

Recibido: 25 de noviembre de 1986  
Received: november 25<sup>th</sup>, 1986

Accepted: 12 de enero de 1987  
Accepted: january 12<sup>th</sup>, 1987

---

PEDRO GOMEZ  
GRISELDA LUNA  
MARIA ENGRACIA BELTRAN  
VICTOR HUGO ROSAS-PERALTA

## cuantificación de receptores estrogénicos en meningiomas

---

*Pedro Gómez, Griselda Luna y María Engracia Beltrán.* Sección de Bioquímica, Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Oncológicas, Subjefatura de Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

---

*Victor Hugo Rosas-Peralta.* Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México.

---

Solicitud de sobretiros (request for reprints): *Pedro Gómez.* Sección de Bioquímica, Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional, IMSS. Av. Cuauhtémoc No. 330, CP. 06725, México, D.F., México.

---

---

## quantification of estrogenic receptors in meningiomas

---

### Resumen

---

---

### Abstract

---

Se cuantificaron receptores estrogénicos con el método de carbón cubierto con dextrán en 5 meningiomas. Tres muestras mostraron valores de 15, 34 y 350 femtomolas/mg de proteína respectivamente, las dos restantes dieron valores de 0. Uno de estos últimos pacientes, por ser de alto riesgo quirúrgico, fue tratado con 30 mg diarios de tamoxifen durante 7 meses. Controles posteriores con tomografía axial computarizada no mostraron disminución del tamaño del tumor, por el contrario se incrementó la sintomatología. Los valores de la constante de disociación fueron de  $1.0 \times 10^{-9}$ ,  $8.4 \times 10^{-10}$  y  $1.3 \times 10^{-10}$  M respectivamente, lo que indica la presencia de sitios específicos de unión entre el estradiol y la proteína receptora. No se observó ninguna correlación entre los valores de receptores estrogénicos, el tipo histológico, la edad y el estado menstrual de las pacientes.

Estrogenic receptors were quantified with the dextran covered carbon method, in five meningiomas. Three samples had 15, 34 and 350 femtomoles/mg of protein each, with none in the other two. One of these last two patients, being high risk for surgery, was treated with 30 mg daily of tamoxifen per seven months. Subsequent computerized axial tomography controls did not reveal a decrease in the tumor's size and symptomatology increased. The dissociation constant values were  $1.0 \times 10^{-9}$ ,  $8.4 \times 10^{-10}$  and  $1.3 \times 10^{-10}$  M each, indicating the presence of specific bindings sites between estradiol and the receptor protein. No correlation was found between the values of estrogenic receptors, the histological type, age and menstrual state of the patients.

Los meningiomas son tumores benignos que ocurren dos veces con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.<sup>1</sup> Estos tumores muestran un crecimiento rápido durante el embarazo y disminuyen de tamaño después del parto.<sup>2</sup> También se ha observado un aumento en la frecuencia de estas neoplasias en mujeres con cáncer de mama.<sup>3</sup> Estas características clínicas parecerían indicar que las hormonas sexuales participan en la regulación del crecimiento de la neoplasia. De ser así, se esperaría la presencia de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) en estos tejidos, como ocurre en el cáncer de mama, neoplasia conocida como hormonodependiente, en la que la presencia de receptores de esteroides ha mostrado ser de gran utilidad en la predicción de respuesta clínica al tratamiento hormonal.<sup>4</sup> Los primeros trabajos tendientes a investigar la presencia de receptores hormonales en meningiomas han mostrado resultados contradictorios, sobre todo en relación a los receptores de estrógenos, mientras algunos autores<sup>5-7</sup> no lograron detectar la presencia de RE en estas neoplasias, otros<sup>8,9</sup> observaron RE positivos (+) aproximadamente en el 20% de los casos estudiados y en otros trabajos<sup>10,11</sup> la presencia de RE + se observó en alrededor del 70% de las muestras en estudio. En el presente trabajo se investigó la presencia de receptores estrogénicos en cinco meningiomas y se confirmó la presencia de RE + en tres de ellos (60% de casos).

---

#### Material y métodos

---

Se estudiaron cinco meningiomas extirpados quirúrgicamente en el Servicio de Neurocirugía del Centro Médico la Raza. Una muestra representativa de la neoplasia se envió al Departamento de Patología para el estudio anatomopatológico, el resto del tejido se colocó en hielo, se envió al Laboratorio de Bioquímica del Hospital de Oncología y se investigó la presencia de RE por medio del método de carbón cubierto con dextrán descrito previamente.<sup>12</sup> Los valores se consideraron positivos cuando fueron mayores de 10 fmol/mg de proteína citosólica.

Los pacientes mostraron las siguientes características:

Caso núm. 1. Paciente femenino de 27 años de edad, núbil, eumenorreica, sin antecedentes de importancia, cuyo padecimiento actual se inició dos meses pre-

vios a su ingreso el 28/VIII/84, con cefalea pulsátil bifrontal, vómitos y disminución progresiva de la agudeza visual. La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo mostró un meningioma del ala menor del esfenoides derecho. El día 4/IX/84 se efectuó una craneotomía frontoparietotemporal derecha y resección del meningioma, tipo Simpson II. La evolución postoperatoria fue satisfactoria. Semanas más tarde presentó atrofia óptica bilateral. El diagnóstico histopatológico fue de meningioma meningotelial.

Caso núm. 2. Paciente femenino de 36 años de edad, sin antecedentes de importancia para su padecimiento, Gesta III, para III. Inicia su cuadro actual tres meses antes de su ingreso el día 8/XI/84, con cefalea moderada bifrontal, vómitos y diplopia. La exploración física mostró papiledema bilateral y hemorragias retinianas de predominio derecho, el resto del examen fue normal. Antes de la operación recibió 8 mg de dexametasona IV cada 6 horas durante 7 días. La TAC de cráneo reveló un meningioma del ala mayor del esfenoides derecho. El 15/XI/84 se efectuó una craneotomía frontoparietotemporal derecha con exéresis del meningioma, tipo Simpson II. Su evolución postoperatoria fue satisfactoria. El diagnóstico histopatológico fue de meningioma meningotelial.

Caso núm. 3. Paciente femenino de 58 años de edad, Gesta II, para II. Sin antecedentes de importancia para su padecimiento. Se internó el 15/IX/84 con un padecimiento de dos meses de evolución caracterizado por cefalea, vómitos, diplopia y disminución de la fuerza del hemicuerpo izquierdo. El examen físico mostró papiledema bilateral, paresia del III nervio craneal derecho, hemiparesia izquierda de -1. La TAC de cráneo mostró un meningioma supra e infratentorial del peñasco derecho. El día 18/IX/84 se practicó intervención subtemporal derecha y resección completa del meningioma, tipo Simpson II. La evolución postoperatoria fue satisfactoria. Antes de la operación recibió 8 mg de dexametasona IV cada 6 horas durante 4 días. El reporte histopatológico fue de meningioma psamomatoso.

Caso núm. 4. Paciente femenino de 78 años con antecedente de padecer hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, controladas adecuadamente. Gesta VI, para VI. Inició su padecimiento actual en enero de 1984 con la presencia de crisis convulsivas parciales en hemicuerpo izquierdo. El examen neurológico fue normal. Se controló en forma periódica en la

consulta externa. La TAC de cráneo reveló la presencia de un meningioma de 5 cm de diámetro en la convexidad parietal derecha. Por presentar alteraciones de conducción cardíaca y de insuficiencia respiratoria, se le consideró un alto riesgo quirúrgico, por lo que se le proporcionaron durante 7 meses 30 mg diarios de tamaxifén. Controles posteriores con TAC no mostraron disminución del tamaño del tumor, por el contrario se incrementó la sintomatología, apareciendo una hemiparesia izquierda de -1, la paciente fue sometida a craneotomía parietal derecha el 16/1/85, con resección del meningioma, tipo Simpson I. Durante el postoperatorio presentó hemiplejía izquierda, que se recuperó en forma progresiva. Actualmente ambula con secuela mínima de hemiparesia izquierda y disfasia. El reporte histopatológico fue de meningioma psamomatoso y meningotelial.

Caso núm. 5. Paciente femenino de 36 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares o patológicos de importancia para su padecimiento actual. Gesta IX, para IX, eumenorreica. Se internó el 17/1/85, un mes antes presentó cefalea frontal, vómito y visión borrosa. El examen de fondo de ojo mostró papiledema bilateral de predominio derecho, el resto de la exploración neurológica

fue normal. La TAC de cráneo reveló un meningioma en la convexidad frontal derecha. El día 30/1/85 se efectuó craneotomía frontal derecha y resección de la tumoración, tipo Simpson I. La evolución postoperatoria fue satisfactoria. El reporte histopatológico fue de meningioma meningotelial psamomatoso.

Durante el estudio ninguna de las pacientes recibió anticonceptivos orales o compuestos estrogénicos.

---

Resultados

---

La edad de las pacientes varió entre 27 y 78 años con una media de 47. El estudio histopatológico mostró 2 meningiomas meningoteliales, 1 psamomatoso y 2 mixtos compuestos de áreas meningoteliales y psamomatosas. Los 2 meningoteliales mostraron valores de receptor estrogénico de 15 y 0 femtomolas/mg de proteína respectivamente, el psamomatoso mostró 34 femtomolas y los 2 meningoteliales y psamomatosos dieron valores de 0 y 350 femtomolas de RE/mg de proteína respectivamente (cuadro 1). No se observó ninguna

CUADRO 1

VALORES DE RECEPTORES ESTROGENICOS EN MENINGIOMAS

Núm. de Paciente	Edad en años	Sexo	Tipo histológico de meningioma	RE* fmolas/mg de proteína	Kd +	Tratamiento Preoperatorio + +
1	27	femenino	Meningotelial	15	$8.4 \times 10^{-10}M$	
2	36	femenino	Meningotelial	0		Dexametasona
3	58	femenino	Psamomatoso	34	$1.0 \times 10^{-9}M$	Dexametasona
4	78	femenino	Meningotelial y psamomatoso	0		Tamoxifen
5	36	femenino	Meningotelial y psamomatoso	350	$1.3 \times 10^{-10}M$	

\* Receptor estrogénico

+ Constante de disociación

+ + Ver material y métodos

correlación entre los valores de RE, la edad y el estado menstrual de las pacientes.

Las 3 muestras en las que se detectó la presencia de RE mostraron una constante de disociación (Kd) de  $1.0 \times 10^{-9}$ ,  $8.4 \times 10^{-10}$  y  $1.3 \times 10^{-10}$  M respectivamente, lo cual indica la presencia de sitios específicos de unión entre el estradiol y la proteína receptora (cuadro I).

Es interesante notar que los casos 2 y 4 en los que no se logró detectar la presencia de RE recibieron dexametasona y tamoxifen respectivamente, sustancias que compiten con el estradiol por la proteína receptora. Por otro lado, el caso número 3 que también recibió dexametasona, mostró valores bajos de RE (cuadro I).

El caso 4 por haberse considerado de alto riesgo quirúrgico, recibió antes de la operación 30 mg diarios de tamoxifen durante 7 meses, controles posteriores con TAC no mostraron disminución del tamaño del tumor, por el contrario se incrementó la sintomatología (ver material y métodos).

---

## Discusión

---

Nosotros observamos RE+ en 60 por ciento de los meningiomas estudiados, este valor es similar al encontrado por otros autores.<sup>10</sup> En otros estudios se han publicado valores de positividad de 79 por ciento y 94 por ciento respectivamente.<sup>11,13</sup> El porcentaje más bajo observado por nosotros podría estar relacionado a que de los casos negativos, uno de ellos fue tratado con dexametasona, substancia que ha mostrado valores de RE estadísticamente más bajos que los observados en pacientes no tratados,<sup>13</sup> mientras que el otro caso negativo recibió tamoxifen durante siete meses, compuesto que mostró conversión de un meningioma RE positivo en RE negativo.<sup>14</sup> El paciente tratado por nosotros no respondió al tratamiento, al igual que este último y seis más que recibieron tamoxifen en otro estudio,<sup>15</sup> en estos pacientes no se investigó la presencia de receptores hormonales a excepción de un caso en el que el receptor de progesterona (RP) fue positivo y el RE negativo.

Las contradicciones en cuanto a la presencia o ausencia de receptores de esteroides en meningiomas han sido atribuidas a la conservación inadecuada de las muestras y al pretratamiento de los pacientes con glu-

cocorticoides,<sup>8</sup> al empleo de métodos inseguros en la cuantificación de receptores, como la técnica de dextrán carbón con una sola concentración de estradiol la cual ha mostrado en estudios de control de calidad, ser poco confiable.<sup>6,16</sup>

Cabe señalar que la comparación de los resultados ha sido difícil, debido a que los valores se expresan en femtomolas por g de tejido o por mg de proteína según los diferentes autores.<sup>9</sup> Por otro lado, las discrepancias observadas en los porcentajes de positividad del receptor,<sup>5-11</sup> probablemente se deban a que los valores de positividad en meningiomas han sido establecidos arbitrariamente, utilizando los valores que se conocen en el carcinoma de glándula mamaria, ya que hasta el momento no se ha demostrado la existencia de una correlación entre los valores de RE y una buena respuesta clínica a la terapia con antagonistas hormonales.<sup>8,13</sup>

Sin embargo, existen datos que apoyan la presencia de receptores de hormonas esteroides en meningiomas, como los valores de Kd observados por nosotros, los cuales son similares a los que encontramos en carcinoma de glándula mamaria.<sup>17</sup> Otros estudios<sup>13,18</sup> también han mostrado que existe similitud en el coeficiente de sedimentación del RE y del RP entre el meningioma y el cáncer de mama. Además se ha demostrado que existe especificidad de unión entre la proteína y los estrógenos ya que aquella es inhibida por estradiol y dietilstilbestrol, mientras que otros compuestos no bloquean la unión.<sup>13</sup> Otro dato interesante en relación a la presencia de RE en meningiomas, es el hecho de que 15 de 16 muestras de esta neoplasia mostraron RE+, mientras que otros 16 tumores intracraneales de 4 diferentes tipos histológicos fueron negativos a RE.<sup>13</sup>

Otros estudios han mostrado la presencia de RP en meningiomas, mientras que los RE fueron negativos,<sup>5,6</sup> también se ha publicado la presencia de valores altos de RP citosólico en ausencia de RE citosólico y nuclear,<sup>8</sup> lo que ha hecho pensar que el RP podría no estar bajo el control del RE.<sup>8,15</sup> Estos resultados y el crecimiento más acelerado de los meningiomas durante la fase lútea del ciclo menstrual en relación a la fase proliferativa<sup>2</sup> ha conducido a especular que estas neoplasias podrían ser más dependientes de progesterona que de estrógenos y que parecería más prometedor el tratamiento con substancias bloqueadoras del RP<sup>9</sup>.

Algunos autores<sup>6,8,19</sup> consideran que no se debería afirmar la existencia de receptores hormonales en meningiomas y que sería más preciso utilizar la expresión "proteínas unidoras de hormonas". Esto estaría justificado por la ausencia de evidencias de actividad biológica y efectividad clínica como respuesta a la terapia hormonal y por el hecho de que los meningiomas se originan de tejidos que no se consideran blanco de hormonas esteroides.

Además, el lento crecimiento observado en los meningiomas en comparación con el carcinoma de glándula mamaria, hace poco probable que los primeros muestren una buena respuesta al tratamiento hormonal, como la que se observa en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos<sup>14</sup>.

Se puede concluir que existen contradicciones en los resultados publicados sobre la presencia de RE en

meningiomas. Por otro lado, los estudios en relación a la respuesta clínica de estas neoplasias a bloqueadores hormonales, son incompletos, tanto por el reducido número de casos tratados, como por la falta de correlación con la presencia de receptores hormonales. Finalmente, con los datos que se tienen hasta el momento, no se justifica el uso de antagonistas de hormonas esteroides en el tratamiento de meningiomas.

---

Referencias  
 References

- |   |   |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. RAUSING, A.; YBO, W.; STENFLO, J.: <i>Intracranial meningiomas, a population study of ten years</i>. Acta Neurol. Scand.; 1970; 46:102-1.</li> <li>2. BICKERSTAFF, E.R.; SMALL, J. M.; GUEST, I.A.: <i>The relapsing cause of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation</i>. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.; 1958; 21:89-91.</li> <li>3. SCHOENBERG, B.S; CHRISTINE, B.W.; WHISNANT, J.P.: <i>Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites</i>. The unique association between meningiomas and breast cancer. Neurology; 1975; 25: 705.</li> <li>4. JENSEN, E.V.; GREENE, G.L.; CLOSS LE, DE SOMBRE GR; NADJI M.: <i>Receptors reconsidered: A 20 year perspective</i>. In: Greep RO, Eds. Recent Progress in hormone research. New York, Academic Press; 1982, 38, 1-41.</li> <li>5. SCHNEGG, J.F.; GOMEZ, F.; LEMARCHAND-BERAUD, TH.; TRIBOLET, N.: <i>Presence of sex steroid hormone receptors in meningioma tissue</i>. Surg. Neurol.; 1981; 15:415.</li> <li>6. BLANKENSTEIN, M.A.; BLAAUW, G.; LAMBERTS, SW.; MULDER, E.: <i>Presence of progesterone receptors and absence of oestrogen receptors in human intracranial meningioma cytosols</i>. Eur. J. Cancer Clin. Oncol.; 1983; 19:365.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>7. COURRIERE, PH.; TREMOUTET, M.; ECHE, N.; ARMAND, J.P.: <i>Hormonal steroid receptors in intracranial tumours and their relevance in hormone therapy</i>. Eur. J. Cancer Clin. Oncol.; 1985; 21:711.</li> <li>8. MARTUZA RL, MILLER DC, MacLAUGHLIN DT.: <i>Estrogen and progestin binding by cytosolic and nuclear fractions of human meningiomas</i>. J. Neurosurg.; 1985; 62:750.</li> <li>9. CAHILL, D.W, BASHIRELAHI, N.; SOLOMON, L.W, DALTON, TH.; SALEMAN, M.; DUCKER, TB.: <i>Estrogen and progesterone receptors in meningiomas</i>. J. Neurosurg; 1984; 60:985.</li> <li>10. POISSON, M; MAGDELENAT, H.; FONCIN, J.F et al.: <i>Recepteurs doestrogene et de progetérone dans les méningiomes</i>. Etude de 22 cas. Rev. Neurol.; 1980; 136:193.</li> <li>11. MAGDALENAT, H.; PERTUISET, B.F.; POISSON, M. et al.: <i>Progestin and oestrogen receptors in meningiomas, biochemical characterization, clinical and pathological correlations in 42 cases</i>. Acta Neurochir; 1982; 64:199.</li> <li>12. GOMEZ, P.; RIVADENEYRA, J; RABAGO, M. GUZMAN C.: <i>Estrogen receptors in human breast cancer in Mexican patients</i>. Arch. Invest. Méd. (Méx.); 1980; 11:303.</li> </ol> |
|---|---|

13. YU, ZY; WRANGET, O.; HAGLUND, B.; GRANHOLM, L. and GUSTAFSSON J.A.: *Estrogen and progesterone receptors in intracranial meningiomas*. J. Steroid Biochem.; 1982; 16:451.
14. KOBAYASHI, S., MIZUMO, T.; TOBIOKA, N.; ICHIMURA, H.; SAMOTO, T.; TANAKA, H.; MASAOKA A.; WAKABAYASHI, S.; UMEMURA, S.; FUKUOKA, H.; NAGAI, H.: *Sex steroid receptors in diverse human tumors*. Gann.; 1982; 73:439.
15. MARKWALDER, T.M.; SEILER R.W. and ZAVADT.: *Anti-estrogenic therapy of meningiomas-A pilot study*. Surg Neurol.; 1985; 24:245.
16. JOHNSON R.B.; NAKAMURA R.M.: Simplified Scatchard plot assay for progesterone receptor in breast cancer: Comparison with single-point and multipoint assay. Clin. Chem.; 1978; 24:1170.
17. LUNA, G.; BELTRAN, M.E.; RABAJO, M.; GOMEZ, P.: *Simplified Scatchard plot assay for estrogen receptor in breast cancer*. Arch. Invest. Méd. (Méx.); 1986; 17. En prensa.
18. DONNELL, M.S.; GLENN, B.A, MEYER, A.; DONEGAN, W.L.: *Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas*. J. Neurosurg.; 1979; 50:499.
19. SCHWARTS M.R.; RANDOLPH, R.L.; CECH, D.A.; ROSE, J.; PANKO; W.B.: *Steroid hormone binding macromolecules in meningiomas*. Failure to meet criteria of specific receptors. Cancer, 1984; 53:922-927.