-Pg y el hecho de presentar sobrepeso-obesidad, ni tampoco diferencias de sexo.

4.3.4.- Estado hormonal.-

Considerando las 31 mujeres con meningiomas, hemos relacionado los valores de CF-E₂ y CF-Pg por Citometría de Flujo y los niveles de receptores de estrógenos y progesterona por Enzimoimmunoanálisis con el estado hormonal (p. reproductivo y menopausia).

CF-E₂.- De las 31 mujeres (12 en período reproductivo y 19 menopáusicas), en 15 se obtuvo un porcentaje de células positivo para el marcador de estradiol, de las cuales 7 fueron menopáusicas y 8 no. Dieciséis presentaron un porcentaje negativo, siendo 12 menopáusicas y 4 no.

Tabla XVII

Valores de CF-E₂ y estado hormonal

| CF-E ₂ | p. reproductivo | menopausia | total |
|-------------------|-----------------|-------------|-------------|
| - (≤ 47 %) | 4 (12.9 %) | 12 (38.7 %) | 16 (51.6 %) |
| + (> 47 %) | 8 (25.8 %) | 7 (22.6 %) | 15 (48.4 %) |
| Total | 12 (38.7 %) | 19 (61.3 %) | 31 (100 %) |

CF-Pg.- En 18 casos se obtuvo un porcentaje de población celular positivo para el marcador de progesterona, 8 correspondieron al período menopáusico y 10 al p. reproductivo. De las 13 pacientes con porcentajes negativos, 11 eran menopáusicas y 2 no.

Tabla XVIII

Valores de CF-Pg y estado hormonal

| CF-Pg | p. reproductivo | menopausia | total |
|--------------|-----------------|-------------|-------------|
| - (≤ 40 %) | 2 (6.5 %) | 11 (35.5 %) | 13 (41.9 %) |
| + (> 40 %) | 10 (32.3 %) | 8 (25.8 %) | 18 (58.1 %) |
| Total | 12 (38.7 %) | 19 (61.3 %) | 31 (100 %) |

RE-EIA.- Se determinaron los receptores de estrógenos en 12 pacientes de las cuales 7 eran menopáusicas y 5 no. Del total (12) sólo dos presentaron receptores positivos y las dos fueron menopáusicas. En 10 se obtuvieron receptores negativos, siendo el número de menopáusicas igual a las que se encontraban en el período reproductivo (5/5).

Tabla XIX

Valores de RE-EIA y estado hormonal

| RE-EIA | p. reproductivo | menopausia | total |
|------------------------|-----------------|------------|-------------|
| - (≤ 15 fmol/mg) | 5 (41.7 %) | 5 (41.7 %) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 5 (41.7 %) | 7 (58.3 %) | 12 (100 %) |

RPg-EIA.- De las 12 pacientes, 9 presentaron receptores de progesterona positivos. Cinco de ellas estaban en el período menopáusico y 4 no. Sólo 3 pacientes mostraron receptores negativos, siendo 2 de ellas menopáusicas y 1 no.

Tabla XX

Valores de RPg-EIA y estado hormonal

| RPg-EIA | p. reproductivo | menopausia | total |
|------------------------|-----------------|------------|------------|
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (8.3 %) | 2 (16.7 %) | 3 (25.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 4 (33.3 %) | 5 (41.7 %) | 9 (75.0 %) |
| Total | 5 (41.7 %) | 7 (58.3 %) | 12 (100 %) |

Así como en las tablas XVII y XVIII hay una tendencia a que los valores negativos de CF-E₂ y CF-Pg se acumulen en el período menopáusico y los positivos en el reproductivo, en lo que respecta al RE-EIA y RPg-EIA (tablas XIX y XX) no sucede lo mismo; la positividad o negatividad es independiente del estado hormonal.

4.3.5.- Tamaño tumoral (TC).-

CF-E₂ .- De los 43 pacientes en los que se determinó el tamaño del tumor mediante TC (el caso n° 24 presentó meningioma en placas) (31 mujeres y 12 hombres), 18 presentaron un gran tamaño, 24 un tamaño medio y sólo uno mostraba un pequeño tamaño. Diecinueve presentaron un porcentaje de células positivo para *CF-E₂*, de los cuales 9 tenían un tamaño tumoral grande (7 mujeres y 2 hombres), 9 un tamaño medio (8 mujeres y un hombre) y un hombre presentó un pequeño tamaño. De los casos en los que se obtuvieron resultados negativos, 15 presentaron un tamaño medio (11 mujeres y 4 hombres) y 9 un gran tamaño (5 mujeres y 4 hombres). En ninguna mujer se evidenció un tamaño pequeño.

Tabla XXI

Valores de *CF-E₂* y tamaño tumoral TC

| Total | | | | |
|-------------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|
| CF-E₂ | pequeño | medio | grande | total |
| - (≤ 47 %) | 0 (0.0%) | 15 (34.9 %) | 9 (20.9 %) | 24 (55.8 %) |
| + (> 47 %) | 1 (2.3 %) | 9 (20.9 %) | 9 (20.9 %) | 19 (44.2 %) |
| Total | 1 (2.3 %) | 24 (55.8 %) | 18 (41.9 %) | 43 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-E₂ | pequeño | medio | grande | total |
| - (≤ 47 %) | 0 (0.0 %) | 4 (33.3 %) | 4 (33.3 %) | 8 (66.7 %) |
| + (> 47 %) | 1 (8.3 %) | 1 (8.3 %) | 2 (16.7 %) | 4 (33.3 %) |
| Total | 1 (8.3 %) | 5 (41.7 %) | 6 (50 %) | 12 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-E₂ | pequeño | medio | grande | total |
| - (≤ 47 %) | 0 (0.0 %) | 11 (35.5 %) | 5 (16.1 %) | 16 (51.6 %) |
| + (> 47 %) | 0 (0.0 %) | 8 (25.8 %) | 7 (22.6 %) | 15 (48.4 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 19 (61.3 %) | 12 (38.7 %) | 31 (100 %) |

Hay una tendencia a que los tumores con resultados de *CF-E₂* negativos presenten un tamaño medio y no se observan diferencias entre resultados positivos y negativos con respecto al tamaño grande (9 positivos y 9 negativos).

CF-Pg.- Del total de 43 pacientes, en 20 se obtuvo un porcentaje de células positivo para el marcador de la progesterona. En diez de ellos se evidenció un gran tamaño (9 mujeres y 1 hombre), 9 presentaron un tamaño medio (todas eran mujeres) y sólo un paciente mostró en la TC un tamaño pequeño y correspondió a un hombre. Veintitrés casos mostraron porcentajes negativos y en 15 casos (10 mujeres y un hombre) se demostró un tamaño medio, siendo los de gran tamaño 8 (3 mujeres y 5 hombres).

Tabla XXII

Valores de CF-Pg y tamaño tumoral TC

| Total | | | | |
|-------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|
| CF-Pg | pequeño | medio | grande | total |
| - ($\leq 40\%$) | 0 (0.0%) | 15 (34.9 %) | 8 (18.6 %) | 23 (53.5 %) |
| + ($> 40\%$) | 1 (2.3 %) | 9 (20.9 %) | 10 (23.3 %) | 20 (46.5 %) |
| Total | 1 (2.3%) | 24 (55.8 %) | 18 (41.9 %) | 43 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-Pg | pequeño | medio | grande | total |
| - ($\leq 40\%$) | 0 (0.0 %) | 5 (41.7 %) | 5 (41.7 %) | 10 (83.3 %) |
| + ($> 40\%$) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0%) | 1 (8.3 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 1 (8.3 %) | 5 (41.7 %) | 6 (50 %) | 12 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-Pg | pequeño | medio | grande | total |
| - ($\leq 40\%$) | 0 (0.0 %) | 10 (32.3 %) | 3 (9.7 %) | 13(41.9 %) |
| + ($> 40\%$) | 0 (0.0 %) | 9 (29 %) | 9 (29 %) | 18 (58.1 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 19 (61.3 %) | 12 (38.7 %) | 31 (100 %) |

Con respecto a los valores de CF-Pg no existe relación entre positividad o negatividad y tamaño tumoral. Únicamente en los tumores de gran tamaño se observan diferencias en cuanto al sexo; los tumores más voluminosos en hombres tienden a presentar valores negativos y en las mujeres positivos.

RE-EIA.- De los 17 tumores menígeos estudiados por TC, 9 (7 mujeres y 2 hombres) presentaron un gran tamaño y 8 (5 mujeres y 3 hombres) mostraban un tamaño medio. Ningún paciente mostró un tamaño tumoral pequeño. Dos pacientes, las dos mujeres presentaron niveles de receptor de estrógenos positivos, en una de ellas en la TC se evidenció un gran tamaño y en la otra un tamaño medio. Quince pacientes mostraron receptores negativos y en 8 de ellos se evidenció un gran tamaño tumoral (6 mujeres y 2 hombres) mientras que en 7 (4 mujeres y 3 hombres) el tumor fue de tamaño medio.

Tabla XXIII

Valores de RE-EIA y tamaño tumoral TC

| Total | | | | |
|------------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|
| RE-EIA | pequeño | medio | grande | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 7 (41.2 %) | 8 (47.1 %) | 15 (88.2 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (5.9 %) | 1 (5.9 %) | 2 (11.8 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 8 (47.1 %) | 9 (52.9 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RE-EIA | pequeño | medio | grande | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 3 (60.0 %) | 2 (40.0 %) | 5 (100 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 3 (60 %) | 2 (40 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RE-EIA | pequeño | medio | grande | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 4 (33.3 %) | 6 (50.0 %) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (8.3 %) | 1 (8.3 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 0 (0.0%) | 5 (41.7 %) | 7 (58.3 %) | 12 (100 %) |

RPg-EIA.- De los 17 pacientes considerados, en 13 de ellos se obtuvieron receptores de progesterona positivos. Con respecto al tamaño del tumor de éstos, en 7 se evidenció un tamaño grande (5 mujeres y 2 hombres) y en 6 un tamaño medio (4 mujeres y 2 hombres). Es de destacar que sólo en 4 pacientes se obtuvieron receptores de progesterona negativos; dos mostraban un tamaño tumoral grande (se trataba de mujeres) y 2 un tamaño medio (1 mujer y 1 hombre).

Tabla XXIV

Valores de RPg-EIA y tamaño tumoral TC

| Total | | | | |
|------------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|
| RPg-EIA | pequeño | medio | grande | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) | 2 (11.8 %) | 4 (23.5 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 6 (35.3 %) | 7 (41.2 %) | 13 (76.5 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 8 (47.1 %) | 9 (52.9 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RPg-EIA | pequeño | medio | grande | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 2 (40.0 %) | 2 (40.0 %) | 4 (40.0 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 3 (60.0 %) | 2 (40.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RPg-EIA | pequeño | medio | grande | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (8.3 %) | 2 (16.7 %) | 3 (25.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 4 (33.3 %) | 5 (41.7 %) | 9 (58.3 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 5 (41.7 %) | 7 (58.3 %) | 12 (100 %) |

En las tablas XXIII y XXIV no podemos decir que existe una relación entre tamaño tumoral y positividad o negatividad de los receptores. En el caso del RE, los niveles tienden a la negatividad y en el RPg a la positividad, distribuyéndose los tamaños del tumor entre mediano y grande.

4.3.6.- Edema peritumoral (TC).

El edema peritumoral medido por TC se valoró en 38 pacientes con meningiomas (29 mujeres y 9 hombres), ya que en el resto de los casos se evidenciaron cambios postquirúrgicos por recidivas, no pudiéndose delimitar el edema de una forma correcta.

CF-E₂.- En 17 casos (14 mujeres y 3 hombres) de un total de 38 con tumores meníngeos, se observó un porcentaje de células positivo para el marcador estradiol. De éstos, 8 mostraron poco edema en TC (6 mujeres y 2 hombres) y sólo en una mujer, se evidenció un edema de gran tamaño. En 3 pacientes se demostró un edema de grado moderado (2 mujeres y 1 hombre). Hay que destacar que en 5 casos no se demostró edema peritumoral (grado cero), y todos correspondieron a mujeres. En 21 pacientes se obtuvieron porcentajes negativos, y la mayoría de los casos (11) tenían poco edema; 8 eran mujeres y 3 hombres. De éstos en 5 casos (3 mujeres y 2 hombres) no se evidenció edema peritumoral y en otros 5 se observó un grado moderado de edema, 4 correspondieron a mujeres y 1 a un hombre.

Tabla XXV

Valores de *CF-E₂* y edema peritumoral TC

| Total | | | | | |
|-------------------------|-------------|-------------|------------|-----------|-------------|
| <i>CF-E₂</i> | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - (≤ 47%) | 5 (13.2 %) | 11 (28.9 %) | 5 (13.2 %) | 0 (0.0 %) | 21 (55.3 %) |
| + (> 47%) | 5 (13.2 %) | 8 (21.1 %) | 3 (7.9 %) | 1 (2.6 %) | 17 (44.7 %) |
| Total | 10 (26.3 %) | 19 (50 %) | 8 (21.1 %) | 1 (2.6 %) | 38 (100 %) |
| Hombres | | | | | |
| <i>CF-E₂</i> | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - (≤ 47%) | 2 (22.2 %) | 3 (33.3 %) | 1 (11.1 %) | 0 (0.0 %) | 6 (66.7 %) |
| + (> 47%) | 0 (0.0 %) | 2 (22.2 %) | 1 (11.1 %) | 0 (0.0 %) | 3 (33.3 %) |
| Total | 2 (22.2 %) | 5 (55.6 %) | 2 (22.2 %) | 0 (0.0 %) | 9 (100 %) |
| Mujeres | | | | | |
| <i>CF-E₂</i> | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - (≤ 47%) | 3 (10.3 %) | 8 (27.6%) | 4 (13.8 %) | 0 (0.0 %) | 15 (51.7 %) |
| + (> 47%) | 5 (17.2 %) | 6 (20.7 %) | 2 (6.9 %) | 1 (3.4 %) | 14 (48.3 %) |
| Total | 8 (27.6 %) | 14 (48.3 %) | 6 (20.7 %) | 1 (3.4 %) | 29 (100 %) |

CF-Pg.- Dieciocho casos mostraron un porcentaje celular para el marcador de progesterona positivo, evidenciándose en la TC de 9 de ellos un edema peritumoral de grado 1 o pequeño (8 mujeres y 1 hombre), un edema moderado o grado 2 en 4 (todas mujeres) y en otras 4, también todas mujeres no se demostró edema peritumoral alguno. Sólo una paciente presentó en la TC un gran edema. En el grupo que mostró un porcentaje de células negativo, 10 (6 mujeres y 4 hombres) manifestaron poco edema y 4 (2 mujeres y 2 hombres) un edema moderado. En 6 pacientes no se observó edema peritumoral en la TC (4 mujeres y 2 hombres). Ningún caso con un porcentaje celular negativo presentó un edema severo o grado 3.

Tabla XXVI

Valores de CF-Pg y edema peritumoral TC

| Total | | | | | |
|-------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|--------------|
| CF-Pg | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - ($\leq 40\%$) | 6 (15.8 %) | 10 (26.3 %) | 4 (10.5 %) | 0 (0.0 %) | 20 (52.6 %) |
| + ($> 40\%$) | 4 (10.5 %) | 9 (23.7 %) | 4 (10.5 %) | 1 (2.6 %) | 18 (47.4 %) |
| Total | 10 (26.3 %) | 19 (50 %) | 8 (21.1 %) | 1 (2.6 %) | 38 (100 %) |
| Hombres | | | | | |
| CF-Pg | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - ($\leq 40\%$) | 2 (22.2 %) | 4 (44.4 %) | 2 (22.2 %) | 0 (0.0 %) | 8 (88.9 %) |
| + ($> 40\%$) | 0 (0.0 %) | 1 (11.1 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (11.1 %) |
| Total | 2 (22.2 %) | 5 (55.6 %) | 2 (22.2 %) | 0 (0.0 %) | 9 (100 %) |
| Mujeres | | | | | |
| CF-Pg | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - ($\leq 40\%$) | 4 (13.8 %) | 6 (20.7 %) | 2 (6.9 %) | 0 (0.0 %) | 12 (41.4 %) |
| + ($> 40\%$) | 4 (13.8 %) | 8 (27.6 %) | 4 (13.8 %) | 1 (3.4 %) | 17 (58.6 %) |
| Total | 8 (27.6 %) | 14 (48.3 %) | 6 (20.7 %) | 1 (3.4 %) | 29 (100 %) |

En las tablas XXV y XXVI no se observa relación alguna entre positividad o negatividad de los valores de CF-E₂ y CF-Pg y el grado de edema peritumoral en la TC.

RE-EIA.- El edema peritumoral en la TC se estudió en 15 casos (12 mujeres y 3 hombres) de 17 pacientes con meningiomas. De éstos, sólo 2 presentaron receptores de estrógenos positivos y las dos eran mujeres; en una no se evidenció edema alguno y en la otra un edema escaso (grado 1). Entre los que presentaron receptores negativos (13 en total), la mayoría (6 pacientes) mostraban en la TC un edema escaso (5 mujeres y 1 hombre), en 3 (2 mujeres y 1 hombre) no se evidenció edema y 4 presentaron un edema moderado (3 mujeres y 1 hombre). Ningún paciente manifestó en la TC un edema severo.

Tabla XXVII

Valores de RE-EIA y edema peritumoral TC

| Total | | | | | |
|------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|--------------|
| RE-EIA | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 3 (20 %) | 6 (40 %) | 4 (26.7 %) | 0 (0.0 %) | 13 (86.7 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (6.7 %) | 1 (6.7 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (13.3 %) |
| Total | 4 (26.7 %) | 7 (46.7 %) | 4 (26.7 %) | 0 (0.0 %) | 15 (100 %) |
| Hombres | | | | | |
| RE-EIA | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (33.3 %) | 1 (33.3 %) | 1 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 3 (100 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 1 (33.3 %) | 1 (33.3 %) | 1 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 3 (100 %) |
| Mujeres | | | | | |
| RE-EIA | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 2 (16.7 %) | 5 (41.7 %) | 3 (25 %) | 0 (0.0 %) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (8.3 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 3 (25 %) | 6 (50 %) | 3 (25 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

RPg-EIA.- En 15 pacientes (12 mujeres y 3 hombres) se estudió el edema peritumoral medido en la TC. En 12 de ellos se obtuvieron receptores de progesterona positivos (9 mujeres y 3 hombres). La mayor parte de éstos tenían un edema escaso (5 casos: 4 mujeres y 1 hombre) y en 3 se observó un edema moderado (2 mujeres y 1 hombre). Cuatro casos (3 mujeres y 1 hombre) con receptores positivos mostraron un edema de grado cero. Entre los que presentaron receptores negativos (3 en total y todas mujeres), 2 tenían un edema escaso y 1 moderado. Ningún paciente mostró en la TC un edema severo.

Tabla XXVIII

Valores de RPg-EIA y edema peritumoral TC

| Total | | | | | |
|------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|--------------|
| RPg-EIA | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 2 (13.3 %) | 1 (6.7 %) | 0 (0.0 %) | 3 (20.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 4 (26.7 %) | 5 (33.3 %) | 3 (20 %) | 0 (0.0 %) | 12 (80.0 %) |
| Total | 4 (26.7 %) | 7 (46.7 %) | 4 (26.7 %) | 0 (0.0 %) | 15 (100 %) |
| Hombres | | | | | |
| RPg-EIA | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (33.3 %) | 1 (33.3 %) | 1 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 3 (33.3 %) |
| Total | 1 (33.3 %) | 1 (33.3 %) | 1 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 3 (100 %) |
| Mujeres | | | | | |
| RPg-EIA | No edema | escaso | moderado | severo | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 3 (25.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 3 (25 %) | 4 (33.3 %) | 2 (16.7 %) | 0 (0.0 %) | 9 (75.0 %) |
| Total | 3 (25 %) | 6 (50 %) | 3 (25 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

Se observa en las tablas XXVII y XXVIII que la positividad o negatividad de los valores de CF-E₂ y CF-Pg no están en relación con el grado del edema peritumoral en la TC.

4.3.7.- Localización.

Se han agrupado los tumores de estirpe meníngea (44 en total) según su localización en tres áreas fundamentales: línea media, convexidad y base de cráneo, y se ha relacionado esta localización con el porcentaje de células positivas o negativas para el marcador de estradiol y progesterona (CF) y con los niveles de receptores de estrógenos y progesterona (EIA).

CF-E₂- Diecinueve casos (15 mujeres y 4 hombres) de un total de 44, presentaron un porcentaje de población celular positivo para el marcador estradiol. De éstos la mayor parte de los tumores se localizaron en la base de cráneo (14 en total), de los cuales 13 eran mujeres y uno un hombre. Cuatro (1 mujer y 3 hombres) estaban localizados en convexidad cerebral y uno, que correspondió a una mujer, se situó en línea media. En 25 pacientes el porcentaje de población celular fue negativo para el marcador, y al contrario de lo que sucedía con los resultados positivos, aquí la mayor parte de los procesos (14) se situaron en la convexidad cerebral (8 mujeres y 6 hombres), constituyendo los de base de cráneo 7 (4 mujeres y 3 hombres). Cuatro se localizaron en línea media, siendo todos ellos mujeres.

Tabla XXIX

Valores de CF-E₂ y localización

| Total | | | | |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| CF-E ₂ | línea media | convexidad | base | total |
| - (<= 47 %) | 4 (9.1 %) | 14 (31.8 %) | 7 (15.9 %) | 25 (56.8 %) |
| + (> 47 %) | 1 (2.3 %) | 4 (9.1 %) | 14 (31.8 %) | 19 (43.2 %) |
| Total | 5 (11.4 %) | 18 (40.9 %) | 21 (47.7 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-E ₂ | línea media | convexidad | base | total |
| - (<= 47 %) | 0 (0.0 %) | 6 (46.2 %) | 3 (23.1 %) | 9 (69.2 %) |
| + (> 47 %) | 0 (0.0 %) | 3 (23.1 %) | 1 (7.7 %) | 4 (30.8 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 9 (69.2 %) | 4 (30.8 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-E ₂ | línea media | convexidad | base | total |
| - (<= 47 %) | 4 (12.9 %) | 8 (25.8 %) | 4 (12.9 %) | 16 (51.6 %) |
| + (> 47 %) | 1 (3.2 %) | 1 (3.2 %) | 13 (41.9 %) | 15 (48.4 %) |
| Total | 5 (16.1 %) | 9 (29 %) | 17 (54.8 %) | 31 (100 %) |

En la tabla XXIX se observa una tendencia a que los valores de CF-E₂ positivos se localicen en base de cráneo (31.8%) y los negativos en convexidad (31.8%). Diferenciando por sexos, las mujeres tienden a presentar valores de CF-E₂ positivos en base de cráneo y los hombres negativos en convexidad.

CF-Pg.- Veinte casos (18 mujeres y 2 hombres) mostraron un porcentaje de células positivo para el marcador de progesterona. La mayor parte (13), se localizaron en base de cráneo (todas mujeres), 6 en convexidad (4 mujeres y 2 hombres) y una mujer en línea media. De los casos que fueron negativos(24), la mayoría se localizaron en convexidad cerebral con un total de 12 casos (5 mujeres y 7 hombres) y 4, todos mujeres, en línea media.

Tabla XXX

Valores de CF-Pg y localización

| Total | | | | |
|-------------------|--------------------|-------------------|-------------|--------------|
| CF-Pg | línea media | convexidad | base | total |
| - ($\leq 40\%$) | 4 (9.1 %) | 12 (27.3 %) | 8 (18.2 %) | 24 (54.5 %) |
| + ($> 40\%$) | 1 (2.3 %) | 6 (13.6 %) | 13 (29.5 %) | 20 (45.5 %) |
| Total | 5 (11.4 %) | 18 (40.9 %) | 21 (47.7 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-Pg | línea media | convexidad | base | total |
| - ($\leq 40\%$) | 0 (0.0 %) | 7 (53.8 %) | 4 (30.8 %) | 11 (84.6 %) |
| + ($> 40\%$) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 9 (69.2 %) | 4 (30.8 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-Pg | línea media | convexidad | base | total |
| - ($\leq 40\%$) | 4 (12.9 %) | 5 (16.1 %) | 4 (12.9 %) | 13 (41.9 %) |
| + ($> 40\%$) | 1 (3.2 %) | 4 (12.9 %) | 13 (41.9 %) | 18 (58.1 %) |
| Total | 5 (16.1 %) | 9 (29 %) | 17 (54.8 %) | 31 (100 %) |

Es importante observar que de los 20 procesos tumorales, en los que se demostraron valores de CF-Pg positivos, la mayoría (13) se localizaron en base de cráneo, mientras que de un total de 24 negativos, la mayor parte (12) se situaron en convexidad cerebral. Con respecto al sexo la situación es similar a los resultados de CF-E₂.

RE-EIA.- De los 17 tumores menígeos estudiados en los que se determinó el receptor de estrógenos por EIA, en sólo 2 casos (las dos mujeres) se obtuvieron RE positivos; uno se localizó en convexidad cerebral y el otro en base de cráneo. En hombres, no se obtuvieron receptores positivos. En 15 casos se demostraron RE negativos (10 mujeres y 5 hombres), 7 se localizaron en base de cráneo (5 mujeres y 2 hombres), 7 en convexidad (4 mujeres y 3 hombres) y 1 en línea media que correspondió a una mujer.

Tabla XXXI

Valores de RE-EIA y localización

| Total | | | | |
|------------------------|--------------------|-------------------|-------------|--------------|
| RE-EIA | línea media | convexidad | base | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (5.9 %) | 7 (41.2 %) | 7 (41.2 %) | 15 (88.2 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (5.9 %) | 1 (5.9 %) | 2 (11.8 %) |
| Total | 1 (5.9 %) | 8 (47.1 %) | 8 (47.1 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RE-EIA | línea media | convexidad | base | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 3 (60 %) | 2 (40 %) | 5 (100 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 3 (60 %) | 2 (40 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RE-EIA | línea media | convexidad | base | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (8.3 %) | 4 (33.3 %) | 5 (41.7 %) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (8.3 %) | 1 (8.3 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 1 (8.3 %) | 5 (41.7 %) | 6 (50 %) | 12 (100 %) |

RPg-EIA.- Trece tumores mostraron receptores de progesterona positivos, 7 se localizaron en base de cráneo (5 mujeres y 2 hombres) y 6 en convexidad (4 mujeres y 2 hombres). En los tumores localizados en línea media no se obtuvieron resultados positivos. En 4 casos los receptores fueron negativos, 2 procesos tumorales se situaron en convexidad (una mujer y un hombre), 1 en línea media y 1 en base de cráneo, ambas mujeres.

Tabla XXXII

Valores de RPg-EIA y localización

| Total | | | | |
|------------------------|--------------------|-------------------|-------------|--------------|
| RPg-EIA | línea media | convexidad | base | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (5.9 %) | 2 (11.8 %) | 1 (5.9 %) | 4 (23.5 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 6 (35.3 %) | 7 (41.2 %) | 13 (76.5 %) |
| Total | 1 (5.9 %) | 8 (47.1 %) | 8 (47.1 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RPg-EIA | línea media | convexidad | base | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (20 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 2 (40 %) | 2 (40 %) | 4 (80 %) |
| Total | 0 (0.0 %) | 3 (60 %) | 2 (40 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RPg-EIA | línea media | convexidad | base | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (8.3 %) | 1 (8.3 %) | 1 (8.3 %) | 3 (25 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 4 (33.3 %) | 5 (41.7 %) | 9 (75 %) |
| Total | 1 (8.3 %) | 5 (41.7 %) | 6 (50 %) | 12 (100 %) |

En las tablas XXXI y XXXII no se observa una relación entre el estado positivo o negativo de los RE y RPg y la localización del tumor.

4.3.8.- Histología.-

CF-E₂ .- Se estudiaron 44 meningiomas, 31 mujeres y 13 hombres. En 19 (15 mujeres y 4 hombres), se obtuvo un porcentaje células positivo para el marcador de estradiol. De éstos y clasificándolos en subtipos histológicos, 16 (14 mujeres y 2 hombres) fueron meningoteliales, 1 fibroso (un hombre), y 2 psamomatosos (una mujer y un hombre). No se encontraron resultados positivos en los subtipos transicional, angioblástico, anaplásico y atípico secretor. En 25 casos (16 mujeres y 9 hombres), se obtuvieron porcentajes de CF-E₂ negativos, 13 fueron meningoteliales (7 mujeres y 6 hombres), 2 fibrosos, las dos mujeres, 1 transicional (1 mujer), 5 psamomatosos (4 mujeres y 1 hombre), 1 angioblástico, también mujer, 2 anaplásicos (1 mujer y 1 hombre) y el único atípico secretor fue un hombre (tabla XXXIII).

CF-Pg.- En 20 casos (de un total de 44) se obtuvo un porcentaje de células positivo para el marcador de progesterona (18 mujeres y 2 hombres). De estos 20, 15 correspondieron a la variedad meningotelial (14 mujeres y 1 hombre), 1 fibroso (se trataba de un hombre), 3 psamomatosos (los tres eran mujeres) y 1 angioblástico (una mujer). En el resto de las variedades, transicional, anaplásico y atípico secretor no se obtuvieron resultados positivos para CF-Pg. En 24 casos el porcentaje de células fue negativo, siendo 14 meningoteliales (7 mujeres y 7 hombres), 2 fibrosos (las dos mujeres), 1 transicional (mujer), 4 psamomatosos (2 mujeres y 2 hombres), 2 anaplásicos (1 mujer y 1 hombre) y 1 atípico secretor (hombre) (tabla XXXIV).

Los valores de CF-E₂ y CF-Pg tienden a ser positivos en los meningiomas meningoteliales y en mujeres, y negativos en el resto de las variedades.

RE-EIA.- Se estudiaron 17 tumores meníngeos (12 mujeres y 5 hombres). Sólo 2 presentaron receptores de estrógenos positivos para RE-EIA y se trataba en ambos casos de mujeres, una con un meningioma meningotelial y la otra con una variedad psamomatosa. Quince casos fueron negativos para el RE, 10 meningoteliales (7 mujeres y 3 hombres), 1 fibroso (mujer), 3 psamomatosos (2 mujeres y 1 hombre) y 1 atípico secretor (hombre). Hay que destacar que en los hombres todas las variedades histológicas presentaron RE negativos (tabla XXXV).

RPg-EIA.- De los 17 casos con meningiomas, 13 presentaron receptores de progesterona positivos (9 mujeres y 4 hombres). De estos 13, 9 fueron meningoteliales (6 mujeres y 3 hombres), 1 fibroso (mujer), 2 psamomatosos (mujeres) y 1 atípico secretor (hombre). Cuatro casos (3 mujeres y 1 hombre) mostraron RPg negativos, 2 meningoteliales, ambas mujeres, y 2 psamomatosos (1 hombre y 1 mujer)(tabla XXXVI).

Se observa un mayor predominio de los niveles de RPg-EIA positivos en los meningiomas meningoteliales con respecto a los no meningoteliales, con independencia de sexo.

Tabla XXXIII

Valores de CF-E₂ e histología

| | | Total | | | | | | |
|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| CF-E ₂ | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atíp. secretor | total |
| - (≤47%) | 13 (29.5%) | 2 (4.5%) | 1 (2.3%) | 5 (11.4%) | 1 (2.3%) | 2 (4.5%) | 1 (2.3%) | 25 (56.8%) |
| + (>47%) | 16 (36.4%) | 1 (2.3%) | 0 (0.0%) | 2 (4.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 19 (43.2%) |
| Total | 29 (65.9%) | 3 (6.8%) | 1 (2.3%) | 7 (15.9%) | 1 (2.3%) | 2 (4.5%) | 1 (2.3%) | 44 (100%) |
| | | Hombres | | | | | | |
| CF-E ₂ | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atíp. secretor | total |
| - (≤47%) | 6 (46.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (7.7%) | 0 (0.0%) | 1 (7.7%) | 1 (7.7%) | 9 (69.2%) |
| + (>47%) | 2 (15.4%) | 1 (7.7%) | 0 (0.0%) | 1 (7.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 4 (30.8%) |
| Total | 8 (61.5%) | 1 (7.7%) | 0 (0.0%) | 2 (15.4%) | 0 (0.0%) | 1 (7.7%) | 1 (7.7%) | 13 (100%) |
| | | Mujeres | | | | | | |
| CF-E ₂ | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atíp. secretor | total |
| - (≤47%) | 7 (22.6%) | 2 (6.5%) | 1 (3.2%) | 4 (12.9%) | 1 (3.2%) | 1 (3.2%) | 0 (0.0%) | 16 (51.6%) |
| + (>47%) | 14 (45.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (3.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 15 (48.4%) |
| Total | 21 (67.7%) | 2 (6.5%) | 1 (3.2%) | 5 (16.1%) | 1 (3.2%) | 1 (3.2%) | 0 (0.0%) | 31 (100%) |

Tabla XXXIV

Valores de CF-Pg e histología

| | | Total | | | | | | |
|--------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| CF-Pg | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atíp. secretor | total |
| - (≤ 40 %) | 14 (31.8 %) | 2 (4.5 %) | 1 (2.3 %) | 4 (9.1 %) | 0 (0.0 %) | 2 (4.5 %) | 1 (2.3 %) | 24 (54.5 %) |
| + (> 40 %) | 15 (34.1 %) | 1 (2.3 %) | 0 (0.0 %) | 3 (6.8 %) | 1 (2.3 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 20 (45.5 %) |
| Total | 29 (65.9 %) | 3 (6.8 %) | 1 (2.3 %) | 7 (15.9 %) | 1 (2.3 %) | 2 (4.5 %) | 1 (2.3 %) | 44 (100 %) |
| | | Hombres | | | | | | |
| CF-Pg | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atíp. secretor | total |
| - (≤ 40 %) | 7 (53.8 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) | 0 (0.0 %) | 1 (7.7 %) | 1 (7.7 %) | 11 (84.6 %) |
| + (> 40 %) | 1 (7.7 %) | 1 (7.7 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) |
| Total | 8 (61.5 %) | 1 (7.7 %) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) | 0 (0.0 %) | 1 (7.7 %) | 1 (7.7 %) | 13 (100 %) |
| | | Mujeres | | | | | | |
| CF-Pg | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atíp. secretor | total |
| - (≤ 40 %) | 7 (22.6 %) | 2 (6.5 %) | 1 (3.2 %) | 2 (6.5 %) | 0 (0.0 %) | 1 (3.2 %) | 0 (0.0 %) | 13 (41.9 %) |
| + (> 40 %) | 14 (45.2 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 3 (9.7 %) | 1 (3.2 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 18 (58.1 %) |
| Total | 21 (67.7 %) | 2 (6.5 %) | 1 (3.2 %) | 5 (16.1 %) | 1 (3.2 %) | 1 (3.2 %) | 0 (0.0 %) | 31 (100 %) |

Tabla XXXV

Valores de RE-EIA e histología

| | | Total | | | | | | | |
|------------------------|---------------|-----------|--------------|-------------|---------------|------------|----------------|-------------|--|
| RE-EIA | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atíp. secretor | total | |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 10 (58.8 %) | 1 (5.9 %) | 0 (0.0 %) | 3 (17.6 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (5.9 %) | 15 (88.2 %) | |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (5.9 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (5.9 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) | |
| Total | 11 (64.7 %) | 1 (5.9 %) | 0 (0.0 %) | 4 (23.5 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (5.9 %) | 17 (100 %) | |
| | | Hombres | | | | | | | |
| RE-EIA | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atíp. secretor | total | |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 3 (60 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20 %) | 5 (100 %) | |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | |
| Total | 3 (60 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20 %) | 5 (100 %) | |
| | | Mujeres | | | | | | | |
| RE-EIA | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atíp. secretor | total | |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 7 (58.3 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 10 (83.3 %) | |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) | |
| Total | 8 (66.7 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 3 (25 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) | |

Tabla XXXVI

Valores de RPg-EIA e histología

| | | Total | | | | | | | |
|--------------|----------------|----------|--------------|-------------|---------------|------------|----------------|------------|--|
| RPg-EIA | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atfp. secretor | total | |
| - | (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (11.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 4 (23.5%) | |
| + | (> 15 fmol/mg) | 1 (5.9%) | 0 (0.0%) | 2 (11.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (5.9%) | 13 (76.5%) | |
| Total | | 1 (5.9%) | 0 (0.0%) | 4 (23.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (5.9%) | 17 (100%) | |
| | | Hombres | | | | | | | |
| RPg-EIA | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atfp. secretor | total | |
| - | (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (20%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (20%) | |
| + | (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (20%) | 4 (80%) | |
| Total | | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (20%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (20%) | 5 (100%) | |
| | | Mujeres | | | | | | | |
| RPg-EIA | meningotelial | fibroso | transicional | psamomatoso | angioblástico | anaplásico | atfp. secretor | total | |
| - | (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (8.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 3 (25%) | |
| + | (> 15 fmol/mg) | 1 (8.3%) | 0 (0.0%) | 2 (16.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 9 (75%) | |
| Total | | 1 (8.3%) | 0 (0.0%) | 3 (25%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 12 (100%) | |

3.4.9.- Niveles hormonales .-

CF-E₂-

Estradiol (E₂).- Se estudiaron 44 meningiomas de los cuales 19 presentaron un porcentaje de células positivo para la variable CF-E₂ (15 mujeres y 4 hombres). De éstos, 11, todas mujeres, manifestaron niveles bajos de estradiol en sangre periférica, 4 estaban dentro de la normalidad (2 hombres y 2 mujeres) y 4 presentaron niveles altos (2 hombres y 2 mujeres). En 25 casos el porcentaje de células fue negativo, de los cuales 17 presentaron niveles bajos (12 mujeres y 5 hombres), en 7 eran normales (3 mujeres y 4 hombres) y en 1 niveles altos (mujer).

Tabla XXXVII

Valores de CF-E₂ y niveles de estradiol

| Total | | | | |
|-------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 17 (38.6 %) | 7 (15.9 %) | 1 (2.3 %) | 25 (56.8 %) |
| + ($> 47\%$) | 11 (25 %) | 4 (9.1 %) | 4 (9.1 %) | 19 (43.2 %) |
| Total | 28 (63.6 %) | 11 (25 %) | 5 (11.4 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 5 (38.5 %) | 4 (30.8 %) | 0 (0.0 %) | 9 (69.2 %) |
| + ($> 47\%$) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) | 2 (15.4 %) | 4 (30.8 %) |
| Total | 5 (38.5 %) | 6 (46.2 %) | 2 (15.4 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 12 (38.7 %) | 3 (9.7 %) | 1 (3.2 %) | 16 (51.6 %) |
| + ($> 47\%$) | 11 (35.5 %) | 2 (6.5 %) | 2 (6.5 %) | 15 (48.4 %) |
| Total | 23 (74.2 %) | 5 (16.1 %) | 3 (9.7 %) | 31 (100 %) |

Progesterona (Pg).- De 44 pacientes con tumores menígeos, 19 presentaron un porcentaje de células positivo para el marcador estradiol (15 mujeres y 4 hombres), de los cuales 10 presentaron niveles de progesterona en sangre periférica bajos (8 mujeres y 2 hombres), 8 estaban dentro de la normalidad (6 mujeres y 2 hombres) y una mujer presentó niveles altos. De los 25 casos que han mostrado resultados negativos, 9 tenían niveles bajos (5 mujeres y 4 hombres), 14 niveles normales (10 mujeres y 4 hombres) y 2 niveles altos (1 mujer y 1 hombre).

Tabla XXXVIII

Valores de CF-E₂ y niveles de progesterona

| Total | | | | |
|-------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 9 (20.5 %) | 14 (31.8 %) | 2 (4.5 %) | 25 (56.8 %) |
| + ($> 47\%$) | 10 (22.7 %) | 8 (18.2 %) | 1 (2.3 %) | 19 (43.2 %) |
| Total | 19 (43.2 %) | 22 (50 %) | 3 (6.8 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 4 (30.8 %) | 4 (30.8 %) | 1 (7.7 %) | 9 (69.2 %) |
| + ($> 47\%$) | 2 (15.4 %) | 2 (15.4 %) | 0 (0.0 %) | 4 (30.8 %) |
| Total | 6 (46.2 %) | 6 (46.2 %) | 1 (7.7 %) | 13(100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 5 (16.1 %) | 10 (32.3 %) | 1 (3.2 %) | 16 (51.6 %) |
| + ($> 47\%$) | 8 (25.8 %) | 6 (19.4 %) | 1 (3.2 %) | 15 (48.4 %) |
| Total | 13 (41.9 %) | 16 (51.6 %) | 2 (6.5 %) | 31 (100 %) |

En la tabla XXXVIII, se observa una tendencia de las mujeres a presentar valores de CF-E₂ positivos en el tumor y niveles bajos de Pg en sangre periférica con respecto a los hombres (tendencia a valores de CF-E₂ negativos y niveles de Pg bajos).

Testosterona total (TT).- Se determinaron los niveles de testosterona total en sangre periférica de 42 pacientes con tumores meníngeos. En 19 de ellos, se obtuvo un porcentaje de células positivo para el marcador estradiol (15 mujeres y 4 hombres) de los que en 5 se encontraron niveles bajos de testosterona total en sangre periférica (las 5 eran mujeres), en 13 niveles normales (9 mujeres y 4 hombres) y en una mujer niveles altos. De los 23 casos negativos, la mayoría (14) presentaron niveles normales (10 mujeres y 4 hombres), 9 niveles bajos (5 mujeres y 4 hombres) y en ninguno de los que tenían un porcentaje de células negativo para el marcador se obtuvieron niveles altos.

Tabla XXXIX

Valores de CF-E₂ y niveles de testosterona total

| Total | | | | |
|-------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 9 (21.4 %) | 14 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 23 (54.8 %) |
| + ($> 47\%$) | 5 (11.9 %) | 13 (31 %) | 1 (2.4 %) | 19 (45.2 %) |
| Total | 14 (33.3 %) | 27 (64.3 %) | 1 (2.4 %) | 42 (100 %) |

| Hombres | | | | |
|-------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 4 (33.3 %) | 4 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 8 (66.6 %) |
| + ($> 47\%$) | 0 (0.0 %) | 4 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 4 (33.3 %) |
| Total | 4 (33.3 %) | 8 (66.6 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

| Mujeres | | | | |
|-------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 5 (16.6 %) | 10 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 15 (50.0 %) |
| + ($> 47\%$) | 5 (16.6 %) | 9 (30.0 %) | 1 (3.3 %) | 15 (50.0 %) |
| Total | 10 (33.3 %) | 19 (63.3 %) | 1 (3.3 %) | 30 (100 %) |

Los niveles de TT en sangre periférica de los 42 pacientes estudiados tienden a ser normales independientemente de la positividad o negatividad de los valores de CF-E₂.

Testosterona libre (TL).- En 31 pacientes (21 mujeres y 10 hombres) con meningiomas se determinaron los niveles de testosterona libre en sangre periférica. En 12 casos (9 mujeres y 3 hombres) se obtuvo un porcentaje de células positivo para el marcador estradiol, de los cuales 3 presentaron niveles de TL en sangre periférica bajos (2 mujeres y 1 hombre) y 9 niveles dentro del rango normal (7 mujeres y 2 hombres). De los 19 con un porcentaje celular negativo, 14 (8 mujeres y 6 hombres) tenían niveles bajos y en 5 (4 mujeres y 1 hombre) eran normales. Ningún paciente presentó niveles altos.

Tabla XL

Valores de CF-E₂ y niveles de testosterona libre

| Total | | | | |
|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------------------|
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 14 (45.2 %) | 5 (16.1 %) | 0 (0.0 %) | 19 (61.3 %) |
| + ($> 47\%$) | 3 (9.7 %) | 9 (29 %) | 0 (0.0 %) | 12 (38.7 %) |
| Total | 17 (54.8 %) | 14 (45.2 %) | 0 (0.0 %) | 31 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 6 (60.0 %) | 1 (10.0 %) | 0 (0.0 %) | 7 (70.0 %) |
| + ($> 47\%$) | 1 (10.0 %) | 2 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 3 (30.0 %) |
| Total | 7 (70.0 %) | 3 (30.0 %) | 0 (0.0 %) | 10 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-E₂ | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 47\%$) | 8 (38.1 %) | 4 (19.0 %) | 0 (0.0 %) | 12 (57.1 %) |
| + ($> 47\%$) | 2 (9.5 %) | 7 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 9 (42.9 %) |
| Total | 10 (47.6 %) | 11 (52.4 %) | 0 (0.0 %) | 21 (100 %) |

Se observa una tendencia a la negatividad de los valores de CF-E₂ y niveles bajos de TL en sangre periférica con independencia de sexo.

Estradiol (E_2).- Se determinaron los niveles de estradiol en sangre periférica de 44 pacientes con meningiomas. De éstos, 20 casos (18 mujeres y 2 hombres) presentaron un porcentaje de células positivo para el marcador progesterona, de los que la mayoría, 13 en total, tenían niveles bajos de estradiol en sangre (todas mujeres), 5 niveles dentro de la normalidad (3 mujeres y 2 hombres) y 2 niveles altos (las dos mujeres). De los 24 casos que fueron negativos, también la mayoría se encontraban dentro de los niveles bajos de estradiol (15 en total) de los que 10 correspondieron a mujeres y 5 a hombres, en 6 estaban dentro del rango normal (2 mujeres y 4 hombres) y 3 (2 hombres y 1 mujer) presentaron niveles altos.

Tabla XLI

Valores de CF-Pg y niveles de estradiol

| Total | | | | |
|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 15 (34.1 %) | 6 (13.6 %) | 3 (6.8 %) | 24 (54.5 %) |
| + ($> 40\%$) | 13 (29.5 %) | 5 (11.4 %) | 2 (4.5 %) | 20 (45.5 %) |
| Total | 28 (63.6 %) | 11 (25 %) | 5 (11.4 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 5 (38.5 %) | 4 (30.8 %) | 2 (15.4 %) | 11 (84.6 %) |
| + ($> 40\%$) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) |
| Total | 5 (38.5 %) | 6 (46.2 %) | 2 (15.4 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 10 (32.3 %) | 2 (6.5 %) | 1 (3.2 %) | 13 (41.9 %) |
| + ($> 40\%$) | 13 (41.9 %) | 3 (9.7 %) | 2 (6.5 %) | 18 (58.1 %) |
| Total | 23 (74.2 %) | 5 (16.1 %) | 3 (9.7 %) | 31 (100 %) |

En la tabla XLI se evidencia que los niveles de estradiol en sangre periférica de los 44 pacientes con meningiomas, tienden a ser bajos independientemente del estado positivo o negativo de CF-Pg. En los hombres tienden a ser bajos y los valores de CF-Pg negativos.

Progesterona (Pg).- En 20 casos (18 mujeres y 2 hombres) de un total de 44 tumores meníngeos, el porcentaje de células resultó ser positivo para el marcador de progesterona. La mayoría (10) tenían niveles bajos de progesterona en sangre periférica (9 mujeres y 1 hombre), 8 se encontraban dentro del rango normal (7 mujeres y 1 hombre) y 2 presentaron niveles altos (las dos eran mujeres). En 24 casos (13 mujeres y 11 hombres), el porcentaje de células fue negativo y la mayor parte de los pacientes (14) tenían niveles medios de progesterona en sangre (9 mujeres y 5 hombres), 9 presentaron niveles bajos (4 mujeres y 5 hombres) y un hombre tenía niveles altos.

Tabla XLII

Valores de CF-Pg y niveles de progesterona

| Total | | | | |
|-------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 9 (20.5 %) | 14 (31.8 %) | 1 (2.3 %) | 24 (54.5 %) |
| + ($> 40\%$) | 10 (22.7 %) | 8 (18.2 %) | 2 (4.5 %) | 20 (45.5 %) |
| Total | 19 (43.2 %) | 22 (50 %) | 3 (6.8 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 5 (38.5 %) | 5 (38.5 %) | 1 (7.7 %) | 11 (84.6 %) |
| + ($> 40\%$) | 1 (7.7 %) | 1 (7.7 %) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) |
| Total | 6 (46.2 %) | 6 (46.2 %) | 1 (7.7 %) | 2 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 4 (12.9 %) | 9 (29 %) | 0 (0.0 %) | 13 (41.9 %) |
| + ($> 40\%$) | 9 (29 %) | 7 (22.6 %) | 2 (6.5 %) | 18 (58.1 %) |
| Total | 13 (41.9 %) | 16 (51.6 %) | 2 (6.5 %) | 31 (100 %) |

En la tabla XLII se observa que los 44 pacientes con meningiomas estudiados tienden a presentar niveles de progesterona en sangre periférica normales y valores de CF-Pg negativos; niveles de progesterona bajos y valores de CF-Pg positivos en mujeres y en los hombres, niveles de progesterona normales o bajos y valores de CF-Pg negativos.

Testosterona total (TT).- Se determinaron los niveles de testosterona total en sangre periférica de 42 pacientes con tumores meníngeos; 19 presentaron un porcentaje de células positivo para el marcador progesterona (17 mujeres y 2 hombres). La mayor parte tenían niveles dentro del rango de la normalidad (11: 9 mujeres y 2 hombres), 7 niveles bajos (todas mujeres) y una paciente un nivel alto. No se observaron niveles altos en hombres. En 23 casos el porcentaje celular fue negativo (13 mujeres y 10 hombres) y también la mayor parte tenían niveles normales (16: 10 mujeres y 6 hombres) y 7 niveles bajos (3 mujeres y 4 hombres).

Tabla XLIII

Valores de CF-Pg y niveles de testosterona total

| Total | | | | |
|-------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 7 (16.7 %) | 16 (38.1 %) | 0 (0.0 %) | 23 (54.8 %) |
| + ($> 40\%$) | 7 (16.7 %) | 11 (26.2 %) | 1 (2.4 %) | 19 (45.2 %) |
| Total | 14 (33.3 %) | 27 (64.3 %) | 1 (2.4 %) | 42 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 4 (33.3 %) | 6 (50.0 %) | 0 (0.0 %) | 10 (83.3 %) |
| + ($> 40\%$) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 4 (33.3 %) | 8 (66.7 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 3 (10.0 %) | 10 (33.4 %) | 0 (0.0 %) | 13 (43.4 %) |
| + ($> 40\%$) | 7 (23.3 %) | 9 (30.0 %) | 1 (3.3 %) | 17 (56.6 %) |
| Total | 10 (33.4 %) | 19 (63.3 %) | 1 (3.3 %) | 30 (100 %) |

Se observa en la tabla XLIII que la mayor parte de los pacientes tienen niveles normales de TT en sangre periférica, independientemente de la positividad o negatividad de los valores de CF-Pg en mujeres; en los hombres, niveles normales de TT en sangre periférica y valores de CF-Pg negativos.

Testosterona libre (TL).- De 31 pacientes (21 mujeres y 10 hombres) en los que se determinaron los niveles de testosterona libre en sangre periférica, en 15 casos (13 mujeres y 2 hombres) se obtuvo un porcentaje de población celular positivo para el marcador de progesterona, y de éstos, 7 presentaron niveles bajos de TL en sangre periférica (todas eran mujeres) y 8 niveles normales (6 mujeres y 2 hombres). En 16 casos los resultados fueron negativos para CF-Pg y la mayor parte tenían niveles bajos de TL (10: 3 mujeres y 7 hombres) y 6 normales (5 mujeres y 1 hombre).

Tabla XLIV

Valores de CF-Pg y niveles de testosterona libre

| Total | | | | |
|-------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 10 (32.3 %) | 6 (19.4 %) | 0 (0.0 %) | 16 (51.6 %) |
| + ($> 40\%$) | 7 (22.6 %) | 8 (25.8 %) | 0 (0.0 %) | 15 (48.4 %) |
| Total | 17 (54.8 %) | 14 (45.2 %) | 0 (0.0 %) | 31 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 7 (70.0 %) | 1 (10.0 %) | 0 (0.0 %) | 8 (80.0 %) |
| + ($> 40\%$) | 0 (0.0 %) | 2 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (20.0 %) |
| Total | 7 (70.0 %) | 3 (30.0 %) | 0 (0.0 %) | 10 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| CF-Pg | bajo | normal | alto | total |
| - ($\leq 40\%$) | 3 (14.3 %) | 5 (23.8 %) | 0 (0.0 %) | 8 (38.1 %) |
| + ($> 40\%$) | 7 (33.3 %) | 6 (28.6 %) | 0 (0.0 %) | 13 (61.9 %) |
| Total | 10 (47.6 %) | 11 (52.4 %) | 0 (0.0 %) | 21 (100 %) |

La mayor parte de los pacientes presentaron, como se observa en la tabla XLIV, niveles bajos de TL en sangre periférica; los hombres tenían en su mayoría niveles bajos de TL y valores de CF-Pg negativos, mientras que las mujeres niveles normales o bajos de TL pero valores de CF-Pg positivos.

RE-EIA.-

Estradiol (E₂).- En todos los pacientes con tumores menígeos se determinaron los niveles de estradiol en sangre periférica (17 en total), 12 mujeres y 5 hombres, y sólo 2 de ellos mostraron receptores de estrógenos positivos, las dos eran mujeres y los niveles de estradiol eran bajos. Ningún caso con positividad para el RE mostró niveles medios o altos. Sin embargo la mayor parte de los casos con RE negativos (12: 9 mujeres y 3 hombres) se asociaron a niveles de estradiol bajos (12: 9 mujeres y 3 hombres); 2 tenían niveles medios (1 mujer y 1 hombre) y sólo un hombre niveles altos.

Tabla XLV**Valores de RE-EIA y niveles de estradiol**

| Total | | | | |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 12 (70.6 %) | 2 (11.8 %) | 1 (5.9 %) | 15 (88.2 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 2 (11.8 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) |
| Total | 14 (82.4 %) | 2 (11.8 %) | 1 (5.9 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 3 (60.0 %) | 1 (20.0 %) | 1 (20.0 %) | 5 (100 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 3 (60.0 %) | 1 (20.0 %) | 1 (20.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 9 (75.0 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 2 (16.7 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 11 (91.7 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

Se observa en la tabla XLV que la mayor parte de los casos mostraron niveles bajos de E₂ en sangre periférica y RE negativos, independientemente del sexo.

Progesterona (Pg).- De los 17 pacientes con meningiomas estudiados (12 mujeres y 5 hombres), sólo 2, las dos mujeres, presentaron receptores de estrógenos positivos, una tenía niveles bajos de progesterona en sangre periférica y en otra estaban dentro de la normalidad. En 15 casos los RE fueron negativos (10 mujeres y 5 hombres). La mayor parte (8 en total) presentaron niveles bajos (6 mujeres y 2 hombres), 6 niveles medios (4 mujeres y 2 hombres) y sólo un hombre tenía niveles altos.

Tabla XLVI

Valores de RE-EIA y niveles de progesterona

| Total | | | | |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 8 (47.1 %) | 6 (35.3 %) | 1 (5.9 %) | 15 (88.2 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (5.9 %) | 1 (5.9 %) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) |
| Total | 9 (52.9 %) | 7 (41.2 %) | 1 (5.9 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 2 (40.0 %) | 2 (40.0 %) | 1 (20.0 %) | 5 (100 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 2 (40.0 %) | 2 (40.0 %) | 1 (20.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 6 (50.0 %) | 4 (33.3%) | 0 (0.0 %) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (8.3 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 7 (58.3 %) | 5 (41.7 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

Los resultados de la tabla XLVI, muestran que la mayor parte de los casos presentaron RE negativos y niveles bajos de Progesterona en sangre periférica.

Testosterona total (TT).- De los dos casos que fueron positivos para el receptor de estrógenos, las dos mujeres, de un total de 17, ambas presentaron niveles de TT en sangre periférica dentro del rango normal. No se obtuvieron niveles bajos ni altos. Entre los 15 negativos para el RE, la mayoría tenían niveles bajos (9: 6 mujeres y 3 hombres) y 6 dentro de la normalidad (4 mujeres y 2 hombres). No se obtuvieron niveles de TT altos.

Tabla XLVII

Valores de RE-EIA y niveles de testosterona total

| Total | | | | |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 9 (52.9 %) | 6 (35.3 %) | 0 (0.0 %) | 15 (88.2 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) |
| Total | 9 (52.9 %) | 8 (47.1 %) | 0 (0.0 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 3 (60.0 %) | 2 (40.0 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 3 (60.0 %) | 2 (40.0 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 6 (50.0 %) | 4 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 6 (50.0 %) | 6 (50.0 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

Los niveles de TT en sangre periférica tienden a ser bajos, como se observa en la tabla XLVII, y los niveles de RE negativos independientemente del sexo.

Testosterona libre (TL).- En 7 casos (5 mujeres y 2 hombres) se determinaron los niveles de TL en sangre periférica; sólo uno de ellos fue positivo para el RE y se trataba de una mujer con niveles dentro de la normalidad. En 6 casos (4 mujeres y 2 hombres) los RE fueron negativos; 3 presentaron niveles bajos (1 mujer y 2 hombres) y otros 3 (todas mujeres) niveles medios. No se observaron niveles altos de TL tanto en hombres como en mujeres.

Tabla XLVIII

Valores de RE-EIA y niveles de testosterona libre

| Total | | | | |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 3 (42.9 %) | 3 (42.9 %) | 0 (0.0 %) | 6 (85.7 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (14.3 %) | 0 (0.0 %) | 1 (14.3 %) |
| Total | 3 (42.9 %) | 4 (57.1 %) | 0 (0.0 %) | 7 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 2 (100 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (100 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 2 (100 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RE-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (20.0 %) | 3 (60.0 %) | 0 (0.0 %) | 4 (80.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) |
| Total | 1 (20.0 %) | 4 (80.0 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) |

RPg-EIA.-

Estradiol (E₂).- En 17 casos se estudiaron los receptores de progesterona en meningiomas, de los cuales 13 fueron positivos (9 mujeres y 4 hombres). La mayoría de éstos presentaron niveles bajos de estradiol en sangre periférica (11 casos: 8 mujeres y 3 hombres), una mujer niveles medios y un hombre altos. En 4 casos los RPg fueron negativos, 3 tenían niveles de estradiol bajos (las 3 mujeres) y un hombre niveles medios. Entre los casos con receptores negativos no se encontraron niveles altos.

Tabla II

Valores de RPg-EIA y niveles de estradiol

| Total | | | | |
|------------------------|--------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 3 (17.6 %) | 1 (5.9 %) | 0 (0.0 %) | 4 (23.5 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 11 (64.7 %) | 1 (5.9 %) | 1 (5.9 %) | 13 (76.5 %) |
| Total | 14 (82.4 %) | 2 (11.8 %) | 1 (5.9 %) | 17 (100 %) |

| Hombres | | | | |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 3 (60.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) | 4 (80.0 %) |
| Total | 3 (60.0 %) | 1 (20.0 %) | 1 (20.0 %) | 5 (100 %) |

| Mujeres | | | | |
|------------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------|
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 3 (25.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 3 (25.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 8 (66.7 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 9 (75.0 %) |
| Total | 11 (91.7 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

Se observa en la tabla que la mayor parte de los casos tenían RPg positivos y niveles bajos de estradiol en sangre periférica, independientemente del sexo.

Progesterona (Pg).- De los 17 pacientes con tumores menígeos en los que se determinaron los receptores de progesterona, en 13 casos se obtuvieron RPg positivos (9 mujeres y 4 hombres); en 6 de ellos los niveles de progesterona en sangre fueron bajos (5 mujeres y 1 hombre), otros 6 presentaron niveles dentro del rango normal (4 mujeres y 2 hombres) y en un hombre se obtuvieron niveles altos. Entre los resultados negativos, 4 en total (3 mujeres y 1 hombre), 3 tenían niveles bajos (2 mujeres y 1 hombre) y una mujer niveles normales. Entre los resultados negativos no se obtuvieron niveles altos.

Tabla L

Valores de RPg-EIA y niveles de progesterona

| Total | | | | |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 3 (17.6 %) | 1 (5.9 %) | 0 (0.0 %) | 4 (23.5 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 6 (35.3 %) | 6 (35.3 %) | 1 (5.9 %) | 13 (76.5 %) |
| Total | 9 (52.9 %) | 7 (41.2 %) | 1 (5.9 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (20.0 %) | 2 (40.0 %) | 1 (20.0 %) | 4 (80.0 %) |
| Total | 2 (40.0 %) | 2 (40.0 %) | 1 (20.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 2 (16.7 %) | 1 (8.3 %) | 0 (0.0 %) | 3 (25.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 5 (41.7 %) | 4 (33.3 %) | 0 (0.0 %) | 9 (75.0 %) |
| Total | 7 (58.3 %) | 5 (41.7 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

Testosterona total (TT).- De los 17 pacientes con meningiomas estudiados por EIA, en todos se determinaron los niveles de TT en sangre periférica. En 13 casos los receptores de progesterona fueron positivos (9 mujeres y 4 hombres), de los cuales 7 (4 mujeres y 3 hombres) tenían niveles bajos de testosterona total en sangre, 6 niveles medios (5 mujeres y 1 hombre). De los 4 casos con RPg negativos (3 mujeres y 1 hombre), 2 tenían niveles bajos (las dos mujeres), 2 niveles medios (1 mujer y 1 hombre). Ningún paciente presentó niveles de TT altos.

Tabla LI

Valores de RPg-EIA y niveles de testosterona total

| Total | | | | |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 2 (11.8 %) | 2 (11.8 %) | 0 (0.0 %) | 4 (23.5 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 7 (41.2 %) | 6 (35.3 %) | 0 (0.0 %) | 13 (76.5 %) |
| Total | 9 (52.9 %) | 8 (47.1 %) | 0 (0.0 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 3 (60.0 %) | 1 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 4 (80.0 %) |
| Total | 3 (60.0 %) | 2 (40.0 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 2 (16.6 %) | 1 (8.4 %) | 0 (0.0 %) | 3 (25.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 4 (33.7 %) | 5 (41.6 %) | 0 (0.0 %) | 9 (75.0 %) |
| Total | 6 (50.0 %) | 6 (50.0 %) | 0 (0.0 %) | 12 (100 %) |

Testosterona libre (TL).- De los 7 casos estudiados por EIA, en los que se determinaron los niveles de TL en sangre periférica (5 mujeres y 2 hombres), 5 presentaron receptores de progesterona positivos (4 mujeres y 1 hombre). En éstos, se obtuvieron niveles bajos de TL en un hombre, y en 4 pacientes, las 4 mujeres, los niveles fueron normales. Entre los casos en los que se obtuvieron resultados negativos (2 en total), una mujer y un hombre, los dos tenían niveles bajos. No se encontraron niveles altos tanto en hombres como en mujeres.

Tabla LII

Valores de RPg-EIA y niveles de testosterona libre

| Total | | | | |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 2 (28.6 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (28.6 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (14.3 %) | 4 (57.1 %) | 0 (0.0 %) | 5 (71.4 %) |
| Total | 3 (42.9 %) | 4 (57.1 %) | 0 (0.0 %) | 7 (100 %) |
| Hombres | | | | |
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (50 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (50 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 1 (50 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (50 %) |
| Total | 2 (100 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 2 (100 %) |
| Mujeres | | | | |
| RPg-EIA | bajo | normal | alto | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (20.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 4 (80.0 %) | 0 (0.0 %) | 4 (80.0 %) |
| Total | 1 (20.0 %) | 4 (80.0 %) | 0 (0.0 %) | 5 (100 %) |

Los valores de RPg-EIA tienden a ser positivos en las mujeres y los niveles de testosterona libre en sangre periférica dentro de la normalidad.

3.4.10.- Tratamiento preoperatorio con corticoides.-

CF-E₂- De los 44 meningiomas estudiados, 19 (15 mujeres y 4 hombres) presentaron un porcentaje de células positivo para el marcador estradiol, de los cuales 10 (6 mujeres y 4 hombres) no habían sido sometidos a tratamiento con dexametasona preoperatoriamente y 9 (todas mujeres) sí. Entre los casos negativos (25 :16 mujeres y 9 hombres), 17 pacientes (11 mujeres y 6 hombres) no habían sido tratados con dexametasona antes de la intervención quirúrgica y 8 sí (5 mujeres y 3 hombres).

Tabla LIII

Valores de CF-E₂ y tratamiento preoperatorio con corticoides

| Total | | | |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| CF-E₂ | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - ($\leq 47\%$) | 17 (38.6 %) | 8 (18.2 %) | 25 (56.8 %) |
| + ($> 47\%$) | 10 (22.7 %) | 9 (20.5 %) | 19 (43.2 %) |
| Total | 27 (61.4 %) | 17 (38.6 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | |
| CF-E₂ | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - ($\leq 47\%$) | 6 (46.2 %) | 3 (23.1 %) | 9 (69.2 %) |
| + ($> 47\%$) | 4 (30.8 %) | 0 (0.0 %) | 4 (30.8 %) |
| Total | 10 (76.9 %) | 3 (23.1 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | |
| CF-E₂ | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - ($\leq 47\%$) | 11 (35.5 %) | 5 (16.1 %) | 16 (51.6 %) |
| + ($> 47\%$) | 6 (19.4 %) | 9 (29 %) | 15 (48.4 %) |
| Total | 17 (54.8 %) | 14 (45.2 %) | 31 (100 %) |

CF-Pg .- Cuarenta y cuatro pacientes presentaron un tumor meníngeo. En 20 de ellos se obtuvo un porcentaje de células positivo para el marcador de progesterona (18 mujeres y 2 hombres) y en 24 casos (13 mujeres y 2 hombres) negativo. Entre los pacientes en los que se ha obtenido un resultado positivo, 9 (7 mujeres y 2 hombres) no habían sido tratados con dexametasona preoperatoriamente y 11 (todas ellas mujeres) sí. Entre los casos que han sido negativos, la mayoría, 18 en total, no habían sido tratados con dexametasona antes de la intervención quirúrgica (10 mujeres y 8 hombres) y 6 sí (3 mujeres y 3 hombres).

Tabla LIV

Valores de CF-Pg y tratamiento preoperatorio con corticoides

| Total | | | |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| CF-Pg | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - ($\leq 40\%$) | 18 (40.9 %) | 6 (13.6 %) | 24 (54.5 %) |
| + ($> 40\%$) | 9 (20.5 %) | 11 (25.0 %) | 20 (45.5 %) |
| Total | 27 (61.4 %) | 17 (38.6 %) | 44 (100 %) |
| Hombres | | | |
| CF-Pg | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - ($\leq 40\%$) | 8 (61.5 %) | 3 (23.1 %) | 11 (84.6 %) |
| + ($> 40\%$) | 2 (15.4 %) | 0 (0.0 %) | 2 (15.4 %) |
| Total | 10 (76.9 %) | 3 (23.1 %) | 13 (100 %) |
| Mujeres | | | |
| CF-Pg | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - ($\leq 40\%$) | 10 (32.3 %) | 3 (9.7 %) | 13 (41.9 %) |
| + ($> 40\%$) | 7 (22.6 %) | 11 (35.5 %) | 18 (58.1 %) |
| Total | 17 (54.8 %) | 14 (45.2 %) | 31 (100 %) |

Se observa en las tablas LIII y LIV que los valores de CF-E₂ y CF-Pg tienden a ser negativos en las mujeres que no han sido tratadas preoperatoriamente con dexametasona, y positivos en las que sí han recibido tratamiento; en los hombres los valores tienden a la negatividad, hayan sido tratados o no con corticoides.

RE-EIA .- De los 17 casos en los que se han determinado los receptores de estrógenos y de los 2 en los que se han obtenido receptores positivos (las dos mujeres), se observa que ninguna de ellas había sido tratada con dexametasona antes de la intervención quirúrgica. De los 15 casos en los que los receptores han sido negativos (10 mujeres y 5 hombres), 7 (4 mujeres y 3 hombres) no habían sido sometidos a tratamiento con corticoides antes de la operación y 8 (6 mujeres y 2 hombres) sí.

Tabla LV

Valores de RE-EIA y tratamiento preoperatorio con corticoides

| Total | | | |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| RE-EIA | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 7 (41.2 %) | 8 (47.1 %) | 15 (88.2 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 2 (11.8 %) | 0 (0.0 %) | 2 (11.8 %) |
| Total | 9 (52.9 %) | 8 (47.1 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | |
| RE-EIA | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - (≤ 15 fml/mg) | 3 (60.0 %) | 2 (40.0 %) | 5 (100 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) | 0 (0.0 %) |
| Total | 3 (60.0 %) | 2 (40.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | |
| RE-EIA | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - (≤ 15 fml/mg) | 4 (33.3 %) | 6 (50.0 %) | 10 (83.3 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 2 (16.7 %) | 0 (0.0 %) | 2 (16.7 %) |
| Total | 6 (50.0 %) | 6 (50.0 %) | 12 (100 %) |

Los niveles de RE-EIA tienden a la negatividad y no se aprecia relación con el tratamiento preoperatorio con corticoides, ni tampoco con el sexo.

RPg-EIA.- Trece pacientes con meningiomas (9 mujeres y 4 hombres) de un total de 17 estudiados por EIA presentaron receptores de progesterona positivos. Ocho de ellos (5 hombres y 3 mujeres) no habían sido sometidos a tratamiento con dexametasona antes de la operación y 5 sí (4 mujeres y 1 hombre). De los 4 casos en que los receptores han sido negativos, sólo una paciente no había sido tratada y 3 (2 mujeres y 1 hombre) sí.

Tabla LVI

Valores de RPg-EIA y tratamiento preoperatorio con corticoides

| Total | | | |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| RPg-EIA | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (5.9 %) | 3 (17.6 %) | 4 (23.5 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 8 (47.1 %) | 5 (29.4 %) | 13 (76.5 %) |
| Total | 9 (52.9 %) | 8 (47.1 %) | 17 (100 %) |
| Hombres | | | |
| RPg-EIA | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 0 (0.0 %) | 1 (20.0 %) | 1 (20.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 3 (60.0 %) | 1 (20.0 %) | 4 (80.0 %) |
| Total | 3 (60.0 %) | 2 (40.0 %) | 5 (100 %) |
| Mujeres | | | |
| RPg-EIA | no tratamiento | si tratamiento | total |
| - (≤ 15 fmol/mg) | 1 (8.3 %) | 2 (16.7 %) | 3 (25.0 %) |
| + (> 15 fmol/mg) | 5 (41.7 %) | 4 (33.3 %) | 9 (75.0 %) |
| Total | 6 (50.0 %) | 6 (50.0 %) | 12 (100 %) |

En la tabla LVI se observa que los niveles de RPg-EIA tienden a ser positivos independientemente de que los pacientes hayan recibido tratamiento preoperatorio con dexametasona o no; tampoco existen diferencias en cuanto al sexo.

TABLAS DE LOS RESULTADOS



RESULTADOS DE LAS TECNICAS DE CF Y EIA.

Tabla I :CF

| Caso | CF-E ₂ (S ₁ -S ₂) (%) | CF-Pg (S ₁ -S ₂) (%) | BSA (%) | CF-E ₂ (S ₁ -S ₂) BSA (%) | CF-Pg (S ₁ -S ₂) - BSA (%) |
|------|--|--|----------|--|--|
| 1 | 4.31(0.00; 0.00) | 2.61 (0.00;0.00) | 1.2 | 3.11 (0.00; 0.00) | 1.41 (0.00; 0.00) |
| 2 | 10.22 (8.28; 0.00) | 6.63 (5.64; 0.00) | 2.6 | 7.62 (8.28; 0.00) | 4.03 (5.64; 0.00) |
| 3 | 5.56 (1.81; 0.00) | 4.71 (0.58; 0.00) | 1.2 | 4.36 (1.84; 0.00) | 3.51 (0.58; 0.00) |
| 4 | 28.26 (10.38; 63.14) | 32.25 (20.13; 58.29) | 2.74 | 25.52 (10.38; 63.14) | 29.51 (20.13; 58.29) |
| 5 | 87.36 (95.67; 51.59) | 59.14 (64.91; 44.85) | 1.25 | 86.11 (95.67; 51.59) | 57.89 (64.91; 44.85) |
| 6 | 29.35 (71.87; 17.02) | 23.58 (10.88; 0.00) | 3.46 | 25.89 (71.87; 17.02) | 20.12 (10.88; 0.00) |
| 7 | 22.34 (19.26; 4.01) | 7.64 (5.6; 2.28) | 2.06 | 20.28 (19.26; 4.01) | 5.58 (5.6; 2.28) |
| 8 | 23.53 (27.70; 0.00) | 21.46 (23.32; 0.00) | 2.06 | 21.47 (27.70; 0.00) | 19.4 (23.32; 0.00) |
| 9 | 5.47 (1.78; 0.00) | 2.39 (0.46; 0.00) | 1.3 | 4.17 (1.78; 0.00) | 1.09 (0.46; 0.00) |
| 10 | 35.96 (37.74; 0.00) | 34.20 (38.42; 0.00) | 3.05 | 32.91 (37.74; 0.00) | 31.15 (38.42; 0.00) |
| 11 | 8.44 (2.72; 0.00) | 4.46 (0.62; 0.00) | 0.58 | 7.86 (2.72; 0.00) | 3.88 (0.62; 0.00) |
| 12 | 49.9 (29.52; 0.00) | 33.85 (31.42; 0.00) | 1.25 | 48.65 (29.52; 0.00) | 32.6 (31.42; 0.00) |
| 13 | 80.12 (78.21; 0.00) | 60.79 (61.80; 0.00) | 0.48 | 79.64 (78.21; 0.00) | 60.31 (61.80; 0.00) |
| 14 | 38.96 (82.69; 0.00) | 35.70 (72.95; 0.00) | 2.63 | 36.33 (82.69; 0.00) | 33.07 (72.95; 0.00) |
| 15 | 43.15 (48.41; 36.00) | 35.00 (0.00;0.00) | 1.25 | 41.9 (48.41; 36.00) | 33.75 (0.00; 0.00) |
| 16 | 44.79 (24.78; 0.00) | 38.75 (44.08; 0.00) | 2.26 | 42.53 (24.78; 0.00) | 36.49 (44.08; 0.00) |
| 17 | 37.74 (34.95; 0.00) | 33.06 (27.94; 0.00) | 2.16 | 35.58 (34.95; 0.00) | 30.9 (27.94; 0.00) |
| 18 | 23.69 (93.56; 0.00) | 11.00 (92.41; 0.00) | 2.30 | 21.39 (93.56; 0.00) | 8.7(92.41; 0.00) |
| 19 | 28.30 (29.42; 0.00) | 4.52 (2.46; 0.00) | 0.10 | 28.20 (29.42; 0.00) | 4.42 (2.46; 0.00) |
| 20 | 91.61 (96.01; 0.00) | 85.13 (68.29; 0.00) | 2.87 | 88.74 (96.01; 0.00) | 82.26 (68.29; 0.00) |
| 21 | 83.95 (97.19; 62.63) | 98.19 (60.28; 0.00) | 2.05 | 81.9 (97.19; 62.63) | 96.14 (60.28; 0.00) |
| 22 | 98.97 (86.17; 88.19) | 92.35 (80.18; 86.24) | 2.13 | 96.74 (86.17; 88.19) | 90.22 (80.18; 86.24) |
| 23 | 64.45 (68.65; 0.00) | 50.06 (70.47;0.00) | 1.81 | 62.64 (68.65; 0.00) | 48.25 (70.47; 0.00) |
| 24 | 39.38 (45.16;0.00) | 29.14 (29.00; 0.00) | 0.7 | 38.68 (45.16; 0.00) | 28.44 (29.00; 0.00) |
| 25 | 56.41 (0.00; 0.00) | 22.04 (2.96;0.00) | 2.46 | 53.95 (0.00; 0.00) | 19.58 (2.96; 0.00) |

Los valores entre paréntesis indican las subpoblaciones

Tabla I :CF (Cont.)

| Caso | CF-E ₂ (S ₁ -S ₂) (%) | CF-Pg (S ₁ -S ₂) (%) | BSA (%) | CF-E ₂ (S ₁ -S ₂) BSA (%) | CF-Pg (S ₁ -S ₂) - BSA (%) |
|------|---|---|---------|---|---|
| 26 | 12.47 (0.00;0.00) | 9.28 (0.00; 0.00) | 1.2 | 11.27 (0.00; 0.00) | 8.08 (0.00; 0.00) |
| 27 | 10.08 (0.00; 0.00) | 12.87 (0.00; 0.00) | 1.70 | 8.38 (0.00; 0.00) | 11.17 (0.00; 0.00) |
| 28 | 93.18 (99.57; 0.00) | 82.84 (91.27; 0.00) | 2.35 | 90.83 (99.57; 0.00) | 80.49 (91.27; 0.00) |
| 29 | 22.95 (16.42; 0.00) | 14.81 (5.04; 0.00) | 2.83 | 20.12 (16.42; 0.00) | 11.98 (5.04; 0.00) |
| 30 | 4.87 (2.84; 0.00) | 1.52 (0.39; 0.00) | 1.09 | 3.78 (2.84; 0.00) | 0.43 (0.39; 0.00) |
| 31 | 40.56 (39.74; 0.00) | 12.93 (16.62; 0.00) | 0.79 | 39.77 (39.74; 0.00) | 12.14 (16.62; 0.00) |
| 32 | 31.50 (31.28; 0.00) | 13.95 (17.06; 0.00) | 1.45 | 30.05 (31.28; 0.00) | 12.5 (17.06; 0.00) |
| 33 | 15.61 (15.04; 0.00) | 7.75 (3.12; 0.00) | 2.48 | 13.13 (15.04; 0.00) | 5.27 (3.12; 0.00) |
| 34 | 14.17 (10.34; 0.00) | 1.72 (0.36; 0.00) | 1.43 | 12.74 (10.34; 0.00) | 0.29 (0.36; 0.00) |
| 35 | 20.82 (11.21; 0.00) | 5.00 (0.46; 0.00) | 1.28 | 19.54 (11.21; 0.00) | 3.72 (0.46; 0.00) |
| 36 | 87.13 (97.95; 0.00) | 92.27 (70.05; 0.00) | 2.73 | 84.4 (97.95; 0.00) | 89.54 (70.05; 0.00) |
| 37 | 48.69 (53.91; 0.00) | 38.50 (44.14; 0.00) | 3.74 | 44.95 (53.91; 0.00) | 34.76 (44.14; 0.00) |
| 38 | 53.65 (75.09; 0.00) | 35.33 (37.9; 0.00) | 7.3 | 46.35 (75.09; 0.00) | 28.03 (37.9; 0.00) |
| 39 | 16.85 (17.52; 0.00) | 8.65 (7.49; 0.00) | 1.35 | 15.5 (17.52; 0.00) | 7.3 (7.49; 0.00) |
| 40 | 21.54 (24.74; 0.00) | 11.61 (9.40; 0.00) | 2.05 | 19.49 (24.74; 0.00) | 9.56 (9.40; 0.00) |
| 41 | 26.07 (52.03;0.00) | 1.87 (1.46; 0.00) | 0.7 | 25.37 (52.03; 0.00) | 1.17 (1.46; 0.00) |
| 42 | 9.09 (14.69; 0.00) | 13.08 (25.92; 0.00) | 1.3 | 7.79 (14.06; 0.00) | 11.78 (25.92; 0.00) |
| 43 | 9.51 (4.66; 0.00) | 6.81 (3.28; 0.00) | 2.07 | 7.44 (4.66; 0.00) | 4.74 (3.28; 0.00) |
| 44 | 15.10 (10.12; 0.00) | 2.73 (0.88; 0.00) | 3.81 | 11.29 (10.12; 0.00) | 0.00 (0.00) |
| 45 | 94.71 (98.67; 0.00) | 73.05 (70.48; 0.00) | 9.98 | 84.73 (98.67; 0.00) | 63.07 (70.48; 0.00) |
| 46 | 23.70 (5.20; 0.00) | 2.02 (0.00; 0.00) | 5.20 | 18.5 (5.20; 0.00) | 0.00 (0.00) |
| 47 | 71.48 (77.01;0.00) | 22.29 (14.89; 0.00) | 3.18 | 68.3 (77.01; 0.00) | 19.11 (14.89; 0.00) |
| 48 | 56.83 (45.74;0.00) | 26.21 (12.42; 0.00) | 3.71 | 53.12 (45.74; 0.00) | 22.5 (12.42; 0.00) |
| 49 | 54.37 (47.88;0.00) | 60.03 (62.43; 0.00) | 1.27 | 53.1 (47.88; 0.00) | 58.76 (62.43; 0.00) |
| 50 | 39.16 (17.02;0.00) | 27.35 (14.09; 0.00) | 2.54 | 36.62 (17.02; 0.00) | 24.81 (14.09; 0.00) |

Tabla I :CF (Cont.)

| Caso | CF-E ₂ (S ₁ -S ₂) (%) | CF-Pg (S ₁ -S ₂) (%) | BSA (%) | CF-E ₂ (S ₁ -S ₂) BSA (%) | CF-Pg (S ₁ -S ₂) - BSA (%) |
|------|---|---|---------|---|---|
| 51 | 7.61 (37.51; 0.00) | 8.69 (19.45; 0.00)) | 3.05 | 4.56 (37.51; 0.00) | 5.64 (19.45; 0.00) |
| 52 | 5.66 (0.58; 0.00) | 7.35 (0.00; 0.00) | 1.25 | 4.41 (0.58; 0.00) | 6.1 (0.00; 0.00) |
| 53 | 1.20 (0.00; 0.00) | 7.55 (0.00; 0.00) | 0.3 | 0.9 (0.00; 0.00) | 7.25 (0.00; 0.00) |
| 54 | 18.38 (0.00; 0.00) | 8.06 (0.00; 0.00) | 5.11 | 13.27 (0.00; 0.00) | 2.95 (0.00; 0.00) |
| 55 | 5.89 (0.00; 0.00) | 1.26 (0.00; 0.00) | 0.13 | 5.76 (0.00; 0.00) | 1.13 (0.00; 0.00) |
| 56 | 56.69 (26.89; 0.00) | 68.71 (27.39; 0.00)) | 1.83 | 54.86 (26.89; 0.00) | 66.88 (27.39; 0.00) |
| 57 | 4.32 (0.00; 0.00) | 1.04 (0.00; 0.00) | 0.35 | 3.97 (0.00; 0.00) | 0.69 (0.00; 0.00) |
| 58 | 42.98 (0.00; 0.00) | 52.26 (0.00; 0.00) | 1.42 | 41.56 (0.00; 0.00) | 50.84 (0.00; 0.00) |
| 59 | 19.61 (0.00; 0.00) | 1.79 (0.00; 0.00) | 1.26 | 18.35 (0.00; 0.00) | 0.53 (0.00; 0.00) |
| 60 | 11.65 (0.00; 0.00) | 7.26 (0.00; 0.00) | 6.00 | 5.65 (0.00; 0.00) | 1.26 (0.00; 0.00) |
| 61 | 4.69 (0.00; 0.00) | 24.29 (0.00; 0.00) | 1.65 | 3.04 (0.00; 0.00) | 22.64 (0.00; 0.00) |
| 62 | 68.45 (0.00; 0.00) | 56.76 (0.00; 0.00) | 2.47 | 54.29 (0.00; 0.00) | 65.98 (0.00; 0.00) |
| 63 | 17.09 (0.00; 0.00) | 3.73 (0.00; 0.00) | 1.87 | 15.22 (0.00; 0.00) | 1.86 (0.00; 0.00) |
| 64 | 8.63 (0.00; 0.00) | 6.25 (0.00; 0.00) | 7.00 | 1.63 (0.00; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) |
| 65 | 16.99 (0.00; 0.00) | 4.72 (0.00; 0.00) | 2.46 | 14.53 (0.00; 0.00) | 2.26 (0.00; 0.00) |
| 66 | 42.40 (25.46; 0.00)) | 37.99 (49.62; 0.00)) | 1.26 | 41.14 (25.46; 0.00)) | 36.73 (49.62; 0.00) |
| 67 | 22.29 (0.00; 0.00) | 14.13 (0.00; 0.00) | 2.13 | 20.16 (0.00; 0.00) | 12.00 (0.00; 0.00) |
| 68 | 30.18 (0.00; 0.00) | 45.54 (40.79; 0.00)) | 1.13 | 29.05 (0.00; 0.00) | 44.41 (40.79; 0.00) |
| 69 | 26.94 (0.00; 0.00) | 5.20 (0.00; 0.00) | 3.96 | 22.98 (0.00; 0.00) | 2.62 (0.00; 0.00) |
| 70 | 35.36 (32.11; 0.00)) | 38.25 (40.71; 0.00) | 1.35 | 34.01 (32.11; 0.00) | 36.9 (40.71; 0.00) |
| 71 | 35.86 (40.48; 0.00)) | 9.18 (0.00; 0.00) | 5.54 | 30.32 (40.48; 0.00) | 3.64 (0.00; 0.00) |
| 72 | 9.63 (0.00; 0.00) | 1.81 (0.00; 0.00) | 3.69 | 5.94 (0.00; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) |
| 73 | 14.06 (0.00; 0.00) | 1.40 (0.00; 0.00) | 0.54 | 13.52 (0.00; 0.00) | 0.86 (0.00; 0.00) |
| 74 | 26.18 (0.00; 0.00) | 15.78 (0.00; 0.00) | 5.94 | 20.24 (0.00; 0.00) | 9.8 (0.00; 0.00) |
| 75 | 52.86 (28.80; 0.00)) | 63.25 (0.44; 0.00) | 0.42 | 52.44 (28.80; 0.00)) | 62.83 (0.44; 0.00) |

Tabla I :CF (Cont.)

| Caso | CF-E ₂ (S ₁ -S ₂) (%) | CF-Pg (S ₁ -S ₂) (%) | BSA (%) | CF-E ₂ (S ₁ -S ₂) BSA (%) | CF-Pg (S ₁ -S ₂) - BSA (%) |
|------|---|---|---------|---|---|
| 76 | 8.60 (3.52; 0.00) | 1.90 (0.00; 0.00) | 1.07 | 7.53 (3.52; 0.00) | 0.83 (0.00; 0.00) |
| 77 | 5.26 (0.96; 0.00) | 3.35 (0.00; 0.00) | 0.53 | 4.73 (0.96; 0.00) | 2.82 (0.00; 0.00) |
| 78 | 2.71 (0.00; 0.00) | 0.28 (0.00; 0.00) | 1.21 | 1.5 (0.00; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) |
| 79 | 13.16 (0.00; 0.00) | 0.08 (0.00; 0.00) | 2.82 | 10.34 (0.00; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) |
| 80 | 6.53 (0.00; 0.00) | 4.28 (0.00; 0.00) | 2.71 | 3.82 (0.00; 0.00) | 1.57 (0.00; 0.00) |
| 81 | 31.16 (30.22; 0.00) | 4.63 (0.00; 0.00) | 7.08 | 24.08 (30.22; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) |
| 82 | 13.7 (0.00; 0.00) | 4.78 (0.00; 0.00) | 4.06 | 9.64 (0.00; 0.00) | 0.72 (0.00; 0.00) |
| 83 | 43.45 (39.08; 0.00)) | 16.90 (9.13; 0.00) | 1.05 | 42.4 (39.08; 0.00) | 15.85 (9.13; 0.00) |
| 84 | 38.25 (40.16; 0.00) | 28.73 (32.46; 0.00) | 3.25 | 35.00 (40.16; 0.00) | 25.48 (32.46; 0.00) |
| 85 | 0.11 (0.00; 0.00) | 0.75 (0.00; 0.00) | 0.25 | 0.00 (0.00; 0.00) | 0.50 (0.00; 0.00) |
| 86 | 7.49 (0.00; 0.00) | 6.74 (0.00; 0.00) | 0.10 | 7.39 (0.00; 0.00) | 6.64 (0.00; 0.00) |
| 87 | 76.79 (0.00; 0.00) | 48.26 (0.00; 0.00) | 5.64 | 71.15 (0.00; 0.00) | 42.62 (0.00; 0.00) |
| 88 | 29.37 (0.00; 0.00) | 32.49 (0.00; 0.00) | 3.28 | 26.09 (0.00; 0.00) | 29.21 (0.00; 0.00) |
| 89 | 61.88 (51.27; 0.00)) | 87.26 (71.45; 0.00) | 1.37 | 60.51 (51.27; 0.00) | 85.89 (51.27; 0.00) |
| 90 | 4.00 (0.00; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) | 0.42 | 3.58 (0.00; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) |
| 91 | 22.44 (0.00; 0.00) | 0.60 (0.00; 0.00) | 1.50 | 20.94 (0.00; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) |
| 92 | 10.74 (0.00; 0.00) | 7.00 (0.00; 0.00) | 3.16 | 7.58 (0.00; 0.00) | 3.84 (0.00; 0.00) |
| 93 | 36.31 (0.00; 0.00) | 51.29 (0.00; 0.00) | 2.74 | 33.57 (0.00; 0.00) | 48.55 (0.00; 0.00) |
| 94 | 29.33 (0.00; 0.00) | 38.77 (0.00; 0.00) | 3.21 | 26.12 (0.00; 0.00) | 35.56 (0.00; 0.00) |
| 95 | 5.94 (0.00; 0.00) | 4.90 (0.00; 0.00) | 5.4 | 0.54 (0.00; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) |
| 96 | 32.15 (38.91; 0.00)) | 47.26 (9.38; 0.00) | 5.40 | 26.75 (38.91; 0.00) | 41.86 (9.38; 0.00) |
| 97 | 15.10 (0.00; 0.00) | 19.75 (0.00; 0.00) | 4.79 | 10.31 (0.00; 0.00) | 14.96 (0.00; 0.00) |
| 98 | 17.83 (14.60; 0.00) | 27.38 (0.00; 0.00) | 1.85 | 15.98 (14.60; 0.00) | 25.53 (0.00; 0.00) |
| 99 | 14.07 (18.21; 0.00) | 5.12 (0.06; 0.00) | 5.3 | 8.77 (18.21; 0.00) | 0.00 (0.00; 0.00) |
| 100 | 41.54 (19.36; 0.00) | 55.28 (40.63; 0.00) | 2.73 | 38.81 (19.36; 0.00) | 52.55 (40.63; 0.00) |

Tabla II (EIA)

| Caso | RE-EIA (fmol / mg prot.) | RPg-EIA (fmol / mg prot.) |
|------|-----------------------------|------------------------------|
| 9 | 7.690 | 3.076 |
| 32 | 5.333 | 80.000 |
| 33 | 5.333 | 0.000 |
| 34 | 2.666 | 0.000 |
| 35 | 2.666 | 88.000 |
| 37 | 8.000 | 5.333 |
| 38 | 0.000 | 1.086 |
| 40 | 0.000 | 13.333 |
| 41 | 0.000 | 45.333 |
| 42 | 0.000 | 0.000 |
| 43 | 0.000 | 0.000 |
| 44 | 3.000 | 8.750 |
| 45 | 0.000 | 8.000 |
| 46 | 0.000 | 0.000 |
| 47 | 0.000 | 477.551 |
| 48 | 0.000 | 69.333 |
| 49 | 4.000 | 106.666 |
| 50 | 5.400 | 0.000 |
| 52 | 0.000 | 0.000 |
| 55 | 0.000 | 0.000 |
| 58 | 0.000 | 11.851 |
| 59 | 0.000 | 5.333 |
| 64 | 0.000 | 9.330 |
| 66 | 0.000 | 0.000 |
| 69 | 3.000 | 37.333 |
| 72 | 5.333 | 0.000 |
| 73 | 0.000 | 12.666 |
| 74 | 0.000 | 7.770 |
| 75 | 4.000 | 189.333 |
| 79 | 0.000 | 4.000 |
| 83 | 0.000 | 66.700 |
| 84 | 26.660 | 149.333 |
| 85 | 4.000 | 6.660 |
| 87 | 48.000 | 152.000 |
| 88 | 0.000 | 666.666 |
| 89 | 0.000 | 80.000 |

Tabla III Meningiomas meningoteliales.

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47%) | CF-Pg (> 40%) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 12 M | 48.65 % (+); (29.52 %) | 32.60 % (-); (31.42 %) | | |
| 13 M | 79.64 % (+); (78.21 %) | 60.31 % (+); (61.80 %) | | |
| 20 M | 88.74 % (+); (96.01 %) | 82.26 % (+); (68.29 %) | | |
| 22 M | 96.74 % (+); (86.17 %; 88.19 %) | 90.22 % (+); (80.18 %; 86.24 %) | | |
| 23 M | 62.64 % (+); (68.65 %) | 48.25 % (+); (70.47 %) | 5.333 (-) | 80.000 (+) |
| 32 M | 30.05 % (-); (31.28 %) | 12.50 % (-); (17.06 %) | 0.000 (-) | 8.000 (-) |
| 36 M | 84.40 % (+); (97.95 %) | 89.54 % (+); (70.05 %) | 0.000 (-) | 477.551 (+) |
| 45 M | 84.73 % (+); (98.67 %) | 63.07 % (+); (70.48 %) | 0.000 (-) | 106.666 (+) |
| 47 M | 68.30 % (+); (77.01 %) | 19.11 % (-); (14.89 %) | 4.000 (+) | |
| 49 M | 53.10 % (+); (47.88 %) | 58.76 % (+); (62.43 %) | | |
| 56 M | 54.86 % (+); (26.89%) | 66.88 % (+); (27.39 %) | | |
| 62 M | 54.29 % (+) | 65.98 % (+) | | |
| 63 M | 15.22 % (-) | 1.86 % (-) | | |
| 75 M | 52.44 % (+); (28.80 %) | 62.83 % (+); (00.44 %) | 4.000 (-) | 189.333 (+) |
| 79 M | 10.34 % (+) | 0.00 % (-) | 0.000 (-) | 4.000 (-) |
| 87 M | 71.15 % (+) | 42.62 % (+) | 48.000 (+) | 152.000 (+) |
| 89 M | 60.51 % (+); (51.27 %) | 85.89 % (+); (71.45 %) | 0.000 (-) | 80.000 (+) |
| 93 M | 33.57 % (-) | 48.55 % (+) | | |
| 96 M | 26.75 % (-); (38.91 %) | 41.86 % (+); (09.38 %) | | |
| 98 M (3 ^a Rec.) | 15.98 % (-); (14.60 %) | 25.53 % (-) | | |
| (4 ^a Rec.) | 6.17 % (-) | 5.28 % (-) | | |
| 99 M | 8.77 % (-); (18.21 %) | 0.01 % (-) (indetectable) | | |
| 21 H | 81.90 % (+); (97.19 %; 62.63 %) | 96.14 % (+); (60.28 %) | | |
| 24 H | 38.68 % (-); (45.16 %) | 28.44 % (-); (29.00 %) | | |
| 48 H | 53.12 % (+); (45.74 %) | 22.50 % (-); (12.42 %) | 0.000 (-) | 69.333 (+) |
| 83 H | 42.40 % (-); (39.08 %) | 15.85 % (-); (09.13 %) | 0.000 (-) | 66.700 (+) |
| 88 H | 26.09 % (-) | 29.21 % (-) | 0.000 (-) | 666.666 (+) |
| 91 H | 20.94 % (-) | 0.01 % (-) (indetectable) | | |
| 92 H | 7.58 % (-) | 3.84 % (-) | | |
| 97 H | 10.31 % (-) | 14.96 % (-) | | |

Los valores entre paréntesis indican las subpoblaciones. Las líneas más oscuras representan los casos que recidivaron y que los valores de CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA han sido positivos.

Tabla IV Meningiomas psamomatosos

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 5 M | 86.11 % (+); (95.67 %; 51.59 %) | 57.89 % (+); (64.91 %; 44.85 %) | 0.000 (-) | 45.333 (+) |
| 41 M | 25.37 % (-) ; (52.03 %) | 1.17 % (-) ; (1.46 %) | 0.000 (-) | 11.851 (-) |
| 58 M | 41.56 % (-) | 50.84 % (+) | 26.660 (+) | 149.333 (+) |
| 84 M | 35.00 % (-) ; (40.16 %) | 25.48 % (-) ; (32.46 %) | | |
| 100 M | 38.81 % (-) ; (19.36 %) | 42.55 % (+) ; (40.63 %) | | |
| 9 H | 4.17 % (-) ; (1.78 %) | 1.09 % (-) ; (0.46 %) | 7.690 (-) | 3.076 (-) |
| 25 H | 53.95 % (+) | 19.58 % (-) ; (2.96 %) | | |

Tabla V Meningiomas fibroblásticos

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 69 M | 22.98 % (-) | 2.62 % (-) | 3.000 (-) | 37.333 (+) |
| 70 M | 34.01 % (-) ; (32.11 %) | 36.09 % (-) ; (40.71 %) | | |
| 28 H | 90.83 % (+) ; (99.57 %) | 80.49 % (+) ; (91.27 %) | | |

Tabla VI Meningiomas transicionales

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|----------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 31 M 1ª inter. | 39.77 % (-) ; (39.74 %) | 12.14 % (-) ; (16.62 %) | | |
| Recrec. | 37.27 % (-) ; (10.14 % ; 46.83 %) | 11.88 % (-) ; (20.97 %) | | |

Tabla VII Meningiomas angioblásticos

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 68 M | 29.00 % (-) | 44.41 % (+) ; (40.79 %) | | |

Tabla VIII Meningiomas anaplásicos

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot) |
|------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 71 M | 30.32 % (-) ; (40.48 %) | 3.64 % (-) | | |
| 4 H | 25.52 % (-) ; (10.38 % ; 63.14%) | 29.51 % (-) ; (20.13 %; 58. %) | | |

Tabla IX Meningioma atípico secretor

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 35 H | 19.54 % (-) ; (11.21%) | 3.72 % (-) ; (0.46 %) | 2.666 (-) | 88.000 (+) |

Tabla X Astrocitomas de bajo grado (I-II)

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 30 M | 3.78 % (-); (2.84 %) | 0.43 % (-); (0.39 %) | | |
| 90 M | 3.58 % (-) | 0.01 % (-); (indetectable) | | |
| 8 H | 21.47 % (-); (27.70 %) | 19.40 % (-); (23.32 %) | | |
| 15 H | 41.90 % (-); (48.41 ; 36.00 %) | 33.75 % (-) | | |
| 17 H | 35.58 % (-); (34.95 %) | 30.90 % (+); (27.94 %) | | |
| 18 H | 21.39 % (-); (93.56 %) | 8.70 % (-); (92.41 %) | | |
| 40 H | 19.49 % (-); (24.74 %) | 9.56 % (-); (9.40 %) | 0.000 (-) | 13.333 (-) |
| 43 H | 7.44 % (-); (4.66 %) | 4.74 % (-); (3.28 %) | 0.000 (-) | 0.000 (-) |
| 46 H | 18.50 % (-); (5.20 %) | 0.00 % (-) | 0.000 (-) | 0.000 (-) |
| 57 H | 3.97 % (-) | 0.69 % (-) | | |
| 74 H | 20.24 % (-) | 9.84 % (-) | | |
| 81 H | 24.08 % (-); (30.22%) | 0.01 % (-); (indetectable) | 0.000 (-) | 7.777 (-) |

Tabla XI Astrocitomas de alto grado (III-IV)

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 6 M | 25.89 % (-); (71.87 ; 17.02 %) | 20.12 % (-); (10.88 %) | | |
| 19 M | 28.20 % (-); (29.42 %) | 4.42 % (+); (2.46%) | | |
| 26 M | 11.27 % (-) | 8.08 % (-) | | |
| 34 M | 12.74 % (-); (10.34 %) | 0.29 % (+); (0.36 %) | 2.666 (-) | 0.000 (-) |
| 39 M | 15.50 % (-); (17.52 %) | 7.30 % (-); (7.49 %) | | |
| 72 M | 5.94 % (-) | 0.01 % (+); (indetectable) | 5.333 (-) | 0.000 (-) |
| 3 H | 4.36 % (-); (1.84 %) | 3.51 % (-); (0.58 %) | | |
| 14 H | 36.33 % (-); (82.69 %) | 33.07 % (+); (72.95 %) | | |
| 16 H | 42.53 % (-); (24.78 %) | 36.49 % (-); (44.08%) | | |
| 29 H | 20.12 % (-); (16.42 %) | 11.98 % (+); (5.04%) | | |
| 33 H | 13.13 % (-); (15.04 %) | 5.27 % (-); (3.12) | 5.333 (-) | 0.000 (-) |
| 60 H | 5.65 % (-) | 1.26 % (+) | | |
| 64 H | 1.63 % (-) | 0.01 % (-); (indetectable) | 0.000 (-) | 9.330 (-) |
| 67 H | 20.16 % (-) | 12.00 % (+) | | |
| 78 H | 1.50 % (-) | 0.01 % (-); (indetectable) | | |

Tabla XII Metástasis

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 54 M | 13.27 % (-) | 2.95 % (-) | | |
| 86 M | 7.39 % (-) | 6.64 % (-) | | |
| 94 M | 26.12 % (-) | 35.56 % (-) | | |
| 27 H | 8.38 % (-) | 11.17 % (-) | | |
| 37 H | 44.95 % (-); (53.91 %) | 34.76 % (-); (44.14 %) | 8.000 (-) | 5.333 (-) |
| 52 H | 4.41 % (-); (0.58 %) | 6.10 % (-) | 0.000 (-) | 0.000 (-) |
| 65 H | 14.53 % (-) | 2.26 % (-) | | |
| 66 H | 41.14 % (-); (25.46 %) | 36.73 % (-); (49.62 %) | 0.000 (-) | 0.000 (-) |
| 73 H | 13.52 % (-) | 0.86 % (-) | 0.000 (-) | 12.666 (-) |
| 77 H | 4.73 % (-); (0.96 %) | 2.82 % (-) | | |
| 95 H | 0.54 % (-) | 0.01 % (-); (indetectable) | | |

Tabla XIII Neurinomas del VIII par

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 50 M | 36.62 % (-); (17.02 %) | 24.81 % (-); (14.09 %) | 5.4000 (-) | 0.000 (-) |
| 53 M | 0.90 % (-) | 7.25 % (-) | | |
| 61 M | 3.04 % (-) | 22.64 % (-) | | |
| 11 H | 7.86 % (-); (2.77 %) | 3.88 % (-); (0.62 %) | | |
| 42 H | 7.79 % (-); (14.06 %) | 11.78 % (-); (25.92 %) | 0.000 (-) | 0.000 (-) |

Tabla XIV Oligodendrogliomas

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 2 M | 7.62 % (-) ; (8.28 %) | 4.03 % (-) ; (5.64 %) | | |
| 51 H | 4.56 % (-) ; (37.51 %) | 5.64 % (-) ; (19.45 %) | | |
| 55 H | 5.76 % (-) | 1.13 % (-) | 0.000 (-) | 0.000 (-) |
| 76 H | 7.53 % (-) ; (3.52 %) | 0.83 % (-) | | |

Tabla XV Meduloblastomas

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 38 M | 46.35 % (-) ; (75.09 %) | 28.03 % (-) ; (37.9 %) | 0.000 (-) | 1.086 (-) |
| 59 M | 15.04 % (-) | 11.45 % (-) | | |
| 80 H | 18.35 % (-) | 0.53 % (-) | 0.000 (-) | 5.333 (-) |
| | 3.82 % (-) | 1.57 % (-) | | |

Tabla XVI Oligoastrocitoma

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|----------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 44 M | 11.29 % (-) ; (10.12 %) | 0.00 % (-) | 3.000 (-) | |
| 82 H | 9.64 % (-) | 0.72 % (-) | | 8.750 (-) |

Tabla XVII Ependimomas

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 7 H | 0.00 % (-); (indetectable) | 0.50 % (-) | 4.000 (-) | 6.666 (-) |
| 85 H | 20.28 % (-); (19.26 % ; 4.01 %) | 5.58 % (-); (5.6 % ; 2.28 %) | | |

Tabla XVIII Linfomas

| Caso /Sexo | CF-E ₂ (> 47 %) | CF-Pg (> 40 %) | RE -EIA (>15 fmol/mg prot.) | RPg-EIA (>15 fmol/mg prot.) |
|------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 M | 3.11 % (-) | 1.41 % (-) | | |
| 10 M | 32.91 % (-); (37.74 %) | 31.15 % (-); (38.42 %) | | |

Tabla XIX Relación entre valores de CF-E₂ y CF-Pg, exéresis y evolución en los meningiomas meningoteliales en mujeres.

| <i>Caso / sexo</i> | <i>Est.hormonal</i> | <i>CF-E₂</i> | <i>CF-Pg</i> | <i>Diag. histológico</i> | <i>Exéresis (Simpson)</i> | <i>Evolución</i> |
|--------------------|---------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 12 / M | p. reproductivo | 48.65 % (+) | 32.60 % (-) | mening. y psamom. | IV | No recidiva |
| 13 / M | menopausia | 79.64 % (+) | 60.31 % (+) | meningotelial | II | No recidiva |
| 20 / M | menopausia | 88.74 % (+) | 82.26 % (+) | meningotelial | I | No revisión |
| 22 / M | p. reproductivo | 96.74 % (+) | 90.22 % (+) | meningotelial | II | Recidiva (5 años) |
| 23 / M | menopausia | 62.64 % (+) | 48.25 % (+) | meningotelial | Radical | No recidiva |
| 32 / M | menopausia | 30.05 % (-) | 12.50 % (-) | meningotelial | II | No recidiva |
| 36 / M | menopausia | 84.40 % (+) | 89.54 % (+) | meningotelial | II | No recidiva |
| 45 / M | p. reproductivo | 84.73 % (+) | 63.07 % (+) | meningotelial | I | Recidiva (2 años) |
| | | 78.25 % (+) | 68.90 % (+) | meningotelial | IV | Recurrencimiento (2 años) |
| 47 / M | p. reproductivo | 68.30 % (+) | 19.11 % (-) | meningotelial | Radical | No recidiva |
| 49 / M | p. reproductivo | 53.10 % (+) | 58.76 % (+) | mening. y psamom. | I | Recidiva (2 años) |
| 56 / M | menopausia | 54.86 % (+) | 66.88 % (+) | meningotelial | IV | Recurrencimiento (2 años) |
| 62 / M | menopausia | 54.29 % (+) | 65.98 % (+) | meningotelial | IV | Recurrencimiento (4 años) |
| 63 / M | menopausia | 15.22 % (-) | 1.86 % (-) | meningotelial | Radical | No recidiva |
| 75 / M | p. reproductivo | 52.44 % (+) | 62.83 % (+) | meningotelial | IV | Recidiva (4 años) |
| 79 / M | menopausia | 10.34 % (-) | 0.00 % (-) | meningotelial | II | No revisión |
| 87 / M | menopausia | 71.15 % (+) | 42.62 % (+) | meningotelial | IV | Recurrencimiento (1 año) |
| 89 / M | p. reproductivo | 60.51 % (+) | 85.89 % (+) | Radical | II | No recidiva |
| 93 / M | p. reproductivo | 33.57 % (-) | 48.55 % (+) | meningotelial | Radical | No recidiva |
| 96 / M | p. reproductivo | 26.75 % (-) | 41.86 % (+) | meningotelial | I | No recidiva |
| 98 / M | menopausia | 15.98 % (+) | 25.53 % (-) | mening. y psamom. | I | Recidiva |
| | | 6.17 % (-) | 5.28 % (-) | meningotelial | II | No recidiva |
| 99 / M | menopausia | 8.77 % (-) | 0.01 % (-) | meningotelial | I | No recidiva |

Las líneas más oscuras representan las recidivas observadas en un período de 5 años

Tabla XX Relación entre valores de CF-E₂ y CF-Pg, exéresis y evolución en los meningiomas meningoteliales en hombres

| <i>Caso / sexo</i> | <i>CF-E₂</i> | <i>CF-Pg</i> | <i>Diag. histológico</i> | <i>Exéresis (Simpson)</i> | <i>Evolución</i> |
|--------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| 21 / H | 81.90 % (+) | 96.14 % (+) | meningotelial | I | Recidiva (1 año) |
| 24 / H | 36.68 % (-) | 28.44 % (-) | meningotelial | IV | Recrecimiento (2 años) |
| 48 / H | 53.12 % (+) | 22.50 % (-) | meningotelial | I | No recidiva |
| 83 / H | 42.40 % (-) | 15.85 % (-) | meningotelial | Radical | No recidiva |
| 88 / H | 26.09 % (-) | 29.21 % (-) | meningotelial | I | No recidiva |
| 91 / H | 20.94 % (-) | 0.01 % (-) | meningotelial | I | No recidiva |
| 92 / H | 7.58 % (-) | 3.84 % (-) | meningotelial | I | No recidiva |
| 97 / H | 10.31 % (-) | 14.96 % (-) | meningotelial | I | No recidiva |

Las líneas más oscuras representan las recidivas observadas en un periodo de 5 años

Tabla XXI Relación entre valores de CF-E₂ y CF-Pg, exéresis y evolución en los meningiomas psamomatosos.

| <i>Caso / sexo</i> | <i>Est. hormonal</i> | <i>CF-E₂</i> | <i>FC-Pg</i> | <i>Diag. histológico</i> | <i>Exéresis (Simpson)</i> | <i>Evolución</i> |
|--------------------|----------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| 5 / M | menopausia | 86.11 % (+) | 57.89 % (+) | psamomatoso | IV | Recrecimiento (2 años) |
| 41 / M | menopausia | 25.37 % (-) | 1.17 % (-) | psamomatoso | Radical | No revisión |
| 58 / M | menopausia | 41.56 % (-) | 50.84 % (+) | psamomatoso | II | No recidiva |
| 84 / M | menopausia | 35 % (-) | 25.48 % (-) | psamomatoso | I | No recidiva |
| 100 / M | p. reproductivo | 38.81 % (-) | 42.55 % (+) | psamomatoso | I | No recidiva |
| 9 / H | | 4.17 % (-) | 1.09 % (-) | psamomatoso | IV | Recrecimiento (4 años) |
| 25 / H | | 53.95 % (+) | 19.58 % (-) | psamomatoso | Radical | No revisión |

Tabla XXII Relación entre valores de CF-E₂ y CF-Pg, exéresis y evolución en los meningiomas fibroblásticos.

| <i>Caso / sexo</i> | <i>Est. hormonal</i> | <i>CF-E₂</i> | <i>CF-Pg</i> | <i>Diag. histológico</i> | <i>Exéresis (Simpson)</i> | <i>Evolución</i> |
|--------------------|----------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|------------------|
| 69 / M | menopausia | 22.98 % (-) | 2.62 % (-) | fibroblástico | II | No recidiva |
| 70 / M | menopausia | 34.01 % (-) | 36.09 % (-) | fibroblástico | Radical | No revisión |
| 28 / H | | 90.83 % (+) | 80.49 % (+) | fibroblástico | Radical | No revisión |

Tabla XXIII Relación entre valores de CF-E₂ y CF-Pg, exéresis y evolución en los meningiomas transicionales.

| <i>Caso / sexo</i> | <i>Est. hormonal</i> | <i>CF-E₂</i> | <i>CF-Pg</i> | <i>Diag. histológico</i> | <i>Exéresis (Simpson)</i> | <i>Evolución</i> |
|--------------------|----------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| 31 / M | menopausia | 39.77 % (-) | 12.14 % (-) | transicional | Radical | Recrecimiento (1 años) |
| | | 37.27 % (-) | 11.88 % (-) | transicional | IV | No revisión |

Tabla XXIV Relación entre valores de CF-E₂ y CF-Pg, exéresis y evolución en los meningiomas angioblásticos.

| <i>Caso / sexo</i> | <i>Est. hormonal</i> | <i>CF-E₂</i> | <i>CF-Pg</i> | <i>Diag. histológico</i> | <i>Exéresis (Simpson)</i> | <i>Evolución</i> |
|--------------------|----------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|------------------|
| 68 / M | p. reproductivo | 29 % (-) | 44.41 % (+) | angioblástico | I | No revisión |

Tabla XXV Relación entre valores de CF-E₂ y CF-Pg, exéresis y evolución en los meningiomas anaplásicos.

| <i>Caso / sexo</i> | <i>Est. hormonal</i> | <i>CF-E₂</i> | <i>CF-Pg</i> | <i>Diag. histológico</i> | <i>Exéresis (Simpson)</i> | <i>Evolución</i> |
|--------------------|----------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|------------------|
| 71 / M | menopausia | 30.32 % (-) | 3.64 % (-) | anaplásico | I | No recidiva |
| 4 / H | | 25.52 % (-) | 29.51 % (-) | radical | | No recidiva |

Tabla XXVI Relación entre valores de CF-E₂ y CF-Pg, exéresis y evolución en los meningiomas atípicos secretores.

| <i>Caso / sexo</i> | <i>CF-E₂</i> | <i>CF-Pg</i> | <i>Diag. histológico</i> | <i>Exéresis (Simpson)</i> | <i>Evolución</i> |
|--------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 35 / H | 19.54 % (-) | 3.72 % (-) | atípico secretor | IV | Exitus postop por sangrado. |

4.4.- RESULTADOS ESTADISTICOS.

4.4.1.- Descriptiva.

4.4.2.- Técnicas: CF, EIA.

4.4.3.- Edad.

4.4.4.- Sexo.

4.4.5.- Índice de Quetelet (IQ).

4.4.6.- Estado hormonal.

4.4.7.- Tamaño del tumor y edema peritumoral.

4.4.8.- Localización.

4.4.9.- Histología.

4.4.10.- Niveles hormonales en sangre periférica.

4.4.11.- Tratamiento preoperatorio con corticoides.

4.4.12.- Evaluación diagnóstica de los test.

4.4.1.- Descriptiva:

4.4.1.1.- Técnicas de Citometría de Flujo (CF) e Enzimoinmunoensayo (EIA).

Procederemos a realizar la descripción de las variables CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA

En los tres grupos considerados, población total, meningiomas y no meningiomas, las variables reseñadas aquí no siguen una distribución Gaussiana, es decir, comparando la curva teórica y experimental obtenemos un $p < 0.05$ en todas las variables estudiadas.

Tabla I

Descriptiva de las variables CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA

| Total | | | | | | | | |
|-------------------|-------------------|----------|-----------|-----------------|----------|----------------------------------|--|--|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 100 | 28.12 | 21.07 | 24.41 | 2.44 | 3.05 | 16.42 |
| CF-Pg | No Gaus. | 100 | 21.74 | 11.47 | 25.05 | 2.50 | 3.12 | 16.27 |
| RE-EIA | No Gaus. | 36 | 3.75 | 0.00 | 8.98 | 1.49 | 1.86 | 2.00 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 36 | 64.04 | 0.37 | 136.45 | 37.33 | 22.74 | 28.42 |
| Hombres | | | | | | | | |
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 49 | 21.10 | 18.50 | 20.08 | 2.86 | 3.57 | 10.16 |
| CF-Pg | No Gaus. | 49 | 14.14 | 5.64 | 19.53 | 2.79 | 3.48 | 9.22 |
| RE-EIA | No Gaus. | 31 | 1.53 | 0.00 | 2.78 | 0.65 | 0.81 | 1.33 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 31 | 52.71 | 5.99 | 155.67 | 36.69 | 45.86 | 6.66 |
| Mujeres | | | | | | | | |
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 51 | 35.23 | 30.05 | 26.37 | 3.69 | 4.61 | 20.18 |
| CF-Pg | No Gaus. | 51 | 29.04 | 24.80 | 27.66 | 3.87 | 4.83 | 22.80 |
| RE-EIA | No Gaus. | 33 | 5.96 | 2.83 | 12.16 | 2.86 | 3.57 | 2.66 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 33 | 75.36 | 24.59 | 117.57 | 27.71 | 34.6 | 51.33 |

Tabla II

Descriptiva de las variables CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA en los meningiomas.

| Total | | | | | | | | |
|-------------------|-------------------|----------|-----------|-----------------|----------|----------------------------------|--|--|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{X} | $\bar{\bar{X}}$ | S | ESM(\bar{X}) | ESM($\bar{\bar{X}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 44 | 44.50 | 39.29 | 26.04 | 3.92 | 4.9 | 18.06 |
| CF-Pg | No Gaus. | 44 | 36.84 | 31.05 | 29.10 | 4.38 | 5.47 | 23.61 |
| RE-EIA | No Gaus. | 17 | 5.96 | 0.00 | 12.61 | 3.05 | 3.81 | 2.00 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 17 | 131.48 | 80.00 | 177.61 | 43.07 | 53.83 | 56.00 |
| Hombres | | | | | | | | |
| Variables | Distribuc. | n | \bar{X} | $\bar{\bar{X}}$ | S | ESM(\bar{X}) | ESM($\bar{\bar{X}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 13 | 36.54 | 26.09 | 27.32 | 7.57 | 9.46 | 16.79 |
| CF-Pg | No Gaus. | 13 | 26.56 | 19.58 | 29.54 | 8.19 | 10.23 | 12.68 |
| RE-EIA | No Gaus. | 5 | 2.07 | 0.00 | 3.34 | 1.49 | 1.86 | 1.33 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 5 | 178.75 | 69.33 | 274.62 | 122.81 | 153.51 | 10.65 |
| Mujeres | | | | | | | | |
| Variables | Distribuc. | n | \bar{X} | $\bar{\bar{X}}$ | S | ESM(\bar{X}) | ESM($\bar{\bar{X}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 31 | 47.84 | 41.55 | 25.19 | 4.52 | 5.65 | 19.64 |
| CF-Pg | No Gaus. | 31 | 41.14 | 42.61 | 28.28 | 5.07 | 6.33 | 25.16 |
| RE-EIA | No Gaus. | 12 | 7.58 | 1.50 | 14.75 | 4.25 | 5.31 | 2.33 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 12 | 111.78 | 80 | 130.45 | 37.65 | 47.06 | 63.03 |

Tabla III

Descriptiva de las variables CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA en los no meningiomas.

| Total | | | | | | | | |
|-------------------|-------------------|----------|-----------|-----------------|----------|----------------------------------|--|--|
| Variabes | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 56 | 15.58 | 12.01 | 13.04 | 1.74 | 2.17 | 8.40 |
| CF-Pg | No Gaus. | 56 | 9.88 | 5.00 | 11.92 | 1.59 | 1.98 | 5.61 |
| RE-EIA | No Gaus. | 19 | 1.77 | 0.00 | 2.61 | 0.59 | 0.73 | 2.00 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 19 | 3.70 | 0.00 | 4.74 | 1.08 | 1.35 | 3.88 |
| Hombres | | | | | | | | |
| Variabes | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 36 | 15.52 | 11.38 | 13.29 | 2.21 | 2.76 | 8.09 |
| CF-Pg | No Gaus. | 36 | 9.65 | 5.00 | 12.08 | 2.01 | 2.51 | 5.51 |
| RE-EIA | No Gaus. | 13 | 1.33 | 0.00 | 2.66 | 0.73 | 0.91 | 0.00 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 13 | 4.23 | 0.00 | 5.20 | 1.44 | 1.80 | 3.88 |
| Mujeres | | | | | | | | |
| Variabes | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 0 | 15.67 | 12.01 | 12.90 | 2.88 | 3.60 | 10.57 |
| CF-Pg | No Gaus. | 20 | 10.28 | 5.53 | 11.92 | 2.66 | 3.32 | 10.45 |
| RE-EIA | No Gaus. | 6 | 2.73 | 2.83 | 2.40 | 0.98 | 1.22 | 2.66 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 6 | 2.52 | 0.54 | 3.68 | 1.50 | 1.87 | 2.66 |

4.4.1.2.- Edad.

Tabla IV

Descriptiva de la variable edad en meningiomas y no meningiomas.

| Variabes | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
|-----------------|-------------------|----------|-----------|-----------------|----------|----------------------------------|--|--|
| mening. | No Gaus. | 44 | 58.84 | 58 | 13.40 | 2.02 | 2.52 | 11.00 |
| no mening. | No Gaus. | 56 | 48.33 | 54 | 18.91 | 2.52 | 3.15 | 10.00 |

Tabla V

Descriptiva de las variables CF y EIA según edad

| edad ≤ 50 años. | | | | | | | | |
|-------------------|------------|----|-----------|-----------------|--------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Variabes | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 37 | 29.53 | 21.47 | 24.94 | 4.10 | 5.12 | 14.25 |
| CF-Pg | No Gaus. | 37 | 22.99 | 9.55 | 27.43 | 4.50 | 5.62 | 16.51 |
| RE-EIA | No Gaus. | 13 | 1.15 | 0.00 | 1.91 | 0.52 | 0.65 | 1.33 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 13 | 53.90 | 5.33 | 131.78 | 36.55 | 45.68 | 6.66 |
| edad > 50 años. | | | | | | | | |
| Variabes | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 63 | 27.58 | 20.24 | 24.31 | 3.06 | 3.82 | 16.97 |
| CF-Pg | No Gaus. | 63 | 21.00 | 11.77 | 23.74 | 2.99 | 3.73 | 15.97 |
| RE-EIA | No Gaus. | 23 | 5.21 | 0.00 | 10.96 | 2.28 | 2.85 | 2.66 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 23 | 69.77 | 11.85 | 141.60 | 29.52 | 36.9 | 38.46 |

Tabla VI

Descriptiva de las variables CF y EIA para la edad ≤ 50 años

| Meningiomas. | | | | | | | | |
|-------------------|------------|----|-----------|-----------------|--------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Variabes | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| CF-E ₂ | Gaussiana | 14 | 49.85 | 45.95 | 26.71 | 7.13 | 8.91 | 20.77 |
| CF-Pg | Gaussiana | 14 | 47.36 | 43.48 | 28.96 | 7.74 | 9.67 | 17.31 |
| RE-EIA | No Gaus. | 4 | 1.00 | 0.00 | 2.00 | 1.00 | 1.25 | 1.00 |
| RPg-EIA | Gaussiana | 4 | 168.05 | 93.33 | 210.49 | 105.24 | 156.55 | 124.05 |
| No meningiomas. | | | | | | | | |
| Variabes | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 23 | 17.17 | 12.73 | 13.19 | 2.75 | 3.43 | 9.76 |
| CF-Pg | No Gaus. | 23 | 8.16 | 1.56 | 11.28 | 2.35 | 2.93 | 4.56 |
| RE-EIA | No Gaus. | 9 | 1.22 | 0.00 | 1.98 | 0.66 | 0.82 | 1.33 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 9 | 3.16 | 0.00 | 4.92 | 1.64 | 2.05 | 2.66 |

Tabla VII

Descriptiva de las variables CF y EIA para la edad > 50 años

| Meningiomas. | | | | | | | | |
|------------------------|-------------------|----------|-----------|-----------------|----------|----------------------------------|--|--|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | Gaussiana | 30 | 42.01 | 37.38 | 25.80 | 4.71 | 5.88 | 15.65 |
| CF-Pg | No Gaus. | 30 | 31.92 | 25.50 | 28.30 | 5.16 | 6.45 | 27.08 |
| RE-EIA | No Gaus. | 13 | 7.48 | 2.66 | 14.15 | 3.92 | 4.9 | 2.66 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 13 | 120.22 | 69.33 | 174.35 | 48.35 | 60.43 | 56.00 |
| No meningiomas. | | | | | | | | |
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 33 | 14.46 | 8.37 | 13.01 | 2.26 | 2.82 | 7.75 |
| CF-Pg | No Gaus. | 33 | 11.07 | 5.57 | 2.15 | 2.15 | 2.68 | 4.86 |
| RE-EIA | No Gaus. | 10 | 2.26 | 0.00 | 3.08 | 0.97 | 1.21 | 2.66 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 10 | 4.17 | 2.66 | 4.78 | 1.51 | 1.88 | 3.88 |

4.4.1.3.- Índice de Quetelet (IQ).

Tabla VIII

Descriptiva de la variable IQ en meningiomas y no meningiomas.

| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q₃-Q₁)/2 |
|------------------|-------------------|----------|-----------|-----------------|----------|----------------------------------|--|--|
| mening. | No Gaus. | 44 | 27.23 | 26.19 | 5.13 | 0.77 | 0.96 | 3.25 |
| no mening. | No Gaus. | 56 | 24.74 | 24.91 | 3.40 | 0.45 | 0.56 | 1.52 |

Tabla IX

Descriptiva de las variables CF y EIA para el IQ ≤ 25

| Meningiomas. | | | | | | | | |
|------------------------|------------|----|-----------|-----------------|-------|------------------|------------------------|---------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| CF-E ₂ | Gaussiana | 18 | 37.25 | 34.00 | 24.09 | 5.67 | 7.08 | 16.67 |
| CF-Pg | No Gaus. | 18 | 33.95 | 42.20 | 29.14 | 6.87 | 8.58 | 24.83 |
| RE-EIA | No Gaus. | 9 | 9.92 | 3.00 | 16.62 | 5.54 | 6.92 | 3.84 |
| RPg-EIA | Gaussiana | 9 | 65.51 | 45.33 | 59.34 | 19.78 | 24.72 | 47.40 |
| No meningiomas. | | | | | | | | |
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 31 | 14.36 | 8.37 | 12.65 | 2.27 | 2.83 | 7.90 |
| CF-Pg | No Gaus. | 31 | 9.45 | 6.10 | 11.17 | 2.00 | 2.5 | 5.64 |
| RE-EIA | No Gaus. | 11 | 1.97 | 0.00 | 0.89 | 2.96 | 1.11 | 2.66 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 11 | 4.12 | 0.00 | 5.33 | 1.60 | 2.00 | 4.37 |

Tabla X

Descriptiva de las variables CF y EIA para el IQ > 25

| Meningiomas. | | | | | | | | |
|------------------------|------------|----|-----------|-----------------|--------|------------------|------------------------|---------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| CF-E ₂ | Gaussiana | 26 | 49.52 | 45.52 | 26.60 | 5.21 | 6.51 | 25.32 |
| CF-Pg | No Gaus. | 26 | 38.83 | 29.36 | 29.47 | 5.78 | 7.22 | 23.49 |
| RE-EIA | No Gaus. | 8 | 1.49 | 0.00 | 2.18 | 0.77 | 0.96 | 1.66 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 8 | 205.697 | 84.00 | 237.04 | 83.80 | 104.75 | 132.71 |
| No meningiomas. | | | | | | | | |
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 25 | 17.08 | 13.27 | 13.60 | 2.72 | 3.40 | 10.12 |
| CF-Pg | No Gaus. | 25 | 10.39 | 4.42 | 13.00 | 2.60 | 3.25 | 9.28 |
| RE-EIA | No Gaus. | 8 | 1.49 | 0.00 | 2.18 | 0.77 | 0.96 | 1.66 |
| RPg-EIA | No Gaus. | 8 | 3.10 | 0.54 | 4.06 | 1.43 | 1.78 | 3.60 |

4.4.1.4.- Tamaño del tumor y edema peritumoral.

Realizaremos la descripción de las variables: Tamaño tumoral medido por TC y por RM, tamaño del edema peritumoral medido por TC y por RM (tablas XI, XII y XIII).

En la población total, siguen distribuciones Gaussianas las variables tamaño del tumor por TC y RM, y en el grupo de los meningiomas las mismas variables siguen una distribución aceptablemente normal. En el caso de los no meningiomas sucede lo mismo, si comparamos la curva experimental con la teórica Gaussiana, se acercan a ésta los tamaños tumorales medidos por TC y RM.

En el resto de las variables, es decir, edema medido por TC y RM, y en los tres grupos considerados, total, meningiomas y no meningiomas, no siguen una distribución Gaussiana ($p < 0.001$).

Tabla XI

| Descriptiva de las variables tamaño del tumor medido por TC y RM como variables continuas en la población total. | | | | | | | | |
|---|------------|----|-----------|-----------------|------|------------------|------------------------|---------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| Tumor TC | Gaussiana | 25 | 61 | 3.30 | 3.02 | 1.09 | 0.16 | 0.65 |
| Tumor RM | Gaussiana | 25 | 61 | 3.53 | 3.29 | 1.20 | 0.18 | 0.67 |
| Edema TC | No Gaus. | 8 | 61 | 1.17 | 1.07 | 1.12 | 0.17 | 0.79 |
| Edema RM | No Gaus. | 8 | 61 | 1.22 | 1.05 | 1.14 | 0.17 | 0.88 |

Tabla XII

| Descriptiva de las variables tamaño del tumor medido por TC y RM como variables continuas en los meningiomas. | | | | | | | | |
|--|------------|----|-----------|-----------------|------|------------------|------------------------|---------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| Tumor TC | Gaussiana | 23 | 3.61 | 3.36 | 1.04 | 0.21 | 0.26 | 0.69 |
| Tumor RM | Gaussiana | 23 | 3.63 | 3.43 | 1.20 | 0.24 | 0.30 | 0.59 |
| Edema TC | No Gaus. | 23 | 0.99 | 0.50 | 1.21 | 0.25 | 0.31 | 0.65 |
| Edema RM | No Gaus. | 23 | 1.09 | 0.70 | 1.35 | 0.28 | 0.35 | 0.79 |

Tabla XIII

| Descriptiva de las variables tamaño del tumor medido por TC y RM como variables continuas en los no meningiomas. | | | | | | | | |
|--|------------|----|-----------|-----------------|------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| Tumor TC | Gaussiana | 38 | 3.12 | 2.91 | 1.10 | 0.17 | 0.21 | 0.72 |
| Tumor RM | Gaussiana | 38 | 3.46 | 3.18 | 1.21 | 0.19 | 0.23 | 0.82 |
| Edema TC | No Gaus. | 38 | 1.27 | 1.12 | 1.07 | 0.17 | 0.21 | 0.48 |
| Edema RM | No Gaus. | 38 | 1.30 | 1.25 | 1.00 | 0.16 | 0.20 | 0.63 |

4.4.1.5.- Localización:

Sólo realizaremos la descripción de las variables CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA en meningiomas de la convexidad y de la base, ya que en los no meningiomas no hemos obtenido contrastes estadísticamente significativos entre los que ocupan el compartimento supra e infratentorial (tablas XIV, XV).

Tabla XIV

| Descriptiva de las variables CF-E ₂ , CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA en los meningiomas de convexidad cerebral. | | | | | | | | |
|---|------------|----|-----------|-----------------|-------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 23 | 34.50 | 30.05 | 24.97 | 5.20 | 6.5 | 13.58 |
| CF-Pg | No Gaus. | 23 | 29.79 | 22.50 | 31.41 | 6.55 | 8.18 | 20.89 |
| RE-EIA | No Gaus. | 14 | 4.74 | 0.00 | 8.69 | 2.89 | 3.61 | 2.66 |
| RPg-EIA | Gaussiana | 14 | 55.73 | 66.69 | 47.37 | 15.79 | 19.73 | 34.07 |

Tabla XV

| Descriptiva de las variables CF-E ₂ , CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA en los meningiomas de base de cráneo. | | | | | | | | |
|--|------------|----|-----------|-----------------|-------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| CF-E ₂ | No Gaus. | 21 | 55.45 | 53.94 | 23.05 | 5.03 | 6.28 | 16.23 |
| CF-Pg | Gaussiana | 21 | 44.54 | 48.25 | 24.81 | 5.41 | 6.76 | 17.19 |
| RE-EIA | No Gaus. | 8 | 2.56 | 0.00 | 4.43 | 5.84 | 7.3 | 3.84 |
| RPg-EIA | Gaussiana | 8 | 46.36 | 66.69 | 37.51 | 82.05 | 102.56 | 33.12 |

4.4.1.6.- Histología.

Sólo realizaremos la descripción de la variable CF-E₂ en los meningiomas meningoteliales y no meningoteliales, que es en la que hemos obtenido significación estadística.

Tabla XVI

| Descriptiva de la variable CF-E₂ en meningiomas meningoteliales y no meningoteliales. | | | | | | | | |
|---|------------|----|-----------|-----------------|-------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| mening. | Gaussiana | 29 | 47.63 | 52.44 | 27.23 | 5.05 | 6.31 | 21.10 |
| no mening. | No Gaus. | 15 | 38.46 | 34.00 | 23.24 | 6.00 | 7.5 | 8.09 |

4.4.1.7.- Niveles hormonales en sangre periférica.

Realizaremos la descripción sólo de aquellas variables en las que se haya obtenido una significación estadística.

4.4.1.7.a.- Dicotomía meningioma / no meningioma:

Tabla XVII

| Descriptiva de la variable estradiol (E₂) en los hombres con meningiomas y no meningiomas. | | | | | | | | |
|--|------------|----|-----------|-----------------|--------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| mening. | No Gaus. | 13 | 104.21 * | 82.96 | 113.44 | 31.46 | 39.3 | 64.71 |
| no mening. | No Gaus. | 36 | 39.90 | 14.68 | 45.24 | 7.54 | 9.42 | 36.56 |

| Descriptiva de la variable testosterona total (TT) en los hombres con meningiomas y no meningiomas. | | | | | | | | |
|--|------------|----|-----------|-----------------|------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Variables | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
| mening. | Gaussiana | 11 | 17.28 ** | 14.91 | 9.46 | 2.85 | 3.56 | 8.83 |
| no mening. | No Gaus. | 36 | 8.89 | 7.63 | 7.26 | 1.21 | 1.51 | 5.04 |

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

4.4.1.7.b.- Sexo: Dicotomía meningioma / no meningioma:

Tabla XVIII

| Descriptiva de la variable testosterona total (TT) en los meningiomas según el sexo. | | | | | | | | |
|--|------------|----|-----------|-----------------|------|------------------|------------------------|---------------|
| VARIABLES | DISTRIBUC. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| hombres | Gaussiana | 11 | 17.28 * | 14.91 | 9.46 | 2.85 | 3.56 | 8.83 |
| mujeres | No Gaus. | 29 | 1.43 | 0.34 | 4.42 | 0.82 | 1.02 | 0.47 |

| Descriptiva de la variable testosterona libre (TL) en los meningiomas según el sexo. | | | | | | | | |
|--|------------|----|-----------|-----------------|-------|------------------|------------------------|---------------|
| VARIABLES | DISTRIBUC. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| hombres | Gaussiana | 7 | 50.83 * | 49.69 | 32.66 | 12.34 | 15.42 | 33.64 |
| mujeres | No Gaus. | 14 | 2.67 | 1.02 | 5.05 | 1.35 | 1.68 | 1.28 |

* $p < 0.001$

Tabla XIX

| Descriptiva de la variable testosterona total (TT) en los no meningiomas según el sexo. | | | | | | | | |
|---|------------|----|-----------|-----------------|------|------------------|------------------------|---------------|
| VARIABLES | DISTRIBUC. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| hombres | No Gaus. | 36 | 8.89 * | 7.63 | 7.26 | 1.21 | 1.51 | 5.04 |
| mujeres | No Gaus. | 16 | 0.57 | 0.34 | 0.58 | 0.14 | 0.17 | 0.45 |

| Descriptiva de la variable testosterona libre (TL) en los no meningiomas según el sexo. | | | | | | | | |
|---|------------|---|-----------|-----------------|-------|------------------|------------------------|---------------|
| VARIABLES | DISTRIBUC. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | $(Q_3-Q_1)/2$ |
| hombres | Gaussiana | 9 | 47.30 ** | 36.77 | 37.84 | 12.61 | 15.76 | 35.56 |
| mujeres | Gaussiana | 7 | 1.24 | 1.02 | 1.21 | 0.45 | 0.56 | 1.38 |

* $p < 0.001$

** $p < 0.01$

4.4.1.8.- Tratamiento preoperatorio con corticoides.

Sólo realizaremos la descripción de la variable CF-Pg en los meningiomas, ya que en ella hemos obtenido significación estadística.

Tabla XX

Descriptiva de la variable CF-Pg en los meningiomas para el grupo de tratados preoperatoriamente con corticoides y no tratados.

| | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
|-------------|------------|----|-----------|-----------------|-------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| tratados * | Gaussiana | 17 | 48.04 | 50.83 | 27.66 | 6.70 | 8.37 | 16.92 |
| no tratados | No Gaus. | 27 | 29.78 | 22.50 | 28.21 | 5.42 | 6.77 | 22.26 |

Descriptiva de la variable CF-Pg en las mujeres con meningiomas para el grupo de tratadas preoperatoriamente con corticoides y no tratadas.

| | Distribuc. | n | \bar{x} | $\bar{\bar{x}}$ | S | ESM(\bar{x}) | ESM($\bar{\bar{x}}$) | (Q ₃ -Q ₁)/2 |
|-------------|------------|----|-----------|-----------------|-------|------------------|------------------------|-------------------------------------|
| tratadas * | Gaussiana | 14 | 54.06 | 58.32 | 26.06 | 6.96 | 8.7 | 12.51 |
| no tratadas | No Gaus. | 17 | 30.50 | 32.60 | 26.09 | 6.33 | 7.91 | 22.30 |

* $p < 0.05$

4.4.2.- Técnicas: CF y EIA.

4.4.2.1.- Correlación y regresión entre los valores de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) y los de EIA (RE-EIA y RPg-EIA).

Al realizar la matriz de correlación entre las variables CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA, y dado que en todos los casos siguen una distribución no Gaussiana, hemos aplicado el coeficiente de correlación de Kendall o Sperman, dependiendo de la existencia o no de empates, encontrándose correlaciones significativas en los casos siguientes:

Población total:

- CF-E₂/CF-Pg (R = 0.811, $p < 0.001$, n = 100) (Fig. 1; pág. 252).
- CF-E₂/RPg-EIA (R = 0.578, $p < 0.001$, n = 36).
- CF-Pg/RPg-EIA (T = 0.313, $p < 0.01$, n = 36).

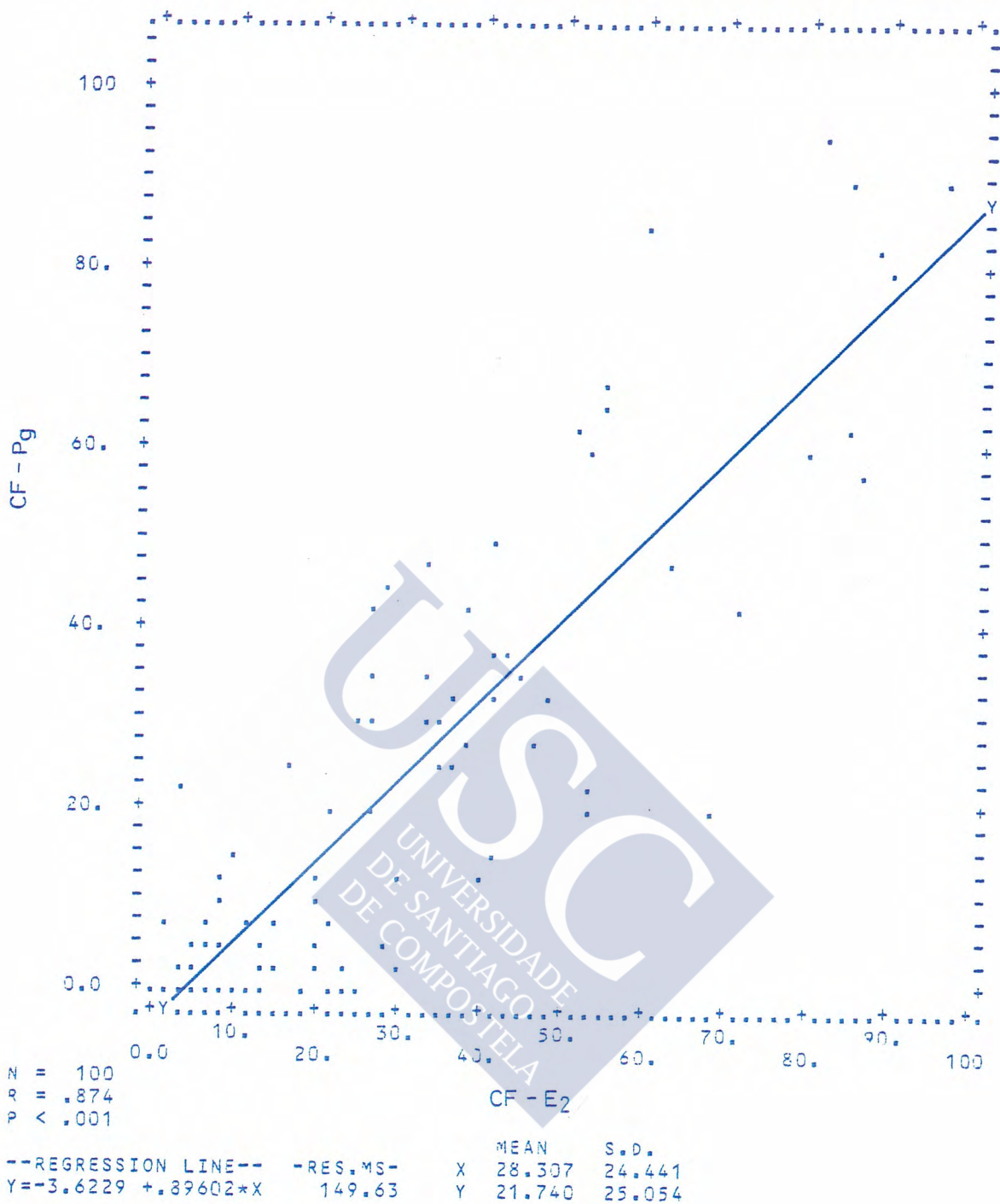


Figura 1.- Correlación entre los valores de CF-Pg y CF-E₂ medidos por Citometría de Flujo (Población total).

Meningiomas:

- CF-E₂/CF-Pg (R = 0.809, $p < 0.001$, n = 44) (Fig. 2; pág.254).*
- CF-Pg/RPg-EIA (T = 0.302, $p = 0.05$, n = 17).

No meningiomas:

- CF-E₂/CF-Pg (R = 0.647, $p < 0.001$, n = 56) (Fig. 3; pág. 255).*

Comparando la correlación CF-E₂/CF-Pg (*) en meningiomas con no meningiomas evidenciamos un coeficiente de correlación R mejor en los primeros, aunque no difieren estadísticamente entre sí.

El coeficiente de correlación R en meningiomas entre CF-E₂ y CF-Pg entre sí y RE-EIA y RPg-EIA entre sí es mucho mejor en la técnica de Citometría de Flujo que en EIA, siendo su diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Lo mismo sucede en los tumores no meníngeos, siendo la diferencia también estadísticamente significativa ($p < 0.01$). Como se observa la significación es mayor en los meningiomas.

Meningiomas:

- CF-E₂/CF-Pg (R = 0.810, $p < 0.001$, n = 44).
 - RE-EIA/RPg-EIA (R = 0.218, $p = 0.200$, n = 17).
- } $p < 0.001$

No meningiomas:

- CF-E₂/CF-Pg (R = 0.647, $p < 0.001$, n = 56).
 - RE-EIA/RPg-EIA (R = 0.133, $p = 0.293$, n = 19).
- } $p < 0.01$

Por sexo:

Población total:

- hombres: - CF-E₂/CF-Pg (R = 0.767, $p < 0.001$, n = 49).
- CF-E₂/RPg-EIA (R = 0.434, $p < 0.05$, n = 18).
- mujeres: - CF-E₂/CF-Pg (R = 0.836, $p < 0.001$, n = 51).
- CF-E₂/RPg-EIA (R = 0.577, $p < 0.01$, n = 18).
- CF-Pg/RPg-EIA (T = 0.361, $p < 0.05$, n = 18).

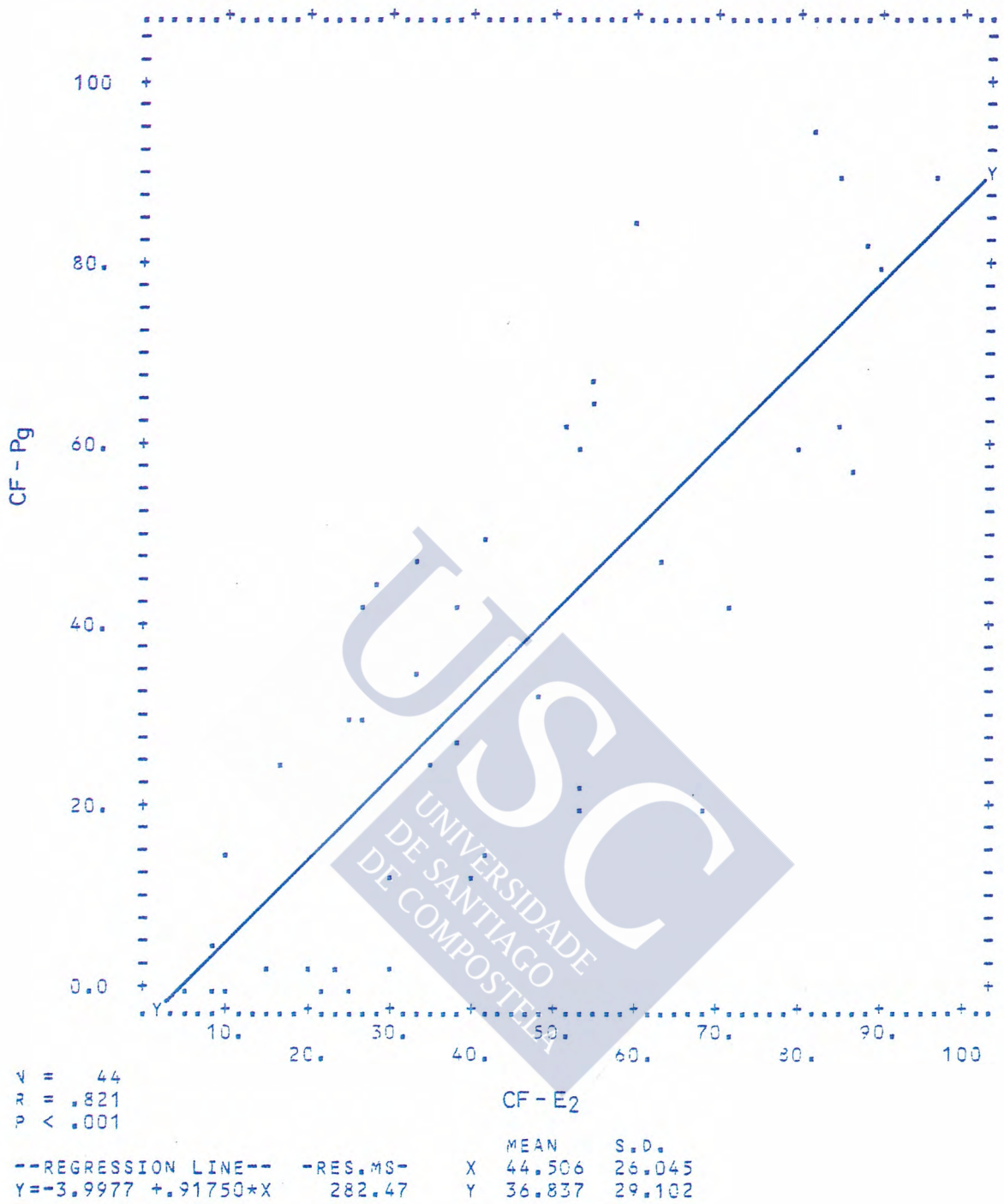


Figura 2- Correlación entre los valores de CF-Pg y CF-E₂ medidos por Citometría de Flujo (Meningiomas).

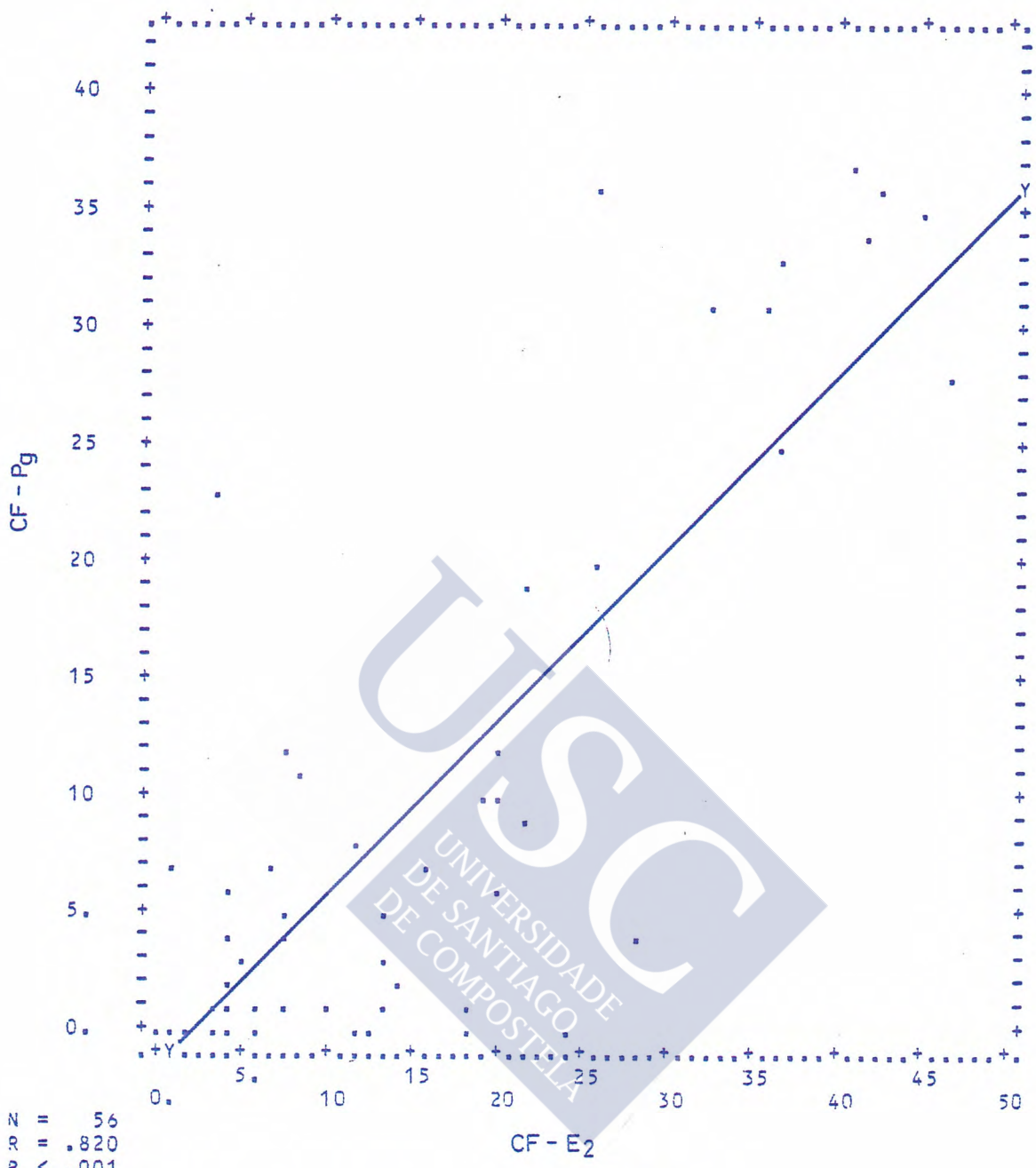


Figura 3- Correlación entre los valores de CF-Pg y CF-E₂ medidos por Citometría de Flujo (No meningiomas).

Meningiomas:

- hombres: - CF-E₂/CF-Pg (R = 0.747, $p < 0.01$, n = 13).
- mujeres: - CF-E₂/CF-Pg (R = 0.803, $p < 0.001$, n = 31).

No Meningiomas:

- hombres: - CF-E₂/CF-Pg (R = 0.706, $p < 0.001$, n = 36).
- mujeres: - CF-E₂/CF-Pg (R = 0.501, $p < 0.05$, n = 20).

En todos los grupos estudiados, población total, meningiomas y no meningiomas, y también en la distribución por sexos, se observa siempre una correlación estadísticamente significativa entre los valores de estradiol (CF-E₂) y progesterona (CF-Pg) medidos por Citometría de Flujo.

Destacamos, además, que en el caso de los meningiomas hallamos una correlación significativa entre los valores de progesterona (CF-Pg) medidos por Citometría de Flujo y los receptores de progesterona (RPg-EIA) medidos por EIA (T = 0.302, $p < 0.05$, n = 17), que no se evidencia en los no meningiomas.

Sólo se expondrán las rectas de regresión en las que se haya obtenido un mejor coeficiente de correlación (figuras 1, 2, 3; págs. 252,254,255)

4.4.2.2.- Concordancia entre los valores de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) y los de EIA (RE-EIA y RPg-EIA).

Al estudiar la posible concordancia de valores positivos entre sí y valores negativos entre sí de las variables CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA, y aplicando el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, encontramos una concordancia significativa en los casos siguientes:

Población total:

- CF-E₂/CF-Pg (91 % coincidencias, K = 0.713, $p < 0.001$, n = 100).
- CF-E₂/RPg-EIA (77.7 % coincidencias, K = 0.465, $p < 0.01$, n = 36).

Meningiomas:

- CF-E₂/CF-Pg (79.5 % coincidencias, K = 0.586, $p < 0.001$, n = 44)).

En los tumores no menígeos no hemos encontrado asociación significativa entre las variables estudiadas por las dos técnicas.

4.4.2.3.- Contrastes de significación entre los valores de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) y los de EIA (RE-EIA y RPg-EIA).

Aplicando el test de Wilcoxon de rango de sumas o test de Mann-Whitney, hemos observado que los valores de CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA son significativamente más altos en los meningiomas que en los no meningiomas ($p < 0.001$) (tabla XXI).

Tabla XXI

Contrastes de significación entre los valores de CF y EIA en los meningiomas y los no meningiomas.

| | CF-E₂ ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | CF-Pg ($\bar{x} \pm \text{ESM}$)* | RE-EIA ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | RPg-EIA ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) |
|----------------------|---|---|---|--|
| meningioma | 39.29 ± 4.9 (n=44) | 31.05 ± 5.47 (n=44) | 0.00 ± 3.81(n=17) | 80 ± 53.8 (n=17) |
| no meningioma | 12.01 ± 2.17 (n=56) | 5.00 ± 1.98 (n=56) | 0.00 ± 0.73 (n=19) | 0.00 ± 1.35 (n=19) |
| | $p < 0.001$ | $p < 0.001$ | $p > 0.05$ | $p < 0.001$ |

* ESM = Error estándar de la mediana.

En relación con el sexo, y aplicando el test de Mann-Whitney, en los tumores menígeos los valores de CF-E₂ y CF-Pg son más altos en mujeres que en hombres, aunque la diferencia observada no es estadísticamente significativa. Sin embargo, tanto los hombres como las mujeres con meningiomas tienen valores de CF-E₂ y CF-Pg significativamente más altos que los hombres y mujeres con no meningiomas ($p < 0.01$ y $p < 0.001$) para CF-E₂, y $p < 0.05$ en los hombres y $p < 0.001$ en las mujeres para CF-Pg (tabla XXII).

Resumiendo, en la tabla XXII se observan diferencias estadísticamente significativas entre filas pero no entre columnas.

Tabla XXII

| Contrastes de significación entre meningiomas y no meningiomas por sexo para la variable CF-E ₂ | | | |
|--|--|---|---------------------------------------|
| CF-E ₂ | meningioma ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | no meningioma ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | total ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) |
| hombres | 26.09 ± 9.46 (n=13) | 11.38 ± 2.76 (n=36) | 18.50 ± 3.57 (n=49) (p<0.01) |
| mujeres | 41.55 ± 5.65 (n=31) | 12.01 ± 3.6 (n=20) | 30.05 ± 4.61 (n=51) (p<0.001) |
| total | 39.29 ± 4.9 (n=44) (p>0.05) | 12.01 ± 2.17 (n=56) (p>0.05) | 21.16 ± 3.05 (n=100) |

| Contrastes de significación entre meningiomas y no meningiomas por sexo para la variable CF-Pg | | | |
|--|--|---|---------------------------------------|
| CF-Pg | meningioma ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | no meningioma ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | total ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) |
| hombres | 19.58 ± 10.23 (n=13) | 5.00 ± 2.51 (n=36) | 5.64 ± 3.48 (n=49) (p<0.05) |
| mujeres | 42.61 ± 6.33 (n=31) | 5.53 ± 3.32 (n=20) | 24.80 ± 4.83 (n=51) (p<0.001) |
| total | 31.05 ± 5.47 (n=44) (p>0.05) | 5.00 ± 1.98 (n=56) (p>0.05) | 24.80 ± 4.83 (n=100) |

Mediante la técnica de EIA no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de RE-EIA en el grupo de los hombres con meningiomas y no meningiomas, e igual ocurre en el caso de las mujeres. Tampoco evidenciamos significación estadística en el grupo de meningiomas entre hombres y mujeres y el de no meningiomas (hombres y mujeres).

En la tabla XXIII se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre los hombres con meningiomas y no meningiomas, y lo mismo ocurre en el caso de las mujeres (p<0.01). Sin embargo, al contrastar en meningiomas hombres y mujeres, al igual que en no meningiomas las diferencias no son estadísticamente significativas. Las mujeres con meningiomas tienden a presentar valores de RPg-EIA más altos que los hombres.

Resumiendo, en la tabla existen diferencias estadísticamente significativas entre filas pero no entre columnas.

Tabla XXIII

Contrastes de significación entre meningiomas y no meningiomas por sexo para la variable RPg-EIA.

| RPg-EIA | meningioma ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | no meningioma ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | total ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) |
|----------------|--|---|--|
| hombres | 69.33 \pm 153.51 (n=5) | 0.00 \pm 1.8 (n=13) | 5.99 \pm 45.86 (n=18) ($p < 0.01$) |
| mujeres | 80.00 \pm 47.06 (n=12) | 0.54 \pm 1.87 (n=6) | 24.59 \pm 34.63 (n=18) ($p < 0.01$) |
| total | 80.00 \pm 53.8 (n=17) ($p > 0.05$) | 0.00 \pm 1.35 (n=19) ($p > 0.05$) | 8.37 \pm 28.42 (n=36) |

4.4.3.- Edad.

4.4.3.1.- Correlación y regresión de la variable edad y los valores de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) y los de EIA (RE-EIA y RPg-EIA).

Al realizar la matriz de correlación entre la variable edad y los valores de Citometría de Flujo (CF-E₂, CF-Pg) y EIA (RE-EIA y RPg-EIA), y dado que siguen distribuciones no Gaussianas, hemos aplicado el coeficiente de correlación de Spearman y sólo hemos obtenido significación estadística pero negativa en el caso de la variable CF-Pg, en los tumores meníngeos.

Edad/CF-Pg ($R = -0.272, p < 0.05, n = 44$).

Esto quiere decir que a medida que aumenta la edad, los valores de CF-Pg se hacen más bajos y viceversa. De todas formas la correlación es pobre.

En la población total y en los tumores no meníngeos no se ha obtenido significación estadística alguna entre edad y los valores de CF y EIA.

4.4.3.2.- Concordancia de la variable edad y los valores de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) y los de EIA (RE-EIA y RPg-EIA).

Estableciendo un punto de corte para la variable edad en ≤ 50 años y > 50 años, al aplicar el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, en los meningiomas no se evidenció asociación estadísticamente significativa entre la positividad o negatividad de CF-E₂, RE-EIA y RPg-EIA y el hecho de que la edad esté por encima o por debajo de los 50 años, excepto en el caso de CF-Pg en mujeres:

Edad/CF-Pg (64.5 % coincidencias, $K = -0.384$, $p < 0.05$, $n = 31$)

Esto quiere decir que hay una tendencia a la asociación de las mujeres $>$ de 50 años con valores negativos de CF-Pg y las $<$ de 50 años con valores positivos.

En los tumores de estirpe no meníngea no se pudo realizar este tipo de análisis porque los resultados en todos los casos han sido negativos.

4.4.3.3.- Contrastes de significación entre grupos.

4.4.3.3.a.- Contrastes de significación de la variable edad en los tumores meníngeos y no meníngeos.

Al aplicar el test de Mann-Whitney a la variable edad, y estableciendo dos grupos, meningiomas y no meningiomas, se aprecia que los pacientes con meningiomas tienen edades superiores a aquellos con no meningiomas, y ésto es estadísticamente significativo ($p < 0.01$) (tabla IV; pág. 243).

4.4.3.3.b.- Contrastes de significación de los valores de Citometría de Flujo y EIA en los tumores meníngeos y no meníngeos para edades ≤ 50 años y > 50 años.

Estableciendo dos grupos de edad, ≤ 50 años y > 50 años y comparando los valores de CF y EIA en los pacientes con meningiomas, se aprecia que los valores de CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA tienden a ser más altos en los pacientes menores de 50 años que en los de edad superior, si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0.05$) (tablas VI y VII; págs. 244, 245). En los tumores no meníngeos no observamos esta tendencia.

4.4.4.- Sexo.

4.4.4.1.- Concordancia de la variable sexo y los valores de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) y los de EIA (RE-EIA y RPg-EIA).

En los meningiomas, y aplicando el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, se observa una tendencia a que los hombres presenten valores de CF-Pg negativos y las mujeres positivos, alcanzando significación estadística (66 % coincidencias, $K = 0.343$, $p = 0.01$, $n = 44$). Mediante EIA no se ha podido establecer concordancia alguna con el sexo.

En los tumores no meníngeos no podemos establecer esta concordancia ya que los resultados por ambas técnicas ha sido negativos.

4.4.4.2.- *Contrastes de significación entre grupos.*

4.4.4.2.a.- *Contrastes de significación de la variable sexo y los valores de Citometría de Flujo y EIA en los tumores meníngeos y no meníngeos.*

Nos remitimos al capítulo de esta sección 4.4.2. en su apartado 4.4.2.3 (tablas XXII y XXIII; págs. 258, 259).

4.4.4.2.b.- *Contrastes de significación de la variable sexo y el hecho de presentar meningioma o no meningioma.*

Aplicando el test de χ^2 de Pearson, evidenciamos que el porcentaje de mujeres es significativamente mayor en meningiomas que en no meningiomas ($p < 0.001$) (relación mujer/hombre $\approx 2.5 : 1$).

En los no meningiomas se obtuvo una relación mujer/hombre $\approx 1 : 2$.

4.4.5.- *Indice de Quetelet (IQ).*

4.4.5.1.- *Correlación y regresión.*

4.4.5.1.a.- *Correlación de la variable Indice de Quetelet (IQ) y los valores de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) y los de EIA (RE-EIA y RPg-EIA).*

Si realizamos la matriz de correlación entre el Indice de Quetelet y los valores de CF y EIA, dado que en todos los casos siguen una distribución no Gaussiana, aplicamos el coeficiente de correlación de Spearman, encontrando las siguientes correlaciones significativas:

Población total:

- IQ/CF-E₂ ($R = 0.303$, $p < 0.001$, $n = 100$).
- IQ/CF-Pg ($R = 0.270$, $p < 0.01$, $n = 100$).

Meningiomas:

- IQ/CF-E₂ ($R = 0.271$, $p < 0.05$, $n = 44$).

4.4.5.1.b.- *Correlación de la variable Índice de Quetelet (IQ) y los niveles hormonales en sangre periférica.*

Aplicando el coeficiente de correlación de Spearman, no se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre los valores del IQ y los niveles hormonales de E₂, Pg, TT y TL en sangre periférica.

4.4.5.2.- *Concordancia de la variable Índice de Quetelet (IQ) y los valores de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) y los de EIA (RE-EIA y RPg-EIA).*

Contemplando la población total de meningiomas y distribuida por sexos, al aplicar el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, no hemos observado asociación entre el hecho de presentar sobrepeso-obesidad (IQ>25) y la positividad o negatividad de los valores de CF y EIA. Podemos decir que en estos tumores el sobrepeso no influye de una forma significativa en la tendencia a la positividad o negatividad de los valores de CF y EIA.

En el caso de los tumores no meníngeos no se puede establecer esta concordancia ya que en todos los casos los resultados han sido negativos.

4.4.5.3.- *Contrastes de significación entre grupos.*

4.4.5.3.a.- *Índice de Quetelet en meningiomas y no meningiomas.*

En lo que respecta al índice de Quetelet y comparando los meningiomas con los no meningiomas, se observa una tendencia a que los meningiomas presenten un IQ mayor que los no meningiomas, pero no se alcanza la significación estadística ($p>0.05$).

4.4.5.3.b.- *Índice de Quetelet y sexo en meningiomas y no meningiomas.*

Comparando el IQ en meningiomas y no meningiomas y aplicando el test de Mann-Whitney, teniendo en cuenta el sexo, se observa que los hombres y mujeres con meningiomas tienden a presentar valores de IQ más altos que los hombres y mujeres con no meningiomas pero esto no es estadísticamente significativo ($p>0.05$).

Tabla XXIV

Contrastes de significación entre meningiomas y no meningiomas por sexo para la variable continua de IQ.

| IQ | meningioma ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | no meningioma ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | total ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) |
|----------------|---|--|--|
| hombres | 26.29 \pm 0.98 (n=13) | 24.94 \pm 0.65 (n=36) | 25.20 \pm 0.56 (n=49) |
| mujeres | 25.81 \pm 1.31 (n=31) | 24.87 \pm 1.08(n=20) | 24.97 \pm 0.91 (n=51) |
| total | 26.19 \pm 0.96 (n=44) | 24.91 \pm 0.56 (n=56) | 25.18 \pm 0.56 (n=100) |

4.4.5.3.c.- Contrastes de significación de los valores de CF y EIA entre pacientes con $IQ \leq 25$ y > 25 en meningiomas y no meningiomas.

Comparando los valores de CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA en el grupo de los meningiomas y no meningiomas y considerando el $IQ \leq 25$ se observa significación estadística en el caso de CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA ($p < 0.001$) al aplicar el test de Mann-Whitney. Considerando el $IQ > 25$, se observa significación estadística con las mismas variables CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA ($p < 0.001$ en las dos primeras y $p = 0.01$ en la tercera); lo cual quiere decir que al comparar los pacientes con $IQ \leq 25$ en meningiomas y no meningiomas y los que tienen un $IQ > 25$ en los mismos grupos, los valores de CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA son significativamente más altos en los meningiomas que en los no meningiomas (tablas IX y X, pág. 246).

4.4.5.3.d.- Contrastes de significación de los valores de los niveles hormonales en sangre periférica E₂, Pg, TT y TL entre pacientes con $IQ \leq 25$ y > 25 en meningiomas y no meningiomas.

Comparando los valores E₂, Pg, TT y TL en sangre periférica entre los pacientes con $IQ \leq 25$ y $IQ > 25$ en meningiomas y no meningiomas, y aplicando el test de Mann-Whitney, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. Concluimos que el sobrepeso-obesidad no condiciona de forma significativa los niveles de estas hormonas en sangre periférica.

4.4.5.3.e.- Índice de Quetelet y tamaño del tumor y edema peritumoral medidos por TC y RM.

Estableciendo tres categorías en función del IQ: < 25 , $25-30$ y > 30 , y aplicando el test de Bonferroni, en el caso de meningiomas, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño del tumor o edema peritumoral medidos por TC y RM.

En el caso de los tumores no meníngeos, aplicando el test de Mann-Whitney, y estableciendo para el IQ dos categorías: ≤ 25 y > 25 , ya que sólo disponemos de dos casos con un $IQ > 30$, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a las variables estudiadas, por lo que se deduce que el tamaño del tumor o edema peritumoral no están afectados por el sobrepeso-obesidad.

4.4.6.- Estado hormonal.

4.4.6.1.- Contrastes de significación de los valores de CF y el estado hormonal en meningiomas.

En los meningiomas, aplicando el test de χ^2 de Pearson y comparando el porcentaje de valores de CF y EIA en las pacientes en el período reproductivo y en la menopausia, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre dichos valores, lo cual quiere decir que el hecho de que la mujer se encuentre o no en edad fértil, no condiciona de forma significativa la positividad o negatividad de los valores de CF y EIA.

Aplicando el test de Mann-Whitney, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes en edad fértil y menopáusicas en cuanto a los valores obtenidos por CF y EIA tanto en meningiomas como en los no meningiomas.

4.4.7.- Tamaño del tumor y edema peritumoral.

4.4.7.1.- Correlación y regresión.

4.4.7.1.a.- Correlación y regresión entre el tamaño del tumor y el edema peritumoral medidos por TC y RM.

En el caso de las variables tamaño del tumor y edema peritumoral medidos por TC y RM, y realizando la matriz de correlación entre las variables aplicando el coeficiente de correlación de Pearson en aquellos casos en que las dos variables siguen una distribución Gaussiana y el de Spearman en los que al menos una de ellas no sigue dicha distribución, se han encontrado correlaciones significativas en los siguientes casos:

Población total:

Tumor TC/Tumor RM ($r = 0.814, p < 0.001, n = 61$) (Figura 4; pág. 265)

Tumor TC/Edema TC ($R = 0.226, p < 0.05, n = 61$)

Tumor RM/Edema RM ($R = 0.292, p < 0.05, n = 61$)

Edema TC/Edema RM ($R = 0.956, p < 0.001, n = 61$) (Figura 5; pág. 266)

Meningiomas:

Tumor TC/Tumor RM ($r = 0.654, p < 0.001, n = 23$) (Figura 6; pág. 267)

Tumor TC/Edema TC ($R = 0.501, p < 0.01, n = 23$)

Tumor RM/Edema RM ($R = 0.673, p < 0.001, n = 23$)

Edema TC/Edema RM ($R = 0.920, p < 0.001, n = 23$) (Figura 7; pág. 268)

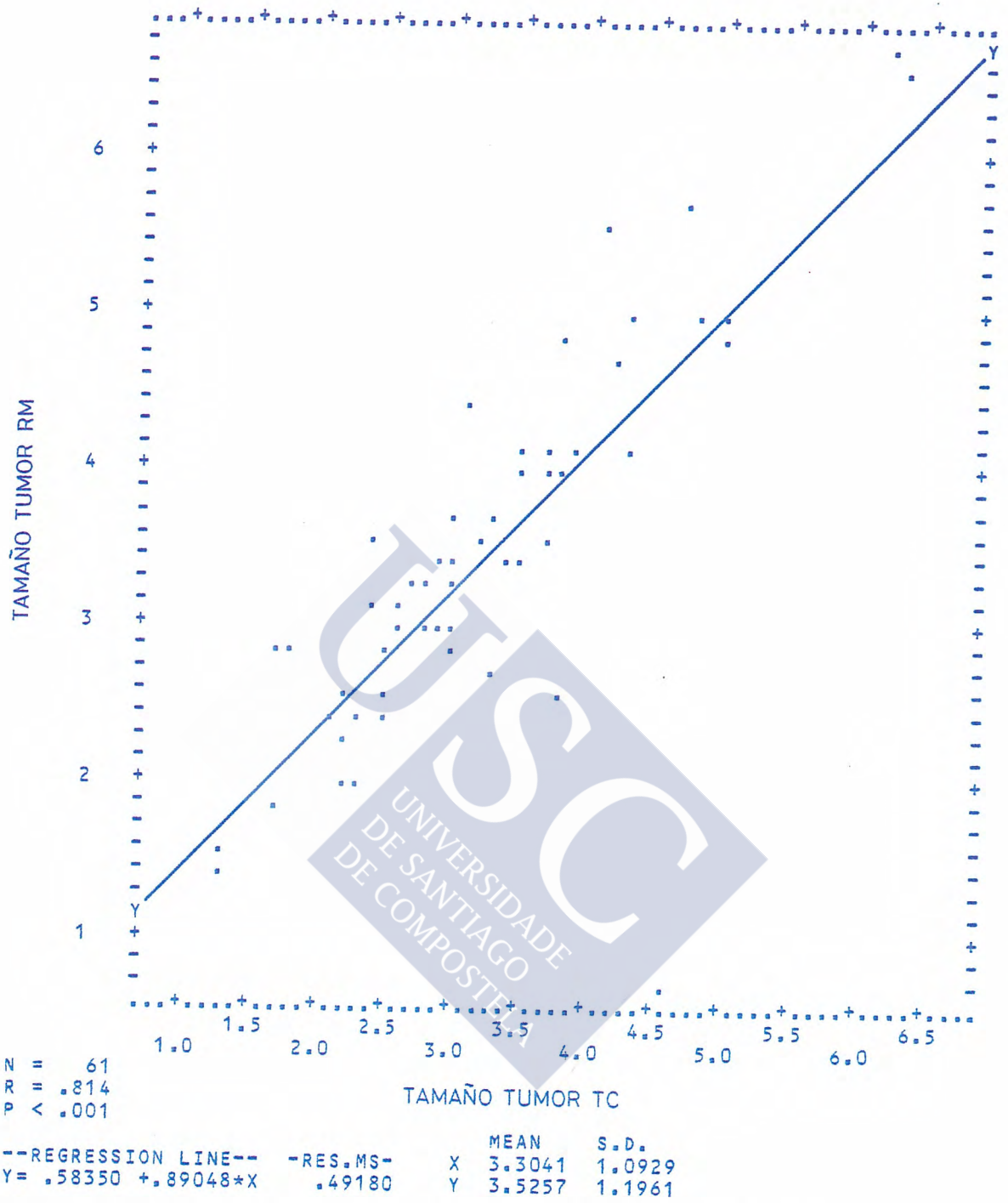


Figura 4.- Correlación entre el tamaño del tumor medido por RM y TC (Población total)

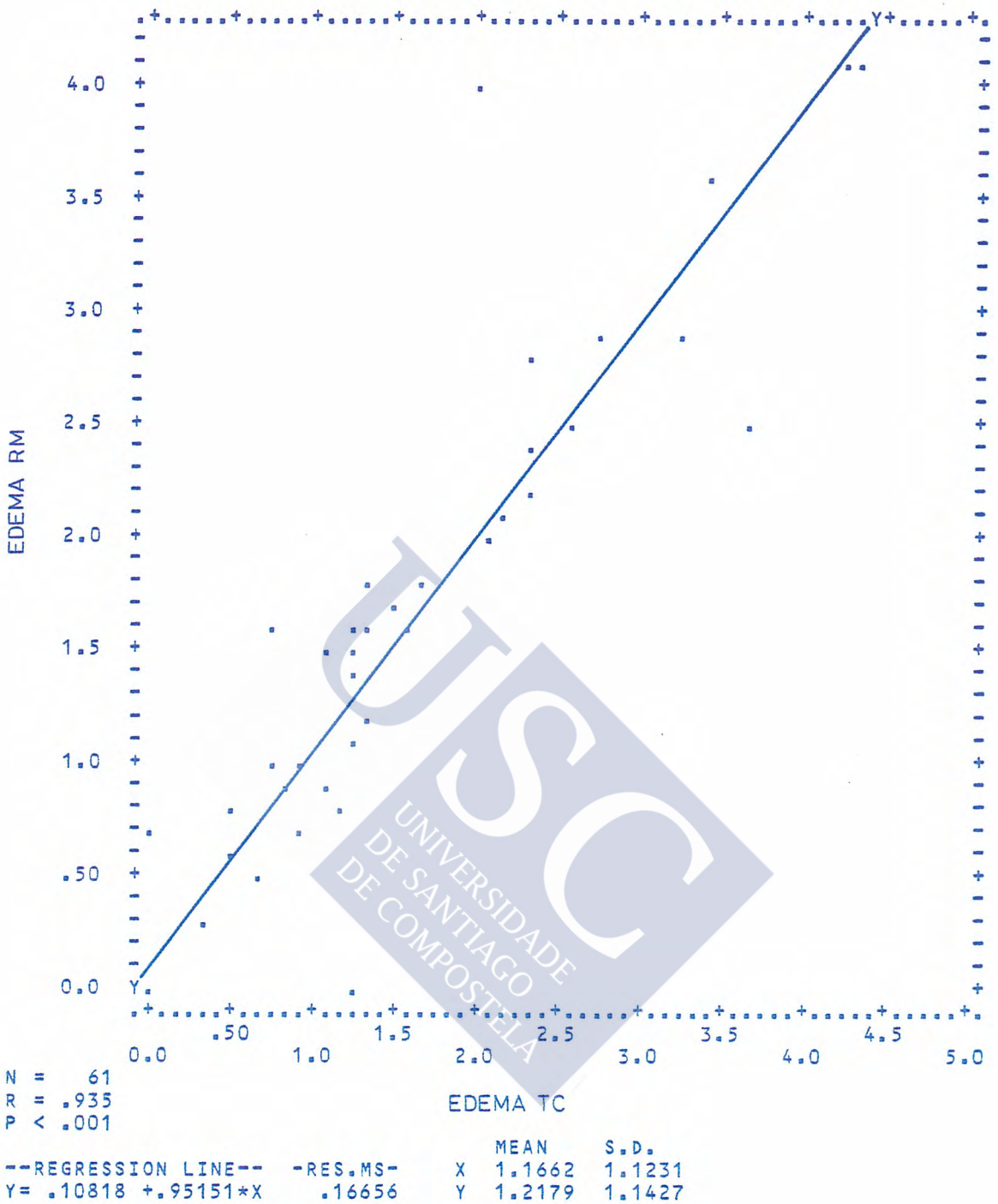


Figura 5.- Correlación entre el grado de edema peritumoral medido por RM y TC (Población total)

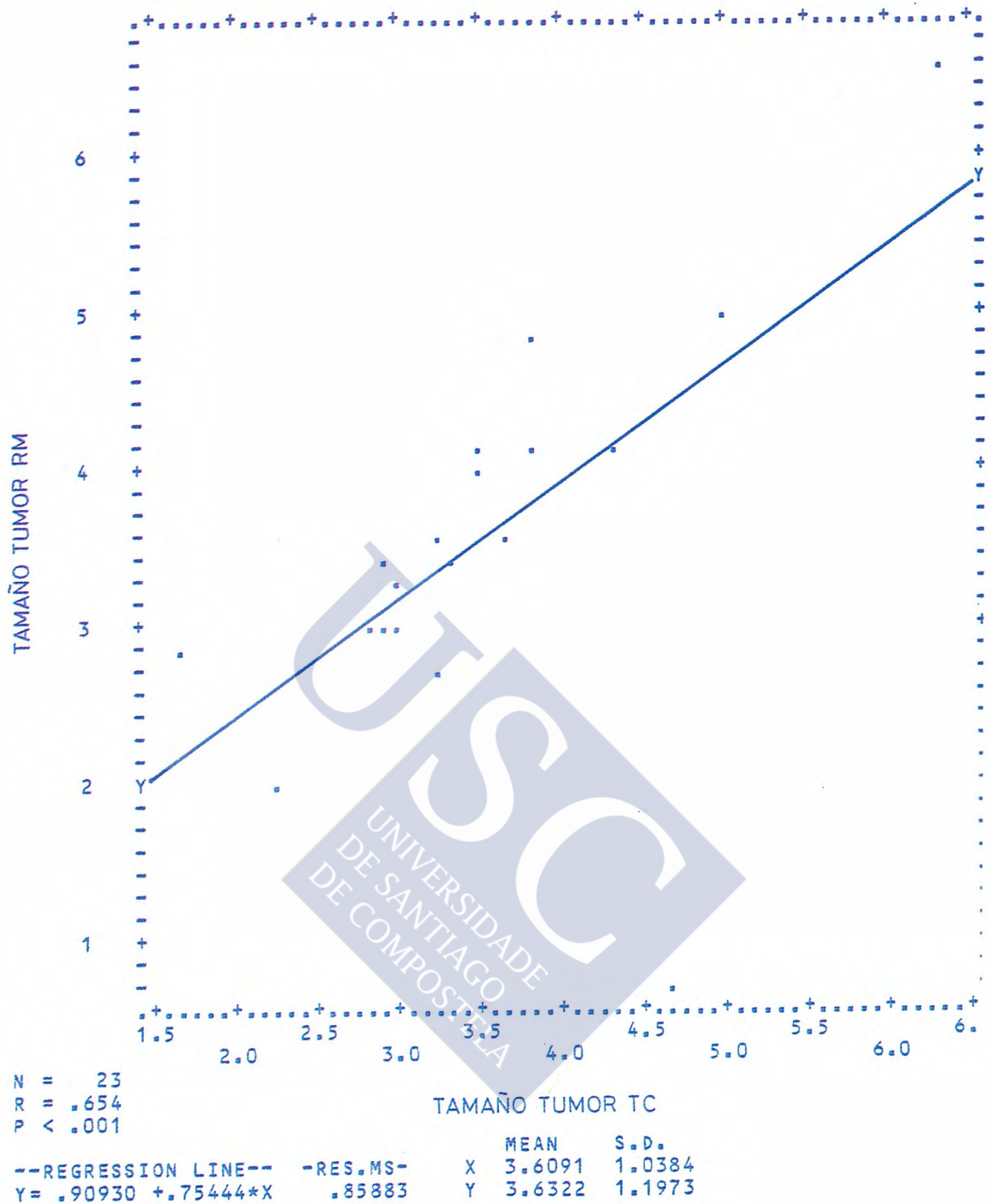


Figura 6.- Correlación entre el tamaño del tumor medido por RM y TC (Meningiomas)

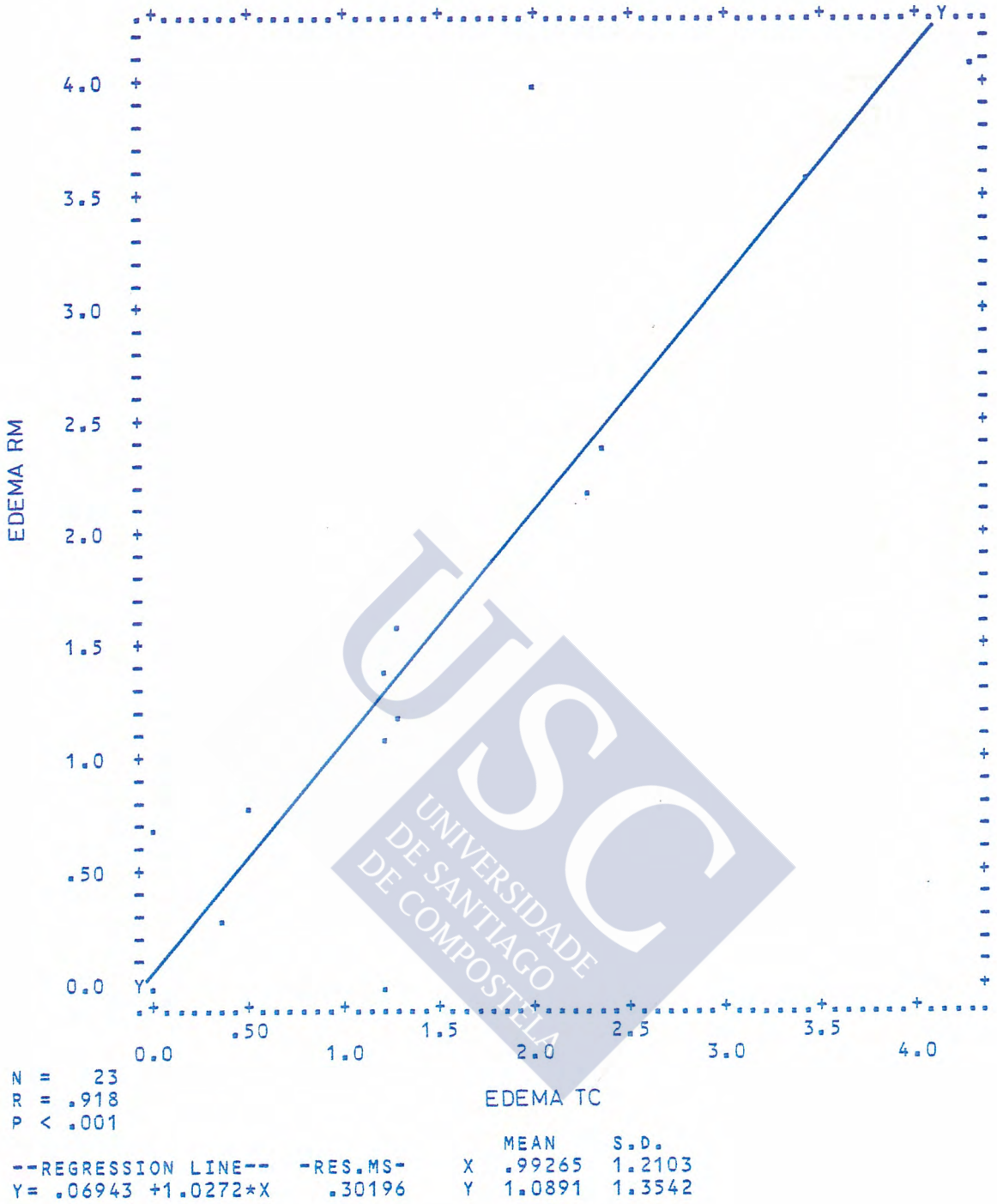


Figura 7.- Correlación entre grado de edema peritumoral medido por RM y TC (Meningiomas)

No Meningiomas:

Tumor TC/Tumor RM ($r = 0.913, p < 0.001, n = 38$) (Figura 8; pág. 270)

Edema TC/Edema RM ($R = 0.963, p < 0.001, n = 38$) (Figura 9; pág. 271)

Sólo se expondrán aquellas rectas de regresión en las que se haya obtenido un coeficiente de correlación mejor (figuras 4, 5, 6, 7, 8, 9; págs. 265, 266, 267, 268, 270, 271).

4.4.7.1.b.- Correlación y regresión entre el tamaño del tumor y el edema peritumoral medidos por TC y RM con los valores de CF y EIA.

Al establecer una correlación entre el tamaño del tumor y del edema peritumoral medidos por TC y RM y las variables CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA, aplicando el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según el tipo de distribución Gaussiana o no, no hemos observado relación estadísticamente significativa alguna entre las variables estudiadas.

Esto quiere decir que el tamaño del tumor o del edema peritumoral en la población total, meningiomas y no meningiomas no aumenta o disminuye paralelamente con los valores de CF y EIA.

4.4.7.2.- Concordancia.

4.4.7.2.a.- Concordancia del tamaño del tumor y edema peritumoral medidos por TC y RM.

Estudiando la posible concordancia entre las variables tamaño del tumor medido por TC y RM y estableciendo tres categorías: 1) < 2 cm, 2) 2-4,5 cm y 3) > 4.5 cm, y edema peritumoral medido por TC y RM, considerando cuatro categorías: 1) 0 cm (no edema), 2) < 2 cm, 3) 2-4 cm y 4) > 4 cm y aplicando el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, encontramos concordancias significativas en los casos siguientes:

Población total:

Tumor TC/Tumor RM (98.4 % coincidencias, $K = 0.965, p < 0.001, n = 61$)

Edema TC/Edema RM (96.7 % coincidencias, $K = 0.950, p < 0.001, n = 61$)

Meningiomas:

Tumor TC/Tumor RM (100 % coincidencias, $K = 1, p < 0.001, n = 23$)

Edema TC/Edema RM (96.7 % coincidencias, $K = 0.9130, p < 0.001, n = 23$)

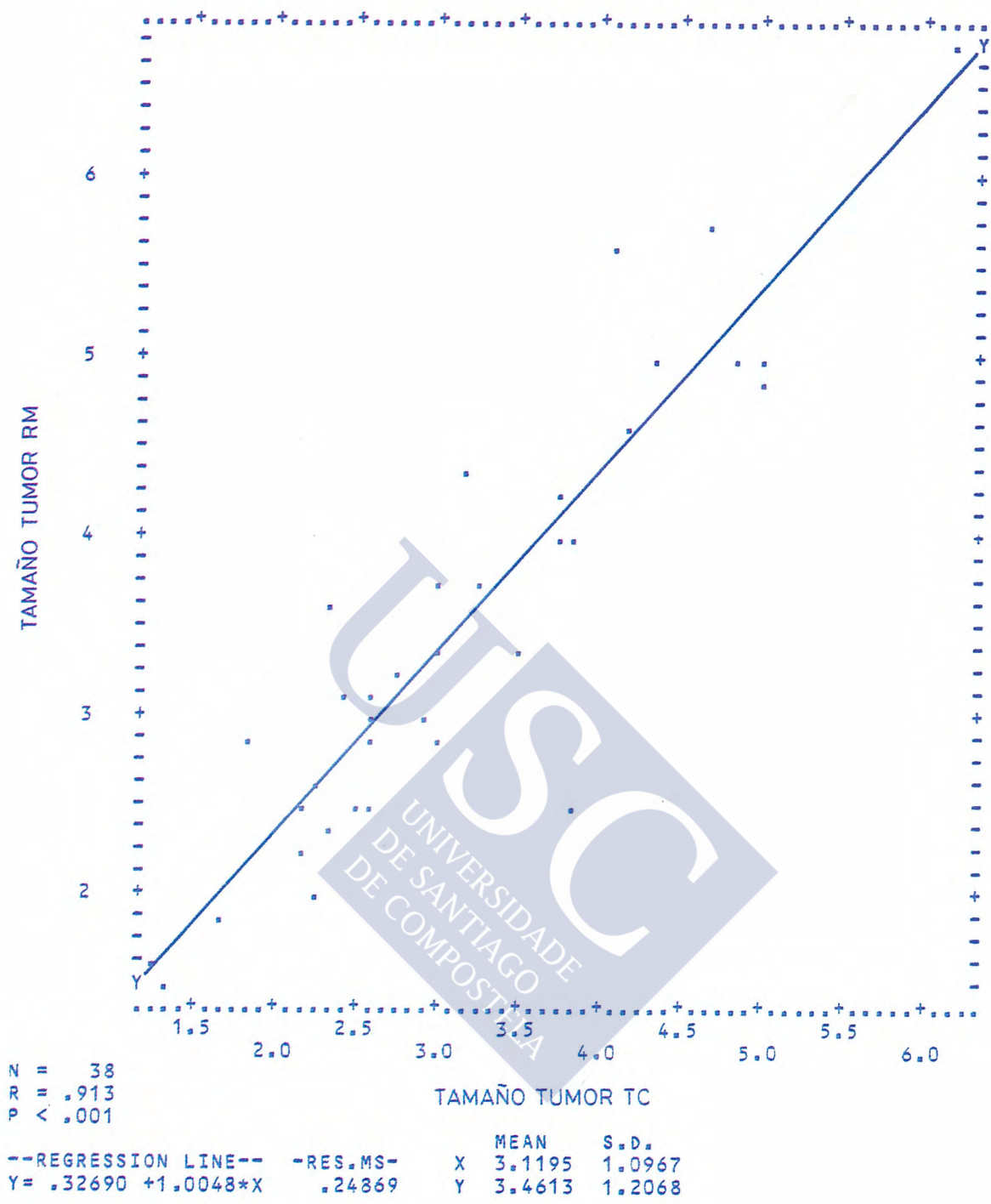


Figura 8.- Correlación entre el tamaño del tumor medido por RM y TC (No meningiomas)

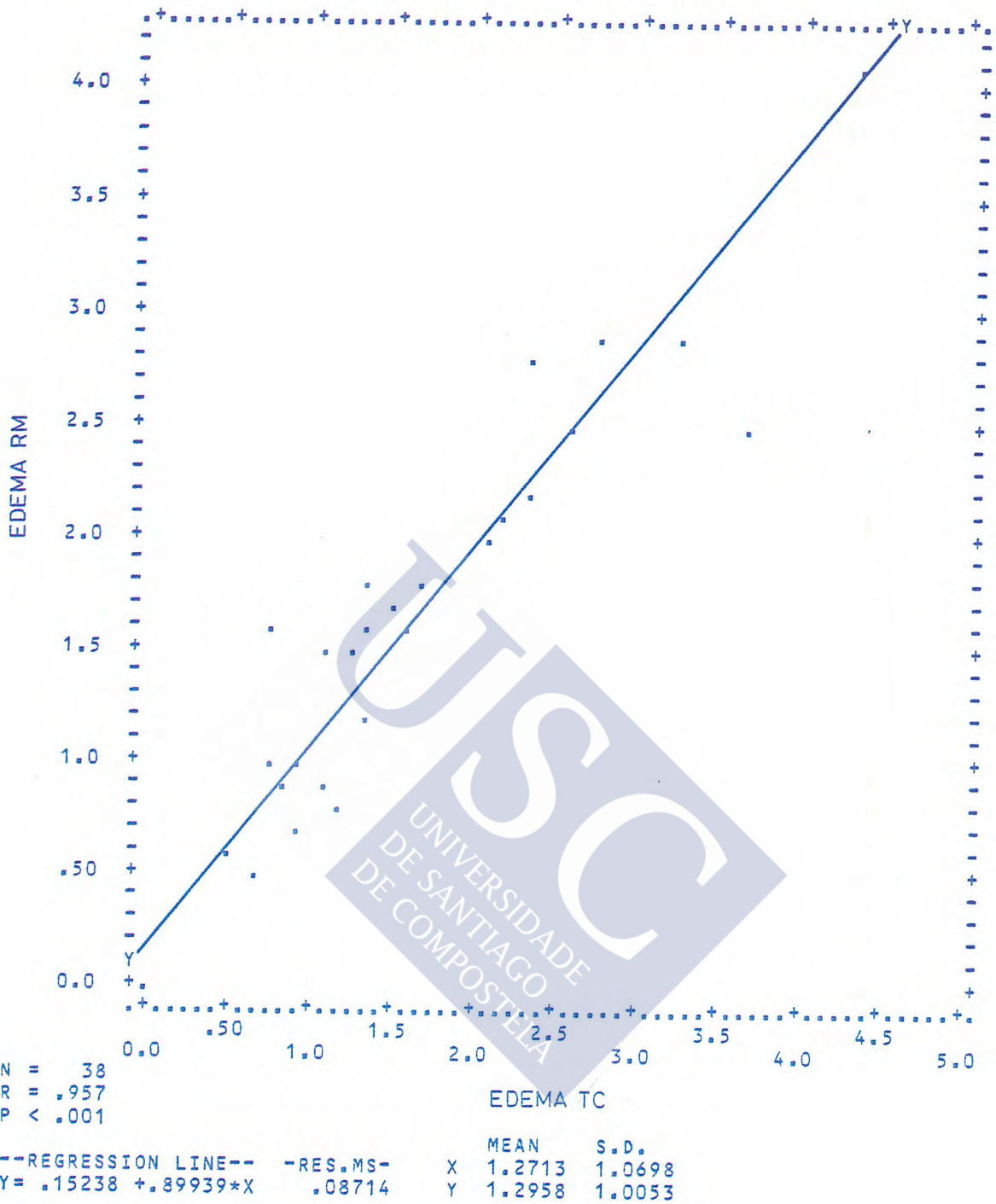


Figura 9.- Correlación entre el grado edema peritumoral medido por RM y TC (No meningiomas)

No Meningiomas:

Tumor TC/Tumor RM (97.37 % coincidencias, $K = 0.943$, $p < 0.001$, $n = 38$)
Edema TC/Edema RM (100 % coincidencias, $K = 1$, $p < 0.001$, $n = 38$)

4.4.7.2.b.- Concordancia de las variables tamaño del tumor y edema peritumoral medidos por TC y los valores de Citometría de Flujo y Enzimoimmunoanálisis (CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA).

En los meningiomas, el tamaño del tumor medido por TC, considerando por una parte los tamaños pequeño y medio y por otra los de gran tamaño, y aplicando el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, no hemos observado asociación estadísticamente significativa con la positividad o negatividad de los valores de CF y EIA. Con el edema peritumoral ocurre lo mismo, ya que categorizándolo en no edema más edema escaso por una parte y edema moderado y severo por otra, tampoco encontramos asociación estadísticamente significativa entre dicho edema y la positividad o negatividad de los valores de CF y EIA.

Dado que los resultados por CF y EIA han sido negativos en todos los tumores no meníngeos, no podemos establecer este tipo de concordancia.

4.4.7.3.- Contrastes de significación entre grupos.

4.4.7.3.a.- Contrastes de significación entre las variables continuas tamaño del tumor y edema peritumoral medidos por TC y RM en los meningiomas y no meningiomas.

En los contrastes de significación de las variables continuas, tamaño y edema medidos por TC y RM en meningiomas y no meningiomas, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas aplicando t de Student o Mann Whitney (Wilcoxon de rango de sumas) según el tipo de distribución.

Al evaluar el tamaño tumoral medido en TC y RM, hay una tendencia a presentar mayor tamaño los meningiomas que los no meningiomas, pero esta diferencia no es significativa ($p > 0.05$), existiendo un gran solapamiento de valores.

Con respecto al edema peritumoral medido por TC y RM, sucede lo contrario, los no meningiomas tienden a presentar un tamaño de edema mayor que los no meningiomas, pero en ningún caso esta diferencia es significativa ($p > 0.05$).

Para objetivar si existen diferencias significativas entre los coeficientes de correlación, si las relaciones entre magnitudes es del mismo orden o distinto y comparando meningiomas y no meningiomas, verificamos mediante t de Student si los coeficientes de correlación difieren o no significativamente entre sí y encontramos que hay significación en los casos siguientes:

Tumor TC/ Tumor RM ($p < 0,01$), significativamente mejor en no meningiomas

4.4.7.3.b.- Contrastes de significación entre los valores de CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA y el tamaño del tumor y edema peritumoral medido por TC.

Al aplicar el test de Bonferroni entre las variables CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA y el tamaño del tumor medido por TC, categorizándolo como: 1) < 2 cm, 2) 2-4.5 cm y 3) > 4.5 cm y también con el edema peritumoral considerándolo como 1) 0 cm (no edema), 2) < 2 cm, 3) 2-4 cm y 4) > 4 cm, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre dichas variables, lo cual quiere decir que los valores de Citometría de Flujo y EIA no influyen en el tamaño del tumor ni en el edema peritumoral. Esto sucede en la población total, meningiomas y no meningiomas.

Si realizamos la misma comparación pero establecemos en el tamaño del tumor 2 grupos ≤ 4.5 cm y > 4.5 cm, y en el caso del edema peritumoral ≤ 4 cm y > 4 cm, al aplicar el test de Mann-Whitney no se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre estas variables y los valores de CF y EIA, tanto en la población total como en meningiomas y no meningiomas. Esto quiere decir que los valores de CF y EIA no influyen en el tamaño del tumor o el grado de edema peritumoral.

4.4.8.- Localización.

4.4.8.1.- Concordancia de los valores de CF y EIA con la localización del tumor.

Aplicando el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, observamos en los meningiomas una tendencia a asociar valores negativos a convexidad cerebral y positivos a base de cráneo, con respecto a la variable CF-E₂ (72 % coincidencias, $K = 0.439$, $p < 0.01$, $n = 39$). Además el porcentaje de valores positivos en base de cráneo fue significativamente mayor que en convexidad ($p < 0.01$). Con el resto de las variables CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA no se obtuvo significación estadística.

En el caso de los tumores de estirpe no meníngea, todos los resultados han sido negativos por lo que este estudio no tiene interés.

4.4.8.1.a.- Contrastes de significación entre los valores de CF y EIA y la localización del tumor.

Aplicando t de Student en aquellos casos en que las dos variables siguen una distribución Gaussiana y el test de Mann-Whitney en los que al menos una de ellas no la sigue, se ha observado que los niveles de CF-E₂ son significativamente mayores en los

meningiomas de la base de cráneo que en los de convexidad ($p < 0.01$) e igualmente ocurre con los de CF-Pg ($p < 0.05$) y los de RPg-EIA ($p < 0.05$) (tabla XXV).

En los no meningiomas no hemos observado contrastes estadísticamente significativos entre los del compartimento supra e infratentorial.

Tabla XXV

Contrastes de significación entre los valores de CF y EIA en los meningiomas y la localización del tumor.

| | CF-E ₂ ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | CF-Pg ($\bar{x} \pm \text{ESM}$)* | RE-EIA ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) | RPg-EIA ($\bar{x} \pm \text{ESM}$) |
|-------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| convexidad | 30.05 ± 6.5 (n=23) | 22.50 ± 8.18 (n=23) | 0.00 ± 3.61 (n=9) | 66.69 ± 19.73 (n=9) |
| base | 53.94 ± 6.28 (n=21) | 48.25 ± 6.76 (n=21) | 1.33 ± 7.3 (n=8) | 129.33 ± 102.56 (n=8) |
| | $p < 0.01$ | $p < 0.05$ | $p > 0.05$ | $p < 0.05$ |

* ESM = Error estándar de la mediana.

4.4.9.- Histología.

4.4.9.1.- Concordancia de los valores de CF y EIA con la histología del tumor.

En los meningiomas, estableciendo dos categorías meningotelial (29 casos) y no meningotelial (15 casos), se observa, aplicando el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, una asociación estadísticamente significativa en el sentido de tendencia de los meningoteliales a positividad y no meningoteliales a negatividad en lo que respecta a la variable CF-E₂ (64 % coincidencias, $K = 0.33$, $p < 0.05$, $n = 44$). Analizando el resto de las variables CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA no se aprecia significación estadística alguna.

En el caso de los tumores no meníngeos no tiene interés es estudio porque todos los casos han sido negativos.

4.4.9.2.- Contrastes de significación entre los valores de CF y EIA y los tipos histológicos tumorales.

Se estableció una clasificación de los tumores meníngeos en: 1) meningoteliales y no meningoteliales, 2) meningoteliales y psamomatosos, 3) meningoteliales, psamomatosos y otros, y los tumores no meníngeos en: 1) astrocitomas y no astrocitomas, 2) astrocitomas de alto y bajo grado, 3) astrocitomas de alto y bajo grado, metástasis y otros. Al aplicar el test de Bonferroni cuando se trata de tres o más grupos y el de Mann-Whitney en el caso de dos grupos, los contrastes de significación en lo que respecta a las variables CF-E₂, CF-Pg, ER-EIA y RPg-EIA, nos muestran que los valores

de estas variables son superponibles, es decir, que no encontramos diferencias significativas en cuanto a los niveles de receptores medidos por EIA y los valores de CF.

En resumen, dichos valores son independientes del tipo histológico que se considere.

4.4.10.- Niveles hormonales en sangre periférica.

4.4.10.1.- Correlación y regresión entre los niveles hormonales en sangre periférica y los valores de CF y EIA (CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA).

Si realizamos la matriz de correlación entre los niveles hormonales de estradiol (E₂), progesterona (Pg), testosterona total (TT) y testosterona libre (TL), en sangre periférica y los valores de CF y EIA, CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA, considerando además la variable sexo, y aplicando el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman dependiendo del tipo de distribución Gaussiana o no, hemos encontrado las siguientes correlaciones significativas:

Población total:

RPg-EIA/TT (R = -0.324, $p < 0.05$, n = 32)

- **hombres:** CF-Pg/TT (R = 0.323, $p < 0.05$, n = 47)

- **mujeres:** No se ha observado significación estadística entre las variables consideradas.

Meningiomas:

No se ha encontrado significación estadística entre las variables consideradas en meningiomas ni en hombres ni en mujeres.

No meningiomas:

- **hombres:** No hemos encontrado significación estadística alguna entre las variables consideradas.

- **mujeres:** Se ha encontrado significación estadística en los siguientes casos:

CF-Pg/E₂ (R = -0.4.30, $p < 0.05$, n = 20)

RPg-EIA/E₂ (R = -0.941, $p < 0.05$, n = 6)

RPg-EIA/TT (R = -0.984, $p < 0.05$, n = 4)

4.4.10.2.- *Concordancia de los niveles hormonales en sangre periférica y los valores de CF y EIA.*

Si consideramos los niveles hormonales en sangre periférica y utilizamos como punto de corte la semisuma de los valores dentro del intervalo considerado como normal, al estudiar la posible concordancia entre dichas variables E_2 , Pg, TT y TL y CF- E_2 , CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA aplicando el coeficiente de concordancia Kappa de Cohen, hemos encontrado asociaciones significativas en los casos siguientes:

Población total:

- **hombres** E_2 /CF- E_2 (93.8 % coincidencias, $K = 0.633$, $p < 0.001$, $n = 49$)
TT/CF-Pg (91.4 % coincidencias, $K = 0.293$, $p < 0.05$, $n = 47$)
- **mujeres:** No se ha observado asociaciones significativas entre las variables consideradas.

Meningiomas:

- **hombres:** E_2 /CF- E_2 (84.6 % coincidencias, $K = 0.639$, $p < 0.05$, $n = 13$)
- **mujeres:** No se ha observado asociaciones significativas entre las variables consideradas.

4.4.10.3.- *Contrastes de significación entre de los valores de los niveles hormonales en sangre periférica en meningiomas y no meningiomas según el sexo.*

Por aplicación de la t de Student o del test de Mann-Whitney según el tipo de distribución, hemos apreciado que:

Comparando los hombres de meningiomas con los hombres de no meningiomas, los niveles de estradiol (E_2) y testosterona total (TT) son significativamente mayores en los meningiomas que en los no meningiomas, con una $p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente. En las mujeres no hemos observado significación estadística (tabla XVII, pág. 249).

Sin embargo, en meningiomas, y comparando ambos sexos, los niveles de TT y TL son significativamente mayores en hombres que en mujeres ($p < 0.001$) (tabla XVIII, pág. 250). En los no meningiomas ocurre lo mismo pero con un coeficiente de correlación para la TT de $p < 0.001$ y para la TL $p < 0.01$, (tabla XIX; pág. 250).

4.4.11.- Tratamiento preoperatorio con corticoides.

4.4.11.1.- *Contrastes de significación entre el tratamiento glucocorticoideo preoperatorio y los valores de CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA.*

En los tumores meníngeos, aplicando el test de Mann-Whitney, y categorizando el tratamiento preoperatorio con corticoides como pacientes tratados y no tratados, se observa que los valores de CF-Pg son significativamente más altos en los que han recibido tratamiento preoperatorio que en los que no lo han recibido con una $p < 0.05$. En los tumores no meníngeos no se ha observado significación alguna.

Analizando esto mismo por sexo, evidenciamos que en las mujeres con meningiomas los valores de CF-Pg son significativamente más altos en las pacientes tratadas que en las no tratadas ($p < 0.05$). En los hombres con meningiomas y en los no meningiomas de ambos sexos, no se ha obtenido significación alguna (tabla XX, pág. 251).

Aplicando el χ^2 de Pearson, en los meningiomas se aprecia que el porcentaje de valores positivos para CF-Pg es significativamente mayor en el grupo de los pacientes tratados que en el de los no tratados. Con el resto de las variables, CF-E₂, RE-EIA y PgR-EIA no se observó significación alguna.

4.4.12.- Evaluación diagnóstica de los test.

4.4.12.1.- *A nivel univariado.*

4.4.12.1.a.- *Técnicas de Citometría de Flujo (CF) y Enzimoimmunoanálisis (EIA).*

a.1.- Índices de evaluación diagnóstica en CF y EIA para la variable estradiol.

a.1.1.- *Citometría de Flujo (CF).*

Población total:

1. Sensibilidad/Especificidad.

Se trata de una técnica poco sensible (43%) pero con una especificidad muy alta (100%).

2.- Razón de verosimilitud.

Como test de inclusión es muy bueno, ya que por encima del punto de corte fijado (> 47 %) la probabilidad de que no sea meningioma es cero.

Como test de exclusión es muy pobre. El hecho de obtener un resultado por debajo del punto de corte implica que existen dos posibilidades frente a una de que no se trate de un meningioma.

3.- Valor predictivo.

Dado que el valor predictivo positivo es del 100%, si el resultado se sitúa por encima del punto de corte, estaríamos teóricamente ante una situación de certeza absoluta de meningioma.

Como resumen podemos decir que, el obtener un valor por encima del punto de corte fijado o valor positivo garantiza la presencia de meningioma, pero un valor por debajo de dicho punto, o negativo, no lo excluye.

a.1.2.- Enzimoimmunoanálisis (EIA).

1.- Sensibilidad/Especificidad.

Se trata de un test muy poco sensible ($S=12\%$) pero con una alta especificidad ($E=100\%$).

2.- Razón de verosimilitud.

Como test de inclusión es muy bueno ($RVI = \infty$). No existen teóricamente falsos positivos; por encima del punto de corte fijado confirma el diagnóstico de meningioma.

Como test de exclusión no es válido ($RVE = 1:1$). Cuando el valor es negativo, existe la misma probabilidad de que se trate de un meningioma o no meningioma.

3.- Valor predictivo.

Al ser el VPP del 100%, aquellos resultados positivos, es decir, por encima del punto de corte fijado, nos indicarían teóricamente una certeza absoluta de meningioma.

Globalmente, podemos concluir que un resultado positivo certifica teóricamente la presencia de meningioma, pero cuando este valor es negativo la probabilidad con otros tumores intracraneales se iguala.

Los resultados se expresan en la tabla XXVI:

TABLA XXVI

| Indices | CF-E ₂ | RE-EIA |
|--|-------------------|--------|
| Sensibilidad (S) | 43 % | 12% |
| Especificidad (E) | 100 % | 100% |
| Razón de verosimilitud de inclusión (RVI) | ∞ | ∞ |
| Razón de verosimilitud de exclusión (RVE) | 2:1 | 1:1 |
| Valor predictivo (+) (VPP) | 100 % | 100% |
| Valor predictivo (-) (VPN) | 69 % | 56% |
| Eficiencia (EF) | 75 % | 58% |
| Ganancia neta del Test (Γ) | 0.69 % | 0.56 |
| Odds ratio (Ω) | ∞ | ∞ |

Punto de corte: CF-E₂ >47%
RE-EIA >15fmol/mg prot.

a.2.- Indices de evaluación diagnóstica en CF y EIA para la variable progesterona.

a.2.1.- Citometría de Flujo (CF).

1.- Sensibilidad/Especificidad.

Test poco sensible (45,5%) y muy específico (100%).

2.- Razón de verosimilitud.

Como test de inclusión es muy válido (RVI = ∞); no existe posibilidad teórica de que con valores por encima del punto de corte se trate de un no meningioma.

Como test de exclusión es muy pobre (RVE = 2:1) ya que, con valores negativos existen teóricamente dos posibilidades frente a una de que no sea un meningioma.

3.- Valor predictivo.

Ante un resultado positivo, dado que el VPP es del 100%, tendríamos teóricamente una certeza absoluta de meningioma.

Igual que con la variable estradiol para la técnica de CF, la obtención de un valor por encima del punto de corte positivo garantiza la presencia de meningioma, pero un valor negativo no lo excluye.

a.2.2.- *Enzimoinmunoanálisis (EIA).*

1.- Sensibilidad/Especificidad.

En el caso de la variable progesterona, la sensibilidad del test aumenta de forma considerable (S=76%). Se trata de un test bastante sensible y muy específico (E=100%).

2.- Razón de verosimilitud.

Como test de inclusión es muy bueno (RVI = ∞) y relativamente aceptable como test de exclusión (RVE = 4:1). Cuando se obtiene un resultado negativo existen, teóricamente, cuatro posibilidades frente a una de que no se trate de un meningioma.

3.- Valor predictivo.

De nuevo el VPP es del 100%, lo cual indica que por encima del punto de corte fijado la probabilidad de que estemos ante un tumor meníngeo es del 100%.

Los resultados se expresan en la tabla XXVII:

TABLA XXVII

| Indices | CF-Pg | RPg-EIA |
|---|----------|----------|
| Sensibilidad (S) | 45.5 % | 76 % |
| Especificidad (E) | 100 % | 100 % |
| Razón de verosimilitud de inclusión (RVI) | ∞ | ∞ |
| Razón de verosimilitud de exclusión (RVE) | 2:1 | 4:1 |
| Valor predictivo (+) (VPP) | 100 % | 100 % |
| Valor predictivo (-) (VPN) | 70 % | 83 % |
| Eficiencia (EF) | 76 % | 89 % |
| Ganancia neta del Test (Γ) | 0.70% | 0.83 % |
| Odds ratio (Ω) | ∞ | ∞ |

Punto de corte: CF-Pg >40 %

RPg-EIA > 15 fmol/mg prot.

Analizando ambos métodos conjuntamente resulta que:

1.- Los índices de evaluación diagnóstica estudiados a nivel univariado para la *variable CF-E₂* son globalmente mejores si aplicamos el método de CF con respecto al de EIA, alcanzando ambos una especificidad y VPP del 100 %, así como una RVI de infinito. Llama la atención la sensibilidad obtenida por el método de CF (S= 43 %), que se incrementa sustancialmente con respecto al de EIA (S= 12 %).

2.- Para la *variable CF-Pg*, ambos métodos son nuevamente coincidentes para E, VPP y RVI, sin embargo, la sensibilidad por CF se ve marcadamente reducida, al igual que el resto de los parámetros.

Como conclusión final podemos afirmar que: "la técnica de CF detecta mejor los meningiomas que la de EIA para la variable estradiol, pero para la variable progesterona el EIA ha ganado en sensibilidad, manteniendo la misma especificidad que el primero".

Por tanto, la determinación de la variable progesterona por el método de EIA es el sistema que ofrece un mayor poder diagnóstico de los cuatro estudiados.

4.4.12.1.b.- Tamaño del tumor y edema peritumoral medidos por TC y RM.

Dado el alto grado de solapamiento observado, no hemos encontrado diferencias significativas entre el tamaño y edema peritumoral medidos por TC y RM en los dos grupos considerados, meningiomas y no meningiomas, teniendo escasa utilidad su uso en el diagnóstico diferencial.

4.4.12.2.- A nivel bivariado/multivariado.

4.4.12.2.a.- Técnicas de Citometría de Flujo (CF) y Enzimoimmunoanálisis (EIA).

Se han determinado los índices de evaluación diagnóstica a nivel bivariado mediante regresión logística. Contemplando la influencia de las dos variables CF-E₂ y CF-Pg como variables independientes frente a la dicotomía meningioma/no meningioma como variable dependiente, la función encontrada es la siguiente:

$$y = -0.081x + 2.38 \text{ para CF}$$

y en el caso de EIA, RE y RPg la función es:

$$y = -0.157x + 2.37$$

En el caso de CF sólo selecciona significativamente la variable estradiol porque la progesterona es redundante, es decir, no añade nueva información a la ya aportada por el estradiol.

En el caso de EIA la función logística de las dos variables no selecciona ninguna de ellas de forma significativa, siendo la de mayor significación la variable progesterona, con una probabilidad de 0.12, y ésta es la variable que se reseña en la función.

Aplicando la función logística $y = -0.081x + 2.38$, válida para CF y tomando como punto de corte = 0.70, los índices de evaluación diagnóstica que obtenemos son los siguientes:

TABLA XXVIII

| Indices | CF-E₂ |
|---|-------------------------|
| Sensibilidad (S) | 82 % |
| Especificidad (E) | 73 % |
| Razón de verosimilitud de inclusión (RVI) | 3:1 |
| Razón de verosimilitud de exclusión (RVE) | 4:1 |
| Valor predictivo (+) (VPP) | 70.5 % |
| Valor predictivo (-) (VPN) | 84 % |
| Eficiencia (EF) | 77 % |
| Ganancia neta del Test (Γ) | 0.54 |
| Odds ratio (Ω) | 12 |

Punto de corte de la función = 0.70

Aplicando la función logística $y = -0.157x + 2.37$, válida para EIA y tomando como punto de corte 0.60, los índices de evaluación diagnóstica que se obtienen se recogen en la siguiente tabla:

TABLA XXIX

| Indices | CF-Pg |
|---|---------------|
| Sensibilidad (S) | 82 % |
| Especificidad (E) | 89 % |
| Razón de verosimilitud de inclusión (RVI) | 7:1 |
| Razón de verosimilitud de exclusión (RVE) | 5:1 |
| Valor predictivo (+) (VPP) | 87.5 % |
| Valor predictivo (-) (VPN) | 85 % |
| Eficiencia (EF) | 86 % |
| Ganancia neta del Test (Γ) | 0.72 |
| Odds ratio (Ω) | 35 |

Punto de corte de la función = 0.60

Si aplicamos simultáneamente la función logística y el criterio univariado, mejoramos los índices de evaluación diagnóstica tanto por CF como por EIA (Tabla XXX).

TABLA XXX

| Indices | CF-E ₂ | RPg-EIA |
|--|-------------------|---------|
| Sensibilidad (S) | 82% | 82% |
| Especificidad (E) | 100% | 100% |
| Razón de verosimilitud de inclusión (RVI) | ∞ | ∞ |
| Razón de verosimilitud de exclusión (RVE) | 5:1 | 5.5:1 |
| Valor predictivo (+) (VPP) | 100% | 100% |
| Valor predictivo (-) (VPN) | 87.5% | 86% |
| Eficiencia (EF) | 92% | 92% |
| Ganancia neta del Test (Γ) | 0.87 | 0.86 |
| Odds ratio (Ω) | ∞ | ∞ |

4.4.12.2.b.- Tamaño del tumor y edema peritumoral medido por TC y RM.

Los índices de evaluación diagnóstica se han determinado también a nivel multivariado mediante regresión logística. Se ha contemplado la influencia de las variables Tumor TC, Tumor RM, Edema TC y Edema RM como variables, independientes frente a la dicotomía meningioma/no meningioma como variable dependiente, encontrándose la siguiente función:

$$y = 0.56 \text{ Tumor TC} + 0.103 \text{ CF-E}_2 - 5.2$$

En el caso de CF sólo selecciona las variables CF-E₂ y Tumor TC. Las otras no aportarían información nueva, serían redundantes.

En el caso de EIA, la función logística de las cuatro variables no selecciona ninguna de ellas de forma significativa.

Aplicando la función logística: $y = 0.56 \text{ Tumor TC} + 0.103 \text{ CF-E}_2 - 5.2$ válida para CF y tomando como punto de corte = 0.00, los índices de evaluación diagnóstica obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

TABLA XXXI

| Indices | CF |
|---|--------------|
| Sensibilidad (S) | 74 % |
| Especificidad (E) | 92 % |
| Razón de verosimilitud de inclusión (RVI) | 9 : 1 |
| Razón de verosimilitud de exclusión (RVE) | 3 : 1 |
| Valor predictivo (+) (VPP) | 85 % |
| Valor predictivo (-) (VPN) | 85 % |
| Eficiencia (EF) | 85 % |
| Ganancia neta del Test (Γ) | 0.7 |
| Odds ratio (Ω) | 27 |



5. DISCUSION



5. DISCUSION.

5.1.- TECNICAS.

5.1.1.- Aspectos generales.

5.1.1.1.- *Comparación del Enzimoimmunoanálisis (EIA) y el método del carbón vegetal recubierto de dextrano (DCC) en la determinación de los receptores de estrógenos y progesterona en los citosoles tumorales.*

Los niveles de receptores de estrógenos y progesterona eran hasta hace poco tiempo determinados por métodos bioquímicos, de los cuales el DCC era el más ampliamente utilizado. Este se basa fundamentalmente en la evaluación de la capacidad de unión del esteroide tritiado en el sobrenadante celular del homogenado tisular (citosol).

Se ha dedicado poca atención a aquellos receptores que no son realmente extractables. Los ensayos de citosol miden sólo una fracción, y probablemente sólo la porción soluble de los receptores totales presentes en los tejidos (332).

Una de las principales limitaciones del método DCC es que sólo pueden detectar receptores en la forma no ocupada y no se elimina completamente la interferencia por las hormonas endógenas. Otra limitación es que requieren por lo menos 200-300 mg de tejido no pudiendo ser utilizadas muestras más pequeñas. La necesidad de la inclusión de los ligandos tritiados en el análisis es otro inconveniente, ya que no se puede realizar de forma rutinaria en el laboratorio (333).

Se ha introducido un Kit en el mercado para la detección de receptores de estrógenos y progesterona en muestras tumorales: el Enzimoimmunoanálisis (EIA), demostrando algunos autores una buena correlación entre este método y el DCC (334,335).

El Kit RE-EIA, está basado en el reconocimiento directo de la molécula del receptor de estrógenos (RE) por un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor purificado de células MCF-7 y el de RPg-EIA en el reconocimiento también directo de la molécula del receptor de progesterona (RPg) por un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor purificado de células T47D, el cual se ha demostrado que reconoce ambas formas del receptor de progesterona, 95k y 120k.

Las ventajas de este método son que el EIA puede detectar RE y/o RPg estén o no ocupados por hormonas endógenas, al contrario de lo que sucede con el DCC (336).

Se requiere sólo un volumen de muestra pequeño para el análisis e incluso se pueden obtener muestras de biopsias (de aguja o de trépano) (337). El hecho de que no sea necesario el uso de ligandos tritiados en el procedimiento de ensayo, hace que el método de EIA pueda ser utilizado rutinariamente en el laboratorio.

En los tumores de pacientes premenopáusicas algunos receptores están ocupados por hormonas endógenas y, en estos casos, el método DCC parece subestimar el nivel de los mismos, mientras que el EIA puede detectar el nivel preciso. Goussard (334) informó que los niveles de RE en tumores medidos por EIA fueron significativamente más altos que los medidos por el método DCC en pacientes premenopáusicas, aunque en pacientes postmenopáusicas los niveles de uno y otro método se aproximaban.

Noguchi (333), sugiere que la progesterona endógena no parece jugar un papel importante ya que no encontró diferencias significativas entre los niveles medidos por ambos métodos, con independencia del estado menopáusico. Estos resultados son parcialmente atribuidos a la diferencia de canjeabilidad entre el RE y el RPg. El estrógeno ligado al receptor de estrógenos se intercambia con el estradiol tritiado a 30-37° C, pero no a 0-4 °C, temperatura a la que normalmente se realiza el DCC. El RPg se sabe que libera progesterona más fácilmente que el de estrógenos, incluso a 0-4° C (338). De ahí que se haya encontrado una buena correlación entre el método DCC y el EIA para el RPg en citosoles de cáncer de mama ($r = 0.946$).

Otros aspectos a tener en cuenta en el método DCC son los detalles del procedimiento de ensayo entre diferentes laboratorios, tales como la composición del tampón ("*buffer*") y las condiciones de incubación, lo cual es un inconveniente para la comparación de los datos. Este problema lo resuelve el EIA ya que en este procedimiento de ensayo la estandarización es total (333).

Por tanto, podemos concluir que debido a la excelente reproductibilidad y a otras ventajas ya mencionadas, al menos el RPg-EIA parece ser un método adecuado para reemplazar al DCC en este momento, sin embargo presenta el inconveniente de la necesidad de utilizar citosol tisular.

5.1.1.2.- Métodos histoquímicos, inmunohistoquímicos y análisis citofluorométrico (CF) para la determinación de receptores de estrógenos y progesterona.

Las técnicas histológicas para la detección del RE fueron por primera vez empleadas en 1975, cuando se usó el estradiol fluoresceinado para visualizar los receptores en células uterinas y de mama de coneja (339). Estos métodos utilizan estradiol o progesterona marcados directa o indirectamente vía ligandos con fluoresceína (FITC) o peroxidasa (HRP).

La aplicación de estos análisis es relativamente fácil, rápida y sólo requiere pequeñas cantidades de tejido. Tienen las ventajas sobre los métodos bioquímicos de la localización celular de estos receptores y se puede calcular el porcentaje de células

positivas y la intensidad de tinción por célula, analizando, por tanto, la heterogeneidad celular (340).

A diferencia de los análisis de determinación de receptores que utilizan citosol, que sólo miden las proteínas receptoras solubles, los métodos histoquímicos detectan también los receptores insolubles y aquellos firmemente asociados con las estructuras subcelulares (332). Sin embargo la exacta interpretación histoquímica de los receptores depende de la capacidad del observador para discriminar visualmente entre la fluorescencia en las células tumorales con receptores positivos y la fluorescencia observada de fondo en tejidos con receptores negativos (341).

Otros métodos utilizados en los últimos años para la valoración de los receptores de esteroides en muestras de tejido congelado, además de los histoquímicos, son los ensayos inmunohistoquímicos, en los cuales primero el receptor se localiza por incubación con el anticuerpo primario y luego se detecta por medio de un anticuerpo secundario marcado con FITC o HRP dirigido contra el anticuerpo primario. De éstos, el método histoquímico es el que ha demostrado una mayor sensibilidad (341).

Con el avance de la tecnología se ha hecho necesario cuantificar objetivamente la incorporación de estos marcadores fluorescentes en las células normales y neoplásicas (342). El análisis por Citometría de Flujo (CF), usando marcadores esteroideos fluorescentes en suspensiones celulares es más rápido, utiliza menos cantidad de tejido ya que se requieren aproximadamente 10^6 céls /ml en suspensión y no se necesitan componentes radiactivos obteniéndose una cuantificación más exacta del porcentaje de población celular marcada (343,344).

Sabemos que una de las razones principales por las que algunos tumores que son RE y/o RPg positivos no responden a la terapia hormonal, es que la mayoría de los tejidos tumorales contienen muchos tipos celulares diferentes y los análisis usados anteriormente a la aparición de los Citómetros de Flujo sólo obtienen una media total de receptores por tejido o receptores por mg de proteína citosólica. Con el Citómetro de Flujo podríamos valorar también la heterogeneidad celular y analizar objetiva y cuantitativamente una o más propiedades celulares.

Por otra parte, el uso de ligandos fluorescentes y Citómetros de Flujo que operan con haz de láser ofrecen una serie de ventajas sobre otras técnicas:

- 1.- La medida de la luz dispersada, frontalmente, hace posible discriminar entre ligando libre y unido a células.
- 2.- La alta sensibilidad, elevada velocidad, relativa simplicidad y gran versatilidad, constituyen ventajas adicionales que hacen de la Citometría de Flujo un método interesante en la actualidad (345).

Se han utilizado una gran variedad de conjugados fluorescentes (342,346) para la determinación de RE y RPg por CF. Estos estudios no incluyen E₂-BSA-FITC que es un conjugado de estrógenos muy grande (341,347,348) y no atraviesa libremente las membranas celulares como el E₁₇-FITC (346) u otros (342). Por tanto las células deben permeabilizarse, bien por congelación-descongelación o mediante el tratamiento con detergentes (344). En la técnica de Citometría de Flujo utilizada por nosotros, como ya hemos comentado anteriormente, se rompe la membrana celular durante el procesamiento de la muestra, realizándose el marcaje en el núcleo (fotos 4 y 5; pág. 22 y 23).

Oxenhandler (346) cuantificó la unión del E₁₇-BSA-FITC por la intensidad de fluorescencia celular y demostró que esta unión es específica y saturable. Benz (344) utiliza E₂-BSA-FITC (la misma molécula que se usó en esta Tesis Doctoral) en dos líneas celulares de carcinoma de mama humanos MCF-7 y 47-DN, revelando que este ligando fluorescente más grande tiene características de unión similares al anterior. A diferencia del conjugado E₁₇-FITC de Danliker (349) o el E₁₇-BSA-FITC de Pertschuk (339), el E₂-BSA-FITC (347,350,351) está covalentemente unido en posición 6 al anillo de esteroide, vía un puente de carboxi-metil-oxima, a la albúmina sérica bovina (BSA) y FITC. Este componente se usó en técnicas histoquímicas y parece satisfacer muchos criterios para la unión de receptores específicos (332,341,352,353).

Benz (344) no consiguió demostrar si la unión del E₂-BSA-FITC es específica para los receptores tipo I, II o ambos. Lo mismo sucede para el conjugado 11 α -Pg - BSA-FITC. Sin embargo Van Marle (353) utiliza esta molécula en tumores de mama humanos y sostiene que a las concentraciones de este complejo de 10⁻⁷, probablemente estén ocupados los lugares de unión tipo II. Esto se refuerza porque la afinidad de los conjugados de estradiol con fluoresceína es generalmente mucho más baja que la del 17 β estradiol sólo, debido a las diferencias macromoleculares entre estos dos compuestos. (349).

La afinidad del E₂-BSA-FITC hacia los lugares de unión de estrógenos depende del número de 17 β -E₂-6-CMO acoplado al transportador hidrofílico BSA. Los reactivos histoquímicos con una relación molecular proteína-esteroide menor que 20:1 presentan una unión pobre a células diana, resultando una fluorescencia débil con una disociación rápida de los reactivos en una solución acuosa (332). La molécula de E₂-BSA-FITC utilizada en nuestra técnica tiene una relación molecular proteína-esteroide 30:1 y la de Pg-BSA-FITC contiene de 15-45 moles de Pg por mol de BSA.

La utilidad clínica de la cuantificación de receptores de estrógenos y progesterona mediante CF depende fundamentalmente de la especificidad y sensibilidad del método. La especificidad ya ha sido comentada y la sensibilidad de la técnica de CF es muy superior a la del microscopio de fluorescencia, siendo capaz de detectar y cuantificar al menos 3.000 moléculas de fluoresceína (346).

5.1.2.- Estudio de los resultados mediante la técnica de EIA y su comparación con otros autores en los tumores cerebrales.

5.1.2.1.- Meningiomas.

5.1.2.1.a.- *Receptor de estrógenos.*- La existencia de RE y RPg en meningiomas se ha convertido en un tema de debate durante los últimos 15 años. Los resultados obtenidos por los diferentes grupos son conflictivos y sujetos a cierta controversia, aunque la mayoría sostienen que los niveles de RE están bajos o ausentes, obteniéndose, por el contrario, niveles de RPg significativamente más elevados (20,38,236,354,355).

Blankenstein (354), Schnegg (38), Vaquero (15) y Markwalder (355) no encontraron evidencia de la presencia de RE en meningiomas; otros grupos (13,20,233,236), hallaron niveles de RE bajos pero significativos en el 9 %- 94 % de los casos. Estas discrepancias en los datos pueden ser debidas a varias causas, aunque, en muchos casos, se debe a la utilización de diferentes metodologías.

Si consideramos uno de los métodos utilizados en esta Tesis Doctoral, el Enzimoimmunoanálisis (EIA), los resultados no coinciden entre las distintas series. Blankenstein (245), estudió 21 meningiomas en los que determinó el contenido de RE. No obtuvo ningún resultado positivo, aunque dos tumores los consideró positivo-negativo con 13 y 8 fmol/mg de proteína. Lesch (269), determinó los RE en 70 meningiomas obteniendo niveles medibles en 36 (51 %). Schrell (247), informa que en los 50 meningiomas analizados sólo 1 de ellos poseía una reacción colorimétrica positiva igual a 5 fmol/mg de proteína, es decir negativa. Una de las causas de estas discordancias puede ser el punto de corte utilizado. Mientras Blankenstein (245) considera que niveles de 10 fmol/mg de proteína o mayores podrían ser valorados como positivos, 3-9 fmol/mg de proteína como marginales y por debajo de 3 fmol/mg de proteína indetectables, Lesch (269), no establece un valor discriminante entre positivos y negativos, sólo se refiere a niveles medibles. En nuestro estudio hemos tomado como punto de corte para RE y RPg, niveles por encima de 15 fmol/mg de proteína como positivos.

En nuestra serie de 17 pacientes que presentaban meningiomas, sólo 2 de ellos (11.7 %) mostraron RE positivos.

Los motivos por los que los RE en tumores menígeos están ausentes o se detectan en muy pequeñas cantidades han sido atribuidos a diversos factores:

1.- La degradación metabólica del ligando o del receptor en los citosoles de meningiomas podría ser una causa, pero Blankenstein (245) descarta esta posibilidad al comprobar que sólo se produjo una reducción del 50 % en el nivel del RE de un citosol de miometrio humano después de una dilución 1:1 con un citosol de meningioma RE negativo. Si este último contuviese un enzima que metabolizase el esteroide o una

proteasa capaz de degradar los receptores de estrógenos, se observaría una reducción mucho mayor que el 50 %.

2.- La interferencia con hormonas endógenas o exógenas no parece ser la causa, ya que el RE-EIA detecta los receptores de estrógenos estén o no ocupados por dichas hormonas. Además el anticuerpo reconoce un epitopo distinto al del lugar de unión de la hormona, siendo, por tanto, independiente de la situación hormonal del paciente o de la administración de hormona exógena (248).

3.- Aunque el método RE-EIA puede detectar niveles tan bajos como 1 fmol/mg de proteína (247), es posible que este límite de detección no sea suficiente para los niveles de RE que presentan los meningiomas.

4.- También puede suceder que la concentración del RE presente en meningiomas sea normalmente baja, alrededor de 3 fmol/mg de proteína y en los análisis de unión de ligandos se clasifique como un RE negativo (356).

5.- Otra causa es que los meningiomas no expresen el receptor de estrógenos. Las investigaciones actuales han combinado la identificación de los receptores de hormonas sexuales con la identificación de las secuencias de ácido nucleico específicas en el material genético del tumor, que codifican para los receptores de hormonas sexuales.

Mediante técnicas de hibridación "*in situ*" y detectando el ARNm del RE, se puede saber la tasa de expresión del receptor. Schrell (326) no pudo detectar dicho ARNm en meningiomas y concluye que su ausencia indica que la expresión genética del receptor no ocurre en meningiomas. Koerhorst (356), sí detectó el ARNm que codifica para el RE en meningiomas.

La aparente paradoja de la ausencia o detección del RE por distintos métodos y la presencia del ARNm para dicho receptor, puede ser debida a la presencia de un receptor que no se une a su ligando (hormona), pero ha conservado el dominio de unión al ADN y tiene potencial para inducir la transcripción. Tal receptor "truncado" puede ser capaz de actuar como un oncogén y estimular el crecimiento. El RE truncado puede escapar a la detección con un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio del ligando o con los métodos de "*Northern Blot*" o hibridación "*in situ*", debido a que estas técnicas no son lo suficientemente sensibles para detectar bajas cantidades de ARNm del RE (357).

Según Koerhorst (356), los meningiomas pueden contener variantes del RE: 1) el RE más frecuentemente detectado ("*wild type*"), el cual, de acuerdo con nuestro conocimiento actual del mecanismo de acción de hormonas esteroideas, podría ser capaz de inducir la síntesis del RPg después de la unión del ligando, 2) una variante en la que falta el exón 7 y 3) una variante en donde ha desaparecido el exon 4. La variante del RE en donde falta el exón 7 no induce probablemente la síntesis del RPg, al contrario, interfiere con el RE transcripcionalmente activo (358). La variante en la que ha

desaparecido el exón 4 puede no unirse al hsp90 y puede ser responsable de la expresión autónoma del RPg en los meningiomas (356).

En resumen, ya que los mutantes con deleciones han sido construidos del ADN complementario del RE, el cual activa la transcripción en ausencia de estradiol (357), queda por demostrar si dichos mutantes en meningiomas pueden regular la expresión del RPg. Alternativamente la expresión del RPg en meningiomas puede ser regulada independientemente de los estrógenos, como ya ha sido descrita en algunos tejidos tales como el córtex cerebral de rata (359).

No hemos encontrado datos en la literatura que demuestren que los meningiomas crecen durante la fase proliferativa del ciclo menstrual o con terapia estrogénica exógena, por tanto es lógico y coincide con la clínica, el que se observen unos niveles de RE tan bajos. Sin embargo, sí se sabe que los meningiomas incrementan su tamaño durante la fase lútea del ciclo menstrual o en el embarazo, lo cual establece una correlación entre los niveles altos de RPg detectados en estos tumores y su comportamiento clínico.

5.1.2.1.a.- Receptor de progesterona.- A partir de la publicación de Donnell en 1979 (24) sobre la determinación de RE en meningiomas, se han investigado también otros receptores esteroideos pero, podemos decir, que la práctica totalidad de los autores hallan niveles de RPg en meningiomas significativamente elevados con respecto a los RE (233,247,253,360).

En nuestro estudio, de 17 meningiomas en los que se determinó el RPg mediante EIA, 13 fueron positivos (9 mujeres y 4 hombres) y 4 negativos.

El RPg está presente en células aracnoideas normales, lo cual se correlaciona con la presencia de una inmunotinción preferencial en los meningiomas meningoteliosomas bien diferenciados (89 %) que son los tumores que presentan muchas de las características estructurales de dichas células (246).

El área que presenta mayor controversia es si este RPg en los meningiomas es funcional. Schwartz (253) ha sugerido que los receptores de estrógenos y progesterona presentes en los meningiomas no guardan los criterios específicos de verdaderos receptores esteroideos. Otros investigadores han intentado responder a esta cuestión examinando el efecto de la progesterona y el antagonista de la progesterona RU486 en el crecimiento de estos tumores en cultivos. La mayor parte de los estudios demostraron algún efecto de la progesterona y RU486 en la proliferación del meningioma, sugiriendo que los receptores pueden ser activados por la hormona (23,276,277,243,280,361).

Carroll (362) examinó en 33 meningiomas, la presencia de cantidades medibles del ARNm del RPg por análisis de "Northern blot", analizando 11 también por inmunohistoquímica. Obtuvo una buena correlación por las dos técnicas e informa que el RPg y el ARNm de dicho receptor se expresa en meningiomas en un porcentaje más alto

en mujeres que en hombres, pudiendo jugar un papel importante en el crecimiento de estos tumores.

Por otra parte, un receptor para ser funcional debe de estar presente en el núcleo. Los resultados del estudio inmunohistoquímico de estos autores lo han confinado al núcleo, lo que parece confirmar la funcionalidad de este receptor. Se necesitarían estudios "*in vitro*" e "*in vivo*" para asegurarnos de que el RPg en los meningiomas es funcional.

La otra cuestión es que si estos receptores están presentes en cantidades significativas en meningiomas y además son funcionales, ¿por qué en cultivos de células de tumores meníngeos con antiprogestágenos, antiestrógenos (243,275,277,281) o en estudios "*in vivo*" con estos agentes no se observa, de modo general, una reducción de su tamaño o una interrupción en su crecimiento?.

Una posible explicación es la heterogeneidad de los receptores en los tejidos. Perrot-Appanat (246), observó heterogeneidad de tinción del RPg por técnicas inmunocitoquímicas y ésto también se ha observado en otros tejidos en situaciones fisiológicas y patológicas. Esta heterogeneidad también puede atribuirse a cambios en el contenido del receptor de acuerdo con el ciclo celular o a variaciones debidas a la presencia de células que responden a la progesterona y células que no responden.

De todas formas, los resultados de la inhibición del crecimiento de las células de meningioma "*in vitro*" e "*in vivo*" por los antagonistas de la progesterona RU486 (243,281) y el acetato de medroxiprogesterona (MPA) (243,280,281,363) y por el antiestrógeno tamoxifén (277) no han dado los resultados esperados. Es posible que esta discrepancia se deba a que "*in vitro*" las células de meningiomas pierden su capacidad para expresar el RPg y se transforman en fibroblastos después de unos pocos pases.

Todavía queda por aclarar el posible papel del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-r) en los meningiomas, ya que por métodos inmunocitoquímicos se demostró su presencia en el 100 % de estos tumores (96). Si los RPg están presentes en estas neoplasias en un porcentaje entre el 80- 90 %, como lo demuestran la mayor parte de los estudios, podría ser posible algún tipo de relación entre el RPg y el receptor del factor de crecimiento epidérmico. De hecho ya se ha demostrado que la progesterona puede potenciar la acción de este factor y de otros factores, con respecto al crecimiento de las células de meningiomas "*in vitro*" (96,364).

Otros aspectos a considerar serían los receptores de hormonas esteroideas y los oncogenes. Estos receptores son proteínas intracelulares que juegan un papel importante en la regulación de la expresión génica (274). El clonaje del ADN complementario para los receptores de hormonas esteroideas, reveló que estos receptores son miembros de una superfamilia de genes reguladores potencialmente oncogénicos. Estos genes comparten, junto con el oncogén "*erbA*" y los genes de los receptores para hormonas tiroideas y ácido retinoico, secuencias que codifican para un dominio con propiedades de

unión al ADN, directamente implicado en el control específico de la expresión genética. Dado que estos productos genéticos controlan el crecimiento celular y la diferenciación, es posible que un receptor estructuralmente alterado o disregulado pudiese participar en la transformación neoplásica (365).

Podemos deducir que la presencia de estos receptores pueden contribuir a la tumorigénesis del meningioma, y es de esperar que el logro terapéutico alcanzado con la manipulación hormonal en el tratamiento del cáncer de mama, pueda ser igualado en los pacientes con tumores meníngeos.

5.1.2.2.- No Meningiomas.

5.1.2.2.a.- Receptor de estrógenos y receptor de progesterona (EIA). Los tumores no meníngeos han sido menos extensamente estudiados en cuanto a los receptores de estrógenos y progesterona, debido precisamente a que no presentan una relación con las hormonas esteroideas tan manifiesta como en el caso de los meningiomas.

Por otra parte, la metodología utilizada para su determinación por los distintos autores ha sido diferente, e incluso con los mismos análisis los resultados han sido dispares.

Wittle (273), estudió 7 neurinomas del VIII par mediante el método de DCC, y sólo dos casos (28 %) contenían pequeñas cantidades de RPg (13 y 15 fmol/mg de proteína). Todos ellos fueron negativos para el RE. Ninguno de los gliomas o metástasis cerebrales contenían RE o RPg. La determinación de estos receptores en las circunvoluciones cerebrales de 9 biopsias tomadas de 7 hombres y 2 mujeres también resultó negativa.

Poisson (21), utilizando también DCC, estudió 9 gliomas y 4 metástasis, presentando en el caso de los gliomas RE y RPg positivos en 2 de 9 casos, y en las metástasis no obtuvo resultados de RE y RPg positivos en los 4 casos estudiados.

Glick (20), estudió 8 schwannomas, 1 oligodendroglioma, 5 gliomas benignos y 5 malignos, 11 tumores metastásicos y 11 pediátricos también mediante DCC. Encontró RE en 4 de 8 schwannomas, 1 oligodendroglioma, 1 de 5 gliomas benignos, 4 de 5 gliomas malignos, 5 de 11 tumores metastásicos y 6 de 11 pediátricos: 1 meduloblastoma, 2 ependimomas malignos, 1 astrocitoma benigno, 1 sarcoma maligno y 1 teratoma maligno. Para el RPg se estudiaron 11 pacientes, obteniéndose niveles medibles en 7: 1 schwannoma, 1 sarcoma maligno (grupo pediátrico), 1 astrocitoma gemistocítico (grupo pediátrico) y 1 adenocarcinoma metastásico.

Blankenstein (245), analizó la presencia de RPg mediante EIA y análisis de unión de radioligandos en 1 tumor hipofisario y 4 gliomas. Ninguna de estas muestras fue positiva.

Sin embargo Stojkovic (17), encontró RPg a concentraciones entre 10 y 20 fmol/mg de proteína citosólica, en algunos glioblastomas, astrocitomas y oligodendrogliomas, y en altas concentraciones en un cordoma; concluye que los tumores cerebrales contienen receptores de esteroides sexuales.

En nuestra casuística se determinó la presencia de RE y RPg con el método de EIA en 19 pacientes con tumores cerebrales no meníngeos: 8 astrocitomas (4 de bajo grado y 4 de alto), 4 metástasis, 2 neurinomas del VIII par, 1 oligodendroglioma, 2 meduloblastomas, 1 oligoastrocitoma y 1 ependimoma, obteniéndose en todos RE y RPg negativos. En algunos casos éstos fueron indetectables, lo que establece una marcada diferencia con los meningiomas sobre todo en lo que al RPg se refiere.

Neurinomas del VIII par. Los neurinomas pueden estar bajo una influencia hormonal. Martuza (14) estudia 16 neurinomas y 6 neurofibromas, obteniendo RE en 7 casos de 16 neurinomas y 1 de 6 neurofibromas, sostiene que a pesar de que estas dos entidades neoplásicas tienen su origen en la célula de Schwann, es posible que los tumores de dichas células puedan ser modulados hormonalmente y que los estrógenos pueden ser uno de los componentes implicados. En este artículo Martuza cita a Kasantikul (366), quién realiza un estudio anatomoclínico en 103 pacientes con neurinomas del VIII par. Encuentra que son más frecuentes en mujeres, de mayor tamaño y más vasculares que en los hombres. Por el contrario Klinken (367), estudió 18 neurinomas del VIII par (11 mujeres y 7 hombres) y no halló RE ni RPg en ninguno de ellos. Sostiene que el tratamiento hormonal preoperatorio no está indicado en este tipo de neoplasias.

Quizás las observaciones más importantes que sugieren una relación entre estrógenos y tumores de las células de schwann, son las de Denlinger y Grossi-Paoletti, citados por Martuza (14). Hallan que los locus de células que concentran estrógenos en el SNC son los mismos locus donde se desarrollan los tumores de las células de schwann en ratas, cuando se administran derivados de la nitrosurea.

No obstante, en la mayor parte de los tumores de las células de schwann no se detectan niveles de RE, éstos son muy bajos o están en el límite entre positividad y negatividad. Una explicación a estas discrepancias puede ser que algunos, pero no todos estos tumores, están modulados por estrógenos, lo que podría ser análogo a lo que sucede con el cáncer de mama, en donde también algunos presentan niveles significativos del RE y sólo una parte de ellos muestran respuesta clínica a la manipulación hormonal (14).

Una tercera explicación de los niveles bajos de RE en estos tumores, podría ser la abundancia de células no tumorales o las cantidades importantes de colágeno que presentan, lo que podría diluir los resultados, ya que el colágeno no contiene RE. Además, estudios histoquímicos de neurinomas del VIII par han sugerido una posible actividad del RE en áreas tipo A de Antoni pero no en las tipo B (22).

Otra posibilidad es que los efectos hormonales que aparecen en estos procesos (predominio femenino, cambios en el tamaño en el embarazo o la pubertad) constituyan una respuesta bien a hormonas distintas o bien a estrógenos y a otras hormonas, o bien que sean mediadas indirectamente por estrógenos.

Dada la benignidad de estos procesos, es posible que los niveles de receptores establecidos para el cáncer de mama no puedan aplicarse a las neoplasias de origen en las células de Schwann (ni quizás a tumores benignos de origen meníngeo). Además sabemos que la cantidad de RE puede variar con el grado de indiferenciación del tumor (368). Por tanto, es posible que los RE estén presentes a niveles bajos en tejidos diana normales o en tumores benignos con respecto a las neoplasias malignas.

Es interesante al caso que presenta Glick (20) de una paciente de 27 años de edad, que 6 meses después de un parto presenta un schwannoma de fosa posterior. Los niveles de RE y RPg en el tumor fueron RE = 490 fmol/mg de proteína y RPg = 591 fmol/mg de proteína. Se sabe que durante el embarazo los niveles de progesterona están elevados y caen en el postparto. Quizás estos cambios hormonales incrementen el número de receptores que pueden estimular el crecimiento de tumores hormono-dependientes.

En nuestra casuística, determinamos los niveles de RE y RPg mediante EIA en 2 neurinomas del VIII par, un hombre (caso nº 42) y un mujer (caso nº 50). En ambos, los RPg fueron indetectables y sólo se obtuvieron niveles medibles, pero negativos, del RE en el caso de la mujer (RE = 5 fmol/mg de proteína).

Los neurinomas del VIII par es posible que tengan una cierta implicación hormonal. Se necesitarían más estudios para poder establecer tal relación.

Gliomas.- La mayor parte de los autores coinciden en que los niveles de RE y/o RPg son bajos o negativos en estos tumores (352). Markwalder (19), determinó el RE y RPg en 20 astrocitomas supratentoriales no encontrando positividad para dichos receptores en ninguna de las neoplasias estudiadas. Nosotros también obtuvimos resultados negativos en las determinaciones de estos receptores en los gliomas.

Hay que considerar que la mayor parte de los gliomas, sobre todo los astrocitomas, dan lugar a un edema peritumoral importante, y el tratamiento glucocorticoideo preoperatorio puede alterar el nivel de receptores, obteniéndose resultados inferiores a los reales. En nuestro estudio, de los 8 astrocitomas en los que se determinaron los RE y RPg mediante EIA, sólo 2 (casos nº 40 y 72) no recibieron tratamiento con dexametasona y en ambos los resultados han sido negativos.

Estas neoplasias no tienen una predilección por mujeres como sucede en los meningiomas. La relación hombre-mujer en gliomas es 3:2 (21). En nuestro estudio, de los 8 astrocitomas, 2 se presentaron en mujeres y 6 en hombres (casos nº 34 y 72). Si consideramos el total de los gliomas, 8 se presentaron en hombres y 5 en mujeres.

Se han puesto en relación los niveles de RE con el grado de malignidad en diversos tumores: endometrio, colon, parótida, páncreas y mama. Según Glick (20), en gliomas del adulto y pediátricos puede existir esta misma relación. McClendon (368), sugiere que la presencia de receptores en tejidos malignos puede ser el resultado de una indiferenciación de las células y la desrepresión de genes normalmente inactivos. En nuestros resultados, todos los astrocitomas de bajo grado presentaron valores indetectables de RE, y en los de alto grado 3, de un total de 4 casos, mostraron niveles medibles pero negativos. En cuanto al RPg, se observaron niveles detectables en 2 de 4 casos en los de bajo grado y en 1 de 4 casos en los de alto grado.

Se piensa que los tumores neuroepiteliales estarían más en relación con receptores de andrógenos y glucocorticoides (369).

En los tumores no menígeos propios de la edad pediátrica, nosotros determinamos los niveles de RE y RPg en un meduloblastoma que correspondió a una niña de 10 años (caso n° 59). Los RE fueron indetectables y los RPg negativos. En este caso se podría esperar que los receptores fuesen positivos, ya que se trata de un tumor relacionado con edad y sexo (20).

Metástasis.- Lo que cabría esperar de un tumor que metastatiza en el cerebro es que posea receptores de estrógenos y progesterona similares al tumor de origen, sobre todo si se trata de metástasis de tumores diana para estas hormonas, tales como útero, mama, etc.

Courrière (229), determinó los RE y RPg en 13 metástasis y sólo halló los dos tipos de receptores en los casos en donde el tumor primario fue un cáncer de mama o útero y en uno de los dos casos de una neoplasia de pulmón. Sin embargo Poisson (21), no encontró estos receptores en las 4 metástasis cerebrales estudiadas, incluyendo una de un cáncer de mama.

La ausencia de RE y RPg en las metástasis cerebrales de tumores de mama puede estar justificado por el hecho de que dichos procesos son más frecuentes en pacientes con tumores de mama RE negativos (21).

En las 4 metástasis analizadas por nosotros mediante EIA (casos n° 37,52,66 y 73) no se obtuvieron valores positivos en cuanto a RE y RPg. Pero sí tenemos que decir que no contamos con ningún caso de metástasis de tumores de tejidos diana para estas hormonas (mama, útero, etc.).

5.1.3.- Estudio de los resultados mediante la técnica de Citometría de Flujo (CF) en los tumores cerebrales.

La mayor parte de las publicaciones de análisis de receptores de estrógenos y progesterona mediante Citometría de Flujo (CF) en suspensiones celulares tumorales, se

basan en estudios sobre líneas celulares del carcinoma de mama (344,370). No hemos encontrado evidencia de estudios clínicos en tumores del SNC y tampoco en meningiomas.

Un hecho cierto es que esta técnica detecta probablemente receptores de estrógenos y progesterona tipo II nucleares, por tanto los resultados no son comparables a los de EIA que detecta los tipo I citosólicos.

La existencia de varias subpoblaciones en los tumores que difieren con respecto a su afinidad de receptor y especificidad, hace que, dependiendo de la muestra recogida, podamos encontrar zonas del tumor más ricas en lugares de unión específicos y de alta afinidad (tipo I) para estas hormonas, o muestras que contengan lugares de unión más inespecíficos y de alta capacidad que evaden su detección por la técnica de EIA (249). En el cáncer de mama, se ha demostrado que los análisis de los receptores hormonales de diferentes zonas del tumor varían cualitativa y cuantitativamente (273).

Nosotros mediante la técnica de Citometría de Flujo podemos detectar áreas tumorales más ricas en células que captan el marcador fluorescente (subpoblaciones). No sucede lo mismo con EIA, que sólo proporciona información de la concentración del receptor presente en la muestra.

5.1.3.1.- Meningiomas.

Trece de 29 casos con meningiomas meningoteliales medidos por CF mostraron positividad para el CF-E₂ y CF-Pg y 11 negatividad para ambos lugares de unión. El resto de los casos fueron discordantes (5 casos).

No hemos observado una disminución o ausencia de los lugares de unión nucleares para CF-E₂, así como un aumento de los CF-Pg en la técnica de CF, como sucede en las series de los autores que utilizan EIA y en la nuestra, también por EIA. Por regla general, las muestras que son positivas para CF-E₂ también lo son para CF-Pg, y lo mismo ocurre en el caso de muestras negativas.

5.1.3.2.- No Meningiomas.

Los resultados de los valores de CF-E₂ y CF-Pg en los tumores no meníngicos son distintos de los meningiomas. En todas las variedades histológicas estudiadas en nuestra serie, ambos lugares de unión tipo II han sido negativos, no observándose niveles más bajos en los tumores benignos (neurinomas del VIII par) o malignos, en astrocitomas de bajo o alto grado, ni en procesos metastásicos.

La evidencia sugiere que posiblemente estos lugares de unión nucleares para estrógenos y progesterona, ejerzan un papel discriminante entre meningiomas y no meningiomas, apoyando, una vez más, una relación con las hormonas esteroideas significativamente mayor en los primeros, y quizás una dependencia hormonal.

5.1.4.- Estudio de los resultados mediante las técnicas de Citometría de Flujo y Enzimoanálisis en las variedades histopatológicas de los tumores cerebrales.

Algunos autores han indicado que el subtipo meningotelial es el que presenta más frecuentemente receptores de progesterona positivos con respecto a los meningiomas anaplásicos y angioblásticos (237,239,246,248,269,372).

En nuestra casuística según los resultados de la técnica de Citometría de Flujo, se observa una correlación entre el estado positivo o negativo de los lugares de unión para estrógenos y progesterona tipo II y diferenciación de los meningiomas, ya que las variantes no benignas, anaplásicas, angioblásticas y un atípico secretor con un comportamiento agresivo, mostraron generalmente resultados negativos, con respecto al subtipo meningotelial en donde la mayor parte de ellos fueron positivos.

Es posible que el grado de necrosis de una muestra tumoral pueda afectar al contenido de receptores esteroideos. Se sabe que los tumores de mama más indiferenciados no es probable que contengan receptores (373) y, en nuestro estudio los dos meningiomas anaplásicos eran tumores pobremente diferenciados y en un caso (n° 71) la presencia de necrosis fue evidente.

Markwalder en 1988 (279), encontró que la mayor parte de los tumores con RPg positivos correspondieron al subtipo meningotelial (96%), con respecto a los transicionales (71%) o fibroblásticos (48%). En nuestros resultados de Citometría de Flujo, el meningioma transicional (caso n° 31) y los fibroblásticos (casos n° 28,69 y 70) presentaron lugares de unión tipo II para estrógenos y progesterona negativos, excepto el caso n° 28 que mostró valores elevados (90.83% para estrógenos y 80.49% para progesterona).

Mediante la técnica de EIA, de los 11 meningiomas meningoteliales, sólo se obtuvo 1 caso con RE positivo (caso n° 87) con 48 fmol/mg de proteína citosólica, mientras que de los RPg, 9 casos fueron positivos y sólo 2 de ellos negativos (casos n° 32 y 79).. En los otros subtipos histológicos, de los 4 meningiomas psamomatosos, sólo 1 de ellos (caso n° 84) mostró RE y RPg positivos y otro, (caso n° 41) únicamente RPg positivos. En el resto de las variedades, 1 fibroblástico (caso n° 69) y uno atípico secretor (caso n° 35) los RPg fueron positivos y los RE negativos.

Markwalder, (279) cita a Costero quién sostiene que el crecimiento de las células de meningiomas en cultivos se transforman eventualmente en tipos celulares con características fibroblásticas y actividades biológicas similares a las de los fibroblastos. Esto podría tener alguna relación con el hecho de que los meningiomas fibroblásticos contienen menor cantidad de RPg que los meningoteliales.

En cuanto a la variedad psamomatosa, la mayor parte de los autores encuentran RPg positivos (360). En nuestros resultados, de 7 casos (casos nº 5,9,25,41,58,84,100), sólo 2 (nº 5 y 58, ambas mujeres) fueron positivos para los lugares tipo II que ligan estrógenos y progesterona. El caso nº 84 presentó RE y RPg positivos por EIA, mientras que por Citometría de Flujo los lugares tipo II para estrógenos y progesterona fueron negativos. En esta variedad histológica no hemos encontrado una relación entre el estado de receptor negativo y la presencia de necrosis ya que en ninguno de los procesos se halló necrosis manifiesta.

Las variaciones de los niveles del RPg de acuerdo con los datos histopatológicos, han dado lugar, por lo menos, a dos hipótesis:

1.- Los RPg están presentes en leptomeninges normales, tejidos bien diferenciados de los que se considera que surgen los meningiomas (232).

2.- La evaluación de los RPg en los tumores puede ayudar a diferenciar los meningiomas anaplásicos del resto (21).

De todas formas en nuestra serie y, en general en la literatura, la variedad meningotelial es la más frecuentemente observada.

La tendencia hacia una dependencia de concentraciones de RE o RPg en el subtipo histológico de meningiomas, puede reflejar la actividad biológica del tejido y podría jugar un papel en el desarrollo de una clasificación de meningiomas basada bioquímicamente (269).

5.2.- DISCUSION CLINICA.

El estudio realizado en 100 tumores intracraneales lo hemos centrado, para la discusión clínica, en los tumores meníngenos. La razón de ello, es que todos los tumores no meníngenos de nuestra casuística han mostrado valores de CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA negativos con lo cual no se puede establecer una relación entre resultados positivos y negativos y las variables estudiadas.

En los tumores no meníngenos, nuestros resultados concuerdan con la literatura. Algunos autores no encontraron receptores de estrógenos o de progesterona en ninguno de los tumores estudiados positivos (15,374). Otros (20,235) detectaron estos receptores en cantidades variables. Está claro, que el comportamiento hormonal de los meningiomas es distinto al de los tumores no meníngenos.

Se han relacionado los valores de CF-E₂, CF-Pg, RE-EIA y RPg-EIA con una serie de variables, expuestas a continuación, que podrían influir en el comportamiento biológico de estos tumores.

5.2.1.- Influencia del ambiente hormonal en los valores de CF-E₂, CF-Pg y receptores de estrógenos (RE-EIA) y de progesterona (RPg-EIA) y su relación con los datos clínicos.

Hay una serie de características clínicas, ya comentadas en el capítulo de consideraciones generales, que indican que los meningiomas están relacionados con hormonas sexuales. Estos tumores son más frecuentes en mujeres que en hombres y esto sugiere la influencia de un ambiente hormonal distinto en ambos *sexos*.

Este diferente ambiente hormonal se refleja en nuestros resultados de Citometría de Flujo. En las mujeres, el número de casos positivos y negativos prácticamente se iguala para CF-E₂, siendo ligeramente superior el número de casos positivos para CF-Pg, mientras que en los hombres existe una mayor tendencia hacia los casos negativos, debido fundamentalmente a que los niveles de estrógenos y progesterona endógenos son más bajos que en la mujer. Por otra parte, los hombres tampoco están sujetos a cambios hormonales tan importantes como los que acontecen a lo largo de la vida de una mujer, que se sabe que pueden ejercer una cierta influencia en el crecimiento tumoral (249). En resumen, podemos decir que en las mujeres el número de casos positivos para CF-E₂ y CF-Pg es superior al hombre (34.1 % frente a 9.1 % para CF-E₂ y 40.9 % frente a 4.5 % para CF-Pg) alcanzando la significación estadística en el caso de CF-Pg ($p=0.01$) (tablas IX, X; pág. 178).

Probablemente se produzcan dos situaciones distintas, el estímulo hormonal por una parte y la concentración de receptores dentro del tumor por otra. Si el estímulo hormonal da lugar, como se observa por los resultados de Citometría de Flujo, a una

diferencia entre ambos sexos en lo que se refiere a la positividad o negatividad de los valores de CF-E₂ y CF-Pg, no ocurre así con el receptor de progesterona (RPg-EIA).

Los receptores de progesterona, en nuestra serie, son positivos en su mayor parte y estamos de acuerdo con la mayoría de los autores (241,255,256,357,375,376,) en que no se observa una mayor proporción de RPg en mujeres que en hombres. Sin embargo Magdalenat en 1982 (232), observó que las mujeres tenían títulos de RPg ligeramente más elevados; por el contrario Poisson en 1983 (21), encontró que los niveles medios del RPg eran un poco más altos en el caso de hombres que de mujeres. Creemos que estas diferencias se deben fundamentalmente al número de casos estudiados por los distintos autores. En nuestra casuística el tumor que contenía la más alta concentración de RPg (666 fmol/mg de proteína) fue un hombre que presentó un meningioma meningotelial (caso n° 88). Ninguna mujer superó esta cantidad. También observamos que el número de pacientes que presentaron RPg positivos en hombres y mujeres ha sido similar (4 de 5 pacientes en hombres y 9 de 12 en mujeres) (tabla XII; pág. 179).

Podemos decir que los receptores de progesterona en los meningiomas se encuentran en cantidades elevadas independientemente del sexo, lo que nos hace pensar que otros factores además de la progesterona pueden ser responsables de la predisposición, en mujeres, a presentar meningiomas. Pero sí, algunos autores (13,20115,357) observan una preferencia sexual en cuanto al receptor de estrógenos. En nuestra serie los dos únicos casos positivos para el RE eran mujeres. (tabla XI; pág. 179)

Glick (20) encontró un 75% de niveles de lugares de unión para el estradiol (“*estradiol binding*”) en mujeres, mientras que sólo un 44 % de varones tenían niveles medibles. Hay una excepción, Cahill (236) detectó más tumores que contenían RE en hombres que en mujeres, y lo explica porque el método de ensayo utilizado (DCC) detecta sólo los receptores no ocupados y en el hombre los niveles de estrógenos circulantes son bajos quedando, por tanto, un mayor número de RE libres. En la mujer estarían bloqueados por las hormonas endógenas y el número de receptores libres sería menor.

En resumen, parece que los datos de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) marcan una preferencia sexual de los meningiomas por las mujeres, y ésto no ocurre con los receptores de progesterona (RPg-EIA).

Esta marcada influencia hormonal en las mujeres con meningiomas se observa fundamentalmente en un *período de edad* determinado, que es en el grupo de edad comprendido entre 14-50 años o período de edad fértil. En nuestra serie, en este período de edad, las mujeres presentan un mayor número de resultados positivos y los hombres de negativos para los marcadores de estradiol y progesterona por Citometría de Flujo. Sin embargo en los pacientes mayores de 50 años, se observa un acúmulo de casos negativos para CF-E₂ y CF-Pg (tablas V, VI; págs. 174,175), encontrándose una significación estadística pobre y negativa ($p < 0.05$) en el caso de la variable CF-Pg y edad, lo que significa que en nuestros resultados a medida que aumenta la edad los

valores de CF-Pg disminuyen, y viceversa. En el análisis de los datos por sexo no encontramos prácticamente diferencias en la distribución de los valores positivos para estas variables entre hombres y mujeres en los dos grupos de edad (> y < de 50 años) (tablas V, VI; págs. 174,175).

Realmente lo que se está produciendo no es un efecto de la edad en sí misma, sino un efecto de la exposición a las hormonas sexuales durante el período de edad fértil en mujeres, que coincide con bastante aproximación con el período de edad elegido (14-50 años). Esta interpretación se ve reforzada por el hecho de que en el grupo de edad mayor de 50 años, en donde la práctica totalidad de las mujeres de nuestra casuística son menopáusicas (sólo tres no lo eran), la mayoría de los tumores tenían valores de CF-E₂ y CF-Pg negativos, de forma similar a lo observado en varones. Esto quiere decir que a efectos hormonales, y en lo que respecta a los valores de CF-E₂ y CF-Pg, las mujeres menopáusicas se comportan como los hombres.

A la vista de los datos y considerando su lento crecimiento, la mayoría de los meningiomas deben surgir durante el período de máxima actividad gonadal, por lo menos en mujeres (378).

El RPg en los meningiomas se comporta de modo distinto a los valores de CF-E₂ y CF-Pg, ya que en nuestra serie no se observan diferencias entre los valores positivos y negativos en los dos grupos de edad (tabla VIII; pág. 177), ni tampoco entre los del período reproductivo y el menopáusico. Esto indica una ausencia del efecto de las hormonas sexuales sobre la cantidad de RPg citoplasmáticos, efecto evidente en los valores de CF-E₂ y CF-Pg.

En la literatura revisada podemos decir que nuestros datos coinciden con los de la mayor parte de los autores. No se encuentra relación entre el estado de receptor de progesterona y edad, y tampoco con el estado hormonal. Esto mismo sucede con el RE (237,241,248,357,360).

De todas formas, los meningiomas son extremadamente raros en la prepubertad y adolescencia, justificando del 1.5 % al 3 % de todos los tumores intracraneales en este grupo de edad. En los adultos suponen casi el 14 % de todos los tumores intracraneales. Se hacen sintomáticos durante el embarazo, incrementando su tamaño durante los períodos en que están elevados los niveles de progesterona endógena. Blaauwn (241) observa que la mayoría de estos tumores comienzan a ser sintomáticos después de la retirada de estrógenos y progesterona, lo cual ocurre en el climaterio en la mujer. El climaterio del hombre también puede jugar un cierto papel a este respecto. Este autor sugiere que las fluctuaciones de estas hormonas facilitan y controlan el crecimiento de los tumores de la duramadre. Otro dato a favor de esto es el caso descrito por Witzke en 1985 (129) en donde una mujer con un desequilibrio hormonal antes y durante el embarazo presenta un feto portador de un meningioma. Según este autor el desequilibrio hormonal materno puede que haya ejercido un efecto oncogénico sobre el feto.

También observamos en nuestra casuística un acúmulo de valores negativos de CF-E₂ y CF-Pg en el *período menopáusico* y el acúmulo de valores positivos en el reproductivo (tablas XVII, XVIII; pág. 184). Esto podría explicarse por un cese de la actividad hormonal en la menopausia. En el p. reproductivo todavía se acentúa más el porcentaje de valores positivos para CF-Pg que para CF-E₂. Esta diferencia entre ambos períodos puede ser debida a que en la menopausia cesa la producción ovárica de estradiol, o ésta es mínima, y la aromatización periférica de androstendiona a estrona constituye la principal fuente de estrógenos en este período. Además en este periodo, al cesar la síntesis de estrógenos ováricos, hay un incremento relativo en la síntesis de progesterona y andrógenos, lo que podrá justificar el porcentaje de valores de CF-Pg positivos en dicho período. Estos resultados de Citometría de Flujo no se corresponden con los de RE y RPg observados por la técnica de EIA.

Tilzer (234) detectó RPg en meningiomas pero no RE y concluye que en sus pacientes premenopáusicas la razón fue probablemente el elevado nivel de estrógenos endógenos, los cuales dan lugar a una translocación de los RE al núcleo, donde no pueden ser detectados por las técnicas convencionales. Esto es aceptado por algunos autores (236). Sin embargo Blankenstein (255) no sostiene que la ocupación de los receptores por estrógenos endógenos evite la detección del RE, ya que tampoco se detectaron en los citosoles de tejidos obtenidos de pacientes postmenopáusicas y varones. Fujimoto (379)) encuentra que la tasa de incidencia de RE en mujeres premenopáusicas fue más alta que en postmenopáusicas. En la técnica de citosol (EIA) utilizada por nosotros, sólo dos casos fueron RE positivos. Las dos eran mujeres y menopáusicas (tabla XIX; pág. 185).

En nuestros resultados no hemos obtenido variaciones en el estado de receptor de estrógenos y de progesterona (EIA) en ambos estadios hormonales; los RPg son positivos tanto en el período reproductivo como en la menopausia (tabla XX; pág. 185). Es interesante, al respecto, el artículo de Lesch (249) quien observó que de ocho pacientes premenopáusicas, sólo una tenía niveles medibles de RE, pero todos los meningiomas de pacientes perimenopáusicas (4 en total) con ciclos menstruales irregulares contenían comparativamente niveles más altos de dicho receptor. De nuevo nos encontramos con una situación ya comentada: los cambios hormonales sí pueden tener una cierta influencia en el estado de receptor.

No se ha podido establecer, en nuestra serie ni en las revisadas en la literatura, una correlación entre el estado de receptor de estrógenos o progesterona (EIA) y el estado hormonal. Nuestros resultados por Citometría de Flujo sí parecen responder a una influencia de las hormonas sexuales en el período reproductivo

Pero si analizamos los datos de los *niveles hormonales en sangre periférica* de estradiol, progesterona, testosterona total y testosterona libre en nuestra casuística, coinciden con otras series de la literatura (15,38,239). No hemos detectado niveles elevados de estas hormonas en sangre en relación con la positividad o negatividad de los

valores de CF-E₂ y CF-Pg. Tampoco en el caso de RE y RPg (EIA). No ha habido diferencias por sexos.

Algunos datos sugieren que la *obesidad* puede ser una causa importante de un cierto predominio en mujeres de tumores relacionados con hormonas demostrando Bellur (141) una relación estadísticamente significativa entre obesidad y la aparición de meningiomas en mujeres. En nuestra casuística el porcentaje de mujeres con sobrepeso es mayor en tumores meníngeos que en los no meníngeos y, dentro de los meningiomas, el porcentaje de sobrepeso-obesidad es mayor en la mujer que en el hombre aunque no significativo estadísticamente ($p > 0.05$).

Mediante la técnica de CF nosotros hemos observado que la positividad de los valores de CF y sobrepeso/obesidad medidos por el Índice de Quetelet (IQ >25), están más en relación con los valores de CF-E₂ que con CF-Pg en mujeres, y la negatividad se asocia más a los hombres, pero esta relación no es estadísticamente significativa ($p > 0.05$) (tablas XIII, XIV; págs. 180,181). Sin embargo, si no hacemos distinción de sexo observamos en los meningiomas, una correlación pobre pero significativa entre los valores de IQ y CF-E₂ ($p < 0.05$) aplicando el coeficiente de correlación de Spearman; ésto podría estar en relación con la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos, ya comentada, resultando una elevación de los niveles de estradiol circulantes. Por EIA no observamos una relación sobrepeso-obesidad y estado de receptor de estrógeno o progesterona, coincidiendo con los de otros autores (237).

No podemos concluir que existe una relación de dependencia entre sobrepeso-obesidad y meningiomas en mujeres, pero sí una influencia de los estrógenos y progesterona circulantes fundamentalmente en los valores de CF-E₂. A pesar de que el sobrepeso-obesidad pueda representar un estímulo hormonal añadido en las mujeres con meningiomas, éste por sí mismo no evidenciamos que determine un incremento en la concentración de receptores de estrógenos y progesterona medidos por EIA.

El hecho de que los resultados por Citometría de Flujo sugieran una influencia hormonal en los meningiomas y en mujeres, hecho que no se produce en los de Enzimoimmunoanálisis, conduce a la hipótesis de si las hormonas sexuales circulantes tendrían una cierta implicación en la velocidad de crecimiento de los meningiomas vía estos receptores y si la manipulación hormonal podría cambiar esta situación, disminuyendo su crecimiento o incluso deteniéndolo. Koper en 1990 (96), en sus experimentos en cultivos de meningiomas, sugiere que la presencia de progesterona en el medio de cultivo incrementa la sensibilidad de las células del meningioma al estímulo mitogénico. Según este autor, la progesterona puede potenciar la acción del factor de crecimiento epidérmico y de otros factores de crecimiento en las células de meningiomas en cultivos.

La diferencia de resultados observada por las dos técnicas, CF y EIA, se puede explicar porque ambas miden receptores distintos. Como ya comentamos anteriormente el método EIA determina receptores citosólicos tipo I de alta afinidad y baja capacidad

mediante la utilización de anticuerpos monoclonales contra el receptor. La técnica de Citometría de Flujo utilizada por nosotros, probablemente detecte receptores tipo II, de afinidad menor pero mayor capacidad. Quizás sería necesario la presencia de los dos tipos de receptores en concentraciones elevadas, para que la influencia hormonal se traduzca en un efecto biológico de crecimiento de los meningiomas. Esto estaría apoyado por el hecho de que la mayor parte de los estudios “*in vitro*” e “*in vivo*” con diversos agonistas y antagonistas de estrógenos y progesterona no hayan conseguido los efectos deseados ya que se determinaban sólo los receptores tipo I.

5.2.2.- Tamaño tumoral (TC).- En nuestros resultados hemos hallado una tendencia a que los tumores con valores de CF-E₂ y CF-Pg negativos presenten un tamaño medio, no evidenciándose diferencias entre resultados positivos y negativos con respecto a los tumores de gran tamaño (9 positivos y 9 negativos para CF-E₂ y 10 positivos y 8 negativos para CF-Pg). Esta tendencia se observa sobre todo en mujeres ya que en hombres el porcentaje de tumores con tamaño medio y grande en relación con los valores de negativos de CF-E₂ y CF-Pg se iguala. No hemos encontrado significación estadística alguna.

Si consideramos únicamente el tamaño grande, en el hombre el mayor porcentaje de valores tanto de CF-E₂ como de CF-Pg tiende a presentar resultados negativos (tablas XXI, XXII; págs. 186,187), mientras que en la mujer ocurre al revés, tienden a ser positivos para ambos marcadores. Podríamos pensar que en la mujer dado su mayor estímulo hormonal el crecimiento tumoral sería mayor o incluso más rápido.

No se puede establecer relación alguna entre el receptor de estrógenos y el tamaño tumoral dada su escasa expresión en meningiomas. En cuanto al RPg, tampoco podemos establecer una relación entre tamaño tumoral y positividad o negatividad de dicho receptor ya que la distribución entre valores negativos y positivos en los tamaños tumorales medio y grande es similar tanto en hombres como en mujeres en nuestra serie (tablas XXIII, XXIV; págs. 188,189).

Los distintos autores (21,238) tampoco hallan relación alguna entre tamaño tumoral y estado de receptor de estrógenos o progesterona. Sólo Brandis (248) observa una tendencia a que los tumores con RPg negativos presenten un tamaño mayor que los positivos, sugiriendo la hipótesis de una tasa de crecimiento incrementada en estos tumores.

5.2.3.- Edema peritumoral (TC).- La mayor parte de los pacientes mostraron en la TC un edema escaso, presentando un porcentaje de células negativo para CF-E₂ y CF-Pg. Una paciente con un porcentaje de células positivo para CF-E₂ y CF-Pg mostró en TC un edema peritumoral severo (el único de nuestra casuística) y correspondió a un meningioma meningotelial del tercio anterior de la hoz izquierdo. Presentó unos valores

de CF-E₂ de 84.4 % y CF-Pg de 89.54 %, es decir, muy positivos. No se evidenció diferencia en los resultados entre hombre y mujer.

Hay que destacar que el edema escaso se observó con una frecuencia ligeramente mayor en los casos con CF-E₂ negativos, tanto en hombres como en mujeres, sin embargo, en el caso de CF-Pg en las mujeres, se observa también en la mayoría de los TC un edema escaso, pero la mayor frecuencia se observa en los casos que son positivos para CF-Pg (tablas XXV, XXVI; págs. 190,191).

No observamos relación alguna entre positividad o negatividad del RE y grado de edema, no obstante, la mayor parte de los edemas peritumorales observados en la TC como escasos tenían RE negativos. Esto probablemente se deba a la baja expresión del RE en meningiomas. Con el RPg ocurre lo mismo, pero siendo el mayor número de casos positivos para el RPg que para el RE con diferencias entre hombre y mujer, lo cual también es debido a la mayor expresión del RPg en meningiomas. Al igual que otros autores (238,379) tampoco hemos observado una relación entre estado de receptor y grado de edema peritumoral en TC (tablas XXVII, XVIII; págs. 192,193).

Los meningiomas están asociados con diferentes grados de edema peritumoral y se han investigado varios factores con el fin de aclarar la causa del mismo, que se cree es multifactorial. Algunas veces el tamaño del tumor puede ser una explicación, produciéndose una compresión del tejido de la vecindad dando lugar a una congestión y trombosis venosa con destrucción de las leptomeninges, córtex cerebral y ruptura de la barrera hematoencefálica, permitiendo la transmisión directa del edema a la sustancia blanca, resultando un edema vasogénico (380). No obstante, esto no puede explicar el hecho de que pequeños meningiomas se rodeen de un edema peritumoral extenso. La respuesta en estos casos puede ser, como apunta Philippon (381), una actividad secretoria-excretoria de las células del meningioma, según las observaciones del microscopio electrónico, siendo muy discutida la naturaleza de esta secreción. Cooper y cols (382), informaron que las células de tumores cerebrales aisladas producen prostaglandina E₂ y tromboxano B₂, estando su producción incrementada en meningiomas y estas sustancias se sabe que producen edema cerebral por incremento de la permeabilidad vascular (383).

Algunas publicaciones establecen una relación entre el subtipo histológico y el grado de edema peritumoral. Meningiomas meningoteliales y transicionales muestran una mayor incidencia de edema que los psamomatosos y fibroblásticos (381). Otros autores no están de acuerdo con estos resultados (384,385).

En nuestra casuística, la mayor parte de los tumores son meningoteliales y presentan sobre todo un edema de grado moderado. Los meningoteliales, que presentaron un grado cero de edema, muestran un porcentaje de población celular para CF-E₂ y CF-Pg positivo, en 4 de cinco casos para CF-E₂ y en 3 de 5 casos para CF-Pg, y uno de ellos (caso n° 47), a pesar de no presentar edema peritumoral en la TC mostró concentraciones de RPg positivas. En los psamomatosos con grado cero de edema, los

resultados de CF-E₂ y CF-Pg han sido negativos y positivos respectivamente para el receptor de progesterona y el resto de los tumores de esta variedad han manifestado un grado 1 de edema, en tres de ellos los valores de CF-Pg eran positivos y en dos lo fueron para CF-E₂. El meningioma transicional de nuestra casuística presentó un grado cero de edema y valores negativos para CF-E₂ y CF-Pg. Un meningioma atípico secretor que no mostró edema peritumoral en la TC, presentó concentraciones del receptor de progesterona positivas. Por tanto, a la vista de nuestros resultados no podemos establecer una relación entre estado de receptor, subtipo histológico y grado de edema peritumoral. No obstante, Benzel (387) encuentra una cierta relación entre positividad del receptor de progesterona y edema peritumoral y sostiene que el RPg puede jugar un papel en la producción de agentes humorales que inducen el edema en los meningiomas.

La relación entre grado de edema peritumoral y localización del tumor parece que adquiere una mayor relevancia. Algunos autores han descrito que los tumores de convexidad frontal y ala de esfenoideas se asocian a un mayor grado de edema peritumoral que en otras áreas (388), como parietal y occipital. Los meningiomas infratentoriales muestran tendencia a producir edemas peritumorales menores. Esto puede ser debido a que una lesión en fosa posterior se detecta en estadios precoces del desarrollo o porque aquí hay menos sustancia blanca que en el tejido cerebral supratentorial. En nuestra serie los grados de edema mayores han correspondido a convexidad frontal, siendo los de base de cráneo los que presentaron un menor grado de edema.

5.2.4.- Localización.- El hecho observado en nuestros resultados de Citometría de Flujo (CF) para estradiol y progesterona (CF-E₂ CF-Pg) de un desplazamiento de valores negativos hacia convexidad cerebral y positivos hacia base de cráneo (estadísticamente significativo para la variable CF-E₂, $p < 0.01$) con diferencias de sexo (tablas XXIX, XXX; págs. 194,195), no parece tener una explicación concreta en las series de la literatura revisada (241,273,355,375). La mayoría de los autores no encuentran una relación entre estado de receptor y localización tumoral.

Bouillot en 1994 (357), pone de manifiesto que los meningiomas de cisternas tienen un porcentaje de núcleos inmunoreactivos para el RPg mayor que los de convexidad. La explicación que da a esto es que considera una subclasificación en tres grupos principales en contraste con la gran variedad de clasificaciones de los distintos autores. Nosotros, al igual que Ironside (360), también hemos elegido una clasificación en tres grupos, línea media, convexidad y base de cráneo observando que la cantidad de receptores de progesterona positivos (RPg-EIA) se han repartido por igual entre convexidad y base (6 casos frente a 7) (tabla XXXII; pág. 197). Sin embargo, Glick en 1983 (20) observó que la presencia de lugares que ligan estrógenos no se afectó por la localización de los tumores incluso en áreas cerebrales que se sabe tienen una actividad de estradiol alta.

Los resultados de Bouillot (357), a pesar de no coincidir con los nuestros de EIA, sí estarían más de acuerdo con los valores que observamos en Citometría de Flujo, en los que se asocian valores negativos de CF-E₂ y CF-Pg a convexidad y positivos a base de cráneo. Pero dado que la Citometría de Flujo mide el porcentaje de células que es positivo o negativo para el marcador estradiol y progesterona, es posible que los tumores de base de cráneo tengan una afluencia vascular mayor que los de convexidad, siendo también mayor la influencia hormonal. Esto está apoyado por el hecho de que en los hombres observamos un desplazamiento de valores negativos de CF-E₂ y CF-Pg hacia convexidad y en mujeres ocurre al revés, un desplazamiento de valores positivos hacia base de cráneo (tablas XXIX, XXX; págs. 194,195).

La única cita que encontramos en la literatura a cerca de un predominio femenino por una localización determinada es la de Blaauw (1986) (241) quien observó una clara preponderancia en mujeres de meningiomas localizados en la hoz, esfenoides y tentorio, no hallando relación alguna entre concentración de receptor de progesterona y localización tumoral.

5.2.5.- Histología.- Los meningiomas surgen de la capa de células aracnoideas, que son células especializadas en granulaciones aracnoideas. El mejor argumento para este origen es el de la capa de células paralela en frecuencia a los lugares de formación del meningioma.

Magdelenat en 1982 (232), encontró receptores de estrógenos y de progesterona en leptomeninges humanas normales. El hecho de que el RPg esté presente en las células aracnoideas se correlacionó con la presencia de RPg en la variedad meningotelial (246). Este subtipo muestra muchas de las características ultraestructurales de dichas células. De hecho la expresión del RPg se asoció con un predominio de positividad en el meningioma meningotelial (248).

La mayor parte de los autores (4,21,248,389) encuentran una mayor proporción de RPg positivos en los meningiomas meningoteliales, transicionales y fibroblásticos. Nosotros detectamos un predominio de RPg positivos en el subtipo meningotelial, no encontrando diferencias por sexo (tabla XXXVI; pág. 202). En los resultados de Citometría de Flujo, se observa una asociación estadísticamente significativa para CF-E₂ en el sentido de tendencia de los meningiomas meningoteliales a la positividad y de los no meningoteliales a la negatividad ($p < 0.05$). Dentro de los meningoteliales y comparando ambos sexos, se observa que los valores de CF-E₂ y CF-Pg tienden a la positividad en mujeres y a la negatividad en los hombres (tabla XXXIII, XXXIV; pág. 199,200). Resultados similares fueron recogidos por Gabos en 1992 (376) con respecto al RPg en la variedad meningotelial hallando concentraciones de estos receptores más elevadas en mujeres que en hombres.

En nuestra casuística no disponemos de ningún caso de meningioma transicional en el que se hayan determinado la concentración de receptores de progesterona (RPg-

EIA). Pero sí determinamos los valores de CF-E₂ y CF-Pg que han sido negativos. Dentro de la variedad fibrosa, detectamos, en una mujer, receptores de progesterona positivos. Se evidencia que por Citometría de Flujo los valores en estos subtipos histológicos tienden más a la negatividad.

Como resumen, observamos en nuestros datos una correlación entre los valores de CF-E₂, CF-Pg y diferenciación del tumor. Podemos decir que las variantes no benignas e incluso el grupo de meningiomas no meningoteliales se asociaron fundamentalmente a negatividad de estos parámetros.

Kostron (citado por Brandis) (248) también encontró niveles de RPg significativamente más bajos en meningiomas atípicos y malignos y Lesch en 1987 (249) detectó niveles bajos de RE y RPg en meningiomas anaplásicos y angiomasos. Whittle (272) sostiene que la actividad del RPg parece relacionarse con un comportamiento clínico menos agresivo. Por el contrario, Magdelenat en 1982 (390) encontró niveles altos de RPg en las cuatro variedades malignas de su serie, lo que coincide con los resultados de Zava quién en 1984 (254), sugiere que los niveles de RPg se encuentran elevados en algunos de los tumores más agresivos. Si esto se pudiese demostrar en series más amplias de tumores histológicamente malignos las implicaciones terapéuticas con antiprogestágenos tendrían una utilidad clínica importante. Otros autores (391), no han encontrado relación alguna entre el tipo histológico del tumor y el estado de receptor de estrógenos o progesterona.

En nuestra serie, la variedad anaplásica mostró valores de CF-E₂ y CF-Pg negativos en los dos casos estudiados (un hombre y una mujer). No se determinaron los niveles de RE-EIA y RPg-EIA.

Algunos autores han establecido una relación inversa entre el estado de receptor y características tumorales tales como hemorragia intratumoral, necrosis y formación de quistes (380). Nosotros no pudimos constatar tal relación, quizás debido a que se seleccionaron para el estudio aquellas áreas tumorales exentas de necrosis y hemorragia.

De particular interés son los meningiomas psamomasos. Nuestros datos por Citometría de Flujo (7 en total: 5 mujeres y 2 hombres) muestran valores de CF-E₂ y CF-Pg que tienden a la negatividad, independientemente del sexo, aunque los valores de CF-Pg han sido ligeramente más positivos en las mujeres (tablas XXXIII y XXXIV; págs. 199,200). Sólo detectamos RE positivos en una mujer y RPg también positivos en dos, siendo un hombre RPg negativo. Esta tendencia a la negatividad de los receptores de estrógenos y progesterona en los meningiomas psamomasos coincide con la observada por Magdelenat quien en 1982 (390) sostiene que estos resultados pueden representar bien una característica específica del tumor o bien problemas técnicos en el análisis de los receptores, ya que la presencia de Ca²⁺ a concentraciones milimolares se sabe que induce la labilidad de los receptores esteroideos libres de hormonas. Ironside (360), aportaría datos en contra ya que todas las neoplasias psamomasas de su serie (3 en total) fueron positivas para el RPg .

Se necesitarían series más amplias para poder establecer si los receptores esteroideos podrían ser considerados como marcadores de diferenciación celular tumoral.

5.2.6.- Tratamiento preoperatorio con glucocorticoides.- La evidencia clínica y epidemiológica de la influencia de las hormonas sexuales en el crecimiento de los meningiomas se ha acompañado de una amplia discrepancia en la literatura. La determinación de los RE y RPg en estos tumores ha conducido a diferentes resultados entre los autores. No todos utilizan el mismo método: así como Kornblum, Martuza, Tilzer, Schnegg y Cahill (14,38,234,236,391) utilizan el DCC, Donnell y Glick (13,20) utilizan el método del gradiente de la sacarosa. Los puntos de corte para una concentración de proteína de receptor positiva o negativa constituyen también un problema ya que no todos fijan el mismo punto. Para el RE se usó 10 fmol/mg de proteína, 15 fmol/mg de proteína y para el RPg 5 fmol/mg de proteína, 15 fmol/mg de proteína.

Otra circunstancia que puede modificar los niveles de RE y RPg es el tratamiento glucocorticoideo preoperatorio. Yu en 1981 (392), ha demostrado la presencia de receptores de glucocorticoides en meningiomas intracraneales.

Está bien establecida la eficacia del tratamiento glucocorticoideo en la reducción del edema peritumoral en pacientes con meningiomas (236). Poisson en 1983 (21) encontró altas concentraciones de RPg en los tumores de pacientes que habían sido tratados preoperatoriamente con glucocorticoides. Estos hallazgos contrastan con otras series como las de Magdelenat, quién en 1982 (389), observó que un grupo de pacientes que recibieron glucocorticoides preoperatoriamente tenían un porcentaje más bajo de RE y de RPg que el grupo de pacientes no tratados. Maiuri en 1986 (393), sostiene que las altas concentraciones de RE y RPg fueron debidas a la falta de tratamiento preoperatorio con glucocorticoides.

El efecto de la corticoterapia puede explicarse por el hecho de que elevadas concentraciones de glucocorticoides pueden competir con el estrógeno y la progesterona y bloquear sus receptores. Lippman (citado por Maiuri) (393) ha encontrado que concentraciones elevadas de dexametasona compiten por el RPg en cultivos de tejidos de cáncer de mama humano. Sin embargo, Ironside (360), sostiene, basándose en experimentos de unión competitiva, que la dexametasona no interfiere con los ensayos de RE y RPg .

Markwalder en 1984 (237) no pudo demostrar una inducción intracelular del RPg por altas dosis de tratamiento con corticoides preoperatorios. Además la correlación entre la cantidad de tratamiento corticosteroideo antes de la intervención quirúrgica y la cantidad de RPg, no reveló una relación con la dosis.

No hemos encontrado diferencias entre los pacientes tratados preoperatoriamente con dexametasona y los no tratados en cuanto a los RE y RPg medidos por EIA (tablas LV y LVI; págs. 221,222) pero sí en los resultados de Citometría de Flujo, se observa un mayor porcentaje de valores negativos para CF-E₂ y CF-Pg en los pacientes no tratados en ambos sexos (tablas LIII y LIV; págs.219,220); los no tratados tienden a ser negativos y los tratados positivos para ambos parámetros. En las mujeres, las no tratadas tienden a presentar valores negativos y las tratadas positivos; en los hombres no se obtuvieron resultados de CF-E₂ y CF-Pg positivos en los que habían sido tratados con dexametasona preoperatoriamente (tablas LIII y LIV; págs. 219,220). Con relación a nuestros datos se podría pensar en un efecto estimulador de los glucocorticoides en los niveles de CF-E₂ y CF-Pg en las mujeres. De hecho se observa que los valores de CF-Pg son significativamente más altos en los tumores de pacientes que han recibido tratamiento preoperatorio con dexametasona que en los que no han sido tratados ($p < 0.05$) y en las mujeres con respecto a los hombres.

El hecho de que se observen concentraciones más bajas de receptores de hormonas esteroideas sexuales en los meningiomas de pacientes tratados con dexametasona cuando se comparan con las de los pacientes no tratados, puede ser resultado de la respuesta biológica a los glucocorticoides en este tejido. Según Yu (262), si la disminución en los niveles de receptor es paralela a una menor sensibilidad del tejido tumoral a los esteroides sexuales, puede ser de interés el intento de un tratamiento endocrino en el caso del meningioma.

5.2.7.- Recidivas.- A pesar de que muchos autores han tratado el tema de las recidivas en los meningiomas, es bastante difícil tener una idea clara de la tasa de recidivas, ya que varía del 11 % al 26 % en las distintas series (395). Sin embargo, cuando la extirpación del tumor ha sido subtotal, la posibilidad de recrecimiento llega a ser de un 74 % de los casos.

Los pacientes con recidivas o con meningiomas que no pueden ser extirpados en su totalidad, podrían ser candidatos a un intento de terapia hormonal. Sería interesante determinar el comportamiento hormonal de estas neoplasias en un estadio avanzado de la enfermedad, es decir, las variaciones del estado de receptor en las recidivas con respecto al tumor primario. Sabemos que en el cáncer de mama la mayoría de las recidivas expresan concentraciones más bajas del receptor comparados con los tumores primarios (396).

Aunque los RE en meningiomas son inconstantes, los RPg se han detectado en el 40-100 % de estos tumores en los diferentes estudios (237,240), pero los resultados discrepan en cuanto a las concentraciones observadas en las recidivas. Mientras que Poisson (240) no ha encontrado diferencias significativas entre los niveles de RPg en tumores recidivantes y no recidivantes. Rubinstein en 1994 (397), muestra que esta alta incidencia de RPg es mantenida o incluso incrementada en recidivas comparadas con los meningiomas extirpados inicialmente (92 % frente a 82 %). Los tumores recidivantes,

según Rubinstein, presentaron también concentraciones significativamente más altas de RPg. Esto podría representar cambios genuinos en los receptores concomitantemente con la progresión de la enfermedad.

La ausencia de diferencias en las concentraciones del RPg en los dos grupos tumorales de Poisson, primarios y recidivantes puede explicarse por el hecho de que no hay una correlación entre el estado de RPg y algunas características celulares del meningioma, tales como actividad mitótica y polimorfismo nuclear (240). De hecho, los estudios del efecto directo de los esteroides sexuales en los cultivos de tejidos de meningiomas han dado resultados contradictorios.

Con respecto a nuestros datos, sólo dos casos se estudiaron por EIA; los dos hombres. Uno de ellos (caso nº 83) con un meningioma meningotelial, mostró concentraciones de RPg de 666 fmol/mg de proteína (los más altos de nuestra serie); el otro (caso nº 9), presentó un meningioma psamomatoso con RPg negativos. Los datos de Citometría de Flujo tampoco son aclaratorios, ya que de 8 pacientes que se presentaron como recidivas, sólo 3 fueron positivos para CF-E₂ y CF-Pg, eso sí, el grado de positividad fue muy alto (tabla III; pág. 229).

No hemos encontrado prácticamente estudios en la literatura que, siguiendo la evolución del paciente, hayan determinado los RE y RPg en el tumor primario y el recidivante o recrecimiento. Rubinstein (397), estudió un meningioma en el momento de la extirpación inicial y también en la recidiva pero no aporta los resultados de la determinación de RE y RPg.

En dos casos (2 iniciales y 1 recidiva) (casos nº 31 y 98), determinamos los valores de CF-E₂ y CF-Pg en dos intervenciones distintas, y en todos los casos en la segunda intervención se obtuvieron valores ligeramente más bajos que en la primera; sin embargo se mantuvo la positividad o negatividad de los resultados (tablas III y VI; págs. 229,231).

Sería interesante valorar si los meningiomas a medida que progresa la enfermedad y aparecen recidivas, van perdiendo la capacidad de expresar receptores de progesterona, o si, por el contrario, como apunta Rubinstein, ésta se mantiene o incrementa. Si éste último se confirmase la terapia hormonal tendría aquí una de sus principales aplicaciones.

También puede ser posible que las hormonas esteroideas, a pesar de poseer receptores específicos, tengan una influencia limitada en el crecimiento del meningioma. Esta acción puede ser indirecta, a través de otros factores. Se ha confirmado la presencia de factores de crecimiento epidérmico y sus receptores en estos tumores (98). "In vitro" el factor de crecimiento epidérmico fue capaz de estimular el crecimiento de los meningiomas, pero no se pudo establecer una correlación directa entre la concentración tumoral del factor de crecimiento epidérmico y el comportamiento biológico del tumor (97). Weissman (97) sugirió que otros factores de crecimiento, incluyendo fibroblastos y

factor de crecimiento derivado de plaquetas, pueden individualmente o en asociación con el factor de crecimiento epidérmico estimular el crecimiento de meningiomas "in vitro".

En resumen, aunque no se ha podido demostrar una influencia del mecanismo hormonal en el crecimiento de los meningiomas, hay muchos factores convergentes que sugieren tal influencia hormonal.

5.2.8.- Evolución (en un período de 5 años).

La sensibilidad de un meningioma a las hormonas esteroideas podría depender de dos factores de regulación.

1.- De la capacidad de incorporación de la hormona al interior celular, y en particular al núcleo donde se ligaría a los lugares de unión tipo II. Esto lo medimos por Citometría de Flujo.

2.- De la cantidad de receptores intracelulares (tipo I citosólicos) para la hormona, que son responsables de la transducción de la señal desencadenada por la hormona una vez en el interior celular, medidos en esta Tesis Doctoral por EIA.

Si el meningioma fuese un tumor hormonodependiente, se necesitaría que la captación de las hormonas, estradiol y progesterona al interior de las células del meningioma fuese elevada (CF-E₂ y CF-Pg) y la cantidad de receptores intracelulares también (RE-EIA, RPg-EIA) para que tenga lugar un estímulo en el crecimiento del tumor. Hay que tener en cuenta que, con los métodos actuales de detección de receptores hormonales, el RE en los meningiomas se encuentra a niveles bajos, pero ya hemos visto en un capítulo anterior de la discusión, que es funcional, y que probablemente de lugar a la inducción de RPg en meningiomas.

De las 6 recidivas observadas en un período de 5 años y estudiadas por Citometría de Flujo, 5 se produjeron en mujeres, 4 de ellas en edad fértil y con valores positivos para CF-E₂ y CF-Pg (casos n° 22,45,49,75), y una menopáusica y negativa para ambos parámetros (caso n° 98), que realmente dudamos si fue recidiva o recrecimiento (tablas XIX y XX; págs. 236,237). Se ha observado que las mujeres menopáusicas tienen reducido el riesgo de desarrollar meningiomas, lo cual parece que se debe a que los niveles de estrógenos circulantes caen en la menopausia, situación compatible con la observación de que los meningiomas progresan en el embarazo cuando están elevados los niveles de estrógenos circulantes (146).

Cuando se combinan los datos de Citometría de Flujo (CF-E₂ y CF-Pg) y Enzimoimmunoanálisis (EIA) sólo para la progesterona (RPg-EIA), se observa que de los casos positivos para los tres parámetros, 2 recidivaron (casos n° 49 y 75) y el otro (caso n° 87) mostró un recrecimiento en el corto período de un año. Por el contrario, de los 14 casos restantes de meningiomas estudiados por las dos técnicas CF y EIA ninguno de los

casos en el que uno de los parámetros fue positivo o negativo o los tres negativos recidivó. Especialmente destacable es el caso nº 88, un hombre con un meningioma meningotelial, en el que se obtuvieron valores negativos para CF-E₂ y CF-Pg. No se evidenció recidiva en el período de tiempo considerado, a pesar de mostrar los valores más altos de RPg-EIA (666 fmol/mg de proteína) (tabla III; pág. 229).

La única recidiva observada entre los varones (caso nº 21) se produjo en el que presentó valores de CF-E₂ y CF-Pg más altos (tabla III; pág. 229).

Podríamos considerar la positividad de los tres parámetros CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA como un factor pronóstico de recidiva tumoral, por lo que consideramos importante el seguimiento de estos pacientes durante los próximos años.

Como resumen, y a la vista de los resultados con tratamientos hormonales “*in vitro*” e “*in vivo*” en los meningiomas, creemos que el hecho de que se encuentren elevados los valores de CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA, sería una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de un meningioma. Probablemente existiría un paso anterior como un evento genético (mutación, etc.).



5.3.- RECEPTORES HORMONALES.

Eriksson en 1978 (258), describió dos tipos de lugares de unión para el estradiol en el útero inmaduro de rata. Los tipo I (receptores clásicos) representan el clásico receptor de estrógenos, el cual se une al estradiol con alta afinidad ($K_d \approx 1 \text{ nM}$) y baja capacidad ($\approx 1 \text{ pmol /gr tejido}$), y presentan un coeficiente de sedimentación 8S en el método de gradiente de densidad de la sacarosa. Después de la administración de estrógenos, estos receptores se translocan del citoplasma al núcleo, donde el complejo estrógeno-receptor interacciona con los aceptores nucleares, dando lugar a la iniciación de los eventos transcripcionales asociados con la estimulación estrogénica del crecimiento uterino.

En contraste, los tipo II se unen al estradiol con una afinidad más baja ($k_d \approx 30 \text{ nM}$) pero mayor capacidad ($1-4 \text{ pmol /gr tejido}$) que el clásico receptor de estrógenos. Son macromoléculas con un coeficiente de sedimentación 3S-4S en el método de gradiente de densidad de la sacarosa.

Se han caracterizado receptores tipo II en los compartimentos citosólico y nuclear de células diana para estrógenos (258). Los citosólicos están presentes en grandes cantidades (más de cuatro veces los tipo I).

Los tipo II nucleares no proceden de la translocación de los citosólicos, sino que preexisten de alguna forma en el núcleo uterino de animales no estrogenizados (397). Aunque los pesos moleculares de los lugares de unión tipo II nucleares ($\approx 37 \text{ K}$) y citosólicos ($\approx 40 \text{ K}$) del oviducto de pollo son similares (398,399) sus propiedades de precipitación en sulfato amónico y su origen intracelular (citosol versus núcleo) sugieren que pueden ser proteínas diferentes (399).

Actualmente no conocemos si los lugares tipo II nucleares son distintos de la familia de receptores de hormonas esteroideas (399). El receptor de estrógenos y estos lugares de unión tipo II presentan afinidades de unión por el estradiol tritiado diferentes, así como especificidades de ligando y sensibilidad a agentes reductores también distintos. Además los tipo II nucleares en útero de rata se estimulan por el tratamiento con estradiol (258,260), mientras que los niveles de receptor de estrógenos en tejidos no estrogenizados o estrogenizados permanecen relativamente constantes (400). No obstante, el peso molecular de los lugares tipo II nucleares ($\approx 37 \text{ K}$) es similar al del fragmento proteolítico del receptor de estrógenos en el útero de rata pero el anticuerpo monoclonal de rata anti-receptor de estrógenos (Abbot RE-EIA) no los reconoce; pero sí reconoce al receptor de estrógenos tipo I. De todas formas sería necesario conocer la secuencia de la proteína y/o el clonaje de los lugares tipo II nucleares (399).

La administración de altas dosis de estradiol "*in vivo*", dio lugar a la deplección de los receptores de estrógenos tipo I del citosol, incremento de los niveles de los lugares tipo II en el núcleo, sin afectar los niveles citosólicos tipo II (401).

Los lugares de unión tipo II nucleares son específicos para componentes estrogénicos, como se demostró por experimentos de competición (antagonistas de estrógenos inhiben su acumulación) (402), y son más abundantes en tejidos diana para estrógenos. Están ausentes o en muy bajas cantidades en tejidos no diana, como diafragma, bazo (260), colon, pulmón y músculo (403). Para determinarlos, se lleva a cabo un análisis de saturación de las fracciones nucleares y, a 4° C sólo se detectan los tipo II nucleares (258).

Se ha demostrado que los niveles fisiológicos de estradiol incrementan los lugares de unión tipo II nucleares en útero de rata "*in vivo*" (397) e "*in vitro*" (404), de lo que se deduce que la estimulación por estradiol de estos lugares es una respuesta intracelular directa a los estrógenos (404). La presencia de éstos, puede reflejar el estado sensible a estrógenos de los tejidos (405).

No es fácil explicar el significado funcional de estas distintas formas de lugares de unión de estrógenos. Los tipo II nucleares juegan un papel regulador en el crecimiento uterino en ratas y en la proliferación de células malignas (tal crecimiento no ocurre en su ausencia). De otra forma, los niveles elevados de estos lugares tipo II están asociados con el crecimiento celular fisiológico o patológico estimulado por estrógenos (402).

El tipo I se acumula rápidamente en el núcleo después de la inyección de estradiol, no obstante declina a niveles bajos en 24 horas. En contraste, los tipo II permanecen elevados durante 24-72 horas y durante este tiempo se observó un crecimiento uterino. La inyección de estriol también causa el acúmulo nuclear de los tipo I, pero se pierden rápidamente del núcleo, no se observa una estimulación de los tipo II nucleares y tampoco un crecimiento uterino. Esto tendría relación con la capacidad del estradiol para mantener el receptor ocupado en el núcleo durante un período de tiempo suficiente para estimular los eventos nucleares obligatorios y tenga lugar dicho crecimiento. El fallo de la inyección de estriol en causar un crecimiento del útero, puede deberse a su incapacidad para mantener los lugares tipo I en el núcleo durante un período de tiempo suficiente.

A modo de resumen podría señalarse que en la respuesta del útero de rata a hormonas estrogénicas están implicados dos lugares de unión para estrógenos. Mientras que dichas respuestas pueden ser mediadas a través de la interacción de los estrógenos con los lugares tipo I, los eventos nucleares asociados con un crecimiento uterino requieren, no sólo la retención nuclear de los tipo I durante tiempo, sino la rápida y mantenida elevación de los niveles de los tipo II nucleares. En este sentido sería evidente el efecto cooperador de los tipo II nucleares con los tipo I.

Fisiológicamente, dada la baja afinidad de unión de los lugares tipo II nucleares para estrógenos, es difícil imaginar que puedan estar ocupados por estas hormonas “*in vivo*” (406). Se observó que en el útero de rata están ocupados por un ligando con actividad inhibitoria de la proliferación celular, que es específico de estos lugares y no interfiere directamente con la unión del estrógeno a los tipo I ni a los tipo II citoplasmáticos; no se pueden excluir efectos indirectos. Este ligando inhibidor está implicado en la modulación de la respuesta estrogénica en tejidos diana y parece que se trata de una molécula endógena probablemente un bioflavonoide. Por tanto, la función fisiológica de los lugares tipo II nucleares no sería unir estrógenos sino ligar este inhibidor, lo que podría explicar la baja afinidad de estos lugares por el estradiol (407).

Actualmente se cree que este ligando endógeno inhibidor es el metil p-hidroxifenillactato que se une a los lugares tipo II nucleares con alta afinidad ($K_d \approx 5\text{nM}$) e inhibe el crecimiento celular normal y maligno, y la proliferación “*in vivo*” e “*in vitro*”. Está presente en todos los tejidos normales, lo cual es consistente con su derivación de bioflavonoides o del metabolismo de la tirosina. Es deficitario en tumores mamarios de rata y en preparaciones de cáncer de mama humano, y este déficit se correlaciona con la pérdida del control regulador del crecimiento (408). Este inhibidor es hidrolizado por una esterasa a ácido p-hidroxifenilláctico, y esta enzima está bajo la regulación estrogénica. Esto se confirma porque la actividad esterasa del metil p-hidroxifenillactato está 2-3 veces incrementada con respecto a los controles, dentro de las 2-4 horas que siguen a una única inyección de estradiol y se mantiene a niveles elevados durante las 16-24 horas después de la administración de la hormona. Esta elevación mantenida se correlaciona con la estimulación del crecimiento uterino por el estradiol y la síntesis de ADN (409).

Por tanto una vía que tiene el estradiol para anular la inhibición del crecimiento uterino por el ligando endógeno, además de estimular los lugares de unión tipo II nucleares, es inducir la esterasa que hidroliza el metil p-hidroxifenillactato a ácido p-hidroxifenilláctico, disminuyendo así la concentración del ligando inhibidor.

El ácido p-hidroxifenilláctico libre, interacciona con los lugares tipo II con una afinidad mucho más baja ($K_d \approx 200\text{ nM}$) que el metil p-hidroxifenillactato y no inhibe el crecimiento uterino inducido por estrógenos “*in vivo*” o “*in vitro*”. Este ácido es el principal metabolito detectado en las preparaciones de tumores mamarios de ratón “*in vitro*” e “*in vivo*”, que se sabe que contienen esta enzima esterasa.

Como hipótesis de trabajo podría sugerirse que el inhibidor puede ser un componente de todos los tejidos que tienen lugares de unión nucleares tipo II para estrógenos. En tejidos que normalmente no responden a estrógenos de una manera proliferativa, los lugares tipo II estarían ocupados por el inhibidor y las funciones de proliferación estarían suprimidas. En aquellos que responden a estrógenos, ya que la disociación del inhibidor de los lugares tipo II nucleares es estrógeno-dependiente,

tendría lugar una estimulación de dichos lugares y también una estimulación del crecimiento (406).

Piantelli en 1993 (259), basándose en que la quercetina es un flavonoide que ejerce una poderosa actividad inhibidora del crecimiento en las células de cáncer de mama, ovario y leucémicas (células que expresan cantidades apreciables de lugares de unión para estrógenos tipo II), ha demostrado que compite con el estradiol por los lugares tipo II presentes en meningiomas, con una potencia similar a la del Dietilestilbestrol (DES). Además la quercetina inhibe el crecimiento “*in vitro*” de estos tumores.

En resumen, es probable que en los tejidos diana para estrógenos se produzcan dos situaciones relacionadas:

1.- Los lugares tipo II citosólicos pueden estar implicados en la retención de estrógenos dentro del tejido diana, creando un ambiente hormonal rico para los lugares tipo I (receptores clásicos), los cuales translocan el estrógeno al núcleo (258).

2.- Los lugares tipo II nucleares estarían encargados de mantener durante un cierto tiempo un nivel hormonal elevado en los tejidos diana, para que permanezcan ocupados los lugares tipo I en el núcleo el tiempo suficiente para producir el crecimiento del tejido. También podrían tratarse de un componente de la maquinaria para el procesamiento del complejo nuclear tipo I (258).

La función bioquímica de los lugares tipo II nucleares es poco conocida. Se sabe que están presentes en la matriz nuclear, lo que sugiere un posible papel en la replicación del ADN (399).

Dadas nuestras condiciones experimentales de trabajo mediante la técnica de Citometría de Flujo, los valores obtenidos para el estradiol y la progesterona posiblemente se corresponden con los lugares que ligan estradiol y progesterona tipo II nucleares, por las razones siguientes:

1.- El marcaje con estradiol o progesterona se realiza en hielo durante 30 minutos, por tanto, basándonos en los experimentos de Eriksson (258), a esa temperatura sólo podemos medir los lugares tipo II nucleares (los tipo II citosólicos se detectan por análisis de saturación a 37 °C).

2.- En los meningiomas, se han detectado cantidades elevadas de lugares de unión tipo II citosólicos (259,410) que no reaccionan con el anticuerpo monoclonal anti-RE (399). En nuestra casuística, también hemos detectado cantidades elevadas de lugares de unión tipo II pero nucleares.

Los resultados por Citometría de Flujo no son concordantes con los de EIA, ya que esta última detecta receptores de estrógenos y progesterona mediante anticuerpos

monoclonales. La técnica de EIA está determinado los lugares tipo I citosólicos y la de Citometría probablemente los tipo II nucleares.

3.- Los estudios de Microscopía Electrónica de las muestras de los tumores en suspensión realizadas por Citometría de Flujo (fotos 4 y 5; págs. 22 y 23), han demostrado la ruptura de la membrana citoplasmática durante el procesamiento de la muestra. La integridad de la membrana supone una dificultad para el paso de la molécula 17β Estradiol-BSA-FITC o 11α Progesterona-BSA-FITC, ya que a pesar de que la hormona esteroidea atraviesa dicha membrana por difusión simple, el tamaño del BSA es demasiado grande para atravesarla. Goldfarb en 1986 (citado por Miller) (411) demuestra que el BSA puede atravesar los poros del núcleo.

4.- Además hemos comprobado por Microscopía de Fluorescencia que el marcaje corresponde al núcleo (fotos 6 y 7; pág. 24).

Se han detectado lugares tipo II nucleares que ligan progesterona en el córtex adrenal de cobayas (412) y se sabe que difieren claramente del receptor de progesterona clásico, no sólo bioquímicamente, sino también en base a su tamaño molecular. Por tanto, pueden, posiblemente, representar un receptor de progesterona “huérfano”, pero todavía no se ha demostrado si la proteína nuclear que liga la progesterona en el córtex adrenal es parte de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas.

Dependiendo de las especies, el receptor de progesterona clásico tiene un tamaño entre 72K y 114K y el tamaño de estos lugares tipo II nucleares que ligan progesterona parece ser de 50K. Es posible, como apunta Demura (413) que esta proteína represente una forma truncada del receptor de progesterona que liga la hormona. Tal forma truncada no puede ser reconocida por los anticuerpos monoclonales contra el receptor de progesterona intacto.

La unión “*in vitro*” de la proteína que liga progesterona a secuencias no específicas de ADN, sugiere que puede funcionar como un factor de regulación transcripcional, actuando como un factor intracrina.

Hay muy pocas publicaciones en la literatura que determinen los receptores tipo II en estudios clínicos; sólo hemos encontrado una que utiliza nuestro mismo marcador en suspensiones de cáncer de mama aplicado a Citometría de Flujo (344). Este autor permeabiliza la membrana celular para el paso de la molécula, pero no llega a discernir si lo que detecta son los receptores tipo I o tipo II. No realiza ensayo clínico alguno.

Panko en 1981 (403), determina la presencia de estos lugares de unión tipo II en 25 muestras de cáncer de mama y encuentra que 23 (92 %) contenían cantidades elevadas. Halla una correlación positiva entre células con receptor de estrógenos positivo y lugares de unión tipo II.

Syne en 1982 (414), observa que la concentración del receptor de progesterona en citosoles de tumores de mama, está correlacionada positivamente con la cantidad de uniones tipo II en el núcleo.

En los tumores intracraneales, Capelli (410) determinó su presencia en 4 meningiomas y 6 tumores neuroepiteliales, revelando que todos los tumores contenían cantidades apreciables de lugares tipo II que ligan estrógenos, pero citosólicos. Detectó receptores de estrógenos en 7 de los 10 casos y de progesterona en el total de las muestras. Hay que tener en cuenta que Capelli determinó los lugares tipo II en citosol y en nuestro estudio el marcador se localiza a nivel nuclear.

Las características de unión de los lugares tipo II en los tumores intracraneales, como se reveló por análisis de saturación, especificidad y sensibilidad a agentes reductores, fueron muy similares a las descritas en otros tumores humanos tales como cáncer de mama (403) y cáncer pancreático (410).

Puede pensarse que los lugares nucleares tipo II que ligan estrógenos en los meningiomas no tengan un significado fisiológico debido a su relativa baja afinidad por estos esteroides y a los bajos niveles de estrógenos circulantes. Sin embargo es posible que concentraciones más elevadas de hormona existan dentro de los tejidos o compartimentos subcelulares. Además los lugares de unión no necesitan saturarse para ser funcionales (410). Incluso se podría pensar que se estimularían por cambios o fluctuaciones hormonales como ocurre en el embarazo, desequilibrios hormonales, etc. dando lugar a un crecimiento tumoral.

El hecho de que estos lugares de unión tipo II nucleares para estrógenos y progesterona se encuentren en cantidades superiores en los meningiomas que en los no meningiomas va a favor de una dependencia hormonal de los tumores meníngeos.

6. CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES.

1. La técnica de Citometría de Flujo utilizada en esta Tesis Doctoral y el Enzimoimmunoanálisis determinan dos tipos de receptores hormonales distintos que probablemente intervienen en el desarrollo y crecimiento de los tumores meníngeos, por lo cual ambas técnicas deben utilizarse como complementarias y no excluyentes.
2. El receptor de estrógenos en meningiomas se detecta en la fracción citosólica por Enzimoimmunoanálisis a muy bajas concentraciones, estando la mayor parte de las veces ausente. El receptor de progesterona está normalmente presente (EIA), y sus concentraciones no difieren en el hombre y en la mujer.
3. En nuestra casuística sólo es válido el estudio de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona en los tumores meníngeos, ya que en los demás los resultados han sido negativos.
4. La positividad de los valores de los lugares nucleares tipo II que ligan hormonas esteroideas (estrógenos y progesterona) en los tumores meníngeos medidos por Citometría de Flujo, está en relación directa o es proporcional al período de edad fértil de la mujer, y tienden a ser negativos en el hombre y en la menopausia femenina.
5. No se ha encontrado relación alguna entre el estado de receptor de estrógenos y progesterona con el tamaño del tumor y edema peritumoral, tanto por Citometría de Flujo como por EIA.
6. En nuestra serie, el tratamiento preoperatorio con glucocorticoides (dexametasona) en meningiomas, no altera la concentración de los receptores de progesterona en el tumor medidos por EIA.
7. Por Citometría de Flujo, en los meningiomas y en mujeres, se observan que los lugares de unión nucleares tipo II que ligan progesterona son significativamente más altos en las pacientes tratadas con dexametasona que en las no tratadas ($p < 0.05$).
8. La sensibilidad de un tumor a las hormonas esteroideas dependería de dos factores de regulación: 1).- De la capacidad de incorporación intracelular de dichas hormonas y 2).- De la cantidad de receptores hormonales citoplasmáticos.
9. Los niveles de receptores hormonales hallados en los meningiomas no guardan relación con la malignización, discutible con el recrecimiento de los mismos y sí con las recidivas.

10. Los valores de CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA son significativamente más altos en los tumores meníngeos que en los no meníngeos ($p < 0.001$), lo cual implica una cierta dependencia hormonal de los primeros.
11. El hecho de que se encuentren elevados los niveles de CF-E₂, CF-Pg y RPg-EIA, sería una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de un meningioma, y podría utilizarse como un factor pronóstico, aunque probablemente existiría un paso anterior, como un evento genético.



7. BIBLIOGRAFIA



7. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bittner JJ. The causes and control of mammary cancer in mice. Harvey Lect., 1947; 42:221-246.
- 2.- Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. Science (Wash.D.C.), 1967; 156:1050-1054.
- 3.- Henderson BE, Ross RK, Pike MC and Casagrande JT. Endogenous hormones as a Major Factor in human cancer. Cancer Research, 1982; 42: 3232-3239.
- 4.- Lesch KP and Fahlbusch R. Simultaneous estradiol and progesterone receptor analysis in meningiomas. Surg. Neurol., 1986; 26:257-263.
- 5.- Baulieu EE. Hormones: aspects fondamentaux et physiopathologiques. Hermann édit., 1978, pp.28-71.
- 6.- Horwitz KB, Koschi Y, McGuine WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast carcinoma: role of estradiol and antiestrogen. Endocrinology, 1978; 103:1742-51.
- 7.- McEwen BS, Biegon A, Davis PG, Krey LC, Luine VN, McGinnis MY, Paden ChM, Parsons B, and Rainbow ThC. Steroid hormones: Humoral signals which alter brain cell properties and functions. Recent. Prog. Horm. Res, 1982; 38:41-92.
- 8.- Zülch K. Brain tumors: their biology and pathology. 2^a ed. Springer, New York, 1965, pp. 63-88.
- 9.- Shoenberg BS, Christine BW and Whisnant JP. Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites. The unique association between meningiomas and breast cancer. Neurology, 1975; 25:705-712.
- 10.- Cushing H. Tumors of the nervus acusticus and the syndrome of the cerebellopontine angle. WB. Saunders Co, Philadelphia, 1917, pp. 269.
- 11.- Bickerstaff ER, Small JM and Guest II. The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. J. Neurol Neurosurg. Psychiatry, 1958; 21:89-91.
- 12.- Bellur SN, Chandra V, Anderson RJ. Meningiomas and increased body mass index. J. Steroid Biochem., 1983; 19 suppl:171S (abstract).

- 13.- Donnell MS, Meyer GA and Donegan WL. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J Neurosurg*, 1979; 50:499-502.
- 14.- Martuza RL, MacLaughlin DT and Ojemann RG. Specific estradiol binding in schwannomas, meningiomas and neurofibromas. *Neurosurgery*, 1981; 9:665-671.
- 15.- Vaquero J, Marcos ML, Martínez R, Bravo G. Estrogen and progesterone receptors proteins in intracranial tumors. *Surg Neurol*, 1983; 19:11-13.
- 16.- Lesch KP, Engl HG, Gross S. Androgen receptor binding activity in meningiomas. *Surg Neurol*, 1987, 28:176-80.
- 17.- Stojkovic RR, Jovancevic M, Santel DJ, Grcevic N, Gamulin S. Sex steroid receptors in intracranial tumors. *Cancer*, 1990; 65:1968-1970.
- 18.- Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas arising from the tuberculum sellae, with the syndrome of primary optic atrophy and bitemporal field defects combined with a normal sella turcica in a middle-aged person. *Arch Ophthalmol*, 1929; 1:1-41, 168-205.
- 19.- Markwalder TM, Zava DT, Markwalder RV. Sexual steroid hormone receptor assays in human astrocytomas. *Surg Neurol*, 1983 (letter); 20:263.
- 20.- Glick RP, Molteni A, Fors EM. Hormone binding in brain tumors. *Neurosurgery*, 1983; 13:513-519.
- 21.- Poisson M, Pertuiset BF, Hauw JJ, Philippon J, Buge A, Moguilewsky M, Philibert D. Steroid hormone receptors in human meningiomas, gliomas and brain metastases. *J Neurooncology*, 1983; 1:179-189.
- 22.- Kasantikul F, Brown WJ. Estrogen receptors in acoustic neurinomas. *Surg. Neurol*, 1981; 15:105-109.
- 23.- Grunberg SM, Daniels AM, Muensch H, Daniels JR, Bernstein L, Kortés V and Weiss MH. Correlation of meningioma hormone receptor status with hormone sensitivity in a tumor stem-cell assay. *J Neurosurg*, 1987; 66:405-408.
- 24.- Blankenstein MA, Van der Meulen-Dijk C, Thijssen JHH. Effect of steroids and antisteroids on human meningioma cells in primary culture. *J Steroid Biochem*, 1989; 34:419-421.
- 25.- Betti OO, Munari C, Rosler R. Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 1989; 24:311-321.
- 26.- Lunsford LD, Flickinger J, Lindner G, Maintz A. Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 201 cobalt-60 source gamma Knife. *Neurosurgery*, 1989; 24:151-159.

- 27.- Gutin PH, Leibel SA, Wara WM, Choucair A, Levin VA, Phillips TL, Silver P, Da Silva V, Edwards MSB, Davis RL, Weaver KA, Lamb S. Recurrent malignant gliomas: survival following interstitial brachytherapy with high-activity iodine-125 sources. *J Neurosurg*, 1987; 67:864-873.
- 28.- Barba D, Saris SC, Holder C, Rosenberg SA, Oldfield EH. Intratumoral LAK cell and interleukin-2 therapy of human gliomas. *J Neurosurg*, 1989; 70:175-182.
- 29.- Brem H, Mahaley MS, Vick NA, Black KL, Schold SL, Burger PC, Friedman AH, Circic IS, Eller TW, Cozzens JW, Kenealy JN. Interstitial chemotherapy with drug polymer implants for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurosurg*, 1991; 74:441-446.
- 30.- Colapinto EV, Zalutsky MR, Archer GE, Noska MA, Friedman HS, Carrel S, Bigner DD. Radioimmunotherapy of intracerebral human glioma xenografts with ¹³¹I-labeled F(b')₂ fragments of monoclonal antibody Mel-14. *Cancer Res*, 1990; 50:1822-1827.
- 31.- Mahaley MS, Hipp SW, Dropcho EJ, Bertsch L, Cush S, Tirey T, Gillepsie GY. Intracarotid cisplatin chemotherapy for recurrent gliomas. *J Neurosurg*, 1989; 70:371-378.
- 32.-Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957; 20:22-39.
- 33.- Adegbite AB, Khan MI, Paine KWE, Tan LK. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J. Neurosurg.*, 1983; 58:51-56.
- 34.- Bradford MM. A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal Biochem*, 1976; 72:248-54.
- 35.- Kleihues P, Burger PC, and Scheithauer BW. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. Histological typing of tumors of the Central Nervous System. De Springer-Verlag, 1993; p:5-10.
- 36.- Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of the gliomas. *Proc. Mayo Clin.*, 1949; 24:71-75.
- 37.- Report of a WHO Scientific Group. Research on the menopause. WHO Technical report series 670. Geneva: World Health Organization, 1981.
- 38.- Schnegg JF, Gómez F, Le Marchand-Beraud T, and de Tribolet N. Presence of sex steroid hormone receptors in meningioma tissue. *Surg Neurol*, 1981; 15:415-418.
- 39.- Pardo Mindán J. Anatomía Patológica General. Vol. 1. Ed. DOYMA, Barcelona, 1991.

- 40.- González Barón M. *Oncología Clínica*, 1. *Fundamentos de Patología General*. Ed. Interamericana-McGraw-Hill. Madrid, 1992.
- 41.- Sporn MB. Carcinogénesis and cáncer: Different perspectives on the same disease. *Cancer Res*, 1991; 51:6215-8.
- 42.- Nowell PC. The clonal evolution of tumour cell population. *Science*, 1976; 194:23.
- 43.- Bailey P, Cushing H. *Classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1926.
- 44.- Río Ortega P. *Nomenclatura y clasificación de los tumores del Sistema Nervioso*. López y Etchofoyen, Buenos Aires, 1944.
- 45.- Ostertag B. *Einteilung und Charakteristik der Hirngewächse*. Jena: G. Fischer. 1936.
- 46.- Russell DS, Rubinstein L. *Pathology of tumors of the nervous system*, 4th edit. London: E. Arnold, 1977.
- 47.- DeVita VT Jr. *Neoplasms of the Central Nervous System*. Chapter 46. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Vol 2 ; 3rd Edition. Philadelphia, 1989.
- 48.- Rausing A, Ybo W and Stenflo J. *Intracranial meningioma. A population study of ten years*. *Acta Neurol Scandinav*, 1970; 46:102-110.
- 49.- Wright DC. *Metastatic brain tumors*. *Contemporary Neurosurgery*, 1990; Vol 12, No 6.
- 50.- Russell DS and Rubinstein LJ. *Pathology of Tumours of the Nervous System*. I. Incidence, Pathogenesis and other general aspect. Fifth ed. London: Edward Arnold, pp:1-57, 1989.
- 51.- Garfinkel L and Sarokhan B. Trends in brain cancer tumor mortality and morbidity in the United States. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1982; 381, I.
- 52.- *Defunciones según la causa de muerte*, 1991. Tomo I. Resultados básicos. Estadísticas del movimiento natural de la población. INE. 1994.
- 53.- *Análise de mortalidade en Galicia*, 1991. Documentos técnicos de saúde pública. Serie B, nº 4. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade e Servizos Sociais. Dirección Xeral de Saúde Pública. Santiago de Compostela, 1994.
- 54.- Black PM. *Brain Tumors*. *The New England Journal of Medicine*, 1991; 21:1471-1476.

- 55.- Waterhouse J, Muir CS, Correa P. Cancer incidence in five continents. Vol IV. IARC Sci Pub. No 42. Lyon, 1982.
- 56.- Heim S, Mitelman F. Cancer cytogenetics. Alan R. Liss, Inc., New York 1987.
- 57.- Boveri T. Zur frage der entstebung maligner tumoren. Ed. Gustav Fisher, Jena, 1914; 5:1-64.
- 58.- Boveri T. The origen of malignant tumors. El. Batllière, Tindall & Co., 1929.
- 59.- Schneider G, Lutz S, Henn W, Zang K, and Blin N. Search for putative suppressor genes in meningioma: significance of chromosome 22. Hum Genet, 1992; 88:579-582.
- 60.- Fults D, Pedone CA, Thomas GA, and White R. Allelotype of human malignant astrocytoma. Cancer Res, 1990; 50:5784-5789.
- 61.- Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA, 1971; 68:820-823.
- 62.- Comings DE. A general theory of carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA, 1973; 70:3324-3328.
- 63.- Bruner JM, Langford LA, Fuller GN. Neuropathology, cell biology, and newer diagnostic methods. Curr Opin Oncol, 1993 5(3):441-9.
- 64.- Benedict WF, Murphree AL, Banerjee A. Patient with chromosome 13 deletion: Evidence that the retinoblastoma gene is a recessive cancer gene. Science, 1983; 219: 973-975.
- 65.- Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. Nature, 1986; 322:644-647.
- 66.- James CD, Carlbom E, Nordenskjöld M, Collins VP, Cavenee WK. Mitotic recombination of chromosome 17 in astrocytomas. Proc Natl Acad Sci USA, 1989; 86: 2858-2862.
- 67.- Cogen PH, Daneshvar L, Metzger AK, Edwards MSB. Deletion mapping of the medulloblastoma locus on chromosome 17p. Genetics, 1990; 8:279-285.
- 68.- Cogen PH, Daneshvar L, Bowcock AM, Metzger AK, and Cavalli-Sforza LL. Loss of heterozygosity for chromosome 22 DNA sequences in human meningioma. Cancer Genet Cytogenet, 1991; 53:271-277.

- 69.- El-Azouzi M, Chung RY, Farmer GE, Martuza RL, Black PM, Rouleau GA, Hettlich C, Hedley-Whyte ET, Zervas NT, Panagopoulos K, Nakamura Y, Gusella JF, and Seizinger BR. Loss of distinct regions on the short arm of chromosome 17 associated with tumorigenesis of human astrocytomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86:7186-7190.
- 70.- von Deimling A, Louis DN, von Ammon K, Petersen I, Hoell T, Chung RY, Martuza RL, Schoenfeld DA, Yasargil MG, Wiestler OD, and Seizinger BR. Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*, 1992; 77:295-301.
- 71.- Fults D, Brockmeyer D, Tullous MW, Pedone CA, and Cawthon RM. p53 mutation and loss of heterozygosity on chromosomes 17 and 10 during human astrocytoma progression. *Cancer Res*, 1992; 52:674-679.
- 72.- James CD, He J, Carlbom E, Nordenskjold M, Cavenee WK, and Collins VP. Chromosome 9 deletion mapping reveals interferon and interferon β -1 gene deletions in human glial tumors. *Cancer Res*, 1991; 51:1684-1688.
- 73.- Rey JA. On trisomy of chromosome 7 in human gliomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 1987; 20:323-326.
- 74.- Vagner-Capodano AM, Gentet JC, Gambarelli D, Pellissier JF, Gouzien M, Lena G, Genitori L, Choux M, Nd Raybaud C. Cytogenetic studies in 45 pediatric brain tumors. *Pediatric Hematology and Oncology*; 9:223-235.
- 75.- von Deimling A, Louis DN, von Ammon K, Petersen I, Wiestler OD, and Seizinger BR. Evidence for a tumor suppressor gene on chromosome 19q associated with human astrocytomas, oligodendrogliomas, and mixed gliomas. *Cancer Res*, 1992; 52:4277-4279.
- 76.- Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ, Sutton LN, Schut L, Bonner K, Emanuel BS. Isochromosome 17q in primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Genes Chromosomes and Cancer*, 1989; 1:139-147.
- 77.- Rey JA, Bello MJ, De Campos JM, Kusak ME, Moreno S. Chromosomal composition of a series of 22 human low grade gliomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 1987; 29:223-227.
- 78.- Stratton MR, Darling J, Lantos PL, Cooper CS, Reeves BR. Cytogenetic abnormalities in human ependymomas. *Int J Cancer*, 1989; 44:579-581.
- 79.- Zankl H, Zang KD. Cytological and cytogenetical studies on brain tumors. III. Ph like chromosomes in human meningiomas. *Hum Genet*, 1972; 14:167-169.

- 80.- Rey JA, Couturier J, Bello MJ, Aurias A, Pestaña A. Human Gene Mapping 11. Cytogenetic analysis in a series of 56 neurinomas (abstract). *Cytogenet Cell Genet*, 1991; 58: 2050.
- 81.- Rey JA, Bello MJ, De Campos JM, Vaquero J, Kusak ME, Sarasa JL, and Pestaña A. Abnormalities of chromosome 22 in human brain tumors determined by combined cytogenetic and molecular genetic approaches. *Cancer Genet Cytogenet*, 1993; 66:1-10.
- 82.- Zankl H, Zang KD. Cytological and cytogenetical studies on brain tumors. IV. Identification of missing G-chromosome in human meningiomas as # 22 by fluorescence technique. *Humangenetik*, 1972; 14:167-169.
- 83.- Lekanne Deprez RH , Groen NA, van Biezen NA, Hagemeyer A, van Drunen E, Koper JW, Avezaat CJJ, Boostma D, Zwarthoff EC. A t(4;22) in a meningioma points to the localization of a putative tumor-suppressor gene. *Am J Hum Genet*, 1991; 48:783-790.
- 84.- Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL, Hobbs WJ, Trofatter JA, Seizinger BR, Martuza RL, Superneau DW, Conneally PM, Gusella JF. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature*, 1987; 329:246-248.
- 85.- Casartelli C, Rogatto SR, Neto JB. Karyotypic evolution of human meningioma, progression through malignancy. *Cancer Genet Cytogenet*, 1989; 40:33-45.
- 86.- Al Saadi A, Latimer F, Madercic M, and Robbins T. Cytogenetic studies of human brain tumors and their clinical significance. II. Meningioma. *Cancer Genet Cytogenet*, 1987; 26:127-141.
- 87.- Prempre Th, Amornmarn R, Faillace W, Arce CA, and Nguyen TQ. 1;19 translocation in human meningioma. *Cancer*, 1993; 71:2306-2311.
- 88.- Wolman SR. Cytogenetic heterogeneity: its role in tumor evolution. *Cancer Genet Cytogenet*, 1986; 19:129-140.
- 89.- Kaplan PL, Anderson M, Ozanne B. Transforming growth factor(s) production enables cells to growth in the absence of serum: An autocrine system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982; 79:485-489.
- 90.- Rozengurt E. Growth factors, cell proliferation and cancer: an overview. *Mol Biol Med*, 1983; 1:169-181.
- 91.- Duda RB, Cundiff D, August CZ, Wagman LD, and Bauer KD. Growth factor receptor and related oncogene determination in mesenchymal tumors. *Cancer*, 1993; 71:3526-3530.

- 92.- Westphal M, and Herrmann H-D. The biology of gliomas: growth factors and oncogene expression. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1988; 56:59-66.
- 93.- Westphal M and Herrmann H-D. Epidermal Growth factor-receptors on cultures human meningioma cells. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 1986; 83:62-66.
- 94.- Westphal M, and Herrmann HD. Growth factor biology and oncogene activation in human gliomas and their implications for specific therapeutic concepts. Review article. *Neurosurgery*, 1989; 25: 681-694.
- 95.- Gullick WJ. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. *British Medical Bulletin*, 1991; 47:87-98.
- 96.- Koper JW, Foekens JA, Braakman R, and Lamberts SWJ. Effects of progesterone on the response to epidermal growth factor and other growth factors in cultured human meningioma cells. *Cancer Res*, 1990; 50:2604-2607.
- 97.- Weisman AS, Villemure J-G, Kelly PA. Regulation of DNA synthesis and growth of cells derived from primary meningiomas. *Cancer Res*, 1986; 46:2545-2550.
- 98.- Grimaux M, Magdelenat H, Poisson M, Chamouard JM, Barritault D, Foncin JF, Philippon J. Epidermal growth factor (EGF) and steroid receptors in human meningioma. *Rev Neurol*, 1988; 144: 96-103.
- 99.- Torp SH, Helseth E, Dalen A, Unsgaard G. Expression of epidermal growth factor receptor in human meningiomas and meningeal tissue. *APMIS*, 1992; 100:797-802.
- 100.- Takahashi JA, Suzui H, Yasuda Y, Ito N, Ohta M, Jaye M, Fukumoto M, Jaye M, Oda Y, Kikuchi H, and Masakazu H. Gene expression of fibroblast growth factor receptors in the tissues of human gliomas and meningiomas. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991; 177:1-7.
- 101.- Murphy PR, Myal Y, Sato Y, Sato R, West M, Friesen HG. Elevated expression of basic fibroblast growth factor messenger ribonucleic acid in acoustic neuromas. *Mol Endocrinol*, 1989; 3:225-31.
- 102.- Johnson MD, Federspiel ChF, Gold LI, and Moses HL. Transforming growth factor- β and transforming growth factor β -receptor expression in human meningioma cells. *Am J of Pathol*, 1992; 141:633-642.
- 103.- Antoniades HN, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Maxwell M. Expression of insulin-like growth factors I and II and their receptor mRNAs in primary human astrocytomas and meningiomas; in vivo studies using in situ hybridization and immunocytochemistry. *Int J Cancer*, 1992; 50:215-222.

- 104.- Brockes JP, Breakefield XO, and Martuza RL. Glial growth factor-like activity in Schwann cell tumors. *Annals of Neurology*, 1986; 20:317.
- 105.- Anderson MLM, Spandidos DA. Onco-suppressor genes and their involvement in cancer. *Anticancer Res*, 1988; 8:873-880.
- 106.- Duesberg PH. Cancer genes: Rare recombinants instead of activated oncogenes. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1987; 84:2117-2124.
- 107.- Goustin AS, Leof EB, Shipley GD, Moses HL. Growth factors and cancer. *Cancer Res*, 1986; 46:1015-1029.
- 108.- Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science*, 1987; 235:305-311.
- 109.- Kahn P, Graf T. *Oncogenes and growth control*. Heidelberg, Springer, 1986.
- 110.- Wu JK, and Chikaraishi DM. Differential expression of *ros* oncogene in primary human astrocytomas and astrocytoma cell lines. *Cancer Res*, 1990; 50:3032-3035.
- 111.- Bolger GB, Stamberg J, Kirsch IR, Hollis GF, Schwarz DF and Thomas GH. Chromosome translocation t (14;22) and oncogene (*c-sis*) variant in a pedigree with familial meningioma. *New England Journal of Medicine*, 1985; 312:564.
- 112.- Julier C, Lathrop GM, Reghis A, Szajnert MF, Lalquel JM and Kaplan JC. A linkage and physical map of chromosome 22 and some applications to gene mapping. *Amer J Hum Genet*, 1988; 42:297-308.
- 113.- Dumanski JP, Carlom E, Collins VP and Nordenskjöld M. Deletion mapping of a locus on human chromosome 22 involved in the oncogenesis of meningioma. *Proc Nat Acad Sci (Wash)*, 1987; 84:9275-9279.
- 114.- Riva P, and Larizza L. Expression of *c-sis* and *c-fos* genes in human meningiomas and neurinomas. *Int J Cancer*, 1992; 51:873-877.
- 115.- Blak P. Meningiomas. *Neurosurgery*, 1993; 32:643-657.
- 116.- Cohadon F. Tumeurs du Système Nerveux et de ses enveloppes. *Encyclopédie des Cancers Flammarion Médecine- Sciences* 1989. Paris.
- 117.- Kepes JJ. *Meningiomas. Biology, Pathology and Differential Diagnosis*. Masson, New York; 1982.
- 118.- Kernohan JW, Sayre GP. Tumors of the central nervous system. Fascicul. 35; *Atlas of tumour pathology*. Armed Forces Institute of Pathology. Washinton DC, 1952.

- 119.- Cohadon F, Aouad N, Rougier A Vital C, Rivel J, Dartigues JF. Histologic and nonhistologic factors correlated with survival time in supratentorial astrocytic tumors. *J Neuro-oncol*, 1985; 3:105-11.
- 120.- Velema JP, Walker AM. The age curve of nervous system tumour incidence in adults: common shape but changing levels by sex, race and geographical location. *Int J Epid*, 1987; 2:177-83.
- 121.- Lonstreth WT, Jr, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, and Koepsell ThD. Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer*, 1993; 72:639-648.
- 122.- Philippon J. Les méningiomes récidivants the recurrence of meningiomas. *Neurochirurgie*, 1986; 32:suppl1.
- 123.- Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas. Their classification, Regional Behaviour, Life History and Surgical End Results. Springfield IL: Thomas, 1938,785 pp.
- 124.- Mealey J, Carter JE. Spinal cord tumor during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1968; 32:204-209.
- 125.- Calvo V, Barcia Salorio JL. La malignidad y frecuencia de los tumores del sistema nervioso en relación con el sexo y la edad de los pacientes. *Med Esp*, 1952; 163:280-290.
- 126.- Deen HG Jr, Scheithauer BW, and Ebersold Mj. Clinical and pathological study of meningiomas of the first two decades of life. *J of Neurosurg*, 1982;56:317.
- 127.- Nakamura Y, and Becker LE. Meningeal tumors of infancy and childhood. *Pediatric Pathology*, 1985; 3:341.
- 128.- Amano K, Miura N, Tajika Y, Matsumori K, Kubo O, Kobayashi N and Kitamura K. Cystic meningioma in a 10-month-old infant. *J of Neurosurg*, 1980; 52:829.
- 129.- Witzke R, Hori A, Rahlf Günther. Meningiomas in a male fetus from a hormonally dysequilibrated mother. *Child's Nerv Syst*, 1985;1;359-362.
- 130.- Wood MW, White RJ, and Kernohan JW. One hundred intracranial meningiomas found incidentally at necropsia. *J of Neuropath and Exp Neurol*, 1957; 16:337.
- 131.- Nakasu S, Hirano A, Shimura T, and Llena JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surgical Neurology* 1987; 27:319.
- 132.- Roger E, McLendon Robinson Jr JS, Chambers DB, Grufferman S, Durger PC. Glioblastoma Multiforme in Georgia (1977-1981). *Cancer* 1985; 56:1-15.

- 133.- Edwards DAW, Hammond WH, Healy, MJR, Tanner JM, and Whitehouse RH. *Brit J Nutr*, 1955; 9:133.
- 134.- Dunn LJ, Bradbury JT. Endocrine factors in endometrial carcinoma. A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*, 1967; 97:465-71.
- 135.- Khosla T and Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Brit J Prev. Soc. Med* 1967; 21:122-128.
- 136.- Bray GA. Obesity. In Lavin N (edit). *Manual of endocrinology and metabolism*. Little Brown. Boston. 1986. P:487-500.
- 137.- DeWaard F, Baanders-Van Halewijn EA. A prospective study in general practice on breast cancer risk in post-menopausal women. *Int J Cancer*, 1974; 14:153-160.
- 138.- Berg JW. Can nutrition explain the pattern of international epidemiology of hormone-dependent cancers?. *Cancer Res*, 1975; 35:3345-3350.
- 139.- Choi NW, Howe GR, and Miller AB. An epidemiological study of breast cancer. *Am J Epidemiol*, 1978; 107:510-521.
- 140.- Larner JM, Shackleton CHL, Roitman E, Schwartz PE, and Hochberg RB. Measurement of estradiol-17-fatty acid esters in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75:195-200.
- 141.- Bellur SN, Chandra V, and Andreson RJ. Association of meningiomas with obesity. *Annals of Neurology*, 1983; 13:346-347.
- 142.- Wynder EL, Gori GB. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. *J Natl Cancer Inst*, 1977; 58:825-832.
- 143.- Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Woods MN, Dwyer JT, Conlon T, Bohn E, Gershoff SN. The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. *Am J Clin Nutr*, 1986; 44:945-953.
- 144.- Adlercreutz H, Hamalainen E, Gorbach SL, Goldin BR, Woods MN, Dwyer JT. Diet and plasma androgens in postmenopausal vegetarian and omnivorous women and postmenopausal women with breast cancer. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:433-442.
- 145.- Preston-Martin S, Paganini-Hill A, Henderson BE, Pike MC. Case-control study of intracranial meningiomas in women in Los Angeles County. *JNCI* 1980; 65:67-73.
- 146.- Schlehofer B, Blettner M, Wahrendorf J. Association between brain tumors and menopausal status. *J Natl Cancer* 1992; 84:1346-1349.

- 147.- Michelsin JJ, New PF. Brain tumour and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32:305-307.
- 148.- Olsson H, Borg A, Fernö M, Möller TR, and Ranstam MA. Early oral contraceptive use and premenopausal breast cancer. A review of studies performed in Southern Sweden. *Cancer Selection and Prevention*, 1991; 15:265-271.
- 149.- Gold E, Gordis L, Tonascia J, and Szklo M. Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidem*, 1979; 109:309-319.
- 150.- Fuchs HE and Bullard DE. Immunology of transplantation in the central nervous system. *Appl Neurophysiol*, 1988; 51:278-296.
- 151.- Wikstrand CJ and Bigner DD. Immunobiologic aspects of the brain and human gliomas. *Am J Pathol*, 1980; 98:517-568.
- 152.- Gerosa M, Olivi A, Rosenblum ML, Semenzato GP and Pezzuto A. Impaired immunocompetence in patients with malignant gliomas: The possible role of TG-lymphocyte subpopulations. *Neurosurgery*, 1982; 10:571-573.
- 153.- Elliot LH, Brooks WH, and Roszman Th L. Inability of mitogen-activated lymphocytes obtained from patients with malignant primary intracranial tumors to express high affinity interleukin 2 receptors. *J Clin Invest*, 1990; 86:80-86.
- 154.- Elliot LH, Roszman TL, and Brooks WH. Cytokinetics basis for the impaired activation of lymphocytes from patients with primary intracranial tumors. *J Immunol*, 1984; 132:1208-1215.
- 155.- Rossi ML, Hughes JT, Esiri MM, Coakham HB and Brownell DB. Immunohistological study of mononuclear cell infiltrate in malignant gliomas. *Acta Neuropathol*, 1987; 74:269-277.
- 156.- Ridley A, Cavanagh JB. Lymphocytic infiltration in gliomas: evidence of possible host resistance. *Brain*, 1971; 94:117-124.
- 157.- Pees HW, Seidel B. Cell-mediated immune response of patients with meningiomas defined in vitro by a (3H) prolina microcytotoxicity test. *Clin Exp Immunol*, 1976; 24:310-316.
- 158.- Mottet S, Martin-Achard A, de Tribolet N, Diserens AC. Evaluation of the humoral response of meningioma patients to possible common tumour-associated antigens. *Acta Neurochir*, 1980; 52: 19-25.
- 159.- Pérez-Díaz C, Cabello A, Lobato RD, Rivas JJ and Cabrera A. Oligodendrogliomas arising in the scar of a brain contusion. Report of two surgically verified cases. *Surgical Neurology*, 1985; 24:581.

- 160.- Ludwin SK. Proliferation of mature oligodendrocytes after trauma to the central nervous system. *Nature*, 1984; 308:274.
- 161.- Modan B, Baidatz D, Mart H, Steinitz R, Levin SG. Radiation-induced head and neck tumors. *Lancet*, 1974; 1:277-279.
- 162.- Partington MD, Davis DH. Radiation-induced meningioma after treatment for pituitary adenoma: case report and literature review. *Neurosurgery*, 1990; 26:329-331.
- 163.- Liwnicz BH, Berger TS, Liwnicz RG and Aron BS. Radiation-associated gliomas: a report of four cases and analysis of postradiation tumors of the central nervous system. *Neurosurgery*, 1985; 17:436.
- 164.- Zimmermann W, Scherneck S, Geissler E, and Nisch G. Demonstration of SV 40-related tumour antigen in human meningiomas by different hamster SV 40-T-antisera. *Acta Virologica*, 1981, 25:199.
- 165.- Tabuchi K, Kirsch WM, and Van Buskirk JJ. Immunocytochemical evidence for SV 40-related T antigen in two human brain tumours of ependymal origin. *Acta Neurochirurgica*, 1978; 43:239.
- 166.- Scherneck S, Rudolph M, Geissler E, Vogel F, Lübke L, Wählte H, Nisch G, Weickmann F, and Zimmermann W. Isolation of a SV 40-like papovavirus from a human glioblastoma. *International Journal of Cancer*, 1979b; 24:523.
- 167.- Cuatrecasas W, and Cho J-R. Tumor-specific DNA sequences in human gliomas. *Cancer*, 1979; 44:1309.
- 168.- Wilkins JR, Koutras RA. Paternal occupation and brain cancer in offspring. A mortality-based case control study. *Am J Ind Med*, 1988; 14:299-318.
- 169.- Peters JM, Preston-Martin S, Yu MC. Brain tumors in children and occupational exposures of parents. *Science* 1981; 213:235-236.
- 170.- Austin SG, Schnatter AR. A case-control study of chemical exposures and brain tumours in petrochemical workers: an epidemiologic study. *J Occup Med*, 1976; 25:313-7.
- 171.- Burch JD, Craib KPJ, Choi BCK, Miller AB, Risch HA, Howe GR. An exploratory case-control study of brain tumors in adults. *J Nat Cancer Inst*, 1987; 78:601-9.
- 172.- Musicco M, Filipini G, Bordo BM, Melotto A, Morello G, Berrino F. Gliomas and occupational exposures to carcinogens: case-control study. *Am J Epidemiol*, 1982; 116:782-90.

- 173.- Thomas TLD. A retrospective study of brain tumors and occupational risk factors (petroleum refining, solvents, chemical manufacturing, electronics workers). *Diss Abstr Int (Sci)*, 1986; 47:4838.
- 174.- Choi CH-K. Epidemiology of brain tumors and methodology. *Research. Diss Abstr Int (Sci)*, 1983; 45:523.
- 175.- Deen HG JR, Laws ER Jr. Multiple primary brain tumors of different cell types. *Neurosurgery*, 1981; 8:20-25.
- 176.- Fisher RG. Intracranial meningioma followed by a malignant glioma: case report. *J Neurosurg*, 1968; 29:83-86.
- 177.- Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, Allen JC, Koerber T. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: Genetic, clinical and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurology*, 1979; 30:851-859.
- 178.- Rouleau GA, Seizinger BR, Wertelecki V, Haines JL, Superneau DW, Martuza RL, Gusella JF. Flanking markers bracket the neurofibromatosis type 2 (NF₂) gene on chromosome 22. *Am J Hum Genet*, 1990; 46:323-328.
- 179.- Mehta D, Khatib R, Patel S. Carcinoma of the breast and meningioma. Association and management. *Cancer*, 1983; 51:1937-1940.
- 180.- Jacobs DH, Holmes FF, McFarlane MJ. Meningiomas are not significantly associated with breast cancer. *Arch Neurol*, 1992; 49:753-756.
- 181.- Izquierdo JM. Fundamentos de Neurocirugía. Capítulo 47. Vol II. *Dist. Interamericana*, 1979: 561-607
- 182.- Mantravadi RVP, Phatak R, Bellur S, Liebner EJ, Haas R. Brain stem gliomas: an autopsy study of 25 cases. *Cance*, 1982; 49: 1294-6.
- 183.- Jellinger K. Glioblastoma multiforme: Morphology and Biology. *Acta Neurochir*, 1978; 42:5-32.
- 184.- Rawlings Ch E III, Giangaspero F, Burger PC and Bullard D. Ependymomas: A clinicopathologic study. *Sur Neurol*, 1988; 29:271-81.
- 185.- Mohadjer M, Etou A, Milios E, Baden R, Mundinger F. Chiasmatic optic glioma. *Neurochirurgia*, 1991; 34:90-93.
- 186.- Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, and Becker LE. Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the Hospital For Sick Children, Toronto 1950-1980. *J Neurosurg*, 1983; 58:543-552.

- 187.- Dhellemmes P, Demaille MC, Lejeune JP, Baranzelli MC, Combelles G, and Torrealba G. Cerebellar Medulloblastoma: Results of multidisciplinary treatment. Report of 120 cases. *Surg Neurol*, 1986; 25:290-294.
- 188.- Al-Mefty O, Jinkins JR, El-Senoussi M, El-Sheker M, and Fox JL. Medulloblastomas: a review of modern management with a report on 75 cases. *Surg Neurol*, 1985; 24:606-24.
- 189.- Lombardi G, Passerini A. Spinal cord tumors. *Radiology*, 1961; 6:381-391.
- 190.- Geuna E, Pappadà G, Regalia F, and Arrigoni M. Multiple meningiomas. Report of nine cases. *Acta Neurochirurgica*, 1983; 68:33-43.
- 191.- Vaquero J, Martínez R. *Neurología Quirúrgica. Vol 1. Alpe editores. 1988.*
- 192.- Patchell RA. Brain metastases. *Neurologic Clinics*, 1991; 9:817-825.
- 193.- Chou S, and Miles JM. The pathology of meningiomas. Chapter 4. pp:37-57. In *Meningiomas*. Ed. by O. Al-Mefty. Raven Press Ltd, New York, 1991.
- 194.- Sorour O, Raafat M, El-Bolkainy N, Rifaat M. Infiltrative potentiality of brain tumors on organ culture. *J Neurosurg*, 1975; 43:742-749.
- 195.- Noltenius C, Noltenius H. Dormant tumor cells in liver and brain. An autopsy study on metastasizing tumors. *Pathol Res Pract*, 1985; 179:504-511.
- 196.- Alby L, Auerbach R. Differential adhesion of tumor cells to capillary endothelial cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1984; 81:5739-5743.
- 197.- Vital C. Classification et diagnostic histopathologique. Chapitre II. In *Tumeurs du Système Nerveux et de ses enveloppes*. Edite par F. Cohadon. Médecine-Sciences, Flammarion, 1989; p:14-47.
- 198.- Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, and Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*, 1988; 62:2152-2165.
- 199.- Schuk H, Davies M, Drake M. A study of meningiomas with correlation of hyperostosis and tumor vascularity. *Am J Roentg*, 1964; 91:431-443.
- 200.- Ramsey RG. *Neuroradiology with computed tomography*. WB Saunders CO (De). Philadelphia-London-Toronto, 1981.
- 201.- Nev PFJ, Aronov S, Hesselink JR. National Cancer Institute: Evaluation of Computed Tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms. V. Meningiomas. *Radiology*, 1980;136:665-675.

- 202.- Chen TH C, Zee Ch, Miller CA, Weiss MH, Tang G, Chin L, Levy ML, Apuzzo MLJ. Magnetic Resonance imaging and pathological correlates of meningiomas. *Neurosurgery*, 1992; 31:1015-1022.
- 203.- Zimmerman RD. MRI of intracranial meningiomas, in Al-Mefty O (de): *Meningiomas*. New York, Raven Press, 1991.
- 204.- Kumar PP, Patil AA, Syh HW, Chu WK, and Reeves MA. Role of brachytherapy in the management of the skull base meningioma. *Treatment of skull base meningiomas*. *Cancer*, 1993; 71:3726-3731.
- 205.- Yamashita J, Handa H, Iwaki K, Abe M. Recurrence of intracranial meningiomas with especial reference to radiotherapy. *Surg Neurol*, 1980; 14:33-40.
- 206.- Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*, 1896; 2:104-162.
- 207.- Boyd S. On oophorectomy in cancer of the breast. *Br. Med. J*, 1900; 2:1161.
- 208.- Hunter J. *Observations on Certain Parts of the Animal Oedonomy*. 1st. De. *Bibliotheca Oesteriana*, London. 1786.
- 209.- Dresser R. *Amer. Jour. Roent*, 1936; 35:384.
- 210.- Thayssen VE. The influence of castration by roentgen on carcinoma of the breast. *Acta Radiol*, 1948; 29:189
- 211.- Huggins C, and Bergental DM. Inhibition of human mammary and prostatic cancer by adrenalectomy. *Cancer Res*, 1952; 12:134.
- 212.- Luft R, and Olivecrona H. Experiences with hypophysectomy in man. *J. Neurosurg*, 1953; 12:301-316.
- 213.- Frank RT, and Rosenbloom J. Physiologically active substances contained in the placenta and corpus luteum. *Surg Gynecol Obstet*, 1915; 21:646.
- 214.- Adler L. *Zur Physiologie und Pathologie der Ovarial Funktion*. *Arch Gynaekol*, 1912; 95:349.
- 215.- Allen I and Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, abstraction, and partial purification, and action in test animals. *J.A.M. A.*, 1923; 81:819.
- 216.- Corner GW and Allen WM. *Physiology of the corpus luteum*. 11. Production of a special uterine reaction (progestational proliferation) by extracts of the corpus luteum. *Amer J Physiol*, 1929; 88:326.

- 217.- Butenandt A and Westphal U. Zur Isolierung und Charakterisierung des Corpusluteum-Hormons. *Ber Chem Ges*, 1934; 67:1440.
- 218.- Dodds EC, Lawson W and Noble R. Biological effects of the synthetic oestrogenic substance 4:4' dihydroxy-a:b diethylstilbene. *Lancet*, 1938; 1:1389.
- 219.- Haddow A, Wattkinson JM and Paterson E. Influence of synthetic oestrogens upon advanced malignant disease. *Br Med J*, 1944; 2:393.
- 220.- Glascock RF and Hoekstra WG. Selective accumulation of tritium-labeled hexoestrol by the reproductive organs of immature female goats and sheep. *Biochem J*, 1959; 72:673.
- 221.- Folca PJ, Glascock RF and Irvin WT. Studies with tritium-labeled hexoestrol in advanced breast cancer. *Lancet*, 1961; 2:796.
- 222.- Jensen EV and Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Rec. Prog Hormone Res*, 1962; 18:387-414.
- 223.- Gorski J, Toft D, Shymala G, Smith D and Notides A. Hormone receptors: Studies on the interaction of estrogen with the uterus. *Rec Proc Hormone Res*, 1968; 24:45.
- 224.- Jensen EV, Suzuki T, Kawashima T, Stump WE, Junblut PW and De Sombree EE. A Two-step mechanism for the interaction of estradiol with the rat uterus. *Proc Natl Acad Sc*, 1968;59:632.
- 225.- Toft D and Gorski J. A receptor molecule for estrogen isolated from rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 1966; 55:1574.
- 226.- Terenius L. Estrogen and Progesterone Binders in Human and Rat Mammary Carcinoma. *Europ J Cancer*, 1973; 9:291-294.
- 227.- Jensen EV, Block GE, Smith S. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1971;34:55-70.
- 228.- Bundred NJ and Hawkins RA. Oestrogen receptors and non-reproductive tract tumours. *Reviews on Endocrine-related. Cancer*, 1987; 25:11.
- 229.- Courriere P, Tremoulet M, Eche N, Armand JP. Hormonal steroid receptors in intracranial tumours and their relevance in hormone therapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 1985; 21:711-714.
- 230.- Blankenstein MA, Blaauwn G, Lamberts SWJ, Mulder E. Presence of progesterone receptors and absence of oestrogen receptors in human intracranial meningioma cytosols. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 1983; 19:365-370.

- 231.- Lee LS, Chi DW, Chang TJ, Chou MD, Liu Hch, Liu TY. Steroid hormone receptors in meningiomas of Chinese patients. *Neurosurgery*, 1989; 25:541-545.
- 232.- Magdelenat H, Pertuiset BF, Poisson M, Martin PM, Philippon J, Pertuiset B, and Buge A. Progestin and oestrogen receptors in meningiomas: Biochemical characterization, clinical and pathological correlations in 42 cases. *Acta Neurochir (Wien)*, 1982; 64: 199-213.
- 233.- Martuza RL, Miller DC, MacLaughlin DT. Estrogen and progesterone binding by cytosolic and nuclear fractions of human meningioma. *J Neurosurg*, 1985; 62:750-756.
- 234.- Tilzer L, Plapp F, Evans JP, Stone D, and Alward K. Steroid receptor proteins in human meningiomas. *Cancer*, 1982; 49:633-636.
- 235.- Brentani MM, Lopes MTP, Martins VR and Plese JPP. Steroid Receptors in intracranial tumors. *Clin Neuropharmacol*, 1984; 7:347-350.
- 236.- Cahill DW, Bashirelahi N, Solomon LW, Dalton T, Salcman M, and Ducker TB. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. *J Neurosurg*, 1984; 60:985-993.
- 237.- Markwalder TM, Markwalder RV, Zava DT. Estrogen and progestin receptors in meningiomas: Clinicopathological correlations. *Clin Neuropharmacol*, 1984 ;7:368-374.
- 238.- Meixensberger J, Caffier H, Naumann M and Hofmann E. Sex hormone binding and peritumoural oedema in meningiomas: Is there a correlation?. *Acta Neurochir (Wien)*, 1992; 115:98-102.
- 239.- Moguilewsky M, Pertuiset BF, Verzat D, Philibert D, Philippon J, and Poisson M. Cytosolic and nuclear sex steroid receptors in meningiomas. *Clin Neuropharmacol*, 1984; 7:375-381
- 240.- Poisson M, Magdelenat H, Foncini JF, Bleibel JM, Philippon J, Pertuiset B, Buge A: Récepteurs d'oestrogènes et de progestérone dans les méningiomes. *Rev Neurol (Paris)*, 1980;136:193-203.
- 241.- Blaauw G, Blankenstein MA, Lamberts SWJ. Sex steroid receptors in human meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 1986; 79:42-47.
- 242.- Jan M, Picaper G. Les récepteurs hormonaux d'oestrogènes et de progestérone dans les méningiomes. *Neurochirurgie*, 1984; 30:373-377.
- 243.- Olson JJ, Beck DW, Schlechte J, Loh PM. Hormonal manipulation of meningiomas in vitro. *J Neurosurg*, 1986; 65:99-107.
- 244.- King WJ, Greene GL. Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature*, 1984; 307:745-747.

- 245.- Blankenstein MA, van de Meulen Dijk C, Thijssen JHH. Assay of oestrogen and progesterone receptors in human meningiomas cytosols using immunological methods. *Clin Chim Acta*, 1987; 165:189-195.
- 246.- Perrot-Appianat M, Groyer- Picard MT, Kujas M. Immunocytochemical study of progesterone receptor in human meningioma. *Acta Neurochir (Wien)*, 1992; 115:20-30.
- 247.- Schrell UMH, Adams EF, Fahlbusch R, Greb R, Jirikowski G, Prior R, and Ramalho-Ortigao FJ. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 1. Female sex steroid receptors and their significance as specific markers for adjuvant medical therapy. *J Neurosurg*, 1990; 73:743-749.
- 248.- Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, Walter G. F., Samii m., Ostertag H. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: Correlation with clinical and histological features. *Neurosurgery*, 1993; 33:212-217.
- 249.- Lesch KP, Schott W, Gross S. Estrophilin immunoreactivity versus estrogen receptor binding activity in meningiomas: Evidence for multiple estrogen binding sites. *Surg Neurol*, 1987; 28:181-188.
- 250.- Lesch KP, Gross S. Estrogen receptor immunoreactivity in meningiomas. Comparison with the binding activity of estrogen, progesterone and androgen receptors. *J Neurosurg*, 1987; 67:237-243.
- 251.- Horwitz KB, McGuire WL. Estrogen and progesterone. Their relationship in hormone-dependent breast cancer. In McGuire WL, Raynaud JS, Beaulieu EE (eds): Progesterone receptors in normal and neoplastic tissues. New York, Raven Press, 1977, pp 103-124.
- 252.- Jensen EV. Hormone dependency of breast cancer. *Cancer*, 1981; 47:2319-2326.
- 253.- Schwartz MR, Randolph RL, Cech DA, Rose JE, and Panko WB. Steroid hormone binding macromolecules in meningiomas. Failure to meet criteria of specific receptors. *Cancer*, 1984; 53:922-927.
- 254.- Zava DT, Markwalder TM, and Markwalder RV. Biological expression of steroid hormone receptors in primary meningioma cells in monolayer culture. *Clin Neuropharmacol*, 1984; 7:382-388.
- 255.- Blankenstein MA, Blaauw G, Lamberts WJ, and Mulder E. Presence of progesterone receptors and absence of oestrogen receptors in human intracranial meningioma cytosols. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1983; 19:365-370.

- 256.- Halper J, Colvard DS, Sheithauer BW, Jiang NS, Press MF, Graham ML, Riehl E, Laws ER, and Spelsberg TC. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas: comparison of Nuclear Binding, Dextran-Coated Charcoal, and Immunoperoxidase Staining assays. *Neurosurgery*, 1989; 25:546-553.
- 257.- Clark JH, Hardin JW, Upchurch S, and Eriksson H. Heterogeneity of estrogen binding sites in the cytosol of the rat uterus. *J Biol Chem*, 1978; 253:7630-7634.
- 258.- Eriksson H, Upchurch S, Hardin JW, Peck EJ, Jr, and Clark JH. Heterogeneity of estrogen receptors in the cytosol and nuclear fractions of the rat uterus. *Biochem Biophys Res Commun*, 1978; 81:1-7.
- 259.- Piantelli M, Rinelli A, Macri E, Maggiano N, Larocca LM, Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Scambia G, Capelli A, and Ranelletti FO. Type II estrogen binding sites and antiproliferative activity of Quercetin in human meningiomas. *Cancer*, 1993; 71:193-198.
- 260.- Markaverich BM, and Clark JH. Two binding sites for estradiol in rat uterine nuclei: relationship to uterotrophic response. *Endocrinology*, 1979; 105:1458-1462.
- 261.- Markaverich BM, Upchurch S, Glasser SR, McCormack SA, Clark JH. Oestrogen stimulation of uterine growth: effects of steroidal and nonsteroidal oestrogen antagonists. In: Sutherland RL, Jordan VC eds. *Nonsteroidal antiestrogens: molecular pharmacology and antitumor activity*. New York: Academic Press, 1981:113-8.
- 262.- Yu ZY, Wrange Ö, Haglund B, Granholm L and Gustafsson JA. Estrogen and progestin receptors in meningiomas. *J. Steroid Biochem*, 1982; 16:451-456.
- 263.- Schrader WT, O'Malley BW. Progesterone-binding components of chick oviduct. IV. Characterization of purified subunits. *J Biol Chem*, 1972; 247:51.
- 264.- Horwitz KB, Wei LL, Sedlacek SM, d'Arville CN. Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer: a review. *Recent Prog Horm Res*, 1985; 41:249.
- 265.- Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H and Chambon P. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J*, 1990; 9:1603-1614.
- 266.-Schrader WT, Toft DO, O'Malley BW. Progesterone-binding protein of chick oviduct. VI. Interaction of purified progesterone-receptor components with nuclear constituents. *J Biol Chem*, 1972; 247:2401.
- 267.- Poisson M. Sex steroid receptors in human meningiomas. *Clin Neuroparmacol*, 1984; 7:320-324.

- 268.- Poisson M, Pertuiset BF, Moguilewsky M, Magdelenat H, Martin PM. Steroid hormone receptors in the central nervous system. Their neurological significance. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1984; 140:233-248.
- 269.- Lesch KP, Schott W, Engl HG, GroB S, and Thierauf P. Gonadal steroid receptors in meningiomas. *J Neurol*, 1987;234:328-333.
- 270.- Olson JJ, Beck DDW, MacIndoe JW, and Min-Loh P. Androgen receptors in meningiomas. *Cancer*, 1988; 61:952-955.
- 271.- Lesch KP, Engl HG, Gross S. Androgen receptor binding activity in meningiomas. *Surg Neurol*, 1987; 28:176-180.
- 272.- Whittle IR, Foo MS, Besser M, Vanderfield G. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas. Biochemical and clinico-pathological considerations. *Aust N. Z. J. Surg*, 1984; 54:325-330.
- 273.-Whittle IR, Hawkins RA, Miller JD. Sex hormone receptors in intracranial tumors and normal brain. *Eur J Surg Oncol*, 1987;13:303-307.
- 274.- Maxwell M, Galanopoulos T, Neville-Golden J, and Antoniadis HN. Expression of androgen and progesterone receptors in primary human meningiomas. *J Neurosurg*, 1993; 78:456-462.
- 275.- Adams EF, Schrell UMH, Fahlbusch R, and Thierauf P. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 2: In vitro effect of steroids, bromocriptine, and epidermal growth factor on growth of meningiomas. *J Neurosurg*, 1990; 73:750-755.
- 276.- Maiuri F, Montagnani S, Gallicchio B, Carandente M, Lanza GG, D'Andrea F. Estrogen and progesterone sensitivity in cultures meningioma cells. *Neurol Res*, 1989; 11:9-13.
- 277.- Jay JR, MacLaughlin DT, Riley KR, and Martuza RL. Modulation of cell growth by sex steroid hormones in vitro. *J Neurosurg*, 1985; 62:757-762.
- 278.- Markwalder TM, Waelti E, Koenig MP. Endocrine manipulation of meningiomas with medroxyprogesterone acetate: Effect of MPA on receptor status of meningioma cytosols. *Surg Neurol*, 1987; 28:3-9.
- 279.- Markwalder TM, Gerber HA, Waelti E, Schaffner T, and Markwalder RV. Hormonotherapy of meningiomas with medroxyprogesterone acetate: Immunohistochemical demonstration of the effect of medroxyprogesterone acetate on growth fractions of meningioma cells using the monoclonal antibody Ki-67. *Surg Neurol*, 1988; 30:97-101.

- 280.- Olson JJ, Beck DW, Schlechte JA, and Loh PM. Effect of the antiprogesterone RU-38486 on meningiomas implanted in nude mice. *J Neurosurg*, 1987; 66:584-587.
- 281.- Blankenstein MA, van't Verlaat JW, Croughs RJM. Hormone dependency of meningiomas (letter). *Lancet*, 1989; 1:1381.
- 282.- Weisman AS, Raguet SS, Kelly PA. Characterization of the epidermal growth factor receptor in human meningioma. *Cancer Res*, 1987, 47:2172-2176.
- 283.- Gibelli N, Zibera C, Butti G, Assietti R, Sica G, Scerrati M, Iacopino F, Roselli R, Paoletti P, Robustelli della Cuna G, and Rossi GF. Hormonal modulation of brain tumour growth: a cell culture study. *Acta Neurochir, (Wien)*, 1989; 101:129-133.
- 284.- Markwalder TM, Seller RW, Zava DT. Antiestrogenic therapy of meningiomas- a pilot study. *Surg Neurol*, 1985; 24:245-249.
- 285.- Jääskeläinen J, Laasonen E, Kärkkäinen J, Haltia M, Troupp H. Hormone treatment of meningiomas: lack of response to medroxyprogesterone acetate (MPA). A pilot study of five cases. *Acta Neurochir*, 1986; 80:35-41.
- 286.- van Seters AP, van Dulken H, de Keizer RJW, Vielvoye GJ. Symptomatic relief of meningioma by busserelin maintenance therapy (letter). *Lancet*, 1989; 1:564-565.
- 287.- Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell ChA, Lucci L, and Stevenson LL. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. *J Neurosurg*, 1991, 74:861-866.
- 288.- Lamberts SWJ, Tanghe HLJ, Avezaat CJJ, Braakmen R, Wijngaarde R, Koper JW, de Jong FH. Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. *J Neurol, Neurosurg, and Psychiatry*, 1992; 55:486-490.
- 289.- Yamamoto KR. Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks. *Annu Rev Genet*, 1985; 19:209-252.
- 290.- Jensen EV, DeSombre ER. Mechanism of action of the female sex hormones. *Annu Rev Biochem*, 1972; 41: 203-30.
- 291.- Fanjul LF y Ruiz de Galarreta CM. Mecanismos de acción hormonal. En Tresguerres JAF: *Fisiología humana*. Ed. Interamericana. McGraw Hill, pp:869-886. Madrid, 1992.
- 292.- Saez S, Bertrand J. Récepteurs cellulaires et mécanisme d'action des hormones stéroïdes. *Lyon Pharmaceutique*, 1977; 28.11-34.
- 293.- Englebienne P. The serum steroid transport proteins: Biochemistry and clinical significance. *Molec Aspects Med*, 1984; 7:313-96.

- 294.- Milgrom E, Atger M, Baulieu EE. Studies on estrogen entry into uterine cells and on estradiol-receptor complex attachment to the nucleus. Is the entry of estrogen into uterine cells a protein mediated process?. *Biochem Biophys Acta*, 1973; 320:267-83.
- 295.- Baulieu EE, Godeau F, Schorderet M, Schorderet-Slatkine S. Steroid-induced meiotic division in *Xenopus Laevis* oocytes: surface and calcium. *Nature*, 1978; 275:593-98.
- 296.- Nenci Y, Fabris G, Marchetti E, Marzola A. Cytochemical evidence for steroid binding sites in the plasma membrane of target cell. In: Bresciani F. *Perspectives in steroid research*. New York: Raven Press, 1980:61-72.
- 297.- Pietras RJ, Szego CM. Partial purification and characterization of oestrogen receptors in subfractions of hepatocyte plasma membranes. *Biochem J*, 1980; 191:743-760.
- 298.- Bardin CW. Binding proteins: Expectations for the future, in Forest MC, Pugeat M (eds): *Binding proteins of steroid hormones*. London, John Libbey Eurotext, Ltd, 1986; pp 613-615.
- 299.- Baulieu EE. Steroid hormone binding plasma proteins and their intra- and extracellular congeners, in Forest MG, Pugeat M (eds). *Binding Proteins of Steroid Hormones*. London, John Libbey Eurotext, Ltd, 1986; pp 1-10.
- 300.- O' Malley BW, Tsai SY, Bagchi M, Weigel NL, Schrader WT, and Tsai M-J. Molecular mechanism of action of a steroid hormone receptor. *Recent Progress in Hormone Research*, 1991; 47:1-26.
- 301.- Giguère V, Ong ES, Segui P, Evans RM. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature*, 1987; 330:624-629.
- 302.- Krust A, Green S, Argos P, Kumar V, Walter P, Bornet JM, and Chambon P. The chicken oestrogen receptor sequence. Homology with v-erb-A and the human oestrogen and glucocorticoid receptors. *EMBO J*, 1986; 5:891-897.
- 303.- Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin JR and Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell*, 1987; 51:941-951.
- 304.- Tora L, Gronemeyer H, Turcotte B, Gaub MP, Chambon P. The N- terminal region of the chicken progesterone receptor specifies target gene activation. *Nature*, 1988; 333:185-188.
- 305.- Carlstedt-Duke J, Okret S, Wrangé Ö, and Gustafsson JA. Immunological analysis of the glucocorticoid receptor: identification of a third domain separated from the steroid-binding and DNA binding domains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982; 79:4260-4264.

- 306.- Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell*, 1989; 56:335-344.
- 307.- King WJ, and Greene GL. Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature*, 1984; 307:745-747.
- 308.- Welshons WV, Lieberman ME, and Gorski J. Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors. *Nature*, 1984; 307:747-749.
- 309.- Green S and Chambon P. The oestrogen receptor: From perception to mechanism. In *Nuclear hormone receptors. Molecular mechanism, cellular functions, clinical abnormalities*. Edited by Malcolm G Parker. Academic Press. London, 1991, pag:15-38.
- 310.- Guiochon-Mantel A, Loosfelt H, Lescop P, Sar S, Atger M, Perrot-Applanat M and Milgrom E. Mechanisms of nuclear localization of the progesterone receptor: evidence for interaction between monomers. *Cell*, 1989; 57:1147-1154.
- 311.- Jensen EV. Overview of the nuclear receptor family. In *Nuclear hormone receptors. Molecular mechanisms, cellular functions, clinical abnormalities*. Edited by Malcolm G. Parker. Academic Press. London, 1991; pag:1-13.
- 312.- Kumar V, Green S, Staub A and Chambon P. Localization of the oestradiol-binding and putative DNA binding domains of the human oestrogen receptor. *EMBO J*, 1986; 5:2231-2236.
- 313.- Rusconi S, Yamamoto. Functional dissection of the hormone and DNA binding domains of the glucocorticoid receptor. *EMBO J*, 1987; 6:1309-1315.
- 314.- Sánchez ER, Toft DO, Schlesinger MJ, Prat WB. Evidence for the 90-KDa phosphoprotein associated with the untransformed L cell glucocorticoid receptor as a murine heat shock protein. *J Biol Chem*, 1985; 260:12398-12401.
- 315.- Catelli M-G, Binart N, Jung-Testas Y, Renoir JM, Baulieu EE, Feramisco JR, and Welch WJ. The common 80 KDa protein component of non-transformed 8S steroid receptors is a heat-shock protein. *EMBO J*, 1985;4:3131.
- 316.- Ham J, and Parker MG. Regulation of gene expression by nuclear hormone receptors. *Current Opinion in Cell Biology*, 1989;1:503-511.
- 317.- Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*, 1988; 240:889.
- 318.- Miller J, MacLachlan AD, and Klug A. Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from *Xenopus* oocytes. *EMBO J*, 1985; 4:1609-1614.

- 319.- Green S, Kumar V, Theulaz Y, Wahli W, Chambon P. The N-terminal DNA binding "zinc finger" of the oestrogen and glucocorticoid receptors determines target gene specificity. *EMBO J*, 1988; 7:3037-3044.
- 320.- Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG, Kesterson RA, Pike JW, Feldman D, O'Malley BW. Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science*, 1988; 242:1702.
- 321.- Godowski PJ, Picard D, Yamamoto KR. Signal transduction and transcriptional regulation by glucocorticoid receptor-lex a fusion proteins. *Science*, 1988; 241:812-816.
- 322.- Hollenberg SM, Evans RM. Multiple and cooperative transactivation domains of the human glucocorticoid receptor. *Cell*, 1988; 55:899-906.
- 323.- Webster NJG, Green S, Jin JR, Chambon P. The hormone binding domains of the estrogen and glucocorticoid receptors contain an inducible transcription activation function. *Cell*, 1988; 54:199-207.
- 324.- Picard D, and Yamamoto KR. Two signals mediate hormone-dependent nuclear localization of the glucocorticoid receptor *EMBO J*, 1987; 6:3333-3340.
- 325.- Green S, and Chambon P. Nuclear receptors enhance our understanding of transcription regulation. *Trends Genet*, 1988; 4: 309-314.
- 326.- Klock G, Strahle U, Schultz G. Oestrogen and glucocorticoid responsive elements are closely related but distinct. *Nature*, 1987; 329:734.
- 327.- Rodriguez R, Carson MA, Weigel NL, O'Malley BW, Schrader WT. The effect of hormone on the in vitro DNA binding activity of the chicken progesterone receptor. *Mol Endocrinol*, 1989; 3:356.
- 328.- Wrangé O, Eriksson P, Perlmann T. The purified activated glucocorticoid is a homodimer. *J Biol Chem*, 1989; 264:5253.
- 329.- Kumar V, Chambon P. The estrogen receptor binds tightly to its responsive element as a ligand-induced homodimer. *Cell*, 1988; 55:145-156.
- 330.- Tsai SY, Carlstedt-Duke J, Weigel NL, Dahlman K, Gustafsson JA, Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular interactions of steroid hormone receptor with its enhancer element: evidence for receptor dimer formation. *Cell*, 1988; 55:361-369.
- 331.- Tsai SY, Tsai M-J, O'Malley BW. Cooperative binding of steroid hormone receptors contributes to transcriptional synergism at target enhancer elements. *Cell*, 1989; 57: 443.

- 332.- Lee SH. The histochemistry of estrogen receptors. *Histochemistry*, 1981; 71:491-500.
- 333.- Noguchi SH, Miyauchi K, Imaoka Sh, Koyama H, and Iwanaga T. Comparison of enzyme immunoassay with dextran-coated charcoal method in the determination of progesterone receptor in breast cancer cytosols. *Eur. J. Cancer Clin Oncol.*, 1989; 24: 1715-1719.
- 334.- Goussard J, Lechevrel C, Martin PM, Roussel G. Comparison of monoclonal antibodies and tritiated ligands for estrogen receptor assays in 241 breast cancer cytosols. *Cancer Res*, 1986; 46:4282-4287.
- 335.- Leclercq G, Bojar H, Goussard F, Nicholson RI, Pichon MF, Piffanelli A, Pousette A, Thorpe S, Lonsdorfer M. Abbot monoclonal enzyme immunoassay measurement of estrogen receptors in human breast cancer: a European multicenter study. *Cancer Res*, 1986; 46:4233-4236.
- 336.- Thorpe SM, Lykkesfeldt AE, Vinterby A, Lonsdorfer M. Quantitative immunological detection of estrogen receptors in nuclear pellets from human breast cancer biopsies. *Cancer Res*, 1986; 46:4251-4255.
- 337.- Magdelenat H, Merle S, Zajdela A. Enzyme Immunoassay of estrogen receptors in fine needle aspirates of breast tumors. *Cancer Res*, 1986; 46:4265-4267.
- 338.- Bayard F, Damilano S, Robel P, Baulieu EE. Cytoplasmic and nuclear estradiol and progesterone receptors in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978; 46:635-678.
- 339.- Pertschuk LP, Gaetjens E, Carter AC, Bigati DJ, Kim DS and Fealey ThE. An improved histochemical method for detection of estrogen receptors in mammary cancer. *Am J Clin Pathol*, 1979; 71:504-508.
- 340.- Hinton D, Mobbs EG, Sima AA and Hanna W. Steroid receptors in meningiomas. A histochemical and biochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1983; 62:134-140.
- 341.- Meijer CJLM, Van Marle J, Persijn JP, Van Niewenhuizen W, Baak JPA, Boon ME, Lindeman J. Estrogen receptors in human breast cancer. II. Correlation between the histochemical method and biochemical assay. *Virchows Arch (Cell Pathol)*, 1982; 40:27-37.
- 342.- Kute TE, Linville C and Barrows G. Cytofluorometric analysis for estrogen receptors using fluorescent probes. *Cytometry*, 1983; 4:132-140.
- 343.- Raber MN, Barlogie B, Barrows G, Swartzendruber D, Van NT. Flow Cytometric (FCM) analysis of estrogen receptor (ER) content. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 1982; 23:32.

- 344.- Benz CH, Wiznitzer Y, and Lee SH. Flow Cytometric analysis of fluorescein-conjugated estradiol (E-BSA-FITC) binding in breast cancer suspensions. *Cytometry*, 1985; 6:260-267.
- 345.- Bohn B. Flow Cytometry: A novel approach for the quantitative analysis of receptor-ligand interactions on surfaces of living cells. *Molecular and cellular Endocrinology*, 1980; 20:1-15.
- 346.- Oxenhandler RW, McCune R, Subtelney A, Truelove C, Tyrer HW. Flow Cytometric determination of estrogen receptors in intact cells. *Cancer Res*, 1984; 44:2516-2523.
- 347.- Lee SH. Cellular estrogen and progesterone receptors in mammary carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 1980; 73:323-329.
- 348.- Hanna W, Ryder DE, Mobbs BG. Cellular localization of estrogen binding sites in human breast cancer. *Am J Clin Pathol*, 1982; 77:391-395.
- 349.- Dandlliker WB, Brawn RJ, Hsu ML, Brawn PN, Levin J, Meyers CV, and Kolb VM. Investigation of hormone-receptor interactions by means of fluorescence labelling. *Cancer Res*, 1978; 38:4214-24.
- 350.- Lee SH. Cytochemical study of estrogen receptor in human mammary carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 1978; 70:197-203.
- 351.- Lee SH. Cancer cell estrogen receptor of human mammary carcinoma. *Cancer*, 1979; 44:1-12.
- 352.- Pertschuk LP, Tobin EH, Carter AC, Eisenberg KB, Leo VC, Gaetjens E, Bloom ND. Immunohistologic and histochemical methods for detection of steroid binding in breast cancer. A reappraisal. *Breast Cancer Res Treat*, 1981; 1:297-314.
- 353.- Van Marle J, Lindeman J, Ariens AT, Labruyere W, Van Weeren-Kramer J. Estrogen receptors in human breast cancer. I. Specificity of the histochemical localization of estrogen receptors using an estrogen-albumin FITC complex. *Virchows Arch (Cell Pathol)*, 1982; 40:17-25.
- 354.- Blankenstein MA, Blaauw G, Lamberts SWJ. Progestin and estrogen receptors in human meningioma. *Clin Neuropharmacol*, 1984; 7:363-7.
- 355.- Markwalder TM, Zava DT, Goldhirsch A, Markwalder RV. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas in relation to clinical and pathological features. *Surg Neurol*, 1983; 20: 42-47.

- 356.- Koehorst SGA, Jacobs HM, Thijssen JHH and Blankenstein MA. Wild type and alternatively spliced estrogen receptor messenger RNA in human meningioma tissue and MCF/ breast cancer cells. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1993; 45:227-233.
- 357.- Bouillot P, Pellissier JF, Devictor B, Graziani N, Bianco N, Grisoli F, and Figarella-Branger D. Quantitative imaging of estrogen and progesterone receptors, estrogen-regulated protein, and growth fraction: immunocytochemical assays in 52 meningiomas. *J Neurosurg*, 1994; 81:765-773.
- 358.- McGuire WL, Chammes GC, and Fuqua SAW. Estrogen receptor variants in clinical breast cancer. *Molec Endocr*, 1991; 5:1571-1577.
- 359.- MacLusky NJ, McEwen BS. Oestrogen modulates progesterone receptor concentrations in some rat brain regions but not in others. *Nature*, 1978; 274:276-278.
- 360.- Ironside JW, Battersby RDE, Dangerfield VJM, Parsons MA, Timperley WR, Underwood JCE. Criostat section assay of oestrogen and progesterone receptors in meningiomas: a clinicopathological study. *J Clin Pathol*, 1986; 39:44-50.
- 361.- Waelti ER and Markwalder TM. Endocrine manipulation of meningiomas cells in monolayer tissue culture. *Surg Neurol*, 1989; 31:96-100.
- 362.- Carroll RS, Glowacka D, Dashner K and Black PM. Progesterone receptor expression in meningiomas. *Cancer Res*, 1993; 53:1312-1316.
- 363.- Schrell UMH, Adams EF, Fahlbusch R. Hormone dependency of meningiomas. *Lancet*, 1989; 1381.
- 364.- Horsfall DJ, Goldsmith KG, Ricciardelli C, Skinner JM, Tilley WD and Marshall V. Steroid hormone and epidermal growth factor receptors in meningiomas. *Aust N Z J Surg*, 1989; 59:881-888.
- 365.- Vacca A, Fazio VM, Gandini O, Oppido P, Delfini R, Frati L and Gulino A. Altered restriction pattern of the putative DNA binding domain of estrogen receptor or related genes in primary human meningiomas. *Int J Cancer*, 1989; 43:567-569.
- 366.- Kasantikul V, Netsky MG, Glasscock ME III, Hays JW. Acoustic neurilemmoma: Clinicoanatomical study of 103 patients. *J Neurosurg*, 1980; 52:28-35.
- 367.- Klinken L. Estrogen and progesterone receptors in acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head & Neck Surg*, 1990; 116:202-4
- 368.- McClendon JE, Appleby D, Clandon DB, Donegan WL, DeCoosse JJ. Colonic neoplasms: tissue estrogen receptor and carcinoembryonic antigen. *Arch Surg*, 1977; 112:240-241.

- 369.- Paoletti P, Butti G, Zibera C, Scerrati M, Gibelli N, Roselli R, Magrassi L, Sica G, Rossi G, and Robustelli della Cuna G. Characteristics and biological role of steroid hormone receptors in neuroepithelial tumors. *J Neurosurg*, 1990; 73:736-742.
- 370.- Courriere Ph, Tremoulet M, Eche N, Armand JP. Hormonal steroid receptors in intracranial tumours and their relevance in hormone therapy. *Eur J Cancer Oncol*, 1985; 21:711-714.
- 370.- Graham ML, Bunn PA, Horwitz KB. Simultaneous flow-cytometry (FCM) measurement of progesterone receptors (PR) and DNA indices in breast cancer lines. *Cancer Res Treat*, 1988; 12:108.
- 371.- Lesch KP, Fahlbusch R. Simultaneous estradiol and progesterone receptor analysis in meningiomas: comparison with the binding activity of estrogen, progesterone and androgen receptors. *J Neurosurg*, 1987; 67:237-243.
- 372.- Hayward E, Whitwell H, Paul KS, Barnes DM. Steroid receptors in human meningioma. *Clin Neuropharmacol*, 1984; 7:351-356.
- 373.- Markwalder Th-Mc, Zava D. Sex steroid hormones and meningioma cell growth. *J Neurosurg*, 1986; 64: 341-342.
- 374.- Kornblum JA, Bay JW, Gupta MK. Steroid receptors in human brain and spinal cord tumors. *Neurosurg*, 1988; 23:185-188.
- 375.- Gabos S, Berkel J. Meta-analysis of progestin and estrogen receptors in human meningiomas. *Neuroepidemiology*, 1992; 11:255-260.
- 376.- Poisson M, Magdelenat H, Pertuiset BF. Les récepteurs de stéroïdes des méningiomes intracrâniens. *Neurochirurgi*, 1986; 32 (Suppl 1):63-69.
- 377.- Goffin J. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. Review article. *Clin Neurol Neurosurg*, 1986; 88:169-175.
- 378.- Fujimoto M, Yoshino E, Hirakawa K, Fujimoto J and Tamaya T. Estrogen receptors in brain tumors. *Clin Neuropharmacol*, 1984; 7:357-362.
- 379.- Huissman TWA, Tanghe HLJ, Koper JW, Reubi JCL, Foekens JA, Avezaat CJJ, Braakaman R, and Laberts SWJ. Progesterone, oestradiol, somatostatin and epidermal growth factor receptors on human meningiomas and their CT characteristics. *Eur J Cancer*, 1991; 27:1453-1457.
- 380.- Ide M, Jimbo M, Kubo O, Yamamoto M, Takeyama E and Imanaga H. Peritumoral brain edema and cortical damage by meningioma. *Acta Neurochir*, 1994 (suppl); 60:369-372.

- 381.- Philippon J, Foncin JF, Grob R, Srour A, Poisson M, and Pertuiset BF. Cerebral edema associated with meningiomas: Possible role of a secretory-excretory phenomenon. *Neurosurgery*, 1984; 14:295-301.
- 382.- Cooper C, Jones HG, Weller RO, Walker V. Production of prostaglandins and thromboxane by isolated cells from intracranial tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984; 47:579-584.
- 383.- Papadopoulos S, Black K, Hoff J. Cerebral edema induced by arachidonic acid: role of leukocytes and 5-lipoxygenase products. *Neurosurgery*, 1989; 25:369-372.
- 384.- Gilbert JJ, Paulseth JE, Coates RK, Malott D. Cerebral edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 1983; 12:599-605.
- 385.- Maiuri FM, Gangemi M, Cirillo S, Delehaye L, Gallicchio B, Caradente M, Giamundo A. Cerebral edema associated with meningiomas. *Surg Neurol*, 1987; 27:64-68.
- 386.- Benzel EC, and Gelder FB. Correlation between sex hormone binding and peritumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurg*, 1988; 23:169-174.
- 387.- Inamura T, Nishio S, Takeshita Y, Fujiwara S, Fukui M. Peritumoral brain edema in meningiomas. Influence of vascular supply on its development. *Neurosurgery*, 1992; 31:179-185.
- 388.- Smith DA, and Cahill DW. The biology of meningiomas. *Neurosurgery clinics of North America*, 1994; 5:201-215.
- 389.- Magdelenat H, Pertuiset BF, Poisson M, Martin PM, Philippon J, Pertuiset B, and Buge A. Progesterin and oestrogen receptors in meningiomas. Biochemical characterization, clinical and pathological correlations in 42 cases. *Acta Neurochir (Wien)*, 1982; 64:199-213.
- 390.- Martinez R, Marcos ML, Figueras A, and Vaquero J. Estrogen and progesterone receptors in intracranial tumors. *Clin Neuropharmacol*, 1984; 7:338-342.
- 391.- Kornblum JA, Bay JW, and Gupta MK. Steroid receptors in intracranial tumors. *Clin Neuropharm*, 1984; 7:347-350.
- 392.- Yu ZY, Wrange O, Boethius J, Hatam A, Granholm R, Gustafsson JA. A study of glucocorticoid receptors in intracranial tumors. *J Neurosurg*, 1981; 55: 757-760.
- 393.- Maiuri F, Montagnani S, and Gallicchio B. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. *Surg Neurol*, 1986; 26:435-440.

- 394.- Philippon J, and Cornu PH. The recurrence of meningiomas. Chapter 7, p:87-105. In Meningiomas. De. by O Al-Mefty. Raven Press. Ltd. New York, 1991.
- 395.- Holdaway IM, Bowditch JV. Variation in receptor status between primary and metastatic breast cancer. *Cancer*, 1983;52:479-485.
- 396.- Rubinstein AB, Loven D, Geier A, Reichenthal E, and Gadoth N. Hormone receptors in initially excised versus recurrent intracranial meningiomas. *J Neurosurg*, 1994; 81:184-187.
- 397.- De Hertogh R, Ekka E and Vanderheyden I. Estrogen dependent induction of low affinity binding sites in the nuclear fraction of rat uterus. *J Steroid Biochem*, 1986; 24:1171-1177.
- 398.- Densmore CL, Markaverich BM, O'Malley BW and Clark JH. *Biochemistry*, 1989; 28:7778-7796.
- 399.- Markaverich BM, and Gregory RR. Preliminary characterization and partial purification of rat uterine nuclear type II binding sites. *Biochem and Biophys Res Comm*, 1991; 177:1283-1290.
- 400.- Markaverich BM, Williams M, Upchurch S and Clark JH. *Endocrinology*, 1981; 109:62-69.
- 401.- Poirot M, Chailleux C, Bayard F, Faye JC. Cytosolic type II estrogen binding site in rat uterus: specific photolabeling with estrone. *J Recept Res*, 1992; 12:217-31.
- 402.- Környei JL, Csermely T, Keller G and Vértés M. Nuclear type II estradiol binding sites and type I estrogen receptors in human endometrial cancer: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol*, 1993; 48:94-103.
- 403.- Panko WB, Watson ChS, and Clark JH. The presence of a second, specific estrogen binding site in human breast cancer. *J Steroid Biochem*, 1981; 14:1311-1316.
- 404.- Markaverich BM, Roberts RR, Alejandro MA and Clark JH. Uterine type II estrogen-binding sites are not of eosinophil origin. *J Biol Chem*, 1986; 261:142-146.
- 405.- Ranelletti FO, Piantelli M, Carbone A, Rinelli A, Scambia G, Panici PB and Mancuso S. Type II estrogen-binding sites and 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67:888-892.
- 406.- Larocca LM, Piantelli M, Leone G, Sica S, Teofili L, Panici PB, Scambia G, Mancuso S, Capelli A, and Ranelletti FO. Type II oestrogen binding sites in acute lymphoid and myeloid leukaemias growth inhibitory effect of oestrogen and flavonoids. *Br J Haematol*, 1990; 75:489-495.

- 407.- Markaverich BM, Roberts RR, Finney RW, and Clark JH. Preliminary characterization of an endogenous inhibitor of [^3H] estradiol binding in rat uterine nuclei. *J Biol Chem*, 1983; 258:11663-11671.
- 408.- Markaverich BM, Gregory RR, Alejandro M, Kittrell FS, Medina D, Clark JH, Varma M, Varma RS. Methyl p-hydroxyphenyllactate and nuclear type II binding sites in malignant cell: metabolic fate and mammary tumor growth. *Cancer Res*, 1990; 50:1470-1478.
- 409.- Markaverich BM, Gregory RR, Alejandro MA, Varma RS, Johnson GA and Middleditch BS. Estrogen regulation of methyl p-hydroxyphenyllactate hydrolysis: correlation with estrogen stimulation of rat uterine growth. *J Steroid Biochem*, 1989; 33:867-876.
- 410.- Capelli A, Piantelli M, Rinelli A, Macri E, Ricci R, Larocca LM, Scerrati M, Roselli R, Iacoangely M, Ranelletti FO. Type II estrogen binding sites (EBS) in intracranial tumors. *J Neurosurg Sci*, 1990; 34:205-8.
- 411.- Miller M, Park MK, and Hanover JA. Nuclear pore complex: structure, function and regulation. *Physiol Rev*, 1991; 71:909-949
- 412.- Demura T, Driscoll WJ, and Strott CHA. Nuclear progesterone-binding protein in the Guinea pig adrenal cortex: distinction from the classical progesterone receptor. *Endocrinology* 1989; 124: 2200-2207.
- 413.- Demura T, Driscoll WJ, Lee YC, and Strott CHA. Adrenocortical nuclear progesterone-binding protein: Identification by photoaffinity labeling and evidence for deoxyribonucleic acid binding and stimulation by adrenocorticotropin. *Endocrinology*, 1991; 128:553-558.
- 414.- Syne JS, Markaverich BM, Clark JH, and Panko WB. Estrogen binding sites in the nucleus of normal and malignant human tissue: characteristics of the multiple nuclear binding sites. *Cancer Res*, 1982; 42:4449-4454.