



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

***“EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE PROGESTERONA EN MENINGIOMAS:
CORRELACIÓN CON
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y ACTIVIDAD PROLIFERATIVA”
2006-2008***

**TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. CARLOS ARTURO MARTÍNEZ QUIROGA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. TERESA CRISTINA CUESTA MEJÍAS

ASESOR DE TESIS: DRA. MARÍA EVELIN CORTÉS GUTIÉRREZ

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Luis Delgado Reyes
Jefe de la División de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Dra. María Evelin Cortés Gutiérrez
Profesor Titular del Curso de Anatomía Patológica
Hospital Juárez de México

No. DE REGISTRO DE TESIS: HJM1557/08.10.28-R

Director de Tesis

DRA TERESA CRISTINA CUESTA MEJIAS

Asesor de Tesis

DRA. MARÍA EVELIN CORTÉS GUTIÉRREZ

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: NELVA y CARLOS. Gracias por la vida y el amor que me han dado

A mi hermana KARLA, por ser mi mejor amiga

A toda mi Familia: gracias por su apoyo

A ELI, por que tu amor me ha cambiado la vida

A las doctoras TERESA CUESTA y EVELIN CORTÉS, por todo su apoyo y dedicación en nuestro aprendizaje

A todos los médicos adscritos y residentes de patología, nunca los olvidaré

A Dios, EL sabe por que . . .

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
INTRODUCCIÓN -----	1
MARCO TEÓRICO -----	3
MATERIAL Y MÉTODOS -----	8
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS -----	12
RESULTADOS -----	13
DISCUSIÓN -----	18
CONCLUSIONES -----	20
RECOMENDACIONES -----	21
BIBLIOGRAFÍA -----	22
ANEXO 1 -----	27
ANEXO 2 -----	28
ANEXO 3 -----	33

“EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE PROGESTERONA EN MENINGIOMAS: CORRELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y ACTIVIDAD PROLIFERATIVA”

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas son los tumores benignos más frecuentes del sistema nervioso central. Ocurren generalmente en la quinta a sexta década de la vida con marcado predominio femenino (1).

En los últimos años la asociación entre la ocurrencia de carcinomas mamarios y meningiomas (2), así como el acelerado crecimiento de estos últimos durante períodos de elevación de niveles hormonales sexuales (ejemplo: embarazo) (3) y su predominio femenino (4) ha llamado la atención de los investigadores por determinar el estado de los receptores hormonales en meningiomas. La mayoría de los autores han informado la presencia de receptores de progesterona (5, 6, 7) y el resultado negativo para estrógenos (8, 9, 10).

Actualmente se desconoce la función específica de los receptores hormonales en meningiomas.

En décadas pasadas la determinación del contenido de receptores hormonales en diversas neoplasias, incluidos los meningiomas, se llevaba a cabo con métodos bioquímicos capaces de detectar proteínas de enlace entre las hormonas y sus receptores. El desarrollo de la inmunohistoquímica con la incorporación progresiva de nuevos anticuerpos permite hoy día la detección directa en cortes tisulares de receptores hormonales en el núcleo celular (11, 12).

Trabajos de diversos autores han intentado correlacionar el estado de los receptores hormonales y en particular los de progesterona con factores clínicos e histopatológicos con el fin de determinar su posible valor pronóstico y eventualmente terapéutico (13). Se ha informado una relación inversa entre el grado histológico de los meningiomas y la expresión de receptores de progesterona (14,15), y la sobre-expresión de receptores de progesterona en subtipos específicos, particularmente en el meningioma meningotelial (13). En cambio ha sido referida una relación directa entre el grado histológico y el índice de proliferación celular medido con Ki67 y una relación inversa de ambos factores con la expresión de receptores hormonales (16, 17, 18). Lo anterior significa que en los meningiomas con grado histológico 1 (bien diferenciados), el índice de proliferación suele ser bajo (menos del 4%) y la expresión de receptores de progesterona alta (>10%) (19).

La correlación entre factores histopatológicos e inmunohistoquímicos se ha considerado útil en la mejor caracterización de los meningiomas y su agrupación en categorías con significado pronóstico: meningiomas, meningiomas atípicos y meningiomas anaplásicos, biológicamente distinguidos por el riesgo creciente respectivo de recurrencias y posibles metástasis (19,20, 21).

Por otro lado está documentada la asociación de meningiomas que expresan receptores de progesterona con alteraciones cromosómicas, particularmente en el cromosoma 22 q12 y su asociación con neurofibromatosis (22).

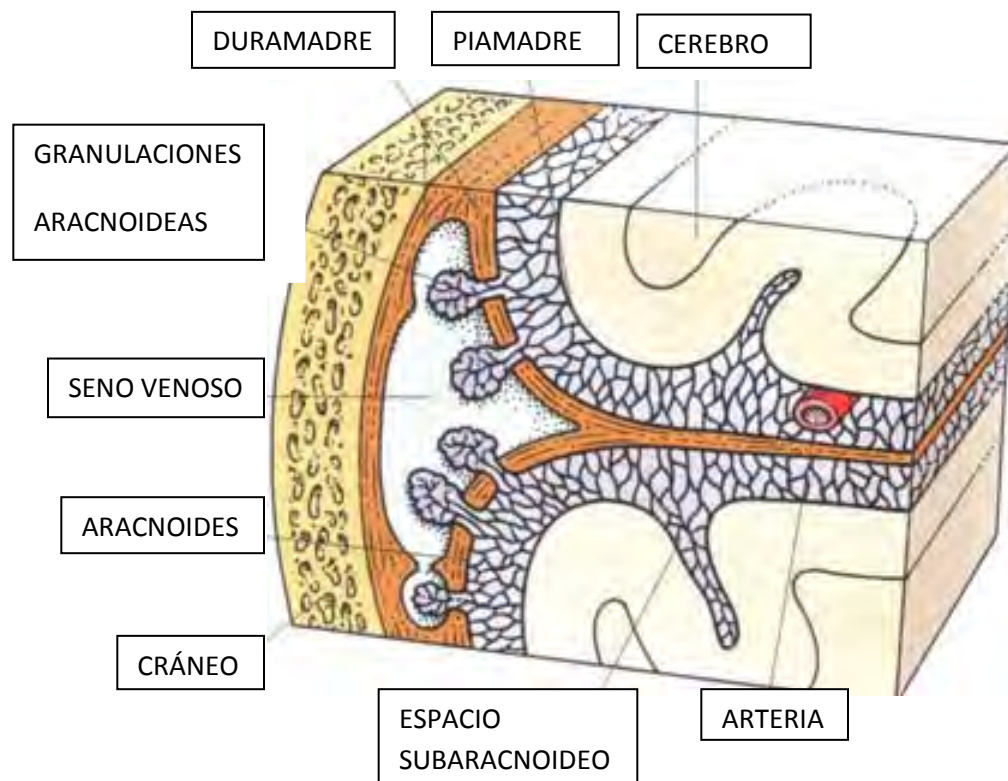
MARCO TEÓRICO

Las meninges (gr. *meninx*, membrana) rodean al encéfalo y la médula espinal, el nervio óptico y las porciones iniciales de las raíces de los nervios craneales y espinales. Existen tres membranas encefalomedulares: la interna es la piamadre (*pius*, blando), la intermedia es la aracnoides (gr. *arachne*, araña), y por último, la más gruesa, la duramadre. La aracnoides y la piamadre se denominan en conjunto membranas encefálicas blandas ó leptomeninges (gr. *leptos*, delgado, fino, blando). La duramadre ó membrana encefálica dura también se llama paquimeninge (gr. *pachys*, grueso, duro, fuerte). Las tres membranas encefálicas están constituidas por tejido conectivo (23).

En esencia, la duramadre se compone de tejido conectivo fibroso y contiene gran cantidad de nervios sensitivos y vasos sanguíneos. La superficie profunda de la duramadre está separada de la aracnoides por el espacio subdural, que contiene líquido. La aracnoides está formada por una delgada capa de tejido conectivo, recubierta en su capa interna y externa por una sola capa de células aplanadas (24). El espacio de tela de araña de la aracnoides se debe a la presencia de trabéculas que la vinculan con la piamadre. Las trabéculas tienen la misma estructura que la aracnoides y se continúan con la piamadre. El espacio entre la piamadre y la aracnoides se denomina espacio subaracnoideo y contiene líquido cefalorraquídeo, que fluye entre las trabéculas. La aracnoides carece de irrigación sanguínea.

La piamadre es una delgada capa de tejido conectivo que sólo es visible por microscopio (23) (Esquema).

Meninges. Representación Esquemática (25)



Los meningiomas son neoplasias de células meningoteliales (aracnoideas) que típicamente aparecen en la superficie interna de la duramadre. La gran mayoría se presentan de forma intracraneal, intraespinal ú orbital. La forma intracraneal es la presentación más frecuente, generalmente en las convexidades. Microscópicamente los meningiomas exhiben una gran variabilidad de patrones histológicos, por lo que la Organización Mundial de la Salud ha creado una clasificación en base al tipo y grado histológico (anexo 1). Los subtipos más frecuentes son el meningoelital, fibroblástico y transicional (19).

Estas neoplasias se presentan más frecuentemente en la edad adulta y en personas más grandes, entre la sexta y séptima décadas de la vida, aunque también se pueden presentar en niños, siendo en estos casos formas más agresivas. Los meningiomas asociados a síndromes hereditarios generalmente ocurren en personas más jóvenes, sin predominio de sexo. Se sabe que estos tumores pueden ser inducidos por dosis bajas, moderadas o altas de radiación, con un tiempo de aparición después de la exposición de 35, 26 y 19 a 24 años respectivamente (26). Hasta el momento no se ha comprobado que la alta incidencia de meningiomas en mujeres tenga relación con la expresión de receptores hormonales en estos tumores.

Los meningiomas fueron uno de los primeros tumores sólidos en los que se reconocieron alteraciones citogenéticas, siendo la más consistente la delección del cromosoma 22 (27). En general, las alteraciones cariotípicas son más frecuentes en casos de meningiomas atípicos y anaplásicos (28). También está bien reconocido que en el 60% de los meningiomas esporádicos existen mutaciones del gen *NF2* asociado a neurofibromatosis. (29).

El grado histológico de los meningiomas (I / benigno; II / atípico; III / anaplásico) es el predictor morfológico de recurrencia más útil.

Los meningiomas atípicos están definidos como aquellos con índice de mitosis alto ó tres de las siguientes características: celularidad incrementada, células pequeñas con relación núcleo:citoplasma alta, nucléolo prominente, patrón de crecimiento en sábanas y focos de necrosis “espontánea” ó “geográfica”. El

incremento de la actividad mitótica se define como la presencia de 4 o más mitosis en 10 campos de alto poder. La presencia de invasión al tejido cerebral se puede presentar en meningiomas benignos, atípicos y anaplásicos, sin embargo esta sola característica en meningiomas benignos debe ser considerada como grado II.

Los meningiomas anaplásicos se definen como aquellos que presentan citología maligna que remede carcinomas, melanomas ó sarcomas de alto grado, ó un índice mitótico de 20 o más mitosis en 10 campos de alto poder. Estos tumores corresponden al grado III. (19)

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La patología neuroquirúrgica es común en nuestro hospital, y dentro de ella los meningiomas ocupan el segundo lugar de frecuencia, superados sólo por neoplasias astrocíticas. Lo anterior fundamenta la necesidad de caracterizar a estas neoplasias y poder aprovechar nuestros resultados en predicciones pronósticas futuras.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué relación existe entre la expresión de receptores de progesterona, el índice de proliferación celular y el tipo histológico de meningioma, en nuestro medio?

PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

Predominan en nuestro medio los meningiomas bien diferenciados con inmunomarcación positiva para receptores de progesterona y bajos índices de proliferación celular.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características histopatológicas e inmunofenotípicas de los meningiomas en el Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer los subtipos histológicos de meningiomas más frecuentes en nuestro medio.
2. Determinar el estado de receptores de progesterona en los meningiomas de la casuística en estudio.
3. Precisar el índice de proliferación celular medido con Ki67 en los meningiomas de esta serie.
4. Establecer la relación entre subtipo histológico, actividad proliferativa y expresión de receptores de progesterona en los meningiomas estudiados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, no experimental, prospectivo, retrospectivo, transversal.

Del total de 264 biopsias neuroquirúrgicas diagnosticadas en el Hospital Juárez de México en el período comprendido entre enero del 2006 y diciembre del 2008, se estudiaron en éste trabajo los meningiomas del sistema nervioso, hasta completar un total de 42 casos.

1. CRITERIOS DE ENTRADA

- Criterio de inclusión: Tumores del sistema nervioso diagnosticados como meningiomas en el Hospital Juárez de México.
- Criterio de no inclusión: Meningiomas en los que no se haya determinado o pueda determinarse la expresión de receptores de progesterona y el índice de proliferación celular.

2. CRITERIOS DE SALIDA

- Criterio de exclusión: Tumores del sistema nervioso con diagnóstico histopatológico distinto de meningioma.
- Criterio de eliminación: Meningiomas en los que no se haya realizado o no pueda realizarse inmunomarcación por muestra insuficiente o deficiente preservación tisular.

3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

- Subtipo histológico de meningioma (según Clasificación de los Tumores del Sistema Nervioso Central - Organización Mundial de la Salud 2007 (19) (Anexo I).
- Estado de receptores de progesterona: se evaluará semicuantitativamente la intensidad de la inmunomarcación y el porcentaje de células neoplásicas positivas, estableciendo grados (15).

GRADO	EXPRESIÓN	INMUNOMARCACIÓN
0	AUSENTE	NO HAY REACCIÓN
1	DÉBIL	COLORACIÓN CAFÉ DEL NÚCLEO CELULAR CON TONOS VARIABLES (DÉBIL A FUERTE)
2	MODERADO	
3	FUERTE	

GRADOS	PORCENTAJE DE CÉLULAS POSITIVAS
1	MENOS DEL 10% DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS POSITIVAS
2	10-50% DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS POSITIVAS
3	51-80% DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS POSITIVAS
4	MÁS DEL 80% DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS POSITIVAS

Se le asignó a cada tumor una puntuación específica resultado de la multiplicación del grado de intensidad por el grado de células positivas y que podrá variar entre 0 y 12 (15). Esto indica que a mayor puntuación, por ejemplo 12, el tumor expresa más receptores de progesterona en cantidad y calidad (cuantitativamente y cualitativamente) que un tumor con puntuación de 0.

- Actividad proliferativa del tumor: se determinó con la inmunomarcación nuclear positiva (color café) para Ki67 (marcador de proliferación celular) y se expresó en porcentaje de células neoplásicas positivas. Los resultados se distribuyeron en tres grupos:

1	Menos del 4% de células neoplásicas positivas
2	Entre 5 y 20 % de células neoplásicas positivas
3	Más del 20% de células neoplásicas positivas

(15)

Se tomó como válida la medición obtenida en el área tumoral de mayor actividad proliferativa (15). En la hoja de captación de datos se hizo distinción entre sexo masculino ó femenino.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Las muestras de tejido tumoral fueron fijadas en formol neutro al 10% para procesamiento histológico automático (deshidratación, aclaración, imbibición en parafina) y cortes de un espesor entre 5 y 6 micras.

Se realizó tinción de rutina con hematoxilina/eosina para observación en microscopio de luz convencional (LEICA-DME) e inmunomarcación automatizada con sistema de AVIDINA-BIOTINA-ESTREPTAVIDINA y los siguientes anticuerpos:

TABLA 1. Anticuerpos usados, dilución de trabajo y procedencia.

ANTICUERPO	DILUCIÓN DE TRABAJO	PROCEDENCIA
Anti-receptores de progesterona	1:50	DAKO
Anti – Ki67	1:50	DAKO

Se empleó cromógeno diaminobencidina con coloración positiva café.

Se compararon los resultados entre las diferentes variables.

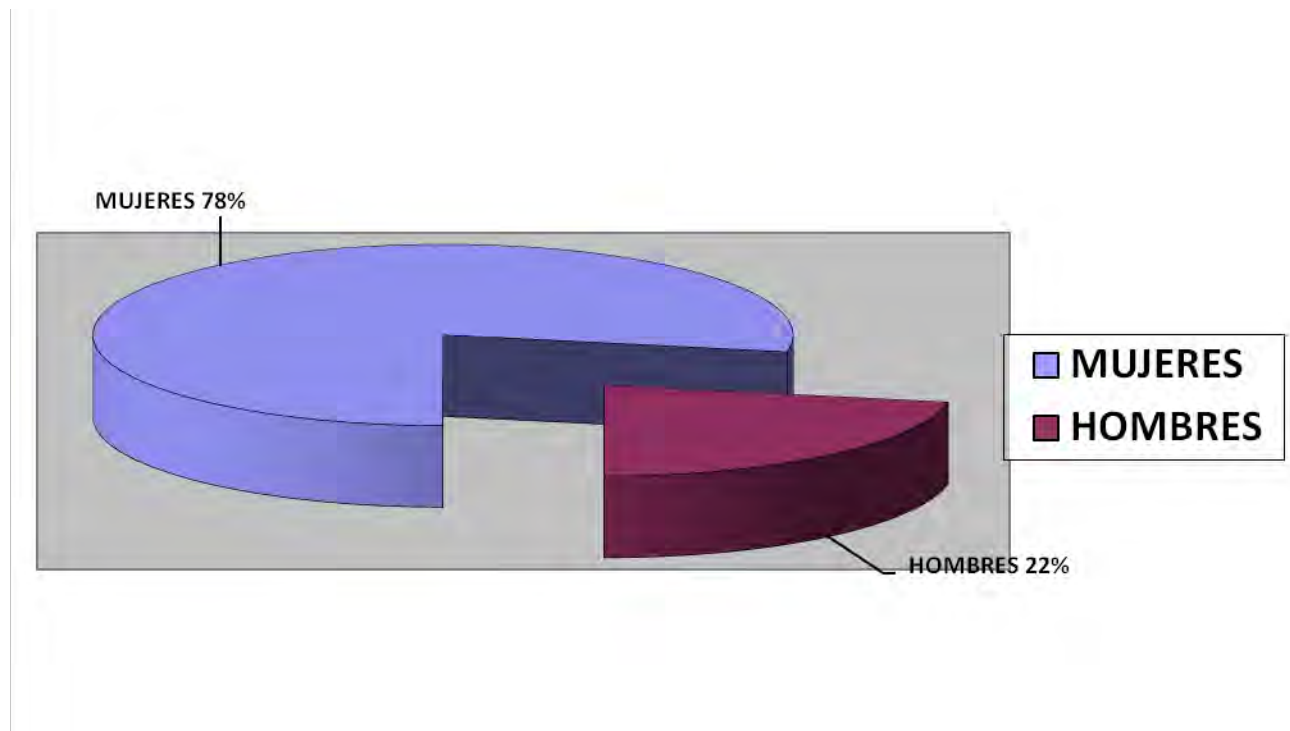
RESULTADOS

Del total de 264 biopsias neuroquirúrgicas diagnosticadas en el Hospital Juárez de México en el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2008, se recopilaron un total de 42 casos de meningiomas a los cuales se les completó inmunomarcación para establecer la expresión de receptores de progesterona e índice de proliferación celular medidos con Ki67 (anexo 2).

Treinta y tres casos correspondieron al sexo femenino (78.57%) y nueve resultaron hombres (21.42%) (Gráfica 1).

GRÁFICA 1

Meningiomas. Distribución por sexo. Hospital Juárez de México (2006-2008)

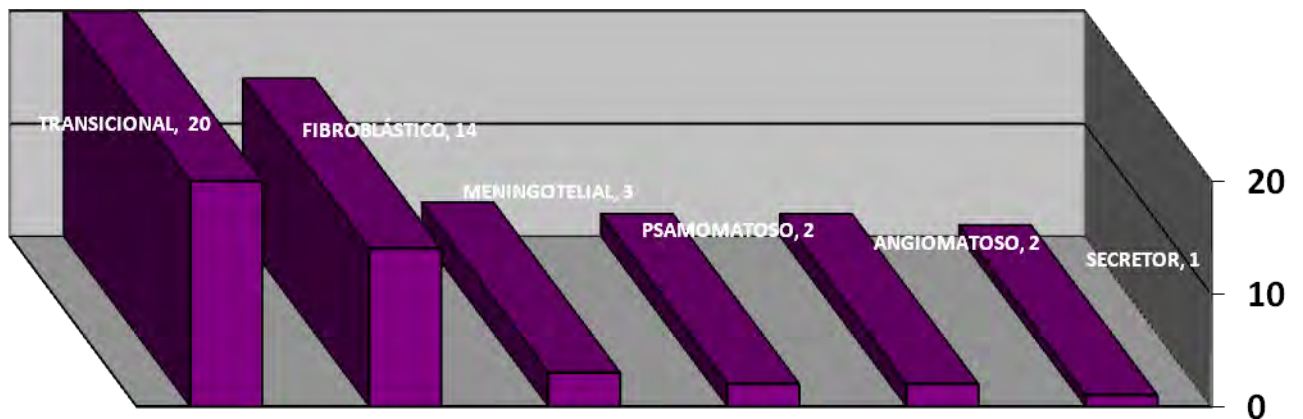


Los subtipos más frecuentes en nuestra casuística resultaron el transicional con 20 casos, seguidos del fibroblástico con 14 casos y el meningotelial, también llamado sincitial, con un total de 3 casos. La frecuencia comparada de los diferentes subtipos histológicos de meningiomas se ilustra en la Gráfica 2.

GRÁFICA 2

Frecuencia relativa de los diferentes subtipos de meningiomas.

Hospital Juárez de México (2006-2008)



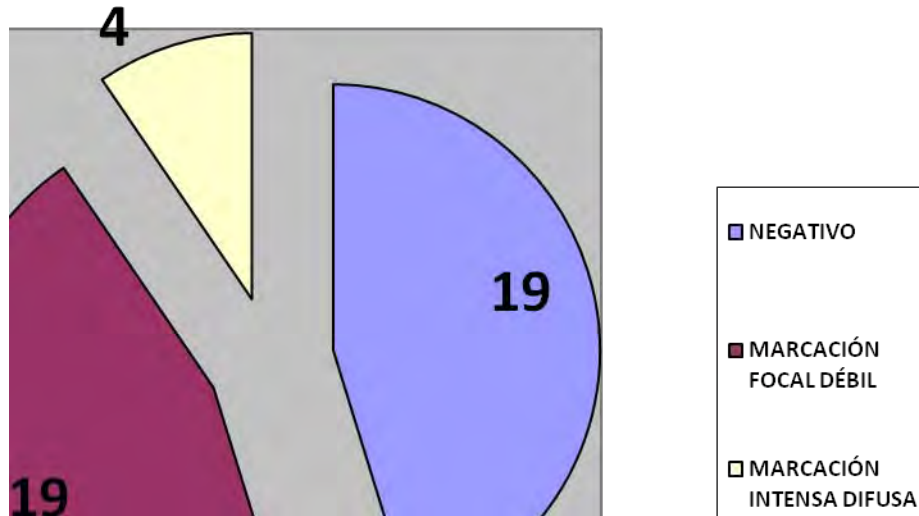
La expresión de receptores de progesterona se calificó semicuantitativamente, en un rango de puntuación que osciló de 0 a 12 puntos y en el que se integran (según metodología) la intensidad de la inmunomarcación (en grados variables de color café sobre el núcleo celular) y la cantidad de células con marcación positiva en cada muestra examinada. De éste modo 19 casos no expresaron

receptores de progesterona (puntuación: cero), 19 casos calificaron entre 1 y 6 puntos y 4 casos alcanzaron calificaciones altas (entre 7 y 12 puntos), lo que significó que más de la mitad de los meningiomas estudiados en esta serie (54.76%) mostraron expresión de receptores de progesterona, aunque en grados variables de intensidad y cantidad de células positivas, y de ellos sólo el 9.7% resultaron intensa y difusamente positivos para receptores de progesterona. No hubo diferencias en la expresión de receptores de progesterona cuando se compararon entre sí diferentes subtipos de meningiomas (Gráfico 3).

GRÁFICO 3

Expresión de receptores de progesterona en Meningiomas.

Hospital Juárez de México (2006-2008)



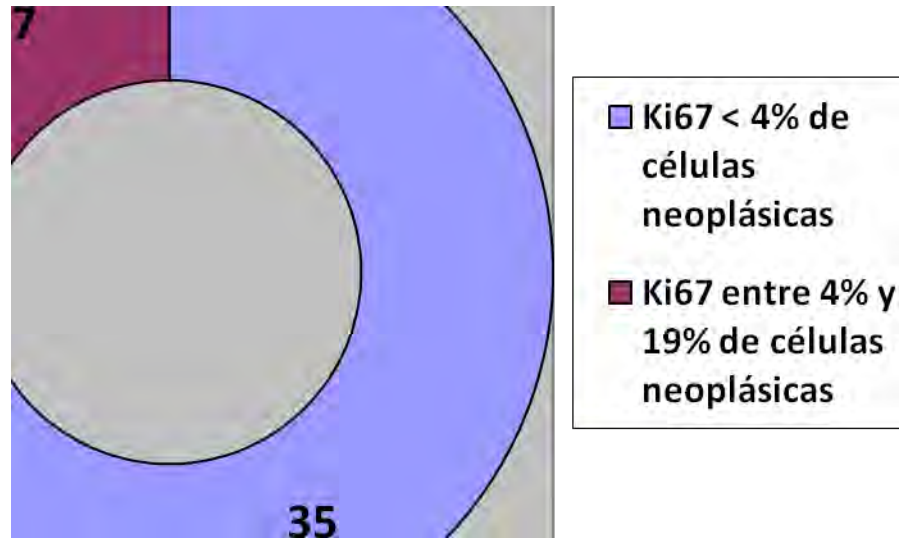
La actividad proliferativa de los meningiomas estudiados se midió por la expresión de Ki67 y el resultado se distribuyó en tres grupos: meningiomas con menos del 4% de células positivas (35 casos), y meningiomas con índice de proliferación entre 4 y 19% (7 casos), para un total de 42 casos.

Ningún tumor en nuestra casuística mostró proliferación celular de 20% o mayor (Gráfica 4).

GRÁFICO 4

Actividad proliferativa medida con Ki67 en Meningiomas.

Hospital Juárez de México (2006-2008)



Al hacer el análisis correlativo entre la expresión de receptores hormonales (progesterona) y la actividad proliferativa de las neoplasias estudiadas, resultó evidente que la mayoría de estos meningiomas expresaron receptores de progesterona (54%), en concordancia con el hecho de que sólo una quinta parte del total de estos mismos casos reveló actividad proliferativa moderada (entre 4 y 19% de células neoplásicas positivas). Dicho en otras palabras: los tumores estudiados se caracterizaron por índices de proliferación celular bajo (menor del 4%) y expresión frecuente de receptores de progesterona aunque en variable intensidad. Todos los meningiomas graduados como atípicos (4 casos) mostraron actividad proliferativa superior al 4%, y el estado de sus receptores de

progesterona resultó ausente o bajo (entre 0 y 1). En cambio no se registraron diferencias en la actividad proliferativa al comparar diferentes subtipos histológicos.

DISCUSIÓN

Como ha sido ampliamente reconocido en la literatura para los meningiomas (19), prevaleció en nuestra serie el sexo femenino, con una proporción mujer: hombre de aproximadamente 4:1. La acentuación del predominio femenino en fechas recientes ha sido atribuida por algunos autores al incremento progresivo de terapia hormonal sustitutiva en las mujeres, aunque no existen evidencias que confirmen totalmente éste hecho (19). El predominio del sexo masculino en pacientes con meningiomas atípicos (30) no se confirmó en nuestros casos, donde tres de los cuatro casos estudiados correspondieron a mujeres.

Los subtipos de meningiomas predominantes en este estudio se corresponden con lo informado por otros autores (19) quienes han registrado al meningotelial, transicional y fibroblástico como los más frecuentes.

Perry y col. (31) han señalado la carencia frecuente de receptores de progesterona en meningiomas atípicos y anaplásicos, lo que coincide con nuestros hallazgos, ya que los cuatro meningiomas atípicos de esta serie mostraron calificación entre 0 y 1 para el estado de los receptores de progesterona. Todos los meningiomas atípicos de nuestro estudio, y sólo ellos, rebasaron el 4% de índice de proliferación celular y dos de estos casos mostraron índices máximos del 10%. De los nueve hombres con diagnóstico de meningioma una tercera parte mostró actividad proliferativa mayor al 4%; este resultado coincide con lo informado por Matsuno y col. (32) quienes han observado mayores índices de proliferación en meningiomas cuando ocurren en el sexo masculino.

En la última década, tras el incremento del uso de la inmunohistoquímica aplicada al diagnóstico histopatológico, se ha hecho patente el posible rol de los esteroides sexuales femeninos en la histogénesis de los meningiomas (33). Frente a tal evidencia varios autores han intentado establecer la relación existente entre el estado de receptores hormonales en estos tumores y sus características histopatológicas, incluyendo la actividad proliferativa; así como la validación de estos parámetros como posibles factores pronósticos de comportamiento biológico en meningiomas. Nuestros resultados al respecto coinciden con lo informado en la literatura, en tanto verificamos una relación inversa entre la frecuente expresión de receptores de progesterona y los bajos índices de proliferación celular (34).

Aunque no fue propósito de este trabajo verificar el comportamiento biológico de los casos estudiados, vale destacar que informes de seguimiento clínico a largo plazo han demostrado que una parte significativa de meningiomas histológica y clínicamente benignos también carecen de la expresión de receptores de progesterona. Lo anterior alerta sobre el hecho de que el sólo estado de los receptores hormonales no debe sobre-estimarse, sino por el contrario interpretarse siempre en correlación con el resto de parámetros con probado valor predictivo, tanto clínicos como histopatológicos, y que incluyen entre otros: la resecabilidad quirúrgica, actividad mitótica y proliferativa, subtipo histológico y gradación histopatológica definitiva (19).

CONCLUSIONES

1. Los meningiomas transicionales y fibroblásticos son los más frecuentes en nuestro medio.
2. No hay evidencias de correlación entre el subtipo histológico de meningioma, el estado de receptores hormonales y la actividad proliferativa en ésta serie.
3. La expresión de receptores de progesterona y bajos índices de proliferación celular, caracterizan a los meningiomas estudiados en el Hospital Juárez de México.
4. Existe una relación inversa entre el estado de los receptores de progesterona y el índice de proliferación celular, medido con Ki67, en los meningiomas estudiados.
5. El grado histológico de los meningiomas en nuestra casuística es mayoritariamente bajo y directamente proporcional a la actividad proliferativa.

RECOMENDACIONES

- Los resultados del presente trabajo nos permiten sugerir la inmunomarcación con Ki-67 en todos los casos de meningiomas y especialmente en aquellos en los que el diagnóstico de meningioma atípico esté considerado.
- Las evidencias aportadas por nuestro estudio, y los similares informados en la literatura, establecen el valor pronóstico limitado de los receptores de progesterona, por lo que no recomendamos su uso en forma rutinaria, sino como complemento a la determinación de actividad proliferativa medida con Ki-67.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Russel DS, Rubinstein LJ: PATHOLOGY OF TUMORS OF THE NERVOUS SYSTEM. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989; 452-453.
2. Schonberg BS, Christine BW, Whisnant JP. NERVOUS SYSTEM NEOPLASM AND PRIMARY MALIGNANCIES OF OTHER SITES. THE UNIQUE ASSOCIATION BETWEEN MENINGIOMAS AND BREAST CANCER. Neurology 1975. 25: 705-712.
3. Bickerstaff ER, Small FY, Guest JA. THE RELAPSING COURSE OF CERTAIN MENINGIOMAS IN RELATION TO PREGNANCY AND MENSTRUATION. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1968. 21:84-91.
4. Black PMcl. MENINGIOMAS. Neurosurgery 1993. 32: 643-657.
5. Blankenstein MA, Blaauw G, Lamberts SWJ. PROGESTIN AND ESTROGEN RECEPTORS IN HUMAN MENINGIOMAS. Clin Neuropharmacol 1984. 7: 363-367.
6. Halper J y col. ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN MENINGIOMAS: COMPARISON OF NUCLEAR BINDING, DEXTRAN-COATED CHARCOAL, AND IMMUNOPEROXIDASE STAINING ASSAYS. Neurosurgery 1989. 25: 546-553.

7. Hinton D y col. ESTEROID RECEPTORS IN MENINGIOMAS. A HISTOCHEMICAL AND BIOCHEMICAL STUDY. Acta Neuropathol 1983. 62: 134-140.
8. Blaauw G, Blankenstein MA, Lamberts SWJ. SEX STEROID RECEPTORS IN HUMAN MENINGIOMAS. Acta Neurochir 1986. 79:42-47.
9. Poisson M y col. STEROID HORMONE RECEPTORS IN HUMAN MENINGIOMAS, GLIOMAS AND BRAIN METASTASES. J Neurol-Oncol 1983. 1:179-189.
10. Omulecka A y col. IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF PROGESTERONE AND ESTROGEN RECEPTORS IN MENINGIOMAS. Folia Neuropathol 2006. 44 (2): 111-115.
11. King WJ, Greene GL. MONOCLONAL ANTIBODIES LOCALIZE OESTROGEN RECEPTOR IN THE NUCLEI OF TARGET CELLS. Nature 1984. 307:745-747.
12. Press MF, Greene GL. LOCALIZATION OF PROGESTERONE RECEPTOR WITH MONOCLONAL ANTIBODIES TO THE HUMAN PROGESTINE RECEPTOR. Endocrinology 1988. 122: 1165-1175.
13. Markwalder TM, Markwalder RV, Zava DT. ESTROGEN AND PROGESTIN RECEPTORS IN MENINGIOMAS: CLINICOPATHOLOGICAL CORRELATIONS. Clin Neuropharmacol 1984. 7: 368-374.

14. Kostron H, Daxenbichler G, Maier H. STEROIDREZEPTOREN UND ATYPISCHE HISTOLOGIE ALS PROGNOTISCHE PARAMETER BEI MENINGIOMEN. Wien Klin Wochenschr 1990. 102: 525-528.

15. Lesch KP y col. IMMUNOREACTIVE ESTROGEN RECEPTOR PROTEIN IN MENINGIOMA: COMPARISON WITH THE ANDROGEN RECEPTOR AND PROGESTERONE RECEPTOR BINDING ACTIVITY. Zentralbl Neurochir 1987. 48: 124-134.

16. Brandis A y col. IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF FEMALE SEX HORMONE RECEPTORS IN MENINGIOMAS: CORRELATION WITH CLINICAL AND HISTOLOGICAL FEATURES. Neurosurgery 1993. 33: 212-218.

17. Nagashima G y col. IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF PROGESTERONE RECEPTORS AND THE CORRELATION WITH KI-67 LABELING INDICES IN PARAFFIN-EMBEDDED SECTIONS OF MENINGIOMAS. Neurosurgery 1995. 37: 478-483.

18. Konstantinidou AE y col. HORMONE RECEPTORS IN NON-MALIGNANT MENINGIOMAS CORRELATE WITH APOPTOSIS, CELL PROLIFERATION AND RECURRENCE-FREE SURVIVAL. Histopathology 2003. 43: 280-290.

19. Louis D y col: WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF TUMOURS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. 4th Ed. Lyon. Ed. Iarc, 2007; 169-172.
20. Fuller GN: PRACTICAL REVIEW OF NEUROPATHOLOGY. 1st ed. Philadelphia. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 178-181.
21. Prayson RA: NEUROPATHOLOGY. 1st ed. Pennsylvania. Ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 489-494.
22. Claus EB y col. SPECIFIC GENES EXPRESSED IN ASSOCIATION WITH PROGESTERONE RECEPTORS IN MENINGIOMA. Cancer Res 2008. 68 (1): 314:322.
23. Finn Geneser. HISTOLOGÍA. 3rd ed. Madrid. Ed. Médica Panamericana, 2002; pp 365.
24. Mills Stacey: HISTOLOGY FOR PATHOLOGISTS. 3rd ed. Philadelphia. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 309-314.
25. Kidersley Dorling: HUMAN BODY. 1st ed. London. Ed Grijalbo, 2001; 116.
26. Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO. RADIATION-INDUCED MENINGIOMA WITH A 63-YEAR LATENCY PERIOD. CASE REPORT. J Neurosurg 1995. 82:487-488.
27. Zang KD. MENINGIOMA: A CYTOGENETIC MODEL OF A COMPLEX BENIGN HUMAN TUMOR, INCLUDING DATA ON 394 KARYOTYPED CASES. Cytogenet Cell Genet 2001. 93: 207-220.

28. Perry A y cols. CYTOGENETIC ANALYSIS OF AGGRESSIVE MENINGIOMAS: POSSIBLE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IMPLICATIONS. *Cancer* 1996. 77: 2567-2573.
29. Lekanne D y cols. FRECUENT NF2 GENE TRANSCRIPT MUTATIONS IN SPORADIC MENINGIOMAS AND VESTIBULAR SCHWANNOMAS. *Am J Hum Genet* 1994. 54: 1022-1029.
30. Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. ATYPICAL AND ANAPLASTIC MENINGIOMAS: RADIOLOGY, SURGERY, RADIOTHERAPY, AND OUTCOME. *Surg Neurol* 1986. 25: 233-242.
31. Perry A y cols. MERLIN, DAL-1, AND PROGESTERONE RECEPTOR EXPRESSION IN CLINICOPATHOLOGIC SUBSETS OF MENINGIOMA: A CORRELATIVE IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF 175 CASES. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000. 59: 872-879.
32. Matsuno A, y cols. CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL ANALYSIS OF PROLIFERATIVE POTENTIALS OF RECURRENT AND NON-RECURRENT MENINGIOMAS. *Acta Neuropathol.* 91: 504-510.
33. Gursan N, y cols. IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF PROGESTERONE RECEPTORS AND THE CORRELATION WITH KI-67 LABELING INDICES IN PARAFFIN-EMBEDDED SECTIONS OF MENINGIOMAS. *Int J Neurosci* 2002. 4: 463-470.

34. Roser F, y cols. THE PROGNOSTIC VALUE OF PROGESTERONE RECEPTOR STATUS IN MENINGIOMAS. J Clin Pathol 2004. 57: 1033-1037.

ANEXO 1

MENINGIOMAS. CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 2007

Grado I:

- MENINGOTELIAL
- FIBROSO (FIBROBLÁSTICO)
- TRANSICIONAL (MIXTO)
- PSAMMOMATOSO
- ANGIOMATOSO
- MICROQUÍSTICO
- SECRETOR
- LINFOPLASMACÍTICO
- METAPLÁSICO

GRADO II:

- CORDOIDE
- CÉLULAS CLARAS
- ATÍPICO

GRADO III:

- PAPILAR
- RABDOIDE
- ANAPLÁSICO

ANEXO 2

MENINGIOMAS. GÉNERO, ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS. HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO (2006-2008)

CASO	GÉNERO	SUBTIPO HISTOLÓGICO	RECEPTORES DE PROGESTERONA PUNTOS (0-12)	ACTIVIDAD PROLIFERATIVA GRUPOS (1-3)	GRADO HISTOLÓGICO
1	FEMENINO	TRANSICIONAL	6	1	I
2	FEMENINO	FIBROBLÁSTICO	0	1	I
3	FEMENINO	TRANSICIONAL	0	1	I
4	FEMENINO	MENINGOTELIAL	6	1	I
5	MASCULINO	TRANSICIONAL	6	1	I
6	FEMENINO	TRANSICIONAL	1	1	I
7	MASCULINO	SECRETOR	6	1	I
8	FEMENINO	FIBROBLÁSTICO	12	1	I
9	FEMENINO	FIBROBLÁSTICO	0	1	I
10	FEMENINO	ANGIOMATOSO	2	1	I

ANEXO 2

MENINGIOMAS. GÉNERO, ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS. HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO (2006-2008)

CASO	GÉNERO	SUBTIPO HISTOLÓGICO	RECEPTORES DE PROGESTERONA PUNTOS (0-12)	ACTIVIDAD PROLIFERATIVA GRUPOS (1-3)	GRADO HISTOLÓGICO
11	FEMENINO	FIBROBLÁSTICO	2	1	I
12	FEMENINO	TRANSICIONAL	9	1	I
13	FEMENINO	PSAMOMATOSO	4	1	I
14	MASCULINO	ANGIOMATOSO	2	1	I
15	FEMENINO	FIBROBLASTICO	2	1	I
16	FEMENINO	PSAMOMATOSO	6	1	I
17	MASCULINO	TRANSICIONAL	0	1	I
18	FEMENINO	TRANSICIONAL	9	1	I
19	FEMENINO	TRANSICIONAL	12	1	I
20	FEMENINO	FIBROBLÁSTICO	0	1	I

ANEXO 2

MENINGIOMAS. GÉNERO, ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS. HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO (2006-2008)

CASO	GÉNERO	SUBTIPO HISTOLÓGICO	RECEPTORES DE PROGESTERONA PUNTOS (0-12)	ACTIVIDAD PROLIFERATIVA GRUPOS (1-3)	GRADO HISTOLÓGICO
21	FEMENINO	MENINGOTELIAL	1	1	I
22	MASCULINO	FIBROBLÁSTICO ATÍPICO	0	2	II
23	FEMENINO	TRANSICIONAL ATÍPICO	1	2	II
24	FEMENINO	FIBROBLÁSTICO	0	2	I
25	FEMENINO	FIBROBLÁSTICO ATÍPICO	0	2	II
26	FEMENINO	TRANSICIONAL	4	1	I
27	FEMENINO	FIBROBLÁSTICO	0	1	I
28	FEMENINO	FIBROBLÁSTICO	0	1	I
29	FEMENINO	TRANSICIONAL	0	1	I

ANEXO 2

MENINGIOMAS. GÉNERO, ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS. HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO (2006-2008)

CAS O	GÉNERO	SUBTIPO HISTOLÓGICO	RECEPTORES DE PROGESTERO NA PUNTOS (0- 12)	ACTIVIDAD PROLIFERATIV A GRUPOS (1-3)	GRADO HISTOLÓGIC O
30	MASCULIN O	FIBROBLÁSTICO	0	1	I
31	FEMENIN O	TRANSICIONAL	2	1	I
32	MASCULIN O	MENINGOTELIAL	0	2	I
33	FEMENIN O	TRANSICIONAL	0	1	I
34	FEMENIN O	TRANSICIONAL	1	1	I
35	MASCULIN O	TRANSICIONAL	1	1	I
36	FEMENIN O	TRANSICIONAL	0	1	I
37	FEMENIN O	FIBROBLÁSTICO	0	1	I
38	FEMENIN O	TRANSICIONAL	4	1	I
39	FEMENIN O	TRANSICIONAL	0	1	I

ANEXO 2

MENINGIOMAS. GÉNERO, ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS. HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO (2006-2008)

CAS O	GÉNERO	SUBTIPO HISTOLÓGICO	RECEPTORES DE PROGESTER ONA PUNTOS (0-12)	ACTIVIDAD PROLIFERATIV A GRUPOS (1- 3)	GRADO HISTOLÓGI CO
40	FEMENIN O	FIBROBLÁSTICO ATÍPICO	1	2	II
41	MASCULI NO	TRANSICIONAL	0	2	I
42	FEMENIN O	TRANSICIONAL	0	1	I

ANEXO 3

FOTOMICROGRAFÍAS

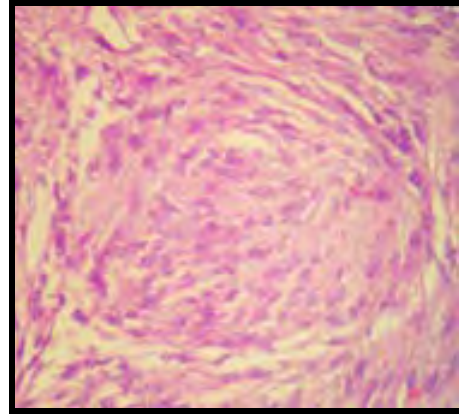
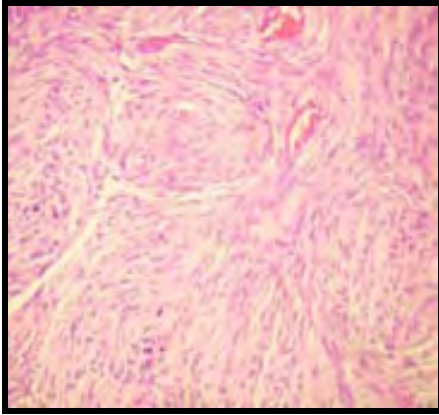


FIGURA 1. Meningioma transicional. Aspecto histológico. (H y E). Caso 42.

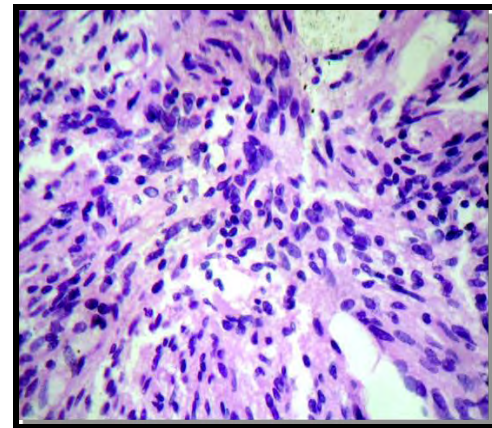
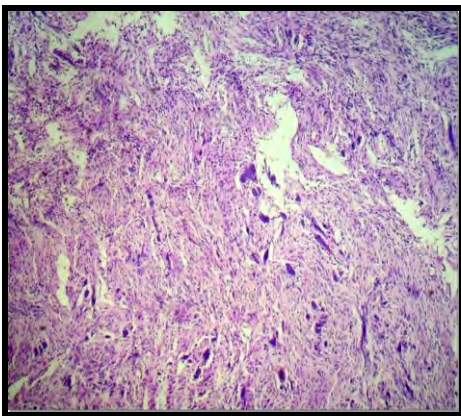


FIGURA 2. Meningioma fibroblástico. Aspecto histológico. (H y E). Caso 37.

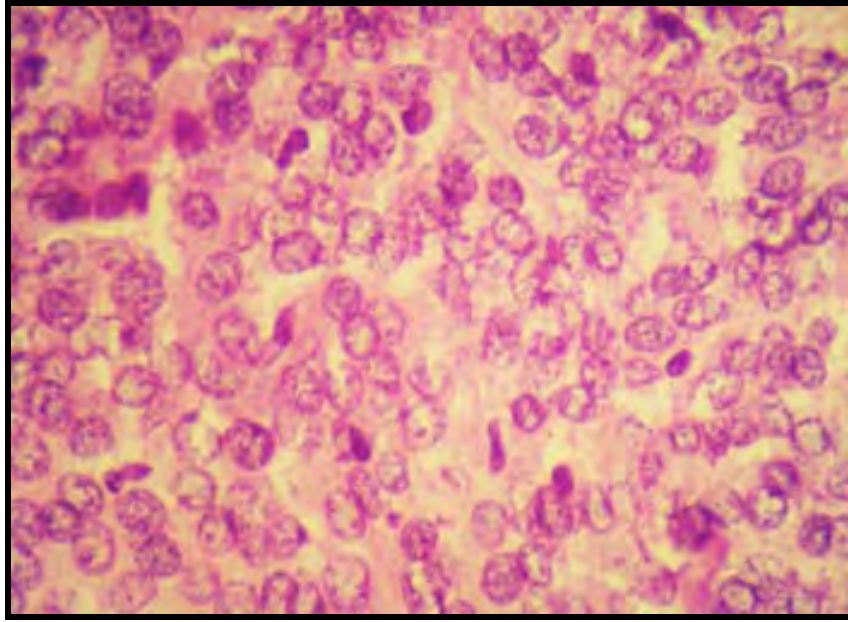


FIGURA 3. Meningioma meningotelial. Aspecto histológico. (H y E). Caso 32.

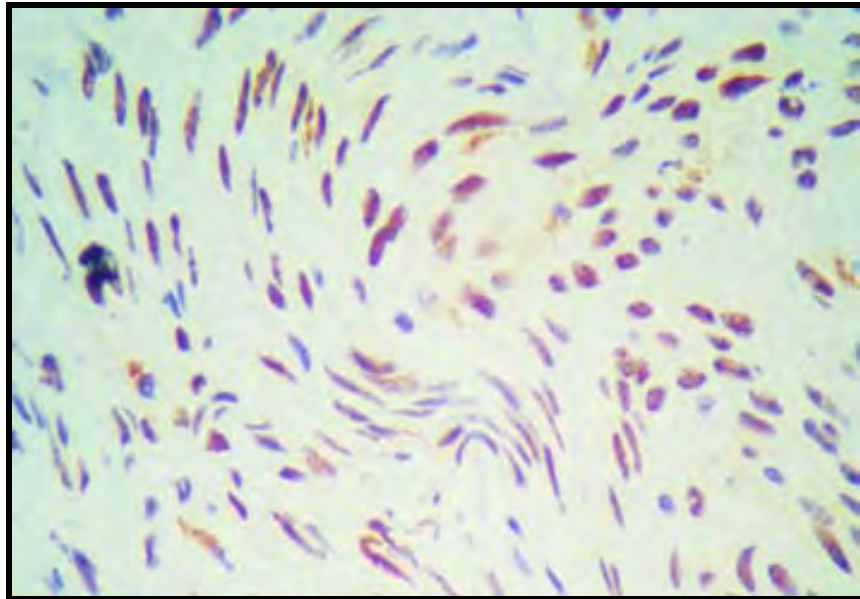


FIGURA 4. Receptores de progesterona. Inmunomarcación nuclear positiva Caso 12.

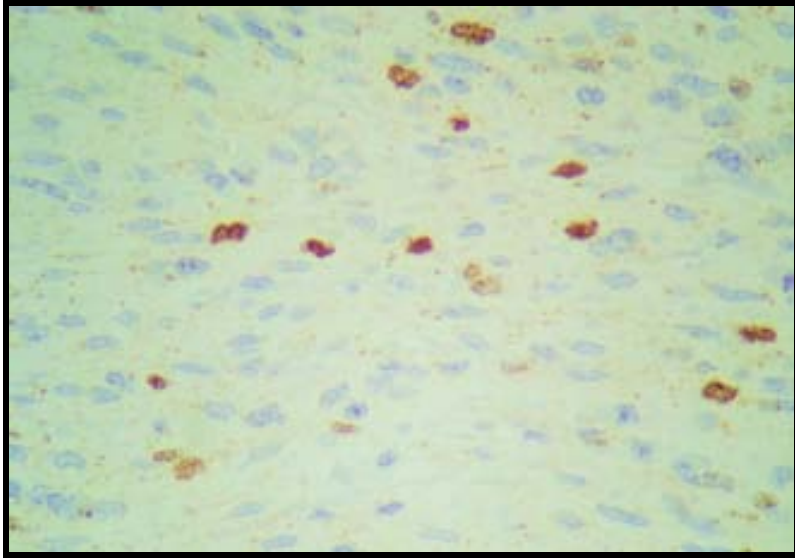


FIGURA 5. Inmunomarcación nuclear positiva para Ki-67 > 4 %. Caso 23.

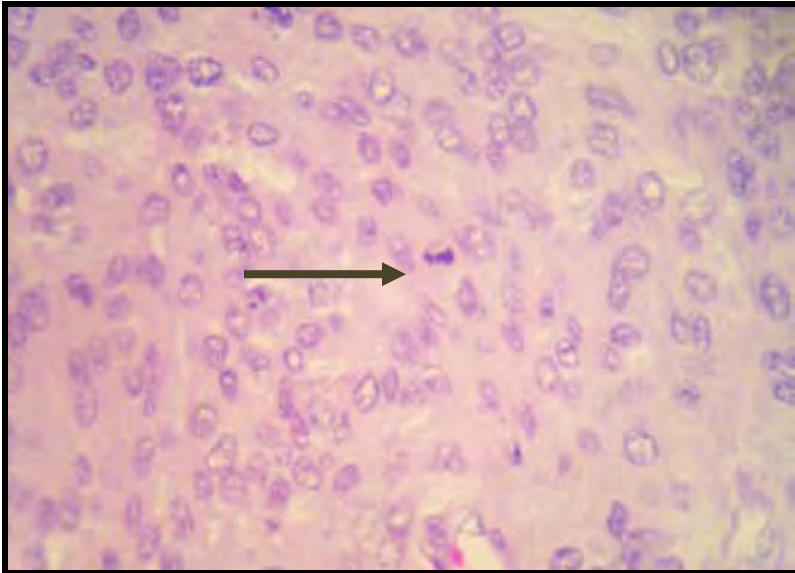


FIGURA 6. Actividad mitótica en meningioma atípico. (H y E). Caso 23.