

Receptores de progesterona en meningioma.

Progesterone receptors in meningioma.

Ojeda Di Ninno Herminio*, Castro De la Matta, Olga**.

*Médico cirujano, ex – alumno, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

**Jefe del Departamento de Inmunohistoquímica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Peru.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de los receptores de progesterona en meningiomas y su frecuencia mediante la inmunohistoquímica. **Material y Métodos:** Se analizaron 24 muestras provenientes de pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 1990 y 1992 con diagnóstico anatomopatológico de meningioma. La determinación de los receptores se hizo mediante una técnica de inmunohistoquímica rápida que permite el estudio de tejidos fijados previamente en parafina. **Resultados:** De los 24 casos estudiados, nueve resultaron ser positivos en la determinación de receptores de progesterona (37%). Se pudo observar un marcado predominio dentro del grupo femenino quienes constituyeron 8/9 casos positivos. **Conclusiones:** El empleo de esta reciente técnica de inmunohistoquímica aplicada a tejido de fijado en parafina, nos ha permitido confirmar la presencia de receptores de progesterona en meningiomas con una frecuencia elevada que creemos amerita un estudio más amplio de manera sistemática que incluya la intervención terapéutica mediante el uso de antiprogestágenos, como el Mifepristone o RU 486. De este estudio podrían beneficiarse no sólo pacientes operados recientemente sino aquellos que, intervenidos en el pasado sean detectados como portadores de receptores de progesterona mediante la aplicación de esta novedosa técnica (*Rev Med Hered 1995; 6: 121-130*).

PALABRAS CLAVE: Receptor de progesterona, meningioma, inmunohistoquímica.

SUMMARY

Objective: To determine the presence of the progesterone receptors in meningiomas and its frequency by means of immunohistochemistry. **Material and methods:** We studied 24 samples coming from patients who have been operated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas in Lima, Perú, between 1990 and 1992 because of the presence of a cerebral tumor which gave the final diagnosis of meningioma on the pathology report. The determination of the presence of these receptors was done by the immunohistochemical technic on meningioma tissue previously fixed on paraffin. **Results:** From the 24 cases

studied we have found nine to be positive to progesterone receptors which represented the thirty seven per cent of the total of meningioma samples analyzed. We have observed a marked predominance in the female group which represented eight of the nine positive cases. **Conclusions:** The use of this recent developed technic of immunohistochemistry applied to fixed tissue in paraffin has permitted us to confirm the presence of progesterone receptors in meningiomas with an elevated frequency which merits a more ample study in a systematic way which should include a therapeutic approach with the use of antiprogestagens like Mifepristone or RU 486. From this study not only recently operated patients could be beneficiated but also those who have been operated in the past and that could be detected as carriers of progesterone receptors with the application of this new technic. (*Rev Med Hered 1995; 6: 121-130*).

KEY WORDS: Progesterone receptor, meningioma, immunohistochemistry.

INTRODUCCION

Los meningiomas son los tumores benignos más frecuentes del sistema nervioso central constituyendo del 15% al 19% (1,2), pudiendo ser múltiples hasta en un 8% (3) y rara vez producen metástasis, como en el caso de los meningosarcomas, siendo los pulmones, hígado y ganglios linfáticos los lugares más comunes (2,4,5).

Usualmente estos tumores se originan a partir de las células aracnoideas (6), crecen lentamente y son extraxiales (7). Existen evidencias que indican a un factor hormonal en su crecimiento, como el hecho de incrementar su tamaño durante el embarazo, la ocurrencia hasta 2 veces más frecuentemente en mujeres que en los varones y su asociación frecuente con el carcinoma mamario (8). Existen importantes publicaciones sobre la existencia de receptores para factores de crecimiento y hormonas (9,10,11,12,13,14,15,16,17,18) como los de estrógenos (14,18,20,21,22,23), D1 dopaminérgicos (4) y especialmente de progesterona en los meningiomas (10,14,19,21,23-31), estos últimos particularmente, podrían estar implicados en el crecimiento tumoral.

Los meningiomas a pesar de su condición de ser tumores benignos no son siempre curables y las tasas de recurrencia varían de acuerdo al grado de resección obtenida, su ubicación y su agresividad biológica (32). Así por ejemplo cuando se logra una extirpación total la tasa de recurrencia esperada a 10 años es del 8% al 10% contra 29% al 44% en los casos en que queda tumor residual (33). La tasa total de recurrencia general luego de un seguimiento de 20 años va del 19% al 50% según algunas series (2). La radioterapia puede constituir una terapia adyuvante. Un estudio demuestra una tasa de recurrencia del 4% en el caso de remoción quirúrgica completa y de 32% en los casos en que la resección fue parcial y se usó de manera adyuvante la radioterapia ocurrió en 125 meses en promedio y luego de 66 meses en los casos que no recibieron radioterapia. Si bien esto demostraría un rol beneficioso en los tumores reseçados parcialmente, la radioterapia ha sido asociada al desarrollo de astrocitomas malignos al ser usada para meningiomas. De otro lado los efectos adversos de la radioterapia son bien conocidos.

La alternativa actualmente en investigación del uso de hormonoterapia como adyuvante en meningioma (9,12,29,34-44), cobra especial interés dada la frecuencia de esta patología, sus altas tasas de recurrencia y la morbilidad que esta ocasiona por su ubicación y/o difícil reseccabilidad en algunos casos.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de receptores de progesterona en muestras fijadas en parafina correspondientes a meningiomas, mediante las técnicas de inmunohistoquímica en un grupo de pacientes operados en el Servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 1990 y 1992.

MATERIAL Y METODOS

Veinticuatro muestras tumorales, informadas anatómo-patológicamente como meningioma, fueron consideradas para la determinación de receptores de progesterona mediante análisis inmunohistoquímico. Los pacientes fueron intervenidos entre los años 1990 y 1992 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Se registraron datos provenientes de las historias clínicas de los referidos pacientes en fichas preparadas especialmente, en donde se registraron edad, sexo, ocupación, lugar de nacimiento y procedencia, así como tiempo de enfermedad, sintomatología principal y si se trataba de un tumor primario o recurrente. Se consignaron igualmente el tipo histológico (26), localización del meningioma, grado de remoción tumoral quirúrgica según Simpson (2) e informe tomográfico de la lesión. Se revisaron antecedentes epidemiológicamente relacionados con la aparición o crecimiento de los meningiomas (1,7,8,45).

Para el estudio inmunohistoquímico se utilizaron anticuerpos monoclonales (Biogenex ®) antireceptor nuclear de progesterona de ratón de la clona PGR-1A6 y perteneciente a la clase IgG1 los que fueron diseñados para la detección de los mismo ya sea en tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina o en secciones de tejidos congelado (46, 47,48) los cuales fueron procesados de acuerdo al protocolo (Cuadro N°1).

Cuadro N°1. Procesamiento de muestras para la detección de receptores de progesterona.	
1.	CORTES DE 3 µm DE ESPESOR
2.	DESPARAFINIZACION
a)	Los cortes son colocados en un horno por 24 horas a una temperatura de 40°C. Paralelamente se les somete a baños con xilol.
b)	Las piezas posteriormente han sido rehidratadas mediante el paso sucesivo de las muestras de la siguiente manera:
	* Xilol 2 min.
	* Xilol 2 min.
	* Alcohol absoluto 2 min.
	* Alcohol absoluto 2 min.
	* Alcohol 95% 2 min.
	* Alcohol 95% 2 min.
	* Alcohol 90% 2 min.
	* Agua 2 min.
3.	APLICACION DE TECNICA INMUNOHISTOQUIMICA
a)	La lámina se recubre con el sistema eliminador de antígenos por 3 minutos mientras es colocado en un horno de microondas hasta por dos ocasiones dependiendo del grosor de la muestra.
b)	Se procede a colocar el primer bloqueador (Peróxido): Bloquea el peróxido endógeno tisular.
c)	Lavado con buffer PBS por 3 min. (2 recambios).
d)	El anticuerpo monoclonal se coloca en la lámina por 25 min.
e)	Lavado con buffer PBS por 3 min. (2 recambios).
f)	Luego la sustancia enlace (Link) se coloca en la lámina por espacio de 25 minutos.
g)	Lavado con buffer PBS por 3 min. (2 recambios).
h)	La sustancia marcadora (Label) se coloca por 25 minutos.
i)	Lavado con buffer PBS por 3 min. (2 recambios).
j)	Colocación del cromógeno.
4.	LECTURA DE LA LAMINA.

Los anticuerpos monoclonales se presentan diluídos en buffer fosfato salino, pH 7.6 con 1 % de albúmina de suero bovino y siendo su estabilidad de 18 meses a 2-8 C.

La lectura de las láminas estuvo a cargo de una especialista en inmunohistoquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, quien clasificó las reacciones como negativas, de no presentarse tinción nuclear o de positivas de existir coloración marrón de los núcleos, efectuándose luego de una graduación de 1 a 4 cruces de positividad de acuerdo a la intensidad y número de núcleos observados.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 43 años con un rango entre los 15 y los 73 años, mientras que para el grupo que presentó receptores positivos de progesterona el promedio de edad se encontró en 49 años (rango: 30-73 años). El sexo predominante fue el femenino con el 80% del total de los casos registrados, constituyendo el 88% del total de las muestras positivas. El porcentaje de varones y mujeres positivas dentro de su mismo género fue de 20 y 42% respectivamente.

Del total de nueve casos positivos para receptores de progesterona, ocho correspondieron a mujeres. Tres correspondían al periodo pre menopáusico y cuatro pertenecían al grupo de menopáusicas. En uno de los casos no se encontró los datos correspondientes a los antecedentes ginecológicos.

Ninguno de los pacientes presentó meningioma de carácter recurrente. No existían evidencias de metástasis en ninguno de los casos. El tiempo promedio de enfermedad de los pacientes fue de 36 meses como promedio general y de 51 meses para aquellos positivos a receptores de progesterona. Todos tuvieron ubicación intracraneal y 10/24 pacientes presentaban edema peritumoral demostrado topográficamente (Cuadro N°2).

Cuadro N°2. Ubicación, grado de resección, presencia de edema y RPG en meningioma.				
PAC	EDEMA EN TAC	UBICACION	GRADO DE RESECCION	RPG
1	Si	Parietal Izquierdo	I	Neg
2	No	Silla turca	IV	2+
3	No	Temporal posterior y occipital Izquierdo	I	Neg
4	Si	Frontoparietal Izquierdo	IV	2+
5	No	Parietotemporal Derecho	I	Neg
6	No	Intraventricular Izquierdo (Cuerno occipital)	I	Neg
7	No	Supraselar	IV	2+
8	No	Frontal Derecho	I	2+
9	No	Angulo pontocerebeloso Izquierdo y Derecho	I	Neg
10	Si	Parietoccipital Derecho	IV	Neg
11	No	Temporal posterior y occipital Derecho	I	Neg
12	Si	Frontal Izquierdo	IV	Neg
13	Si	Frontal Izquierdo	I	Neg
14	No	Glándula pineal	II	Neg
15	Si	Biparietoccipital	IV	Neg
16	Si	Temporoparietal Izquierdo	I	1+
17	No	Prefrontal	IV	4+
18	Si	Retroorbitario	IV	Neg
19	No	Angulo pontocerebeloso Derecho	I	2+
20	Si	Intraventricular lateral Derecho	IV	Neg
21	No	Temporoparietal Izquierdo	I	Neg
22	Si	Bifrontal	I	Neg
23	No	Frontotemporal Izquierdo	I	1+
24	No	Temporal Izquierdo	IV	4+

RPG: Receptor de Progesterona.
TAC: Tomografía Axial Computarizada.

Según el grado de resección tumoral de Simpson (Cuadro N°3), se obtuvo que trece de los 24 casos fueron del grado I, diez correspondieron al grado IV y solamente un caso del grado II. De los casos positivos, 4 tuvieron un grado de resección del tumor de grado I y los cinco restantes pertenecieron al grado IV.

Cuadro N°3. Escala de Simpson.	
Grado	Grado de Remoción
I	Remoción completa macroscópica con excisión de pedículo dural y hueso anormal.
II	Remoción completa macroscópica con coagulación endodérmica (con laser o bovie) del pedículo dural
III	Remoción completa sin remoción o coagulación del pedículo dural.
IV	Remoción parcial del tumor dejando parte in situ.
V	Descompresión simple con o sin biopsia.

Del total de los casos estudiados, 17 fueron del tipo de meningoteliomatoso, 3 correspondieron al tipo transicional, 2 fueron de tipo fibroblástico mientras los dos restantes pertenecieron uno al tipo maligno ó anaplásico y el otro al angioblástico. Los que mostraron receptores positivos para progesterona, 5 fueron del tipo meningoteliomatoso, del tipo transicional, uno del tipo anaplásico ó maligno y uno del tipo fibroblástico (Cuadro N°4).

Cuadro N°4. Pacientes con receptores de progesterona positivos.						
Sexo	Edad (años)	Ubicación	Grado de Resección	Tipo Histológico	Grado de Positividad	Comentario
F	35	Silla Turca	IV	Fibroblástico	2+	RT 5.233R hace 1 año Co60.
M	38	Frontoparietal Izquierdo	IV	Meningotelioma	2+	
F	30	Supraselar	IV	Meningotelioma	2+	Uso de anticonceptivos orales
F	73	Frontal Derecho	I	Anaplásico	2+	
F	69	Temporoparietal Izquierdo	I	Meningotelioma	1+	
F	59	Prefrontal	IV	Transicional	4+	
F	60	Angulo Pontocerebeloso	I	Meningotelioma	2+	
F	39	Frontotemporal Izquierdo	I	Transicional	1+	
F	39	Temporal Izquierdo	IV	Meningotelioma	4+	3 meses post parto se detecta masa por Tomografía Axial Computarizada.

Las microfotografías muestran tanto los casos positivos como los negativos de acuerdo a la técnica de inmunohistoquímica (Figura N°1, figura N°2, figura N°3 y figura N°4).

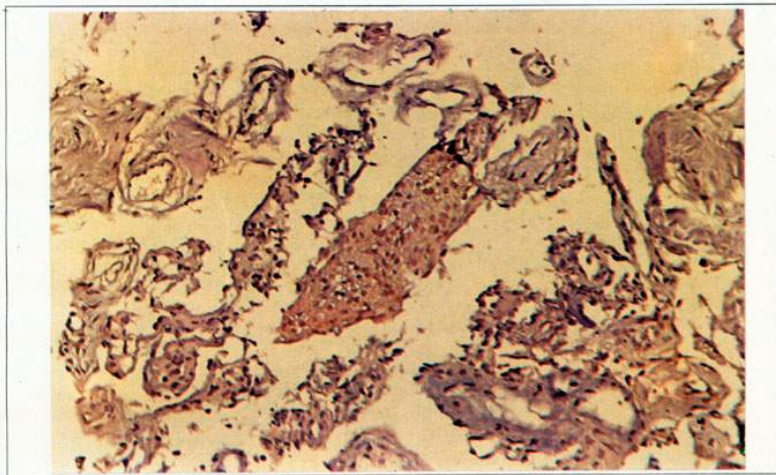


Figura N°1. Meningioma de tipo meningotelomatoso con estroma mixoide: Los núcleos son fuertemente positivos en las áreas no mixoides (x400).

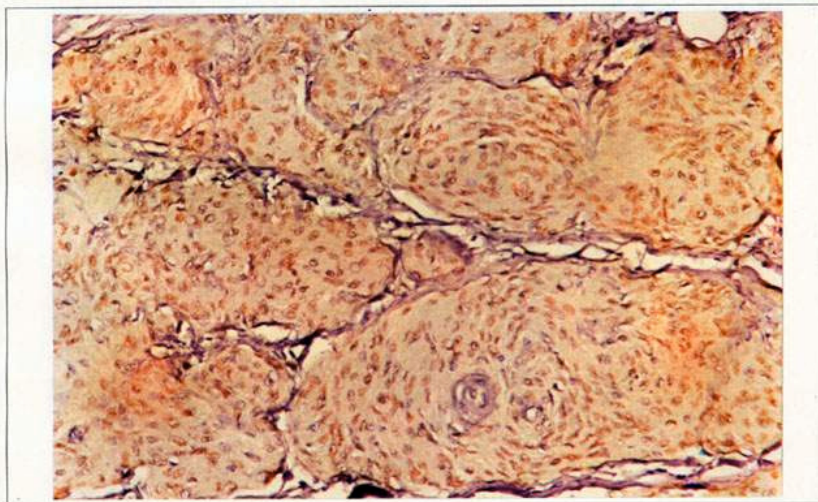


Figura N°2. Meningioma de tipo meningotelomatoso altamente vascular: Todos los núcleos son positivos con una intensidad mediana en la reacción nuclear (x400).



Figura N°3. Meningioma meningotelomatoso: No todos los núcleos son positivos y la intensidad de la reacción es variable (x400).



Figura N°4. Meningioma de tipo angioblástico: La reacción es negativa (x400).

DISCUSION

Hemos podido demostrar mediante técnicas de inmunohistoquímica la presencia de receptores de progesterona en tejido con diagnóstico anatomopatológico de meningioma previamente fijado en parafina en el 37.5% de los casos estudiados. Las diferentes series reportan una positividad para la presencia de receptores de progesterona entre el 40 y 93%. Esta variedad en los resultados se puede deber a las diferentes técnicas empleadas (13,17,26) o a lo que se denomina heterogenicidad celular tumoral del meningioma. Así por ejemplo, se sabe y está bien demostrando que en el tejido de carcinoma mamario las células de diferentes partes del mismo tumor varían tanto cuantitativa como cualitativa como cualitativamente (17,26).

La técnica empleada para este trabajo mediante el uso de anticuerpos mononucleares contra receptores de progesterona de fabricación reciente permite la evaluación rápida (aproximadamente en 2 horas) tanto de tejido fresco de meningioma extirpado así como aquél que hacer varios años atrás fue extirpado y debidamente fijado y conservado en parafina a diferencia de técnicas empleadas en estudios previos que requieren tejido reciente, además demuestra la distribución de los receptores en la célula de manera precisa.

Resulta particularmente curioso que siendo el tejido meníngeo de origen mesodermal y que normalmente no presentan receptores para progesterona (17), presenten receptores de carácter progestágeno al transformarse en meningiomas. Como sabemos el hallazgo de receptores de progesterona hasta hace pocos años controversial, es ahora casi universalmente aceptado (24,26,28,30,31) en contraste con lo que acontece con la determinación de los receptores estrogénicos cuya presencia tanto cuantitativa como cualitativamente en meningiomas ha sido poco relevante desde el punto de vista patológico y clínico (17,26,30,31,49,50).

Si bien la mayoría de nuestros pacientes hicieron uso de glucocorticoides preoperatoriamente y este hecho ha sido vinculado a la presencia de receptores de progesterona por algunos como un efecto no específico de los esteroides, esto ya ha sido desvirtuado por la presencia de los mismos en pacientes que no recibieron dexametasona antes de la cirugía

(17). La afinidad de tipo específica de los receptores hacia hormonas sexuales también ha sido demostrada (17,31).

Podemos afirmar en este trabajo que los receptores encontrados en los meningiomas estudiados son al menos afines con los expresados en el carcinoma mamario ya que los anticuerpos monoclonales usados se aplican de rutina en el estudio de esta última patología. Esta semejanza inmunohistoquímica ya ha sido descrita antes (30) y al menos muy sugerida por otros, inclusive por estudios de síntesis de RNA mensajero para receptor de meningioma (24,25). Como sabemos la asociación temporal entre los meningiomas y el carcinoma de mama está reconocida (8).

Se pudo observar en la muestra estudiada una marcada prevalencia de receptores de progesterona positivos en el sexo femenino constituyendo el 43% de este grupo contra 20% del total de varones. Resulta interesante además el hecho que una mujer fuertemente positiva (4+), presentó 60 meses como tiempo de enfermedad y cuyos síntomas se exacerban 3 meses post parto. Como se sabe está reconocido el crecimiento de los meningiomas durante el embarazo (26). No menos interesante es el hecho en otro de los casos en los que una paciente positiva había recibido anticonceptivos orales por 8 años. Estos dos hechos observados en este trabajo al igual que en otros estudios de este tipo así como aquellos de corte epidemiológico sugieren en cierta medida la posibilidad de que estos tumores al menos en parte se vean influenciados en su crecimiento por hormonas sexuales.

La ausencia y/o poca presencia de receptores de estrógenos en los meningiomas demostrada en varios estudios previos y por diferentes técnicas hacen suponer que el efecto de estos sobre la expresión de receptores de progesterona en los meningiomas es escasa (15,17,19,22,25,38) a diferencia del rol que juegan en el carcinoma de mama o tejido uterino en los que los receptores de estrógeno promueven su expresión (26). Como se reporta los receptores hormonales son proteínas intracelulares que juegan un papel importante en la regulación de la expresión genética, la síntesis del DNA así como de proteínas y en el crecimiento celular, lo que ha llevado a algunos autores a realizar estudios in vitro en donde demuestran un papel en la génesis tumoral por parte de estos receptores y que en vivo pueden contribuir a la formación y/o crecimiento de los meningiomas (25).

Cabe señalar que otras hormonas, a parte de la progesterona, al igual de algunos neurotransmisores y factores de crecimiento han sido encontrados en los meningiomas y han sido implicados directa o indirectamente con su crecimiento al menos in vitro (51) como andrógenos (25), somatostatina (52), factor de crecimiento epidérmico (10,11,51,52), factor de crecimiento semejante a la insulina (11) y dopamina D1 (4). El rol de las mismas en el desarrollo de meningiomas es sugerente pero aún están en estudio.

El tamaño de la muestra estudiada permite evaluar frecuencia pero no permite determinar diferentes estadísticamente significativas, pero las correlaciones de la presencia o no de receptores con datos epidemiológicos, status reproductivos e inclusive histología tumoral es variable (15,17,28) con cada estudio siendo esto explicado tal vez por la heterogeneidad celular tumoral ya descrita previamente. Desde el punto de vista de imágenes existe un estudio que revela relación entre la presencia de receptores de progesterona en los meningiomas y la ocurrencia de edema peritumoral en la tomografía así como con la existencia de una disrupción de la cortical y el tamaño del tumor. En otro estudio determinan que la presencia de receptores de progesterona, presentaba correlación significativa con la presencia de edema peritumoral mientras otros no lo llegan a demostrar (36,53). En nuestro estudio sólo 10 del total, presentaron edema en la tomografía pero sólo 2 del total de positivos mostraron edema

en la tomografía.

Algunos autores han encontrado relación entre la presencia de receptores para progesterona con los tipos patológicos correspondiente al transicional y meningotelomatoso (54), sin embargo nuestro tamaño muestral no nos permite concluir relación alguna con el tipo histológico.

Sabemos que el tratamiento elección en estos momentos para los meningiomas lo constituye la cirugía, en la medida que estos son resecables y el uso de la radioterapia. Con respecto al uso de antiprogestágenos existen actualmente algunas evidencias que favorecen su uso aunque es algo que requiere más estudios. Como sabemos la presencia poco relevante de receptores estrogénicos como ya se destacó en la introducción, aunado al hecho que los receptores progestágenos no son modulados por estos (40,55) no ha motivado el uso de antiestrogénicos como terapia experimental y en los casos que se han utilizado estos no han mostrado efectos relevantes.

En 1985 Philippe Courriere y colaboradores sugieren que la presencia de receptores esteroideos en tumores intracraneales podría abrir una alternativa de terapia endocrina en pacientes de alto riesgo o con resección tumoral incompleta (44). Jay y colaboradores realizan trabajos in vitro y demuestran aunque en tan sólo cuatro piezas tumorales, el crecimiento de las células provenientes del meningioma al ser estimuladas por progesterona (43). Posteriormente el implante de tejido tumoral en ratones sin timo reveló un efecto inhibitor del crecimiento celular por parte del meningioma al ser éste sometido al RU38486 (RU486) (41). Entretanto Olson y colaboradores y posteriormente Blanckstein y colaboradores demostraban similares consecuencias con el uso in vitro del RU 486 (17,49).

No obstante que el acetato de medroxiprogesterona había demostrado unirse a receptores de progesterona (40) reducía las fracciones de crecimiento de los meningiomas in vivo (39), en un estudio clínico en casos de meningiomas irresecables y usando dosis de 40-80 mg de megestrol cada 6 horas por periodo entre 1-12 meses no se pudo demostrar la eficacia del mencionado agente al no evidenciarse respuestas tumorales y por alto grado de toxicidad sistémica siendo el principal de estos el aumento de peso corporal que fue hasta de 14 kg (56).

El uso del antiprogestágeno mifepristone o RU486 aparece como una opción interesante a la luz de trabajos clínicos publicados como los de Grunberg y colaboradores (9) y Lamberts (34) que de manera independiente demuestran respuestas objetivas en pacientes sometidos a tratamiento con mifepristone en dosis de 200 mg/d por un año y con efectos colaterales leves como fatiga, náuseas, vómitos, ginecomastia y cesación de las menstruaciones. Entre las respuestas objetivas el tratamiento encontramos disminución del tamaño tomográfico de las lesiones tumorales y mejora en el examen de campo visual. Por otro lado una mejoría de orden subjetivo también se evidenció de la cefalea. Si bien es cierto estas series recientes reúnen pocos casos, los resultados no dejan de ser importantes y ameritan estudios más amplios.

De allí la determinación de la presencia de receptores de progesterona de manera rápida (2 horas de procesamiento total) y en tejidos fijados previamente en parafina mediante el uso de anticuerpos monoclonales permiten de manera rápida y sin la necesidad de contar con tejido recientemente extirpado, reunir retrospectivamente paciente con esta patología lo que difícilmente se hacía antes cuando sólo se estudiaban casos recientemente operados. Esto daría la posibilidad a un número mayor de pacientes que habiendo sido intervenidos en el pasado que sean positivos para receptores de progesterona y que por razones de

irrescabilidad, recurrencia o alto riesgo no puedan gozar del beneficio de la re-intervención puedan gozar de los beneficios de la hormonoterapia con mifepristone. Resultaría interesante el determinar si las tasas de recurrencia disminuyen con el uso de RU 486 así como el evaluar clínicamente su uso por mayor tiempo e inclusive se podría estudiar la posibilidad de tornar resecables algunos tumores irrescables dada la observación en la reducción del tamaño tumoral.

En conclusión este trabajo demuestra la presencia de receptores de progesterona en un 37% de la muestras estudiadas mediante el uso de técnicas de inmunohistoquímica especialmente diseñadas para ser empleadas en tejido previamente fijado en parafina. Creemos importante el realizar estudios de orden clínico y terapéutico mediante el uso de antiprogestágenos como el mifepristone o RU 486, que a la luz de últimos estudios ha mostrado efectos beneficiosos y que por tanto permitan sistematizar la determinación de los receptores de progesterona con fines de una intervención médica.

Agradecimiento:

Al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas por las facilidades para la realización de este trabajo y muy especialmente al Dr. Hugo Heinicke del Dpto. de Neurocirugía por su invaluable contribución.

Al Dr. Alejandro Rosell por su asesoría permanente y desinteresada. Dedico este esfuerzo a mis padres y a la memoria del Dr. Serbauste.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Longstreth WT, Lelie K. Epidemiology of intracranial meningiomas. *Cancer* 1993; 72 : 639-648.
2. Greenberg M. *Handbook of Neurosurgery*. Third Edition. Tampa Florida: Greenberg graphics Inc; 1994.
3. Sheehy J. and Crockard A. Multiple meningiomas: A long term review. *J Neurosurg* 1983; 59: 1-5.
4. Black M. Brain tumors. *N Engl J Med* 1991; 324: 1555-1562.
5. Le May D, Bucci M, Farhat SM. Malignant Transformation of recurrent meningioma with pulmonary metastases. *Surg Neurol* 1989; 31: 365-8.
6. Vakiti R, Muller J. Intracytoplasmatic Lumina in meningiomas: An ultrastructural and Immunohistological Study. *Neurosurgery* 1988; 23: 180-184.
7. Nayef RF, Laws RE. Meningioma: A historical study of the tumor and its surgical management. *Neurosurgery* 1990; 26: 832-847.
8. Rubinstein B, Shein M, Reichenthal E. The association of carcinoma of the breast with meningioma. *Surg Gynecol and Obstet* 1989; 169: 334-336.
9. Grunber M, Weiss M.. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. *J Neurosurg* 1991; 74: 861-866.

10. Kaper J.. 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.
11. Kurihara M, Tokunaga Y. Characterization of insulin like growth factor receptors in meningiomas. *J Neurosurg* 1989; 71: 538-544.
12. Liang SL, Chin W. et al. Steroid hormone receptors in meningiomas of Chinese patients. *Neurosurgery* 1989; 25: 541-545.
13. Halper J. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. Comparison of nuclear Binding, Dextran Coated charcoal, and Immunoperoxidase Staining Assays. *Neurosurgery* 1989; 25: 546-553.
14. Maiuri F, Montagnani S. Oestrogen and progesterone sensitivity in cultured meningioma cells. *Neurological Research* 1989; 11: 9-13.
15. Kornblum A.. Steroid Receptors in human brain and spinal cord tumors. *Neurosurgery* 1989; 23: 185-188.
16. Grunberg S. et al. Correlation of meningioma hormone receptor status with hormone sensitivity in a tumor stem cell assay. *J Neurosurg* 1987; 66: 405-408.
17. Whittle IR. Et al. Sex hormone receptor in intracranial tumors and normal brain. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 303-307.
18. Cahill D. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. *J Neurosurg* 1984; 60: 985-993.
19. Gabos S, Berkel J. Meta Analysis of progestin and estrogen receptors in human meningiomas. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 255-260.
20. Koehorst SG. Aberrant estrogen receptors species in human meningioma tissue. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992; 43: 57-61.
21. Kostron H, Daxenbichler G. Steroidrezeptoren and atypische Histologie als prognostische Parameter bei Meningiomen. *Wien – Klin Wochenschr* 1990; 102: 525-8.
22. Klaus P, Silke G. Estrogen receptor immunoreactivity in meningiomas. *J Neurosurg* 1987; 67: 237-243.
23. Blanckstein MA, Meulen-Dijk VD. Assay of oestrogen and progestin receptors in human meningioma cytosols using immunological methods. *Clinica Chimica Acta* 1987; 165: 189-195.
24. Carroll SR, Glowacka D. Progesterone receptor expression in meningiomas. *Cancer Res* 1993, 53: 1312-1316.
25. Maxwell M. Expression of androgen and progesterone receptors in primary human meningiomas. *J Neurosurg* 1993; 78: 456-462.
26. Perrot Applanat M, Kujas M. Immunocytochemical Study of Progesterone Receptor in human meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 115: 20-30.
27. Piantelli M. Type II Estrogen Binding Sites and Antiproliferative Activity of Quercetin in human meningiomas. *Cancer* 1993; 71: 193-8.

28. Piquer J, Cerda M, Llusch A. Correlations of female steroid receptors with histologic features in meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 110: 38-43.
29. Ranka RS. Sex steroid receptors in intracranial tumors. *Cancer* 1990; 65: 1968-1970.
30. Waelti ER. Immunocytochemical evidence of progesterone receptors in human meningiomas. *Surg Neurol* 1989; 3: 172-6.
31. Tilzer L. Steroid receptor proteins in human meningiomas. *Cancer* 1982; 49: 633-636.
32. Jaaskelainen J. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to Histology. *Surg Neurol* 1985; 24: 165-172.
33. Sidney M. Recurrence of meningiomas after operation. *Surg Neurol* 1986; 25: 436-440.
34. Lamberts SWJ, Tanghe HLJ, Avezaat CJJ, et al. Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. *Journal Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1992; 55: 486-490.
35. Schrell U, Adams E. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part I. *J Neurosurg* 1990; 73: 743-749.
36. Benzel E, Gelder F. Correlation between sex hormone binding and peritumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1988; 23: 169-174.
37. Waelti E. Endocrine Manipulation of meningioma with medroxyprogesterone acetate. *Surgery Neurol* 1989; 31: 96-100.
38. Blankenstein MA. Effect steroids and antisteroids on human meningioma cells in primary culture. *J Steroid Biochem* 1989; 34: 419-421.
39. Markwalder T. Hormonotherapy of meningioma with medroxyprogesterone acetate. *Surg Neurol* 1988; 30: 97-101.
40. Markwalder T. Endocrine manipulation of meningiomas with medroxyprogesterone acetate. *Surg Neurol* 1987; 28: 3-9.
41. Olson J. Effect of antiprogesterone RU 38486 on meningioma implanted into nude mice. *J Neurosurg* 1987; 66: 584-587.
42. Olson J. Hormonal manipulation of meningiomas in vitro. *J Neurosurg* 1986; 65: 99-107.
43. Jay R. J. Modulation of meningioma cell growth by sex steroid hormones in vitro. *J Neurosurg* 1985; 62: 757-762.
44. Courriere P. Hormonal steroid receptors in Intracranial Cancer *Oncol* 1985; 21: 711-714.
45. Barnett HG. Posttraumatic Intracranial Meningioma: A Case Report and Review of the Literature. *Neurosurgery* 1986; 18: 75-78.
46. Perrot-Applanat M. et al. Immunocytochemical Study with monoclonal antibodies to progesterone receptor in human breast tumors. *Cancer Res* 1987; 47: 2652-2661.
47. Reiner A. Immunocytochemical Study with monoclonal antibodies to progesterone receptor in human breast tumors. *Cancer Res* 1990. 50: 7057-7061.
48. Press MF. Localization of Progesterone Receptor with Monoclonal Antibodies to the

Human Progesterone Receptor. *Endocrinology* 1988; 122: 1165-1175.

49. Lesch KP. Estrogen Immunoreactivity versus Estrogen Receptor Binding Activity in Meningiomas: Evidence for Multiple Estrogen Binding Sites. *Surg. Neurol* 1987; 28: 181-188.

50. Lesch KP. Simultaneous Estradiol and Progesterone Receptor Analysis in Meningiomas. *Surg Neurol* 1986; 26: 257-63.

51. Adam E. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part II. *J Neurosurgery* 1990; 73: 750-755.

52. Tjeerd WA, Hervé LJ. Progesterone, oestradiol, human meningiomas and their CT characteristics. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1453-1457.

53. Meixensberger J, Caffier H, Naumann M, et al. Sex hormone binding and peritumoral oedema in meningiomas. Is there a correlation?. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 115: 98-102.

54. Go K. Peritumoral brain edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 1989; 23: 175-179.

55. Martuza LR. Estrogen and progesterone binding by cytosolic and nuclear fractions of human meningiomas. *J Neurosurg* 1985; 62: 750-756.

56. Grunberg SM, Weiss M. Lack of efficacy of megestrol acetate in the treatment of unresectable meningioma. *J Neuro-Oncol* 1990; 8: 61-65.

Correspondencia:

Dr. Herminio Ojeda Di Ninno.

Av. Pershing 960. San Isidro, Lima, Perú