

Dña. MILAGROS BERNAL PEREZ, PROFESORA TITULAR DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PUBLICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, D. JAVIER VILLAGRASA COMPAIRED, PROFESOR TITULAR DE NEUROCIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA Y D. JOSE LUIS ARRIBAS YORENTE JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PUBLICA DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA

Hacen constar:

Que Dña. CARMEN GARCIA MUR, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha ido acumulando, bajo la dirección y codirección de los que suscriben, material de investigación para realizar su Tesis Doctoral. Todo el material ha sido estudiado y seleccionado, permitiendo realizar este trabajo, que consideramos está en condiciones de ser juzgado como Tesis Doctoral.

Fdo:M. Bernal Perez Fdo:J.Villagrasa Compaired

Prof. Titular M. Preventiva Prof. Titular Neurocirugía

Fdo:JL. Arribas Yorente

Jefe de Servicio M. Preventiva

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE BIOMEDICINA Y SALUD PUBLICA

"TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL
ADULTO: REGISTRO Y APORTACIONES EPIDEMIOLOGICAS EN ARAGON Y
SU AREA DE INFLUENCIA SANITARIA EN LA DECADA 1980-1990".

CARMEN GARCIA MUR

DIRIGIDA POR: Dña Milagros Bernal Perez, Profesora Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública; D. Javier Villagrasa Compaired, Profesor Titular de Neurocirugía y D. Jose Luis Arrivas Yorente, Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.

TUTORA: Dña Pilar Muniesa

ZARAGOZA

1992

INDICE

1.INTRODUCCION.

1.1.RECUERDO HISTORICO.

1.2.CLASIFICACION TUMORAL.

1.2.1-CLASIFICACION SEGUN BAILEY Y CUSHING

1.2.2-CLASIFICACION DE LA WORLD HEALTH ORGANIZATION

1.2.3-CLASIFICACION DE LA O.M.S

1.3.BASES HISTOPATOLOGICAS.

1.3.1-TUMORES DEL TEJIDO NEUROEPITELIAL

1.3.2-TUMORES DE LA VAINA DE LOS NERVIOS

1.3.3-TUMORES DE LAS MENINGES

1.3.4-LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO

1.3.5-TUMORES DE LOS VASOS SANGUINEOS

1.3.6-TUMORES DE CELULAS GERMINALES

1.3.7-TUMORES DEL LOBULO ANTERIOR HIPOFISARIO

1.4.SEMIOLOGIA CLINICA.

1.5.SEMIOLOGIA RADIOLOGICA.

1.5.1-TUMORES HEMISFERICOS SUPRATENTORIALES

1.5.2-TUMORES DE LA LINEA MEDIA

1.5.3-TUMORES DE LA FOSA POSTERIOR

1.6.ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

2.OBJETIVOS DE LA MEMORIA

2.1.PLANTEAMIENTO GENERAL.

2.2.HIPOTESIS DE TRABAJO.

3.MATERIAL Y METODOS

3.1.MATERIAL.

3.1.1.DESCRIPCION DEL AREA DE ESTUDIO

3.1.2.CRITERIOS DE INCLUSION

3.1.3.FUENTES DE DATOS

3.2.METODO.

4.RESULTADOS

4.1.RESULTADOS DESCRIPTIVOS.

4.1.1.DATOS DE RESIDENCIA Y FILIACION

4.1.2.DATOS CLINICOS

4.1.3.DATOS TOPOGRAFICOS

4.1.4.DATOS HISTOLOGICOS

4.1.5.DATOS SOBRE EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

4.1.6.DATOS SOBRE LA EVOLUCION CLINICA

4.2.RESULTADOS COMPARATIVOS.

4.3.ESTUDIO DE TASAS DE INCIDENCIA ANUALES

4.3.1- TASAS DE INCIDENCIA EN LA COMUNIDAD AUTONOMA
DE ARAGON

4.3.2-AJUSTE DIRECTO DE TASAS

4.3.3-ESTUDIODE REGRESION SIMPLE Y POLINOMIAL

4.4.ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

5.DISCUSION

5.1-RESULTADOS DESCRIPTIVOS

5.1.1. DATOS DE RESIDENCIA Y FILIACION

5.1.2.DATOS CLINICOS

5.1.3.DATOS TOPOGRAFICOS

5.1.4.DATOS HISTOLOGICOS

5.1.5.DATOS SOBRE EL DIAGNOSTICO Y EL TRATAMIENTO

5.2-RESULTADOS COMPARATIVOS

5.2.1.RELACION ENTRE EL SEXO Y EL TIEMPO DEMORADO ENTRE LA CONSULTA Y EL DIAGNOSTICO.

5.2.2.RELACION ENTRE LA INCIDENCIA DE LOS TUMORES CEREBRALES Y EL HABITAT.

5.2.3.RELACION ENTRE EL SEXO Y LA EDAD DE PRESENTACION DE LOS TUMORES DEL S.N.C.

5.2.4.RELACION ENTRE LA CLINICA Y LA LOCALIZACION DEL TUMOR CEREBRAL Y EL TIEMPO DEMORADO EN LA CONSULTA Y EN EL DIAGNOSTICO POSTERIOR.

5.2.5.RELACION ENTRE EL SEXO Y EL TIPO HISTOLOGICO.

5.2.6.RELACION ENTRE LA EDAD Y EL TIPO HISTOLOGICO.

5.2.7.RELACION ENTRE HISTOLOGIA Y TIEMPO DE CONSULTA Y DIAGNOSTICO.

5.3-ESTUDIO DE TASAS DE INCIDENCIA ANUALES

5.4-ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

5.4.1.GLIOMAS

5.4.2.MENINGIOMAS

5.4.3.NEURINOMAS

5.4.4.TUMORES HIPOFISARIOS

6.CONCLUSIONES

7.TABLAS Y FIGURAS

8.BIBLIOGRAFIA

1.1 RECUERDO HISTORICO

A pesar de la larga historia del cáncer, no es hasta el siglo XX cuando este comienza a ser un problema sanitario relevante. Dado que el cáncer en general constituye la segunda causa de muerte en los países desarrollados, el poder llevar a cabo una investigación epidemiológica supone un reto para llegar a un control desde el punto de vista clínico, público y administrativo.

La primera recogida de datos sobre procesos tumorales la realizó FANCHOU en PARIS (1830-1840) y RIGONI-STERN en VERONA (1770-1839) surgiendo así la primera estadística del cáncer, que después serviría de base a posteriores estudios epidemiológicos.

En 1915 HOFFMAN, un estadista de la Prudential Insurance Company of América, publicó una recopilación de estadísticas descriptivas sobre el cáncer disponibles actualmente en todo el mundo.

HOFFMAN estableció el registro de análisis sobre la mortalidad por cáncer en U.S.Census Bureau de Estados Unidos en 1914. Estos estudios permitieron posteriormente a HAROLD DORN en 1937, realizar muestreos de campo sobre la incidencia del cáncer.

GREENWOOD, un epidemiólogo y estadista inglés, en 1926 analizó la tasa de supervivencia de los pacientes cancerosos no tratados y dedujo el concepto de "periodo de seguimiento" en cinco años.

El primer registro de cancer en Europa fue el de Dinamarca en 1942 (CLEMENS 1965) y en los EE.UU, los del estado de New York (1940) y el de Connecticut (1941).

España ya no está al margen de las grandes corrientes de investigación epidemiológicas sobre el cáncer, que se han desarrollado en el mundo en el curso de los tres últimos decenios; Desde 1968, el Registro de Cáncer Poblacional de Zaragoza colabora de forma habitual con el Centro Internacional de investigación sobre el Cáncer (IARC-OMS.Lyón) y podemos ver sus datos reflejados en los volúmenes III, IV y V de la publicación, Cáncer Incidence in Five Continents (WATERHOUSE), con el fin de poder extrapolar resultados con los de otros países; Este registro puesto en marcha en la década de los 60, es considerado pionero en nuestro país, entre los registros de estas características.

Si bien, los estudios epidemiológicos sobre el cáncer en general como hemos visto datan del siglo XIX, no es hasta bien entrado el siglo XX, cuando comenzamos a disponer de datos sobre diversos aspectos epidemiológicos de los tumores del SNC. En 1935 y fuera de nuestras fronteras, destacan los estudios de ROCHESTER (1935-1977), siendo este el registro más antiguo que se conoce sobre los tumores cerebrales, el de NORUEGA (1955-1984), FINLANDIA (1975-1982), ISLANDIA (1954-1963), CARLISLE (1955-1961), TRENTO (1977-1984), OTROS.

Sin embargo estos datos no los hemos podido constatar en ninguna publicación nacional de estas mismas características.

La escasez de estudios encontrados que engloben de una forma conjunta los distintos tumores del SNC así como la falta de un modelo adecuado que permita extrapolar nuestros resultados con los de otros autores, ha despertado en nosotros un interés especial, surgiendo así el tema de la presente memoria con el fin de contribuir al conocimiento de los tumores primarios cerebrales en Zaragoza y su área de influencia sanitaria, durante el periodo comprendido entre 1980-1990.

1.2 CLASIFICACION TUMORAL

Los estudios realizados en 1847 y posteriormente en 1863 por R. VIRCHOW sobre el cerebro normal, le permitió llegar a la conclusión que las células de la glia, formaban un tejido intersticial no neuronal, al que denominó "Neuroglia". Posteriormente, dichos hallazgos los utilizó para el examen de procesos neoplásicos, describiendo elementos estrellados de neuroglia en algunos tumores cerebrales a los que denominó gliomas. Estos procesos neoformativos, se distinguían claramente de los restantes tumores que hasta entonces se habían denominado sarcomas.

VIRCHOW, diferenció estos gliomas en: "Myxogliomas, gliosarcomas, gliomas durum y gliomas hemorrhagicum".

Macroscópicamente los describió como tumores de apariencia firme sin una clara delimitación con el tejido cerebral normal.

Desde el punto de vista microscópico, estarían formados por células gliales, pudiendo en ocasiones contener fibras.

El principio que VIRCHOW estableció de comparar células neoplásicas con células de tejido cerebral normal, constituyó la base científica de todas las clasificaciones que se han realizado sobre los tumores del sistema nervioso central.

A finales del siglo XIX, coincidiendo con el progreso de las técnicas histológicas, se observa un gran interés por el estudio de los procesos neoformativos intracraneales. Fruto de los trabajos realizados, permitieron describir a JASTROWITZ los astrocitos normales, a los que inicialmente se les denomina como "células araña".

SIMON, en 1874 describe el glioma de "celulas araña".

A principios del presente siglo, TOOCH publica un estudio descriptivo de tumores cerebrales sobre neoformaciones intervenidas quirúrgicamente, estableciendo por vez primera una correlación entre la supervivencia de los pacientes y las características histopatológicas de los tumores analizados. Realizó una diferenciación entre gliomas benignos y gliomas malignos, así como la presencia de áreas histológicamente diferentes en el interior de un mismo tumor.

Basándose en la teoría de CONHEIM según la cual, los tumores se desarrollaban a partir de restos embrionarios, RIBBERT en 1918 estudió los gliomas, afirmando que las diferencias morfológicas observadas en las células tumorales, se debían a los distintos grados de maduración de la glia.

De otra parte, en España, RAMON y CAJAL y DEL RIO HORTEGA, desarrollaron nuevos métodos en el diagnóstico histológico, basados en técnicas de impregnación argéntica.

Tanto los estudios de RIBBERT como los trabajos de CAJAL y DEL RIO HORTEGA, fueron la base de la primera clasificación sobre tumores cerebrales, realizada por BAILEY y CUSHING en 1926.

La gran aportación que realizaron con su estudio fue que este no se limitó a un mero trabajo descriptivo, sino que establecieron una correlación entre las características morfológicas, biológicas y pronósticas de los pacientes tras haber sido intervenidos quirúrgicamente.

La clasificación de BAILEY y CUSHING, se basó en el concepto de que las células del Sistema Nervioso Central, provendrían de una célula madre del epitelio medular, con capacidad para diferenciarse en otras células de tipo glial, neural o coroideo que posteriormente podrían a su vez diferenciarse.

Teóricamente en cada una de estas fases de diferenciación, cada una de estas células podría originar una neoformación.

1.2.1. CLASIFICACION DE LOS TUMORES CEREBRALES SEGUN

BAILEY Y CUSHING

1.- PARENQUIMA NERVIOSO

Astrocitoma I-IV

Astrocitoma pilocítico

Glioblastoma multiforme

Oligodendroglioma

Ependimoma

Papiloma de Plexos

Pinealoma

Quiste Coloide

Méduloblastoma

2.- TUMORES MENINGEOS

Meningioma

Meningioma Maligno

Meningiosarcoma

Meningiomatosis

3.- TUMORES DE LOS PARES CRANEALES

Neurinoma

4.- TUMORES DE LA REGION HIPOFISARIA

Adenoma

adenoma invasor

Carcinoma

Craneofaringioma

4.-TUMORES VASCULARES

Hemangioblastoma

5.-TUMORES DE RESTOS EMBRIONARIOS

Dermoides

Teratomas

6.-METASTASIS

Metástasis diversas

A pesar de las múltiples críticas que recibió esta clasificación y que tampoco fue universalmente aceptada, lo cierto es que la misma permitió una mayor aproximación al mejor conocimiento de los procesos expansivos intracraneales.

Desde entonces, se han realizado un sinnúmero de clasificaciones, gozando unas de mayor predicamento que otras.

Desde la publicada en 1932 por DEL RIO HORTEGA, muy similar a la de BAILEY y CUSHING, pasando por la publicada por la escuela francesa en 1932 de ROUSSY y OBERLING y posteriormente la de KERNOHAN en 1952 en la que introduce la gradación de los gliomas, estableciendo una correlación entre los hallazgos microscópicos y el pronóstico de los mismos.

En 1965 ZULCH, recalcó la importancia de considerar además de la histología del tumor, otros factores como la supervivencia de los pacientes, incorporando el concepto de "malignidad clínica", que estaría en función de la malignidad histológica y de otros factores anatómo-clínicos.

También contamos con la clasificación histológica propuesta por la WORLD HEALTH ORGANIZATION. International histologic classification of tumours, N° 21, Ginebra, 1979.

1.2.2. CLASIFICACION DE LA WORLD HEALTH ORGANIZATION

1.-TUMORES DE TEJIDO NEUROEPITELIAL

Astrocitoma

Glioblastoma Multiforme

Oligodendroglioma Ependimoma

Pineocitoma

Meduloblastoma

Gangliocitoma, Ganglioglioma y Neuroblastoma

2.-TUMORES DE LAS MENINGES

Meningioma

Sarcoma Meningeo

3.-TUMORES DE LAS VAINAS DE LOS NERVIOS

Neurinoma

Neurofibroma

4.-LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO

5.-TUMORES ORIGINADOS EN VASOS SANGUINEOS

Hemangioblastoma

6.-TUMORES DE CELULAS GERMINALES

Germinoma

Teratoma

7.-TUMORES METASTASICOS

8.-TUMORES ORIGINADOS EN MALFORMACIONES Y LESIONES

PSEUDO-TUMORALES

Craneofaringioma

Quiste Epidermoide

Quiste Dermoide

Quiste Coloide del III ventrículo

9.-EXTENSIONES LOCALES DE TUMORES REGIONALES

Tumor del Glomus Yugular

Cordoma

10.-TUMORES DEL LOBULO ANTERIOR DE LA HIPOFISIS

Adenoma de Hipófisis

11.-TUMORES NO CLASIFICADOS

En el momento actual se ha considerado la dificultad existente para realizar una clasificación ideal de los tumores cerebrales, sin embargo, la clasificación propuesta por la O.M.S., que ha tratado fundamentalmente de unificar criterios y clarificar la situación tan confusa que ha existido, es

probablemente la mejor y la más utilizada en estos momentos, ya que nos permite la uniformidad y la estandarización de los diagnósticos en todo el mundo.

1.2.3. CLASIFICACION DE LA O.M.S

I.- TUMORES DEL TEJIDO NEUROEPITELIAL

A.- Tumores Astrocíticos

1.-Astrocitoma

a)Fibrilar

b)Protoplasmático

c)Gemistocítico

2.-Astrocitoma Pilocítico

3.-Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes

4.-Astroblastoma

5.-Astrocitoma Anaplásico (maligno)

B.- Tumores Oligodendrogiales

1.-Oligodendroglioma

2.-Oligoastrocitoma Mixto

3.-Oligodendroglioma Anaplásico (maligno)

C.- Tumores Ependimarios y de los Plexos Coroideos

1.-Ependimoma

a)Ependimoma Mixopapilar

b)Ependimoma Papilar c)Subependimoma

2.-Ependimoma Anaplásico (maligno)

3.-Papiloma de Plexos Coroideos

4.-Papiloma de Plexos Coroideos Anaplásico (maligno)

D.-Tumores Pineales

1.-Pineocitoma Isomorfo

2.-Pineoblastoma

E.-Tumores Neuronales

1.-Gangliocitoma

2.-Ganglioglioma

3.-Ganglioneuroblastoma

4.-Gangliocitoma y Ganglioglioma Anaplásicos (malignos)

5.-Neuroblastoma

F.-Tumores Embrionarios y Pobremente Diferenciados

1.-Glioblastoma

a)Glioblastoma con componentes Sarcomatosos

(glioblastoma y sarcoma mixtos)

b)Glioblastoma de Células Gigantes

2.-Meduloblastoma

a)Dermoblástico

b)Medulomioblastoma

3.-Meduloepitelioma

4.-Espongioblastoma Primitivo Polar

5.-Gliomatosis Cerebri

II.-TUMORES DE CUBIERTAS NERVIOSAS

A.-Neurilemoma (schwanoma, neurinoma)

B.-Neurilemoma Anaplásico (maligno)

C.-Neurofibroma

D.-Neurofibroma Anaplásico (maligno)

III.-TUMORES DE LAS MENINGES Y TEJIDOS CON ELLAS RELACIONADOS

A.-Meningioma

a)Meningioteliomatoso (endoteliomatoso, sincitial, aracno-
teliomatoso)

b)Fibroso (Fibroblástico)

c)Transicional (mixto)

d)Psamomatoso

e)Angiomatoso

f)Hemangioblático

g)Hemangiopericítico

h)Papilar

i)Meningioma Anaplásico (maligno)

B.-Sarcomas Meníngeos

a)Fibrosarcoma

b)Sarcoma de células Polimorfas

c)Sarcomatosis Meníngea Primitiva

C.-Tumores Xantomatosos

a)Fibroxantoma

b)Xantosarcoma

D.-Tumores Melanóticos Primarios

a)Melanoma

b)Melanomatosis Meníngea

E.-Otros

IV.-LINFOMAS PRIMITIVOS MALIGNOS

V.-TUMORES DE ORIGEN VASCULAR

A.-Hemangioblastoma

B.-Sarcoma Monstruocelular

VI.-TUMORES GERMINALES

A.-Germinoma

B.-Carcinoma Embrionario

C.-Coriocarcinoma

D.-Teratoma

VII.-OTRAS MALFORMACIONES Y LESIONES PARATUMORALES

A.-Craneofaringioma

B.-Quiste de la bolsa de Rathke

C.-Quiste Epidermoide

D.-Quiste Dermoide

E.-Quiste Coloide del III ventriculo

F.-Quiste Enterógeno

G.-Otros Quistes

H.-Lipoma

I.-Coristoma

J.-Hamartoma Neuronal Hipotalámico

K.-Heterotopia Nasal Glial (glioma nasal)

VIII.-MALFORMACIONES VASCULARES

A.-Telangiectasia Capilar

B.-Angioma Cavernoso

C.-Malformaciones Arteriovenosas

D.-Malformaciones Venosas

E.-Enfermedad de Stuger-Weber (angiomatosis cerebro-facial)

IX.-TUMORES DE LA HIPOFISIS ANTERIOR

A.-Adenoma Hipofisario

a)Acidófilo

b)Basófilo (células mucoides)

c)Mixto Acidófilo-basófilo d)Cromóforo

B.-Adenocarcinoma Hipofisario

X.-EXTENSION LOCAL DE TUMORES REGIONALES

A.-Tumor del Glomus Yugular

B.-Condroma

C.-Cordoma

D.-Condrosarcoma

E.-Neuroblastoma Olfatorio

F.-Carcinoma Quístico Adenoide (cilindroma)

G.-Otros

XI.-TUMORES METASTASICOS

XII.-TUMORES INCLASIFICABLES

1.3 BASES HISTOPATOLOGICAS

Hemos creído conveniente realizar una breve descripción de las características histológicas de los tumores del sistema nervioso central, ya que el conocimiento de las mismas por nosotros, nos han sido de gran utilidad para hacer de nuevo una revisión de todos los procesos neoformativos en los que disponíamos de anatomía patológica.

1.3.1. TUMORES DEL TEJIDO NEUROEPITELIAL

1.-Astrocitomas

En el adulto, la mayor parte se localizan en los hemisferios cerebrales mientras que en el niño lo hacen a nivel del troncoencéfalo, especialmente en la protuberancia.

Macroscópicamente, los astrocitomas presentan un aspecto variable, aunque suelen ser firmes, de color grisáceo o blanco y en ocasiones pueden

presentar pequeños quistes en su interior.

Desde un punto de vista microscópico, sus células presentan núcleos redondos y uniformes, aunque de tamaño variable. Las mitosis son raras, no visualizándose la proliferación vascular y necrosis que caracteriza a los glioblastomas multiformes.

En el microscopio electrónico, se observa la existencia de gliofibrillas intracitoplasmáticas, cuyo mayor componente sería la proteína gliofibrilar ácida.

Estas características histológicas se encuentran con especial relevancia en los Astrocitomas Gemistocíticos, que se comportan de forma más agresiva y que evolucionan más fácilmente hacia el glioblastoma.

Los Astrocitomas Pilocíticos, constituyen la forma juvenil de los astrocitomas, localizándose preferentemente en la proximidad del III ventrículo y en el hipotálamo.

Macroscópicamente pueden contener quistes y/o calcificaciones. Microscópicamente están constituidos por células alargadas, que contienen en su interior los cuerpos de Rosenthal y se disponen en fascículos que alternan con áreas de microquistes.

Los Astrocitomas Anaplásicos constituyen un grupo intermedio de

anaplasia entre los astrocitomas y los glioblastomas multiformes.

Preferentemente se localizan a nivel de los hemisferios cerebrales.

Su aspecto macroscópico es más abigarrado que el resto de los astrocitomas aunque se diferencian mejor del tejido cerebral circundante.

Desde un punto de vista microscópico, presentan una mayor concentración celular, mayor pleomorfismo y mitosis, así como una moderada proliferación vascular.

A diferencia de los glioblastomas multiformes no presentan focos de necrosis.

2.-Glioblastoma Multiforme

Este tumor constituye la forma más anaplásica de los gliomas. Su origen es más discutido, ya que en algunos casos sería la consecuencia de la malignización de un astrocitoma previo, mientras que en otros, este tumor aparecería de forma primaria sin que existiese tumor alguno con anterioridad.

Macroscópicamente, se pueden presentar bajo dos formas, una difusamente infiltrante o bien hacerlo como una masa circunscrita. Estas formas de presentarse no guardan relación con el grado de diferenciación tumoral.

Desde un punto de vista microscópico, los gliomas presentan unas características bien definidas como son la hiper celularidad, pleoformismo celular, mitosis abundantes, proliferación vascular y necrosis. La proliferación vascular y la necrosis constituyen las características

histológicas más utilizadas para definir el concepto de glioblastoma.

Al establecer el diagnóstico de estos tumores, hay que tener en cuenta que tanto la radioterapia como la quimioterapia producen cambios histológicos en la glioblastomas que pueden inducir a errores diagnósticos en la interpretación de los mismos.

3.-Oligodendrogliomas

Este tumor fue descubierto por Bailey y Cushing en 1925 tras los estudios realizados por Del Rio Hortega en 1921, en los que hizo una descripción de la oligodendroglia.

Son procesos neoformativos que se localizan de forma preferente a nivel de los hemisferios cerebrales, poco frecuentes y de crecimiento lento, que pueden alcanzar un tamaño muy voluminoso y que suelen asentar en la sustancia blanca.

Macroscópicamente su aspecto es muy variable, aunque suelen ser de un color gris rosado y con un aspecto gelatinoso, pudiendo tener quistes y calcificaciones en su interior.

Microscópicamente esta constituido por células uniformes, pequeñas, redondeadas o poligonales con un núcleo esférico central y con un citoplasma claro. El estroma muestra una vascularización variable, con frecuente deposito de sales cálcicas a nivel de las paredes vasculares o en el parénquima tumoral.

Existen algunas formas cuya evolución es más rápida y en las que se observan signos de malignidad en el estudio histopatológico, con la presencia de mitosis, necrosis y proliferación vascular.

4.-Ependimomas

Estos tumores se pueden localizar en todo el sistema nervioso central. Las formas intracraneales pueden ser yuxtaventriculares o intraventriculares adheridas en algún punto al epéndimo.

Macroscópicamente aparecen como masas carnosas, de consistencia relativamente firme, gris o pardo-rojiza. Las formas yuxtaventriculares suelen ser quísticas en la mitad de los casos.

Desde un punto de vista microscópico se distinguen cuatro tipos de ependimomas: Ependimoma celular o epitelial, que es la variedad más frecuente formado por células de citoplasma poligonal y núcleos redondeados u ovoides uniformes, cuyo estroma es escaso y únicamente se identifica alrededor de los vasos sanguíneos.

Ependimoma papilar, donde las células se disponen en una capa simple que descansa sobre un estroma glial fibrilar, con vasos sanguíneos, formando así estructuras vasculares.

Ependimoma mixopapilar, constituido por células ependimarias cilíndricas o bien cuboides y que aparecen únicamente a nivel del filum terminale.

Subependimoma que presenta una baja densidad celular con un amplio estroma fibrilar.

El término de ependimoblastoma o ependimoma maligno se utiliza para denominar una lesión anaplásica y de rápida evolución, aunque otros autores utilizan este término para distinguir tumores epiteliales de la infancia similares a los del neuroepitelio primitivo (Russell y Rubinstein, 1977).

5.-Pineocitoma

Son tumoraciones extraordinariamente raras, constituidas por células pineales en su forma más diferenciada. Microscópicamente sus células son redondeadas, uniformes y voluminosas.

6.-Gangliocitoma.Ganglioglioma.Neuroblastoma

Son tumoraciones de origen neuronal. Son extremadamente raros y se diferencian unos de otros por la edad de aparición y el grado de benignidad. Mientras el gangliocitoma es una tumoración que suele aparecer en adultos jóvenes y cuyo comportamiento habitual suele ser benigno, los gangliomas presentan un componente glial de tipo anaplásico y los neuroblastomas, que suelen aparecer en la infancia, tienen un comportamiento altamente maligno.

7.-Meduloblastoma

Es un tumor relativamente frecuente, representando el 45% de los tumores de fosa posterior de la infancia y adolescencia y aproximadamente el 5% de los tumores intracraneales.

Macroscópicamente aparece como una masa gris rosacea, poco

vascularizada y casi nunca quística. Suele infiltrar el parénquima adyacente, pero los límites con el tejido sano suelen ser identificables.

Desde un punto de vista microscópico, SCHUT y cols.(1985), los describen como tumores formados por gran número de células redondeadas o piriformes, con núcleos hipercromáticos redondos u ovoides y citoplasma pequeño. Las mitosis son frecuentes y los bordes celulares están mal definidos. Ocasionalmente pueden estar formando rosetas, por lo que sugiere una diferenciación neuroblástica.

En algunos casos mediante tinciones de plata se puede observar la presencia de neurofilamentos. No se trata de tumores muy vascularizados, siendo raros los focos de hemorragia y necrosis.

1.3.2. TUMORES DE LA VAINA DE LOS NERVIOS

1.-Neurinoma y Neurofibroma

Se trata de una tumoración intracraneal, extracerebral que asienta a nivel del ángulo pontocerebeloso.

Macroscópicamente, estos tumores presentan una superficie lisa o nodular, su color es gris rojizo y su consistencia generalmente dura. En la superficie de corte con frecuencia se pueden demostrar pequeños quistes o necrosis de color amarillento. También se observan alteraciones regresivas tales como degeneración mucosa, tumefacción y licuefacción edematosa, así como hemorragia las cuales pueden dar lugar a los primeros síntomas

clínicos.

En el caso de que se presenten bilateralmente, y sobre todo si lo hacen en combinación con neurinomas de otros nervios craneales, hay que considerarlos como la manifestación parcial de una neurofibromatosis de Recklinghausen.

Estos tumores, originados a partir de las células de Schwann, están constituidos histológicamente por partes fibrilares y partes reticulares.

Los neurinomas presentan una intensa vascularización que, a veces presenta un carácter angiomatoso, encontrándose espacios sanguíneos dilatados y de un tamaño relativamente grande, que están rodeados solamente por una capa de células endoteliales y de una fina membrana de fibras conjuntivas.

1.3.3. TUMORES DE LAS MENINGES

1.-Meningiomas

La primera clasificación de los meningiomas, se realizó según el tipo celular predominante. Desde que BIZZOZETO y BOZZOLO en 1874 y posteriormente CUSHING y EISENHARDT en 1938 iniciaran esta tarea, nos hemos encontrado a lo largo de los años con multitud de intentos de clasificarlos.

ZULCH, en 1979 en un intento de unificar opiniones, conservando los criterios clásicos, propone la clasificación de los meningiomas, incluyendo

nueve subtipos o variedades histológicas, que posteriormente fueron aceptadas en la clasificación de la O.M.S.

Macroscópicamente, los meningiomas se dividen en dos grupos según su patrón de crecimiento: unos son globulosos que se originan de una pequeña área de la duramadre con inserciones durales.

El otro grupo está formado por meningiomas de crecimiento en placa, que frecuentemente se localizan bajo una zona de engrosamiento óseo constituyendo una lámina tumoral.

Al corte, presentan una superficie firme, de color rosa-grisáceo y de aspecto homogéneo. En ocasiones podemos encontrarnos los denominados cuerpos de psamoma calcificados tomando una coloración amarillenta.

En algunas ocasiones nos podemos encontrar con una hiperostosis al nivel del hueso en contacto con el tumor. Ello podría ser debido a la invasión del espacio medular por el tumor.

Desde un punto de vista microscópico, y como hemos referido en la clasificación de la O.M.S., existen varios tipos histológicos en base a sus características predominantes.

Así distinguimos, aquellos en los que predominan las células epiteliales denominándose Meningoteliales o sinticiales; los que presentan abundantes fibras de colágena y reticulina entre sus células, como Fibroblásticos; aquellos que contienen cuerpos de psamoma en su interior, que en realidad se trata de depósitos de calcio, fósforo y probablemente de

hidroxiapatita, como psamomatosos; otros presentan múltiples espacios vasculares de diferentes tamaños, entre los cuales hay acumulo de células poligonales y corresponden a los Angioblásticos; otros presentan una disposición de sus células en torno a ejes conectivos vasculares en forma de pseudorrosetas y son los meningiomas Papilares.

Los meningiomas Transicionales o Mixtos, se caracterizan por la mezcla de estructuras sincitiales y fascículos de células fusiformes.

Se denominan meningiomas Anaplásicos o Malignos a una serie de tumores que manteniendo las estructuras meningoteliales primarias, muestran histológicamente signos de malignidad.

1.3.4. LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO

En el momento actual, la tendencia es clasificar al linfoma primario como un linfoma no Hodgkin.

Aunque su incidencia ha aumentado en los últimos años, tan solo representan el 1'5% de los tumores cerebrales, probablemente debido al aumento del número de trasplantes renales y a la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, condiciones que predisponen a la aparición de esta neoplasia.

Se puede presentar como un nódulo solitario o múltiple, o bien como un infiltrado meníngeo difuso o yuxtaventricular.

La utilización de anticuerpos monoclonales, se ha hecho indispensable

para su diagnóstico y para realizar la clasificación de los linfomas, que en el caso de los cerebrales corresponden al tipo B.

1.3.5. TUMORES DE LOS VASOS SANGUINEOS

1.-Hemangioblastoma

Tumor de localización preferentemente infratentorial, y en especial en el cerebelo, menos frecuente en bulbo y médula espinal.

La localización supratentorial es extraordinariamente rara.

Desde un punto de vista anatomopatológico, se trata de una neoformación constituida por vasos sanguíneos de tipo capilar, ocasionalmente dilatados, en cuyos núcleos hay poco pleomorfismo y rara vez encontramos mitosis.

1.3.6. TUMORES DE CELULAS GERMINALES

Son neoformaciones que se localizan en la región pineal. Más del 50% de los tumores de la región pineal corresponden a los Germinomas, que son tumores blandos y friables y que tienen tendencia a infiltrar los tejidos adyacentes.

Desde un punto de vista microscópico están formados por una parte de células grandes, poligonales y de otra por células pequeñas de apariencia linfoide que se encuentran entremezcladas con las anteriores.

Otros tumores también de origen embrionario que se localizan en la región

pineal son los Teratomas, que en su forma más típica incluye tejidos de las tres hojas blastodérmicas, bien diferenciados. Habitualmente esta encapsulado, presentando en su interior zonas quísticas, calcificaciones y zonas de necrosis. Las formas malignas son más frecuentes que las benignas encontrándose en ellas varias formas tumorales.

1.3.7. TUMORES DEL LOBULO ANTERIOR HIPOFISARIO

Clásicamente los tumores de la adenohipofisis derivados del ectodermo, se han dividido en tres grupos: adenomas cromófobos, eosinófilos y basófilos. Esta nomenclatura se basó en sus características de tinción. Se consideró que los tumores cromófobos eran "no funcionantes" y producían sintomatología clínica por compresión sobre las estructuras vecinas. Los tumores eosinófilos secretan hormona del crecimiento (GH), provocando acromegalia, y los adenomas basófilos secretan ACTH, originando el síndrome de Cushing.

El concepto de los tumores de la adenohipofisis ha sido enteramente renovado en los últimos años, a partir de las aportaciones inmunohistológicas y los progresos en endocrinología.

Se acepta en el momento actual que los tumores hipofisarios son capaces de producir una amplia gama de hormonas hipofisarias, y que la antigua clasificación describe únicamente el efecto hormonal dominante. Además, al grupo de tumores hormonales hipofisarios hay que añadir los adenomas

secretores de prolactina.

En su conducta patológica macroscópica los tumores se dividen en los puramente intraselares y los que han sobrepasado los límites de las clinoides.

Los tumores intraselares suelen ser hormonalmente activos. Los adenomas cromóforos tienen gran probabilidad de extensión por encima de la silla turca o dentro de los lóbulos temporales y tienen más probabilidad de presentar características invasivas.

Las lesiones hormonalmente activas rara vez se malignizan y son a menudo de pequeño tamaño. En general, muchos adenomas secretores de prolactina son realmente "microadenomas" claramente diferenciados del resto de la glándula.

Desde un punto de vista microscópico, los tumores hipofisarios se componen de pequeñas células con escaso citoplasma, sin fibrillas y núcleos grandes y redondos. Las células se encuentran agrupadas en forma de cordones ramificados, entre los cuales se encuentran amplios capilares.

Con microscopia electrónica pueden determinarse el tamaño de los gránulos y esta ayuda en la definición de los productos hormonales. También pueden ser de ayuda los anticuerpos marcados con radioisótopos o fluorescencia antihormonas peptídicas.

1.4 SEMIOLOGIA CLINICA

Las manifestaciones clínicas de los tumores intracraneales dependen

principalmente de la localización y del tipo histológico del tumor, con una característica común, que es su curso progresivo.

Cuando un tumor intracraneal presenta un cuadro clínico con signos de hipertensión intracraneal o neurológicos focales, es fácil plantearse la existencia del proceso e indicar los estudios complementarios necesarios para demostrarlo.

En otros casos los síntomas iniciales son tan vagos como leves dolores de cabeza, disminución de la memoria o cambios de carácter. En estas situaciones, la exploración neurológica puede no encontrar todavía hallazgos patológicos

, siendo obligado, interpretar con sumo cuidado los síntomas referidos por el paciente o sus familiares.

La cefalea en muchos casos es el primer síntoma de un tumor cerebral. La cefalea es a menudo más fuerte por la mañana y decrece durante el día por las diferencias del drenaje del LCR en bipedestación con respecto al decúbito. La cefalea puede aliviarse algo con medicación pero mucho menos que las cefaleas anteriores. Alteraciones del estado mental en forma de apatía, irritabilidad, bajo estado de ánimo y fallos de memoria pueden ser las primeras manifestaciones. Estos síntomas aparecen más frecuentemente en tumores localizados en los lóbulos frontales, cuerpo calloso y tercer ventrículo.

Generalmente los vómitos aparecen en relación con tumores de la fosa

posterior con hipertensión intracraneal.

La presentación de crisis focales o generalizadas es variable, dependiendo del tipo histológico y de la localización. Son frecuentes en tumores localizados en los hemisferios cerebrales, siendo raro en los tumores de fosa posterior.

Tras un periodo variable con los síntomas anteriores o sin ellos, pueden presentarse signos o síntomas de hipertensión intracraneal: cefaleas, vómitos, confusión, incontinencia esfinteriana, marcha inestable y edema de papila.

El edema de papila suele producir un aumento de la mancha ciega y una constricción de los campos visuales periféricos.

Aparece precozmente en los tumores que interfieren la circulación del LCR a nivel de III ventrículo, acueducto, IV ventrículo o agujeros de salida en la fosa posterior, produciendo hidrocefalia.

Cuando existe hipertensión intracraneal pueden producirse signos neurológicos que no son debidos al efecto directo invasivo o compresivo del tumor cerebral, sino al desplazamiento y distorsión del parénquima cerebral por efecto de la hipertensión intracraneal. Por tal motivo se les denomina signos falsamente localizadores.

Otras veces las manifestaciones clínicas son lo suficientemente específicas como para sospechar su localización.

De todo lo anterior podemos deducir fácilmente el interés que presenta la

historia clínica en un paciente con sospecha de padecer un tumor cerebral.

1.5 SEMIOLOGIA RADIOLOGICA

Al plantearnos realizar un estudio epidemiológico de los tumores cerebrales primarios del adulto pudimos observar que un porcentaje alto de los pacientes, objeto de nuestro estudio, no habían sido intervenidos quirúrgicamente, y por lo tanto carecían de estudio anatomopatológico.

A pesar de los posibles errores que hemos podido cometer al valorarlos conjuntamente, no existía forma alguna de conocer la incidencia real de las neoformaciones intracraneales en Aragón y su área de influencia sanitaria.

No obstante y gracias a las modernas técnicas de neuroimagen, las posibilidades del diagnóstico de neoformación intracraneal son en el momento actual extraordinariamente elevadas, especialmente gracias a la TAC y a la RNM.

Es por ello que a continuación, pasaremos a realizar una breve descripción de los hallazgos neuroradiológicos más frecuentes y que hemos utilizado conjuntamente con la clínica que presentaban los pacientes, para realizar el diagnóstico de tumor cerebral; especialmente, en aquellos casos que no habían sido intervenidos quirúrgicamente y por lo tanto no disponíamos de anatomía patológica.

1.5.1. TUMORES HEMISFERICOS SUPRATENTORIALES

1.-Astrocitomas de bajo grado

TAC. Los astrocitomas de bajo grado, presentan una hipodensidad homogénea intraparenquimatosos más o menos bien delimitada con efecto masa. Tras la inyección de contraste, no se observa captación alguna del mismo.

RNM. En T1. Se manifiestan con hiperseñal. Sin embargo en T2 la forma de manifestarse es como una hiposeñal en muchas ocasiones.

2.-Astrocitomas de alto grado

TAC. Sin contraste, se caracteriza por la asociación de zonas hipodensas e isodensas intraparenquimatosas, con un importante efecto masa.

Con contraste, su captación es constante, haciéndolo en forma de corona irregular. Suele coexistir un importante edema peritumoral.

RNM. La utilidad de la misma es muy limitada para el diagnóstico, aunque si puede ser interesante para la valoración de la táctica quirúrgica más adecuada.

T1.La señal es variable, aunque casi siempre es una hiposeñal franca.

T2.La zona de necrosis central aparece como una hiperseñal. La corona de células se visualiza como una hiposeñal y el edema aparece como una hiperseñal muy intensa.

Recientemente el uso de Gadolinium DTPA, ha permitido afirmar de una parte la ruptura de la barrera hematoencefálica y delimitar mejor el tumor

en relación con el edema periférico.

3.-Ependimomas

TAC. Sin contraste son tumores discretamente hiperdensos, siendo en ocasiones asiento de calcificaciones. Tras la inyección de contraste presenta una captación moderada del mismo.

RNM. Nos permite evocar el diagnóstico ante un tumor intraventricular, lo más frecuentemente, bien delimitado.

4.-Meningiomas

TAC. Sin contraste, en su gran mayoría son hiperdensos de forma homogénea. Sin embargo existen no obstante meningiomas isodensos e incluso hipodensos.

En un 20% de los casos es posible encontrar calcificaciones en su interior.

Las estrechas relaciones del tumor con las estructuras meníngeas, la base del cráneo o de la bóveda, son elementos importantes para el diagnóstico.

La inyección de contraste, provoca una captación homogénea del mismo, salvo en los casos de tumores completamente calcificados.

RNM. Estos tumores presentan en la mayoría de las ocasiones, tiempos de relajación en T1 y T2 relativamente próximos a los de las estructuras cerebrales normales. Por ello, el contraste espontáneo entre el tumor y el parénquima sano es débil. De ahí que su diagnóstico sin la inyección de contraste no siempre es fácil. Normalmente en T1 se manifiesta como una hiposeñal y en T2 lo hace como una hiperseñal.

La utilización de Gadolinium DTPA, se presenta altamente interesante en el diagnóstico de estos tumores, ya que captan el contraste de forma intensa y permiten diagnosticar meningiomas de muy pequeño tamaño.

5.-Oligodendrogliomas

TAC. Sin contraste se observa en la mayoría de los casos calcificaciones intraparenquimatosas a veces en guirnalda, asociadas o no a zonas hipodensas. En ausencia de calcificaciones el diagnóstico diferencial con un astrocitoma es imposible.

La captación de contraste sólo se observa en los casos de oligodendrogliomas anaplásicos.

RNM. La detección de calcificaciones es mucho más difícil en la RNM, representando por ello un handicap para el diagnóstico de estos tumores con la RNM, respecto a la TAC. Por el contrario, el balance de la extensión es mucho más preciso con la RNM, que con la TAC, pudiéndose poner de manifiesto la extensión tumoral hacia zonas aparentemente indemnes en la TAC.

1.5.2. TUMORES DE LA LINEA MEDIA

1.-Tumores Hipofisarios

Desde un punto de vista radiológico, es necesario separar los macroadenomas de los microadenomas.

a) Macroadenomas

La TAC sin contraste muestra una tumoración discretamente hiperdensa. Tras la inyección de contraste, se observa una captación homogénea del mismo. La extensión tumoral, puede ponerse en evidencia mediante cortes coronales.

La RNM se presenta netamente superior a la TAC ya que nos permite visualizar la extensión supraselar, la invasión de los senos cavernosos, la relación con las arterias carótidas internas y otras estructuras vasculares. Por el contrario, la RNM, estudia mal la erosión o destrucción del suelo de la silla turca.

b) Microadenomas

La puesta en evidencia de un microadenoma hipofisario en la TAC, es relativamente delicada, siendo los aspectos observados extraordinariamente variables. Sin contraste, su visualización es imposible.

La inyección de contraste en algunos casos puede tornar la tumoración en hiperdensa pero no siempre. Esto hace que se deben extremar las precauciones a la hora de valorar los signos indirectos como son la asimetría del suelo selar, desplazamiento lateral del lecho hipofisario o en ocasiones el desplazamiento lateral del tallo hipofisario.

La RNM en este tipo de patología es por el momento menos eficaz que la TAC tanto en condiciones basales como tras la inyección de Gadolinium DTPA.

2.-Craneofaringiomas

En la TAC, sin contraste se muestran bajo un aspecto heterogéneo, debido a la asociación de zonas quísticas, calcificaciones y de porciones sólidas. Una captación de contraste se observa en los 2/3 de los casos, a nivel de la zona de tumor sólido.

La RNM muestra en T1 una hiposeñal o una hiperseñal, debida esta última a la existencia en su interior de cristales de metahemoglobina o de cristales de colesterol.

En T2, se presentan como una hiperseñal.

LA RNM es superior a la TAC para detectar las recidivas una vez instaurado el tratamiento.

3.-Gliomas Del Quiasma

En la TAC, se pone de manifiesto un relleno de la cisterna supraselar por una masa iso o hiperdensa que capta contraste. Con los cortes coronales podemos apreciar su posible extensión hacia el hipotálamo.

La RNM es muy superior a la TAC para estudiar su extensión posterior hacia los cuerpos geniculados, y en definitiva para establecer un balance preterapeutico de estos tumores.

4.-Quistes Coloides

En la TAC visualizamos la existencia de una tumoración redondeada hiperdensa, bien delimitada, de tamaño variable, que asienta en la parte anterior del III ventrículo y que no capta contraste.

En la RNM también su aspecto es bastante característico. Se observa una masa bien delimitada, de contornos netos, que aparece bicompartimentada en los cortes de T2. La parte interna del quiste presenta una hiposeñal, con una corona periférica que muestra una hiperseñal. En T1, su aspecto es más variable.

5.-Tumores Epifisarios

En la TAC los pinealomas y los germinomas son indiferenciables. Sin contraste son isodensos o hiperdensos, con frecuentes calcificaciones intratumorales. La inyección de contraste, provoca una captación intensa del mismo. Por el contrario los teratomas tienen un aspecto heterogéneo, con existencia de zonas de densidad cálcica, pero igualmente de densidad grasa. Sólo captan contraste las formas malignas.

En la RNM, los pinealomas se presentan en T1 como hiposeñal y en T2 lo hacen como hiperseñal. Los germinomas en T1 y en T2 lo hacen como isoseñal. También los teratomas, presentan un aspecto bastante evocador, ya que por su contenido en grasa, muestran en T1 una hiposeñal muy intensa.

1.5.3. TUMORES DE LA FOSA POSTERIOR

Incluso en la tomografía computada de última generación, el estudio de las estructuras nerviosas de la fosa posterior se ve dificultado por la existencia de artefactos óseos, tornándose a veces el diagnóstico de ciertas

neoformaciones de esta localización especialmente difícil. En la casi totalidad de las indicaciones, la RNM, se revela netamente superior a la TAC.

1.-Gliomas del tronco cerebral

Su puesta en evidencia por la TAC, resulta extremadamente difícil. Por ello hemos de recurrir a signos indirectos, como son, el desplazamiento del IV ventrículo y el relleno de las cisternas prepónticas o prebulbares y de la cisterna ambiens. El 50% son hipodensos. Tan solo captan contraste en 60% de los casos.

La RNM sin embargo, nos permite visualizar perfectamente el tumor. En T1 veremos la deformidad del tronco, que aparece ensanchado. En T2 podremos precisar la extensión de la tumoración, ya que se manifiestan por una hiperseñal muy intensa.

2.-Neurinomas

La TAC permite en alto porcentaje llegar al diagnóstico, especialmente los que afectan al VIII par craneal, ya que en el estudio intracanalicular van a dilatar el conducto auditivo interno. Se muestran sin contraste como una masa redondeada, habitualmente isodensa, localizada en el ángulo pontocerebeloso. Se tornan homogéneamente hiperdensos tras la inyección de contraste.

La RNM, muestra en T1 una imagen redondeada, que presenta una iso o

hiposeñal, pudiéndose visualizar perfectamente sus relaciones con el tronco cerebral. La utilidad en T2 es muy poca, presentando una marcada hiposeñal, a veces análoga al LCR, lo que puede entorpecer el estudio de los límites tumorales.

La utilización de Gadolinium, permite el diagnóstico de forma extraordinariamente fiable.

3.-Hemangioblastomas

En la TAC, sin contraste nos encontramos con zonas quísticas hipodensas y zonas isodensas, murales que corresponden a las porciones sólidas de la tumoración. La inyección de contraste, provoca una captación intensa de los nódulos, adquiriendo una imagen muy típica.

La RNM, especialmente con la inyección de gadolinium, permite un balance extremadamente preciso de las lesiones.

4.-Meduloblastomas

En la TAC, se comportan habitualmente como hiperdensos, captando contraste tras la inyección.

Las formas quísticas son excepcionales.

La RNM, no tiene características de señal específica. En T1 se muestran como hiposeñal, mientras en T2 lo hacen como hiperseñal.

5.-Ependimomas

Ofrecen las mismas características que las descritas en los supratentoriales.

6.-Astrocitomas cerebelosos

En la TAC, lo más frecuente es que sin contraste sean hipodensos con formaciones quísticas. Las porciones sólidas del tumor captan contraste de forma intensa.

En la RNM, están caracterizados en la mayor parte de los casos por una hiperseñal muy intensa en T2.

7.-Meningiomas

Tienen las mismas características que los localizados a nivel supratentorial.

1.6 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

La Epidemiología, desde que FROST la define, en 1927, como <<ciencia de las enfermedades infecciosas en tanto que fenómeno de masas>>, ha sufrido una evolución importante, no solamente desde la perspectiva de sus aplicaciones, sino también en los aspectos puramente conceptuales, hasta ser considerada como un razonamiento y método aplicable a las ciencias de la salud.

El cáncer en general adquiere su mayor relevancia sanitaria en los países

económicamente desarrollados, mientras los que están en vías de desarrollo van incrementando sus cifras a medida que se controlan los problemas de nutrición y las enfermedades transmisibles.

En general, podemos hablar que la epidemiología del cáncer es una disciplina descriptiva, analítica y experimental, centrada en los patrones de distribución de la neoplasia en el hombre, enfocando la enfermedad en la población y no en el individuo.

Poseer una idea clara de la incidencia de los tumores primarios en el SNC según localización, sexo, edad, histología...etc, en una población determinada, es condición esencial para una posterior investigación epidemiológica.

Actualmente disponemos de dos instrumentos, para medir la incidencia tumoral en una comunidad (STOCKS, 1959): las encuestas y los registros, como principales fuentes de datos.

Las encuestas, se limitan a un periodo y área de estudio preestablecido (MACLEMAN ET.AL., 1978) destacando las tres "Encuestas Nacionales de Cáncer" llevadas a cabo en EE.UU. en 1937, 1947, 1960 por el "National Cancer Institute", con las que se pretendía conocer la incidencia, prevalencia y mortalidad de esta enfermedad. Para ello, se seleccionaron

10 zonas urbanas del país y se recogió información de todos los pacientes diagnosticados, tratados o fallecidos durante el periodo de estudio establecido. Los datos eran facilitados por los médicos que habían asistido a los pacientes. En la tercera encuesta (1969) a esta documentación clínica se añadió la información complementaria obtenida por interrogatorio directo a una muestra del 10% de los casos.

Por otro lado tenemos los registros, que establecidos con base permanente en un área geográfica previamente definida, llevan a cabo una recogida de datos sistemática y continuada. Los registros pueden ser poblacionales u hospitalarios.

Para controlar continuamente la incidencia del cáncer, la supervisión periódica representada por el TNCS (Third National Cancer Survey) se transformó en un sistema de información continuo constituido por 11 registros (Metropolitan Atlanta Detroit y Nueva Orleans; S. Francisco-Oakland Standard Metropolitan Statistical Area; el área Seattle-Puget Sound (13 condados); los estados de Connecticut, Hawaii, Iowa, Nuevo México y Utah, y la Commonwealth de Puerto rico). Este es el llamado programa de vigilancia, epidemiológica y resultados finales (VERF). La importancia de estos registros basados en la población es que provienen de tasas bastante exactas de la incidencia del cáncer por lugares, edad y raza.

Los registros de población tienen dos grandes desventajas: primero, la

logística implicada, que es difícil de manejar y montar y segundo, el gran esfuerzo que precisa por el gran acopio de recursos que necesita.

En nuestro país, en la década de los años 60, se inició en Zaragoza dirigido por el Doctor ZUBIRI, un estudio epidemiológico descriptivo de la provincia, que posteriormente cristalizaría en el Primer Registro de Cáncer Poblacional en España. Años más tarde, en 1973, y del mismo modo, se crea el Registro de Cáncer en Navarra.

El establecimiento de estos dos registros supuso una importante aportación, para conocer la incidencia del cáncer en distintas localizaciones y sobre la base de estos datos iniciar futuros trabajos de investigación.

Esta positiva experiencia nacida de de iniciativas individuales de los responsables de los Registros a los que nos hemos referido, llevó a la antigua Dirección General de Sanidad a programar en junio de 1976 un Plan de Nacional de Registros de Cáncer, que incluía además de lo referidos anteriormente los de Asturias, Sta. Cruz de Tenerife, Sevilla y Valladolid.

El proyecto cobró renovado interés, y en relación con la I.A.R.C (International Agency Research Cancer) de Lyon, el plan se puso en

marcha iniciándose la actividad de estos registros en 1978.

Además de los registros del Plan Nacional, posteriormente se han iniciado otros por esfuerzos locales. Tres de ellos de ámbito provincial: Tarragona (1980), Murcia (1981), Guipuzcua (1982) y, además, el de Mallorca (1983) que trata exclusivamente de cáncer digestivo.

Los registros de Zaragoza y Navarra, ya con años de experiencia, han homologado su metodología con arreglo a las normas establecidas internacionalmente, lo que ha permitido su inclusión en las monografías del I.A.R.C. "Cancer Incidence in Five Continents", que recoge información correspondiente a 77 registros de 31 países permite establecer comparaciones internacionales.

En este sentido, además de los registros de cáncer de población, contamos en nuestro país con fuentes de información adecuadas tales como los registros de tumores hospitalarios, entre los que merece citarse por su antigüedad el del Hospital de Sta. Cruz y San Pablo de Barcelona, el del Hospital General de Asturias o del Instituto Oncológico de Guipúzcoa.

El registro de cáncer hospitalario ha aumentado mucho desde la década de los cincuenta; a pesar de sus deficiencias, actualmente es considerado

como la mejor fuente de información por los múltiples y diversos aspectos que conlleva el complejo problema de las enfermedades cancerosas.

El patronato de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer, pretende fomentar los registros Hospitalarios de Tumores, como menciona en "Estadística 1989", dado que prácticamente todos los enfermos que tienen algún proceso oncológico pasan por un nosocomio y es allí donde pueden recogerse la mayor cantidad de datos epidemiológicos, terapéuticos y de supervivencia. Hoy nadie duda, de que la fuente perfecta de conocimiento estadístico de las neoplasias, se encuentra en los registros hospitalarios.

Entre estos destacamos:

- 1.-El Registro de Tumores Malignos del Hospital General de Asturias.
- 2.-El Registro Hospitalario de Tumores del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, que funciona desde el año 1989 a través de la Unidad de Registro de tumores, llevada a cabo por el servicio de medicina preventiva.
- 3.-Registro hospitalario de tumores del hospital Real y Provincial de Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza, que comenzó a funcionar en 1989.
- 4.-Registro Hospitalario de Tumores de la Clínica Universitaria de Navarra, cuyo comienzo data de 1981.
- 5.-Registro de Tumores de Granada, cuya actividad se inició en 1985.
- 6.-Registro Hospitalario de Tumores del Hospital Miguel Servet de

Zaragoza, desarrollado a través del departamento de Medicina Preventiva.

En el momento actual para el registro de los tumores se utiliza una ficha propuesta en 1956 por el AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, que ha sufrido distintas modificaciones en su estructura, aunque no de forma sustancial; los datos registrados en las fichas, se ciñen por lo menos a los mínimos recomendados por la IARC.

Se utiliza la nomenclatura topográfica y morfológica de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), tras la ampliación de la Sección II (neoplasias) de la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9), para colaborar y coordinar un mismo sistema de información que permita un posterior soporte documental, con una terminología común para otros tipos de estudios sobre neoplasias en general o del S.N.C en particular.

Por otro lado gracias a la informática, en los últimos 10 años se ha experimentando una rápida modificación de los planteamientos de la investigación epidemiológica y clínica. Este cambio afecta al propio diseño del estudio, y a las técnicas empleadas para su posterior análisis estadístico.

2.1 PLANTEAMIENTO GENERAL

El planteamiento inicial de esta memoria, surge del afán de profundizar desde el punto de vista epidemiológico en el estudio de los tumores cerebrales; esto nos llevo a realizar una revisión y recopilación bibliográfica analizando los trabajos que existían fuera de nuestras fronteras.

A.-AMERICA:

Rochester(1935-1977)

Connecticut(1947-1951)

New Mexico(1973-1982)

Seattle(1973-1982)

Utah(1973-1982)

Atlanta(1973-1982)

Hawai(1973-1982)

Detroit(1973-1982)

San Francisco(1973-1982)

Area Metropolitan de Washington(1960-1969)

Estudio Nacional EE.UU. (1973-1974)

Iowa(1950)

Canada: Manitoba(1980-1985)

Newfoundland(1966-1969)

Los Angeles(1972-1977)

Ohio(1944-1952)

Brasil(1967-1988)

B.-EUROPA: Alemania: Dusseldorf

Reino Unido: Carlisle(1955-1964)

Wessex(1965-1974)

Países Nórdicos: Islandia(1954-1963)

Noruega(1955-1984)

Finlandia(1975-1982)

Dinamarca(1943-1957)

Suecia:Gothenburg(1957-1959)

Italia: Trento(1977-1981) y (1977-1984)

Varese(1976-1981)

Bolzano(1980-1984)

Suiza: Vaud(1974-1987)

C.-ASIA: Israel(1960-1965)

Arabia Saudi(1960-1977)

China(1955-1980)

Japón(1969-1978)

Corea(1980-1987)

D.-AFRICA: Sudan(1971-1981)

Transvaal(1949-1968)

A nivel nacional, no hemos encontrado ninguna publicación que analice de forma particular las diversas características epidemiológicas de los tumores cerebrales en La Rioja (GUERRERO); por otro lado en nuestra comunidad, tampoco hay bibliografía sobre el presente tema, salvo una tesis doctoral defendida por la Doctora PASCUAL en 1990 sobre tumores cerebrales, analizando únicamente aquellos que habían recibido tratamiento quirúrgico; Así mismo hemos encontrado otra tesis a cargo del Doctor Miguel Ángel Guerrero en la que analizaba desde un punto de vista epidemiológico los tumores diagnosticados en la Rioja durante el quinquenio Enero 1984 - Diciembre 1988.

Así despertó en nosotros el interés de realizar:

A)Un registro único de los procesos tumorales primarios del SNC, diagnosticados en Aragón y su área de influencia sanitaria durante el periodo de tiempo 1980-1990.

B)Análisis epidemiológico de este grupo de procesos tumorales.

C)Comparar nuestros resultados con los encontrados en otros trabajos.

2.2 HIPOTESIS DE TRABAJO

Los tumores primarios del SNC plantean una problemática especial con respecto a las restantes neoplasias del ser humano ya que:

- 1.-En raras ocasiones metastatizan fuera del SNC, aunque suelen ser localmente invasivos.
- 2.-Las estructuras afectas no son capaces de regenerarse adecuadamente.
- 3.-Tumores histológicamente benignos se comportan como malignos por su inaccesible abordaje quirúrgico.

Nuestro objetivo fue encaminado fundamentalmente a crear una base de datos que nos proporcionen la mayor y mejor información posible, pero a la vez sencilla y rápida de obtener, para su posterior utilización.

Como hipótesis de trabajo nos surgieron las siguientes:

- 1.-Comprobar la validez del registro tumoral del S.N.C como base de datos para iniciar estudios epidemiológicos.
- 2.-Mejorar el conocimiento de la frecuencia de los tumores cerebrales en nuestra comunidad.
- 3.-Conocer la edad de presentación de los tumores del S.N.C atendiendo a su histología, sexo y lugar de residencia.
- 4.-Conocer la cronología de la sintomatología clínica hasta el momento de su diagnóstico.

5.-Analizar algunos aspectos del tratamiento aplicado y de los métodos diagnósticos más utilizados.

6.-Estudiar en los antecedentes familiares, la existencia de procesos tumorales cerebrales.

7.-Plantear nuevas perspectivas analíticas en el contexto de los tumores cerebrales, que puedan servir de base para futuras investigaciones.

8.-Analizar el tiempo que transcurre desde que el paciente presenta el primer síntoma y acude al médico y por otro hasta que se llega al diagnóstico de tumor cerebral.

9.-Del mismo modo analizaremos los tiempos demorados en consultar y en llegar al diagnóstico de los procesos tumorales, teniendo en cuenta:

*la histología tumoral.

*la clínica tumoral.

*la localización tumoral.

10.-Posibilidad de comparar entre sí, las distintas distribuciones de supervivencia atendiendo a su anatomía patológica.

3.1 MATERIAL

3.1.1.DESCRIPCION DEL AREA DE ESTUDIO

El área de registro comprende la Comunidad Autónoma de Aragón que esta formada por las provincias de Huesca, Teruel y Zaragoza; Está situada

en la zona nororiental de la península ibérica y ocupa 17.194 Km² de superficie.

La Comunidad Autónoma de Aragón tiene una densidad de 24.6 habitantes por Km², mientras la media nacional es de 70.5 habitantes por Km²; Esto supone que Aragón posee una baja densidad de población.

Por otro lado Zaragoza capital alberga aproximadamente a la mitad de la población de Aragón, determinando que el resto de las provincias presente una densidad de sólo 15.4 habitantes por Km².

La pirámide de población de Aragón elaborada a partir de los datos del padrón de 1986 tiene forma de hucha, con una base estrecha propia de las poblaciones regresivas.

Aunque el estudio incluye Soria y La Rioja no hemos analizado su densidad de población, pues no todos los tumores cerebrales de esas provincias son enviados a Zaragoza.

3.1.2.CRITERIOS DE INCLUSION

Se trata de un estudio protocolizado y retrospectivo de aquellos pacientes diagnosticados de neoplasia primaria del S.N.C, durante el periodo de 1980 al 1990; teniendo como lugar de residencia permanente la Comunidad Autónoma de Aragón o su área de influencia sanitaria (Soria y La Rioja).

Consideramos "caso": las neoplasias intracraneales, que se definen como tumores primarios del cerebro ó de las meninges craneales, bien sean malignos o benignos en su anatomía patológica.

Se han cuantificado no sólo los casos que contaban con estudio histológico de certeza, sino también aquellos en los que, a pesar de carecer de anatomía patológica, las pruebas complementarias realizadas y la clínica de los pacientes orientaba al diagnóstico de tumor cerebral.

Se han excluido las metástasis cerebrales y los tumores vasculares.

3.1.3.FUENTES DE DATOS

Los datos se obtuvieron a través de las siguientes fuentes:

1.-Hospital Clínico Universitario, mediante la revisión de las historias clínicas obtenidas de los informes de alta de los departamentos de Neurología y Neurocirugía, donde constaba el diagnóstico de tumor primario del S.N.C.

2.-Hospital Miguel Servet, a través del registro general de tumores existentes en el departamento de medicina preventiva.

3.-Registro de Cáncer Poblacional de Zaragoza, el cual recibe información del - Hospital Comarcal de Calatayud.

- Hospital Royo Villanova.Zaragoza.
- Hospital Provincial de Nuestra Señora de Gracia.Zaragoza.
- Clínica Montpellier.Zaragoza.
- Clínica Quirón.Zaragoza.
- Mutua de Accidentes.Zaragoza.
- Centro Regional de Oncología.Zaragoza.
- Médicos de Atención Primaria de la Provincia de Zaragoza.
- Delegación Provincial del Instituto Nacional de Estadística.Zaragoza.
- Registro Civil.Zaragoza.

3.2 METODO.

Para la recogida de los datos se diseñó una ficha siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial De La Salud, para su estandarización posterior.

La codificación topográfica y morfológica se ha hecho siguiendo las normas de la Clasificación De Enfermedades De Oncología (CEI-O) tras la ampliación de la Sección II (neoplasias) de la novena revisión de la

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9), que a continuación exponemos:

FICHA DEL ESTUDIO

1.-DATOS DE RESIDENCIA Y FILIACION:

*Apellidos,nombre.

*Número de orden.

*Fuente de información:

1.-Hospital Clínico Universitario.

2.-Hospital Miguel Servet.

3.-Diputación General de Aragón.

*Sexo:

1.-Varón.

2.-Mujer.

*Edad (en el diagnóstico).

*Año de registro (en diagnóstico).

*Hábitat:

1.-Urbano:por encima de 10000 habitantes/km2.

2.-Rural:por debajo de 2000 habitantes/km2.

3.-Intermedio:entre 2000 y 10000 habitantes/km2.

4.-Desconocido.

*Provincia de residencia:

1.-Zaragoza.

2.-Huesca.

3.-Teruel.

4.-La Rioja.

5.-Soria.

2.-DATOS CLINICOS:

*Antecedentes familiares de Tumor del S.N.C.

*Tiempo 1: Desde el primer síntoma a la primera
consulta, en semanas.

*Tiempo 2: Desde la primera consulta al diagnóstico,
en semanas.

*Clínica:

1.-Cefalea

2.-Alteraciones visuales

3.-Alteraciones auditivas

4.-Alteraciones de las funciones superiores

5.-Alteración del equilibrio

6.-Alteraciones motoras

7.-Alteraciones sensitivas

8.-Alteración de los pares craneales

9.-Clínica comicial

10.-Clínica ictal

11.-Clínica endocrina

12.-Hallazgo casual

13.-Asintomático

3.-DATOS TOPOGRAFICOS:

ENCEFALO

1.-Lóbulo frontal: polo frontal

2.-Lóbulo temporal: hipocampo y uncus

3.-Lóbulo parietal

4.-Lóbulo occipital: polo occipital

5.-Ventrículo, SAI: III Y IV ventrículo

ventrículo cerebral y lateral

epéndimo y plexo coroideo

6.-Cerebelo, SAI: ángulo pontocerebeloso

vermix cerebeloso

7.-Tallo cerebral: bulbo raquídeo

mesencéfalo

oliva bulbar

pedúnculo cerebral

pedúnculo basal

pirámide

puente de Varolio

8.-Otras parte del cerebro: cuerpo calloso

radiación c.calloso

9.-Encéfalo, SAI: fosa craneal, SAI

fosa craneal anterior

fosa craneal media

fosa craneal posterior

sitio intracraneal

supraselar

10.-Cerebro: cápsula interna

corteza cerebral

cuerpo estriado

ganglios basales

globus pallidus

hemisferio cerebral

hipotálamo

insula

insula o islote de Reil

opérculo

palio

putamen

rinencefalo

sustancia blanca central

sustancia blanca cerebral

tálamo

*Según la clasificación de la CIE-O, encéfalo se refiere a tumores localizados a nivel de la base craneal (fosas craneales,SAI) y con el nombre de cerebro a tumores localizados en la profundidad.

4.-DATOS HISTOLOGICOS:

1.-Tumores Gliales:

1.1-glioblastoma multiforme

1.2-astrocitomas de alto grado

1.3-astrocitomas de bajo grado

1.4-oligodendogliomas

1.5-otros: ependimomas

papilomas

meduloblastoma

otros

2.-Neuroepiteliomas

3.-Meningiomas

4.-Tumores Glandulares:

4.1-adenomas

4.2-prolactinomas

4.3-craneofaringiomas

4.4-otros: pinealomas

 colesteatomas

 otros

5.-Tumores De Las Vainas Nerviosas:

5.1- neurinomas

5.2-neurofibromas

5.3-otros

6.-Otros

5.-DATOS SOBRE EL DIAGNOSTICO Y EL TRATAMIENTO:

5.1-Prueba Principal Para El Diagnóstico:

5.1.1-Tomografía

5.1.2-Resonancia Nuclear Magnética

5.1.3-Gammagrafía

5.1.4-Angiografía

5.1.5-Laboratorio

5.1.6-Otras

5.2-Tratamiento Aplicado:

5.2.1-Cirugía

5.2.2-Radioterapia

5.2.3-Cirugía + Radioterapia

5.2.4-Quimioterapia

5.2.5-Cirugía + Quimioterapia

5.2.6-Radioterapia + Quimioterapia

5.2.7-Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia

5.2.8-Otros

5.2.9-Desconocido

5.2.10-Sin tratamiento

5.3-Razones Para No Aplicar Tratamiento Curativo:

5.3.1-Rechazo

5.3.2-Enfermedad avanzada

5.3.3-Deterioro orgánico

5.3.4-Fallecimiento

5.3.5-Otros

6.-DATOS DE LA EVOLUCION CLINICA:

6.1-Supervivencia (en meses desde el diagnóstico)

6.2-Fallecimiento (en meses desde el diagnóstico)

6.3-Causa Del Fallecimiento:

6.3.1-Enfermedad tumoral

6.3.2-Infección

6.3.3-Otras

Una vez cumplimentada la presente ficha, procedimos a realizar el tratamiento estadístico de las variables anteriormente referidas, dividiéndolo en los siguientes apartados:

1.-ESTADISTICA DESCRIPTIVA

2.-ESTADISTICA INFERENCIAL

3.-ESTUDIO DE TASAS DE INCIDENCIA ANUALES

4.-ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

1)ESTADISTICA DESCRIPTIVA

1.1-Las variables cualitativas se analizaron mediante su distribución de frecuencias.

1.2-Para las variables cuantitativas se determinaron:

a)Las medidas de tendencia central: media aritmética, media geométrica, media armónica, mediana y moda.

b)Las medidas de dispersión: desviación estándar, error estándar, varianza, coeficiente de varianza, máximo, mínimo, rango, sumatorio, sumatorio cuadrado e intervalos de confianza al 95%.

c)Las medidas de posición: percentiles.

d)Las medidas de forma: valores de sesgo y de curtosis.

Finalmente se calculó la distribución de frecuencias en intervalos de clase.

2) ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Posteriormente se realizó un estudio comparativo entre dichas variables, para lo cual se utilizó por una parte un test de la "t" o de contraste de hipótesis para analizar variables cualitativas y cuantitativas, estableciendo primero el modelo estadístico, luego redactando las hipótesis nula y alternativa, con un nivel de significación y el estadístico de prueba diferente según el test empleado, posteriormente las regiones de aceptación y rechazo y por último las conclusiones.

Para relacionar una variable cualitativa no dicotómica con una variable cuantitativa empleamos un análisis de la varianza, estableciendo también el modelo estadístico, redactando las hipótesis nula y alternativa, con un nivel de error y el estadístico de prueba (F de Fischer), con las regiones de aceptación y rechazo y finalmente las conclusiones.

El estudio comparativo entre las variables cualitativas se realizó determinando el coeficiente de contingencia entre las mismas. En aquellos casos, en el que dicho coeficiente era lo suficientemente elevado, se determinó su significación estadística mediante la realización de la prueba del chi cuadrado.

El estudio comparativo de las variables cuantitativas se estableció, determinando el coeficiente de correlación existente entre ellas.

3) ESTUDIO DE TASAS DE INCIDENCIA ANUALES

Calculamos para cada una de las provincias que integran la comunidad autónoma de Aragón las tasas de incidencia anuales, ya que conocíamos el número de casos nuevos diagnosticados en cada uno de los años que abarcaba el trabajo.

Se calcula además la densidad de incidencia para Aragón y para cada una de sus provincias.

A continuación realizamos un ajuste directo de tasas, que está basado en el siguiente concepto teórico: toda tasa bruta o cruda es una tasa media ponderada de las tasas específicas. El factor de ponderación va a ser la estructura etaria de la población, variable cuya influencia queremos eliminar.

Si hacemos una población única o estándar de las poblaciones a comparar, eliminamos la influencia de la estructura por edades de cada población.

En el presente estudio sólo hemos podido realizar el ajuste directo de tasas para 1981 y 1986 ya que el Instituto Nacional de Estadística (I.N.E) sólo presenta las poblaciones distribuidas por grupos etarios en los años referidos anteriormente; como población de referencia consideramos Aragón.

Para completar este apartado aplicamos la técnica estadística de regresión simple y determinamos la ecuación de la recta de regresión, que nos

permitirá establecer como varían las tasas de incidencia encontradas por unidad de tiempo considerando a este, como un año.

Cuando la significación estadística es mayor de 0.05, empleamos la técnica de regresión polinomial con el fin de observar si se ajusta mejor a ella.

4) ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

Finalmente, nos planteamos analizar la supervivencia de nuestra muestra, haciendo referencia a su estudio histológico. Esto planteaba de entrada un problema, pues al no entrar todos los individuos a la vez, podían incluirse nuevos pacientes cuando en otros se había seguido su evolución durante años o incluso habían muerto. Gracias al método estadístico de Kaplan y Meier, que permite estimar la supervivencia de un grupo de pacientes, aún cuando estén todavía vivos y su seguimiento sea incompleto, pudimos desarrollar este apartado.

El método de Kaplan-Meier estima las tasa de supervivencia por cálculo de probabilidades condicionadas. El tiempo total abarcado en el estudio, se parte en intervalos desiguales, empezando cada uno de ellos en el instante en el que ocurrió un fallecimiento y terminando justo antes del fallecimiento siguiente.

La representación gráfica de la curva de supervivencia establecida mediante el método de Kaplan-Meier, es un gráfico en forma de escalera,

done cada peldaño corresponde a la aparición de un fallecimiento, su situación en el eje vertical corresponde a la tasa acumulada de supervivencia hallada, y el eje horizontal representa el tiempo desde que se diagnosticó.

Posteriormente para poder comparar dos distribuciones o curvas de supervivencia, utilizamos el test de Mantel-Haenszel o de Long-Rank.

4.1-RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Las variables analizadas fueron: hospital de referencia, sexo, lugar y provincia de residencia, edad, tiempo entre el primer síntoma y la consulta, tiempo entre la consulta y el diagnóstico, antecedentes familiares de tumor cerebral, clínica dominante, anatomía patológica y localización, test diagnóstico empleado, tratamiento, supervivencia y causas de mortalidad.

El número total de tumores cerebrales primarios diagnosticados en el periodo comprendido entre 1980-1990 y que han sido objeto de nuestro estudio, corresponden a 759; de ellos 366(48.22%) fueron registrados en el Hospital Clínico de Zaragoza, 243(32.02%) en el Hospital Miguel Servet y 150(19.76%) en la Diputación General de Aragón, incluyendo aquí el resto de hospitales de la provincia como hemos mencionado anteriormente en el apartado de material y método (tabla y figura 1).

4.1.1.DATOS DE RESIDENCIA Y FILIACION

La primera variable considerada fue el sexo (tabla y figura 2), observando que la incidencia de los tumores cerebrales primarios en el sexo masculino correspondía a un total de 412 casos representando un 54.28% del material objeto de nuestro estudio; respecto al sexo femenino el número total fue de 347 que así mismo representó a un 45.72% del global de casos.

El lugar de residencia lo dividimos según el número de habitantes por kilómetro cuadrado en área urbana, rural e intermedia; en nuestra serie un total de 423 casos(55.73%) pertenecían al medio urbano, 229 casos (30.17) al rural y 107 casos (14.09) al intermedio (tabla y figura 3).

La provincia de residencia de la casuística (tabla y figura 4), fue de 502 casos(66.1%) para Zaragoza, 76 casos(10.01%) para Huesca, 86 casos(11.3%) en Teruel, 69 casos(9.09%) en La Rioja y 26 casos(3.4%) para Soria.

La distribución de los casos diagnosticados de tumor cerebral por año durante la década 80-90 en las regiones de Aragón, Soria y La Rioja (tabla y figura 5), es de 59 casos(7.7%) en 1980, 75 casos(9.8%) en 1981, 63 (8.3%) en 1982, 91 (11.9%) en 1983, 70 (9.2%) en 1984, 66 (8.6%) en 1985, 54 (7.1%) en 1986, 78 (10.2%) en 1987 y 1988, 75 (9.8%) en 1989 y 50 en 1990.

La edad (tabla y figura 6) dio como media aritmética 51.42 años con una desviación estándar de 15.34 años y una moda de 56 años; establecidos

sobre un valor mínimo de 19 años y un máximo de 83 años. El intervalo de confianza establecido al 95%, quedó enmarcado entre 50.33 y 52.51 años. La distribución de frecuencias (tabla y gráfico 7) mostró una curva de distribución que podríamos considerar normal, con un sesgo mínimo (-0.55) a la izquierda.

4.1.2.DATOS CLINICOS

El tiempo transcurrido entre el primer síntoma y la consulta lo hemos analizado por intervalos de 18 semanas, de manera que el grupo más numeroso de pacientes consultan su sintomatología dentro de este primer intervalo (63.9%). Los pacientes que consultan al médico entre la 19 y 36 semanas corresponden a un 7.7% del total, siendo esta cifra la misma que los pacientes cuya consulta se efectúa entre la 37 y la 55 semanas. Este porcentaje desciende gradualmente a lo largo del tiempo estudiado (tabla y figura 8).

El tiempo transcurrido entre la consulta y el diagnóstico (tabla y figura 9) del proceso tumoral primario del S.N.C, también se ha estudiado dividiendo el tiempo en intervalos de 18 semanas, de manera que el diagnóstico tiene su moda en el primero de ellos suponiendo un 67.33% del total, seguido del 13.83% de los diagnósticos que ocurren en el intervalo de la 19 a la 37 semanas. Este porcentaje desciende posteriormente a lo largo del tiempo estudiado.

Analizando conjuntamente ambos períodos de tiempo (tabla 10), el primero (síntoma-consulta) presenta una media aritmética de 33.89 semanas con una desviación estándar de 54.78 semanas; establecidos con un mínimo de 1 semana y un máximo de 321 semanas. El segundo (consulta-diagnóstico) presenta una media aritmética de 20.55 semanas con una desviación estándar de 46.55 semanas.

En la figura 10 observamos la media aritmética con su error estándar, del tiempo en semanas entre el primer síntoma y su consulta, cuya media aritmética es como hemos mencionado antes de 33.89 s y su error estándar de 1.99 s y por otro lado de la consulta al diagnóstico presentando este intervalo de tiempo una media de 20.55 s, también referida anteriormente y un error estándar del 1.69 s.

La presencia de antecedentes familiares de tumor cerebral, ha sido estudiada en nuestra muestra (n=759), contando solo como positivo los antecedentes de primera generación, observando que solo 20 casos (2.64%) presentaban esta condición. En el resto de pacientes (97.36%) no se constató la presencia de antecedentes familiares (tabla y gráfico 11).

La clínica de los tumores cerebrales (tabla y gráfico 12), la hemos estudiado desde el prisma de síntoma dominante o guía, obteniendo para esta variable un total de 13 posibles manifestaciones clínicas.

Por orden decreciente de frecuencia tenemos en primer lugar la cefalea, que apareció en 149 pacientes (19.63%), en 113 pacientes (14.89%) las alteraciones de las funciones superiores, en 103 (13.57%) pacientes disfunciones motoras, la patología comicial estuvo presente en 78 pacientes (10.28%), las alteraciones del equilibrio en 53 pacientes (6.98%); las disfunciones visuales y sensitivas fueron síntoma dominante en 51 paciente (6.72%) respectivamente; la patología endocrina apareció en 37 pacientes (4.87%), mientras las alteraciones auditivas fueron síntoma guía en 35 pacientes, y para finalizar las alteraciones de los pares craneales que se encontraron en 26 pacientes (3.43%) y la patología ictal en 18 (2.37%) pacientes.

Este mismo patrón, lo hemos obtenido al analizar por separado la clínica dominante con la que debutaban los tumores de estirpe glial (tabla y gráfico 13) y los tumores meníngeos (tabla y gráfico 14), en un intento de encontrar diferencias en los síntomas guías con los que estos tumores se manifestaban.

Sin embargo, al analizar los tumores hipofisarios (tabla y gráfico 15) encontramos la clínica endocrina en primer lugar (51.43%), seguidamente las alteraciones visuales (20%) y continuando por orden decreciente, la cefalea (8.57%) y las alteraciones de las funciones superiores (4.29%);

posteriormente con una frecuencia de 2.86% encontramos la patología comicial, las alteraciones del equilibrio y de los pares craneales, y para finalizar, las alteraciones sensitivas y auditivas con una frecuencia de 1.43%.

Por otro lado los neurinomas (tabla y gráfico 16), muestran las alteraciones auditivas como síntoma guía (44.26%), en segundo lugar las alteraciones del equilibrio (29.51%), para continuar con la cefalea y las alteraciones visuales que aparecen con una frecuencia de 8.2%; las alteraciones sensitivas las hemos registrado con una frecuencia de 6.56% y para finalizar encontramos las alteraciones de los pares craneales y la patología ictal con una frecuencia de 1.64%.

4.1.3.DATOS TOPOGRAFICOS

La localización del tumor cerebral (tabla y gráfico 17) en base a la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), quedo de la siguiente manera: en el lóbulo frontal 119 (15.68%) tumores, en el temporal 148 (19.5%) tumores, en el parietal 120 (15.81%) tumores y en el occipital 31 (4.08%) procesos tumorales; en los ventrículos encontramos 20 (2.64%) neoformaciones tumorales, en cerebelo registramos 80 (10.54%) tumores y en tallo cerebral 7 (0.92%) tumores.

Por otro lado, encontramos 184 (24.24%) procesos tumorales localizados

en la profundidad y en la base craneal, quedando incluidos en el apartado de otras localizaciones 50 (6.59%) procesos tumorales.

4.1.4.DATOS HISTOLOGICOS

La histología de los tumores cerebrales analizados en nuestro estudio (tabla 18 A y gráfico 18), se ha repartido de la siguiente manera: 359 (47.3%) casos correspondían a gliomas, 150 (19.76%) casos lo constituían el grupo de los meningiomas, los tumores hipofisarios aparecieron en 70 casos representando el 9.22% del total. En 61 pacientes el diagnóstico anatomopatológico fue de neurinoma significando un 8.04% y para finalizar, en 119 (15.68%) pacientes no pudimos obtener su estudio histológico, ya que no se había efectuado un tratamiento quirúrgico.

A continuación realizamos un estudio descriptivo de cada uno de los grupos analizados.

Dentro del grupo de los gliomas (47.3%), por orden descendente de frecuencia tenemos los glioblastomas multiformes que han supuesto 154 (42.9%) casos seguidos de los astrocitomas de alto y de bajo grado con un número de 99 (27.58%) y 48 (13.37%) casos respectivamente, posteriormente se han encontrado 25 (6.96%) casos de oligodendrogliomas y por último, el grupo de otros (papilomas, ependimomas, meduloblastomas, etc) que ha significado 33 (9.19%) procesos tumorales (tabla 18 B).

Del grupo de los tumores hipofisarios (tabla 18 C) los adenomas en general han abarcado un total de 55 casos, mientras los craneofaringiomas han supuesto 6 (8.45%) casos y los tumores hipofisarios incluidos en el grupo de otros (pinealomas, colesteatomas...), 10 casos.

4.1.5.DATOS SOBRE EL DIAGNOSTICO Y EL TRATAMIENTO

4.1.5.1.DATOS DEL DIAGNOSTICO

El test principal de diagnóstico, lo constituyo la TAC en 515 (67.85%) tumores cerebrales, por orden decreciente encontramos la gammagrafía en 121 (15.94%) procesos tumorales, a continuación la angiografía en 68 (8.96%) pacientes y las pruebas de laboratorio en 39 (5.14%) pacientes. En último lugar, encontramos la RNM y otros test diagnósticos significando 12 (1.58%) y 4 (0.53%) tumores cerebrales respectivamente (tabla y gráfico 19).

4.1.5.2.DATOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento aplicado a los tumores cerebrales, tal y como se indica en la tabla 20 A y en el gráfico 21, se efectuó de la siguiente manera: En 493 (64.95%) personas se realizó únicamente cirugía; en 85 (11.2%) casos, cirugía seguida de radioterapia.

En 28 (3.69%) ocasiones se practicó exclusivamente la quimioterapia y en 12 (1.58%) pacientes el único tratamiento empleado fue la radioterapia.

Los tumores cerebrales a los que solamente se les aplicó tratamiento médico y que están incluidos en el apartado de "otros tratamientos" supusieron un total de 94 (12.38%) casos y por último en 47 (6.19%) casos no se aplicó ningún tipo de tratamiento. En 141 pacientes no se realizó ningún tipo de tratamiento, ni curativo ni paliativo sobre la tumoración intracraneal, a pesar de haber sido esta diagnosticada.

Analizando las causas, por las que no se aplicó tratamiento tras el diagnóstico de tumor cerebral (tabla 20 B), encontramos 71 (50.35%) casos donde hubo rechazo, o por el paciente o bien por parte del personal médico que le atendía; en 30 (21.28%) casos el motivo fue el desarrollo avanzado de la enfermedad, en 7 (4.96%) casos fue el deterioro orgánico del propio paciente el que puso coto a la aplicación de un posible tratamiento; en 19 (13.48%) pacientes su óbito marco el punto final de su proceso tumoral y en el apartado de " otros motivos" encontramos un total de 14 (9.93%) casos, la mayoría de ellos por traslado a otro centro hospitalario.

El tratamiento aplicado a los tumores de estirpe glial (tabla 21 A), puposo en 230 casos (64.07%) cirugía y en 73 casos (20.33%) cirugía más radioterapia; la quimioterapia y la radioterapia fueron tratamiento de elección en 26 (7.24%) y 9 (2.51%) casos respectivamente.

En 11 (3.06%) casos solo se aplicó tratamiento médico y en 10 (2.79%) casos no se aplicó ningún tratamiento.

Por otro lado, al estudiar el tratamiento aplicado a los tumores de estirpe no glial (tabla 21 B), encontramos en 264 (66%) casos como único tratamiento la cirugía y en 11 (2.75%) casos la cirugía seguida de radioterapia; la quimioterapia y la radioterapia fueron aplicadas en 2 (0.5%) y 3 (0.75%) casos respectivamente.

En 83 (20.75%) casos se utilizó únicamente un tratamiento médico y en 37 casos (9.25%) no se aplicó tratamiento alguno.

En el gráfico 20 presentamos el tratamiento aplicado a los tumores de estirpe glial (n=359) y no glial (n=400) de una forma conjunta.

4.1.6.DATOS SOBRE LA EVOLUCION CLINICA

La distribución de los óbitos en los primeros seis años de seguimiento (tabla y gráfico 22) analizando el tiempo en fracciones de seis meses, nos ha mostrado que el grupo más numeroso es el primero, representando un total de 131 (70.81%) casos; por orden decreciente le siguen el segundo y el tercer periodo de tiempo (6-18 meses) significando 26 (14.05%) y 9 (4.86%) óbitos respectivamente; a continuación con 8 (4.32%) óbitos, nos encontramos en el cuarto periodo de tiempo estudiado (18-24 meses). Posteriormente estas cifras van descendiendo de una forma gradual.

Así mismo, nos planteamos analizar la distribución de los óbitos en el primer año de seguimiento (tabla y gráfico 23), encontrando un histograma

similar al obtenido con el estudio de los óbitos en los 6 primeros años.

El número mayor de defunciones correspondió al primer mes, significando un total de 69 (37.3%) casos, el segundo y el tercer mes supusieron 25 (13.51%) y 15 (8.11%) óbitos respectivamente; el cuarto y el quinto mes representaron ambos 11 (5.95%) defunciones; con 7 (3.78%) y 6 (3.24%) defunciones el octavo y duodécimo mes, con 5 (2.7%) defunciones el noveno y el décimo mes y con 3 (1.62%) defunciones el séptimo mes.

Las causas de mortalidad (n=186) en el estudio de los tumores cerebrales, las hemos clasificado en tres grupos; el primero incluye la enfermedad neoplásica, sumando un total de 119 (63.98%) casos; el segundo grupo abarca a las infecciones en general, encontrado en este apartado 39 (20.97%) casos y por último el tercer grupo, hace referencia a "otras causas" suponiendo un total de 28 (15.05%) casos (tabla y gráfico 24).

4.2 RESULTADOS COMPARATIVOS

Nos planteamos en primer lugar, estudiar si el sexo influía en el tiempo demorado en realizar la consulta; practicamos un test "t" (tabla 25) de comparación de medias, del tiempo en semanas que tarda en consultar cada sexo, encontrando para los varones (n=412) una media de 24.59 semanas con una desviación estandar de 40.45 semanas y para las mujeres (n=347) una media de 44.93 semanas con una desviación estándar de 66.37

semanas.

Observamos que existen diferencias estadísticamente muy significativas ($p=0.01$) entre ambas variables, con lo cual podemos concluir diciendo que el sexo influye en el tiempo tardado en efectuar la consulta, de manera que las mujeres tardan el doble que los varones en acudir al médico.

Por otro lado, comparamos el sexo con el tiempo que transcurre de la consulta al diagnóstico (tabla 26), para lo cual utilizamos un test "t" de comparación de medias, mostrándonos para los varones una media de 17.17 semanas con una desviación estándar de 51.76 semanas y para las mujeres una media de 24.55 semanas con una desviación estándar de 39.19 semanas; en este caso también encontramos una significación estadística ($p=0.02$) entre las variables estudiadas, con lo cual el diagnóstico también se establece antes en los varones que en las mujeres.

Es decir que el sexo influye en el tiempo de diagnóstico.

Hemos utilizado un análisis de la varianza, para conocer si existen diferencias en la edad de presentación del tumor cerebral, teniendo en cuenta el lugar de residencia (tabla 27), comprobando que en el medio rural ($n=229$) la edad de presentación del tumor cerebral era mayor, con una media aritmética de 53.77 años y una desviación estándar de 13.83 años; seguidamente aparecía el hábitat intermedio ($n=107$) con una media de 52.36 años y una desviación estándar de 14.94 años y en último lugar el

medio urbano (N=423) con una media de 49.91 años y una desviación estándar de 16.05 años.

Estos valores se obtuvieron para 2 grados de libertad y se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$), entre el medio urbano y el rural, siendo mayor la edad de presentación del tumor cerebral en el medio rural que en el urbano.

Realizamos un análisis de la varianza para saber si el hábitat influía en el tiempo que transcurre hasta que el enfermo consulta por su sintomatología (tabla 28), apareciendo el medio urbano como primer lugar de consulta con una media aritmética de 30.9 semanas y una desviación estándar de 49.52 semanas; posteriormente le sigue el hábitat intermedio con una media aritmética de 36.75 semanas y una desviación estándar de 60.54 semanas y por último el medio rural, con una media aritmética de 38.07 semanas y una desviación estándar de 60.79 semanas.

Estos valores se obtuvieron para 2 grados de libertad y una significación estadística de $p=0.2364$.

Aunque los resultados anteriores muestran diferencias entre los distintos hábitat con respecto al momento de realizar la consulta, estas diferencias no presentan ninguna significación estadística.

De la misma manera realizamos un análisis de la varianza entre el hábitat y

el tiempo en semanas que transcurre hasta el diagnóstico del tumor cerebral (tabla 29), apareciendo el medio intermedio como lugar donde primero se llega al diagnóstico, con una media aritmética de 17.21 semanas y una desviación estándar de 25.15 semanas, a continuación el medio urbano con una media de 20.11 semanas y una desviación estándar de 53.92 semanas y por último el medio rural con una media aritmética de 22.91 semanas y una desviación estándar de 38.97 semanas.

Estos valores aparecen para 2 grados de libertad y una significación estadística de $p=0.5549$.

Por lo tanto al comparar los distintos medios entre sí, no observamos diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo que transcurre en llegar al diagnóstico de tumor cerebral.

Nos planteamos conocer si el sexo podría influir en la edad de presentación del tumor cerebral, para lo cual realizamos un test "t" encontrando los siguientes resultados (tabla 30): los varones ($n=412$) presentan una edad media de 51.38 años, con una desviación estándar de 16.06 años en la presentación del tumor cerebral y las mujeres, la media esta en 51.48 años con una desviación estándar de 14.45 años.

Por lo tanto, si estudiamos la muestra por sexos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.9$), en la edad de presentación de los tumores cerebrales.

Relacionando el sexo con la distribución de los tumores cerebrales según el hábitat (tabla 31), obtenemos para el medio urbano (n=423) un total de 229 (54.14%) varones y 194 (45.87%) mujeres; en el medio rural (n=229) 119 (51.97%) varones y 110 (48.03%) mujeres y por último en el medio intermedio (n=107), 64 (59.81%) varones y 43 (40.19%) mujeres.

Estos datos se han obtenido para 2 grados de libertad y con un coeficiente de contingencia y una V de Cramer de 0.05 y una p de 0.4029.

Por lo tanto no existe significación estadística entre el sexo y el tipo de hábitat.

En la figura 25 A, aparece representado mediante un diagrama de cajas los percentiles de edad según la provincia de residencia. En primer lugar aparece Zaragoza, seguidamente Teruel y por último Huesca. En la figura 25 B hemos expresado los mismos resultados pero utilizando curvas.

La incidencia de los tumores cerebrales según el hábitat (tabla 32), ha quedado reflejada en este estudio, para Zaragoza y su provincia; dado que el resto de ciudades (Huesca, Teruel, Soria y Logroño) que se incluyen en este estudio, suponen un mínimo porcentaje en el recuento total de los tumores cerebrales aquí analizados.

Los datos que a continuación se exponen, están obtenidos del Instituto Nacional de Estadística de Zaragoza y reflejan la población media de 1980-1990.

En el medio urbano el número de personas sin tumor cerebral se cifra en 588.543 (99.95%), frente a 312 (0.05%) personas que presentaron el diagnóstico de tumor cerebral.

En el medio rural el número de personas con tumor cerebral representan el 0.02% (190 personas), frente al 99.98% (842.921 personas) que no lo presentan. Estos valores se han obtenido para 1 grado de libertad, con un coeficiente de contingencia de 0.01 y una $p=0.01$.

De esta forma observamos como el medio influye en la incidencia de los tumores cerebrales, siendo mayor en el medio urbano que en el rural.

Correlacionando la edad con el tiempo que se tarda en consultar la sintomatología y con el tiempo que se tarda en llegar al diagnóstico (tabla 33), obtenemos en el primer caso una covarianza de -60.98 y una correlación de -0.07; y en el segundo caso, la covarianza es de -43.98 y la correlación de -0.06.

Por lo tanto podemos afirmar en ambos casos, que la correlación o relación existente entre las variables analizadas (edad y tiempo de consulta, edad y tiempo de diagnóstico) es pequeña y además inversa.

Practicamos un análisis de la varianza para saber si había relación entre la clínica que presentan los pacientes y el tiempo que pasa hasta su consulta (tabla 34 y figura 26), obteniendo los siguientes resultados: la clínica

endocrina es la que más tarda en consultarse con una media aritmética de 130.73 semanas y una desviación estándar de 68.68 semanas, la cefalea presenta una media aritmética de 74.39 semanas con una desviación estándar de 69.91, las alteraciones auditivas están a continuación con una media de 72.31 semanas y una desviación estándar de 55.45 semanas; las alteraciones del equilibrio y las alteraciones visuales aparecen respectivamente con 37.06 y 33.65 semanas de media aritmética y con unas desviaciones estándar de 37.86 y 49.61 semanas, seguidamente tenemos la sintomatología incluida en el apartado de "otros" con una media aritmética de 24.26 semanas y una desviación estándar de 37.53 semanas, las alteraciones de las funciones superiores aparecen con una media de 13.05 semanas y una desviación estándar de 23.46 semanas, las alteraciones de los pares craneales y las alteraciones sensitivas representan 7.81 y 7.41 semanas de media aritmética respectivamente y unas desviaciones estándar de 10.34 y 9.92 semanas; por último tenemos la patología comicial con una media aritmética de 1.42 semanas y una desviación estándar de 0.32 semanas y la patología ictal con una media aritmética de 1.11 semanas y una desviación estándar de 2.21 semanas.

Estos valores se han obtenido con 12 grados de libertad, con una F de Fischer de 13.81 y una $p=0.01$.

Con lo cual podemos afirmar que existe una significación estadística entre la sintomatología que presentan los pacientes y el tiempo tardado en

efectuar la consulta, siendo la patología ictal y la comicial las primeras en demandarse frente a la cefalea y la patología endocrina que son las últimas en consultarse.

Igualmente realizamos un análisis de la varianza, relacionando la clínica que presentaba el paciente con el tiempo que transcurre hasta el diagnóstico del proceso tumoral (tabla 35 y figura 27), obteniendo los siguientes resultados: en primer lugar la patología endocrina con una media aritmética de 57.35 semanas y una desviación estándar de 41.79 semanas, en segundo lugar la cefalea con una media aritmética de 50.1 semanas y una desviación estándar de 88.34 semanas, en tercero las alteraciones auditivas con una media aritmética de 42.66 semanas y una desviación estándar de 28.89 semanas; posteriormente encontramos las alteraciones del equilibrio con una media aritmética de 21.79 semanas y una desviación estándar de 20.18 semanas y las alteraciones visuales con una media aritmética de 16.43 semanas y una desviación estándar de 13.82 semanas, seguidamente aparecen las alteraciones de las funciones superiores con una media aritmética de 9.56 semanas y una desviación estándar de 16.64 semanas y los pacientes asintomáticos con una media de 7.5 semanas y una desviación estándar de 9.19 semanas, a continuación aparecen las alteraciones sensitivas y las alteraciones de los pares craneales con 7.41 y 6.19 semanas de media aritmética respectivamente y unas

desviaciones estándar de 13.78 y 9.2 semanas; por último tenemos la patología ictal y la comicial con 1.44 y 1.21 de media aritmética respectivamente y con unas desviaciones estándar de 0.59 y 1.04 semanas.

Estos datos se han obtenido con 12 grados de libertad, con una F de Fischer de 13.81 y una $p=0.01$.

Con estos resultados podemos afirmar que existe una significación estadística entre la clínica que presenta el paciente y el tiempo tardado en llegar al diagnóstico del tumor cerebral.

En el gráfico 28 aparece el tiempo acumulado desde el primer síntoma hasta el diagnóstico del tumor cerebral. Llama la atención la clínica endocrina, que conjuntamente con la cefalea son los síntomas que más tardan en consultarse y de igual manera llegar a través de ellos al diagnóstico de tumor cerebral; en el polo opuesto tenemos la patología ictal y comicial que llevan a una consulta y diagnóstico precoz.

Por último tenemos las alteraciones de los pares craneales, las alteraciones sensitivas y motoras y las alteraciones de las funciones superiores, que presentan un tiempo de demora en su consulta, equidistante al tiempo empleado en llegar al diagnóstico de tumor cerebral.

Mediante un análisis de la varianza, relacionamos la localización que presentaba el tumor cerebral y el tiempo empleado en realizar su primera

consulta (tabla 36, figura 29), observando que por orden decreciente los tumores localizados en encéfalo eran los que más tarde se consultaban, presentando una media aritmética de 62.2 semanas y una desviación estándar de 66.85 semanas; en cerebelo su media aritmética se sitúa en 55.92 semanas y su desviación estándar en 56.36 semanas; los tumores ventriculares presentan una media aritmética de 36.8 semanas y una desviación estándar de 59.43 semanas; posteriormente le siguen los tumores agrupados en "otras localizaciones" según la nomenclatura de la CIE-O, con una media aritmética de 38.38 semanas y una desviación estándar de 64.28 semanas; los tumores localizados en cerebro sitúan su media aritmética en 28.13 semanas y su desviación estándar en 52.51 semanas. Los tumores localizados en los lóbulos cerebrales se distribuyen de la siguiente manera: primero los frontales con una media aritmética de 25.03 semanas y una desviación estándar de 44.18 semanas, en segundo lugar los occipitales con una media aritmética de 23.48 y una desviación estándar de 38.49 semanas, en tercer orden los temporales con una media aritmética de 23.30 semanas y una desviación estándar de 51.4 semanas y por último los parietales con una media aritmética de 13.42 semanas y una desviación estándar de 31.52 semanas; finalmente tenemos los tumores localizados en tallo cerebral con una media aritmética de 7.29 semanas y una desviación estándar de 9.45 semanas.

Estos valores se han obtenido con 9 grados de libertad con una F de

Fischer de 9.63 y una $p=0.01$.

Por lo tanto vemos que existen diferencias estadísticamente significativas entre la localización de los tumores cerebrales y el tiempo demorado en consultarse.

De igual forma, analizamos la localización de los tumores cerebrales con el tiempo transcurrido en llegar a su diagnóstico (tabla 37, figura 30), comprobando que los tumores que primero se diagnostican son los localizados en los lóbulos cerebrales. Primeramente tenemos los del lóbulo parietal con una media aritmética de 7.53 semanas y una desviación estándar de 13.48 semanas, luego los del lóbulo occipital con una media aritmética de 11.1 semanas y una desviación estándar 15.94 semanas y posteriormente los del lóbulo frontal y temporal con unas medias aritméticas de 17.36 y 18.66 semanas y unas desviaciones estándar de 34.54 y 81.24 respectivamente; a continuación, tenemos los situados en cerebro con una media aritmética de 18.63 semanas y una desviación estándar de 37.89 semanas, los agrupados en "otras localizaciones" su media aritmética se sitúa en 20.32 semanas y su desviación estándar en 31.26 semanas, los tumores ventriculares tardan en diagnosticarse 23.05 semanas con una desviación estándar de 34.39 semanas, los tumores situados en encéfalo tienen una media aritmética de 30.67 semanas y una desviación estándar de 35.19 semanas; para finalizar, tenemos los

localizados en cerebelo con una media aritmética de 33.54 semanas y una desviación estándar de 34.93 semanas y los tumores localizados en tallo cerebral con una media aritmética de 38.29 semanas y una desviación estándar de 86.99 semanas.

Estos resultados se han obtenido con 9 grados de libertad, una F de Fischer de 2.88 y una $p=0.01$.

Así mismo, hemos encontrado una importante significación estadística entre la localización y el tiempo empleado en llegar al diagnóstico del tumor cerebral.

En el gráfico 31 presentamos el tiempo acumulado (semanas) desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de tumor cerebral, tomando como referencia su localización.

Destacan los tumores localizados en los lóbulos cerebrales, por ser los primeros en consultarse y en diagnosticarse, en orden ascendente tenemos en primer lugar el lóbulo parietal, segundo el occipital, tercero el temporal y por último el frontal; contrastando con los tumores situados en encéfalo y cerebelo que presentan una mayor demora tanto en su consulta como en su diagnóstico.

Relacionando el método principal de diagnóstico con el tiempo empleado en llegar al diagnóstico de tumor cerebral (tabla 38, figura 32), aparece la angiografía, como primer método de diagnóstico con una media aritmética

de 15.93 semanas y una desviación estándar de 24.38 semanas, la resonancia nuclear magnética nos muestra una media aritmética de 16.58 semanas y una desviación estándar de 19.65 semanas, a continuación tenemos la tomografía axial computarizada con una media de 18.65 semanas y una desviación estándar de 52.38 semanas, seguidamente aparece la gammagrafía cerebral con una media aritmética de 20.58 semanas y una desviación estándar de 23.79 semanas y para finalizar tenemos las pruebas de laboratorio con una media aritmética de 55.08 semanas y una desviación estándar de 42.11 semanas.

Estos datos se han obtenido para 5 grados de libertad, con un valor de la F de Fischer de 4.73 y una $p=0.03$.

Podemos decir que hemos encontrado una significación estadística entre el test principal de diagnóstico y el tiempo tardado en llegar al diagnóstico del proceso tumoral.

Por otro lado nos planteamos estudiar si el sexo influía en la distribución histológica de la serie analizada (tabla 39), para lo cual practicamos un Chi-cuadrado obteniendo los siguientes resultados:

1.-los gliomas se han distribuido con una frecuencia de 64.46% para los varones y de 34.54% para las mujeres.

2.-los meningiomas en los varones aparecen con una frecuencia de 34.67% y en las mujeres de 65.33%.

3.-los tumores hipofisarios presentan una frecuencia de 67.14% en las mujeres y de 32.86% en los varones.

4.-los neurinomas los hemos registrado con una frecuencia de 50.82% en las mujeres y de 49.18% en los varones.

5.-los tumores de histología desconocida en los varones aparecen con una frecuencia de 59.66% y en las mujeres de 40.34%.

Observamos que existen diferencias estadísticamente muy significativas ($p=0.01$) entre ambas variables, con lo cual podemos concluir afirmando, que el sexo influye en la distribución histológica de los tumores analizados.

A continuación practicamos un análisis de la varianza para conocer si la edad influía en la presentación de los distintos tipos histológicos tumorales (tabla 40), apareciendo en primer lugar los meningiomas con una media de edad de 54.21 años y una desviación estándar de 11.37 años, seguidamente los gliomas con una media aritmética de 49.14 años y una desviación estándar de 15.95 años; posteriormente aparecen los neurinomas con una media aritmética de 48.84 años y una desviación estándar de 10.4 años y para finalizar los tumores hipofisarios con una media de edad de 44.23 años y una desviación estándar de 10.4 años.

Estos valores se obtuvieron para 3 grados de libertad, encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$) entre los gliomas y meningiomas y entre los tumores hipofisarios con meningiomas,

neurinomas y tumores hipofisarios.

Analizando la histología de los tumores cerebrales con el tiempo demorado hasta su consulta (tabla 41, figura 33) mediante un análisis de la varianza, aparecen los tumores hipofisarios como los tumores que más tardan en consultarse, con una media aritmética de 87.93 semanas y una desviación estándar de 73.97 semanas, a continuación los neurinomas con una media aritmética de 57.31 semanas y una desviación estándar de 52.21 semanas, seguidamente los meningiomas con una media de 38.79 semanas y una desviación estándar de 57.56 semanas y para finalizar los gliomas con una media de 20.1 semanas y una desviación estándar de 42.46 semanas.

Estos valores se han obtenido para 4 grados de libertad, con una F de Fischer de 30.65 y una $p=0.01$.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los siguientes tipos histológicos:

*Gliomas con meningiomas, t. hipofisarios y neurinomas.

*Meningiomas con neurinomas y t.hipofisarios.

* T.hipofisarios con neurinomas.

De igual manera, relacionamos la histología del tumor cerebral con el tiempo transcurrido hasta su diagnóstico (tabla 42, figura 34), para lo cual utilizamos un análisis de la varianza.

Siendo los tumores hipofisarios los que más tardan en diagnosticarse con una media aritmética de 40.89 semanas y una desviación estándar de 38.52 semanas, después los neurinomas con una media de 38.3 semanas y una desviación estándar de 37.81 semanas, los meningiomas presentaron una media de 23.15 semanas con una desviación estándar de 41.44 semanas y por último los gliomas con una media de 14.51 semanas y una desviación estándar de 53.88 semanas.

Estos resultados se obtuvieron con 4 grados de libertad y una $p=0.01$.

Encontramos significación estadística entre los siguientes grupos histológicos:

- * Gliomas con t. hipofisarios, neurinomas.
- * Meningiomas con neurinomas.

En la figura 35, presentamos el tiempo acumulado en semanas desde el primer síntoma hasta el diagnóstico del proceso tumoral según su histología, siendo los gliomas los primeros en consultarse y en diagnosticarse frente a los tumores hipofisarios que son los que más tardan en consultarse y en diagnosticarse.

Por otro lado, nos planteamos estudiar si los distintos tipos de gliomas habían influido en el tiempo tardado en realizar su consulta (tabla 43 y figura 36), para lo cual utilizamos el test de análisis de la varianza.

En nuestra muestra obtuvimos los siguientes resultados: los primeros en

consultarse fueron los glioblastomas multiformes con una media aritmética de 15.41 semanas, luego los astrocitomas de alto grado con una media de 20.85 semanas y una desviación estándar de 46.6 semanas, los astrocitomas de bajo grado presentaron una media de 21.21 semanas y una desviación estándar de 53.11 semanas y para finalizar los oligodendrogliomas con una media aritmética de 26.32 semanas y una desviación estándar de 44.63 semanas y "otros gliomas" con una media aritmética de 33.42 semanas y una desviación estándar de 51.85 semanas. Estos resultados no presentaron significación estadística ($p=0.2$).

Así mismo estudiamos si el tipo de glioma había influido en el tiempo tardado en llegar a su diagnóstico (tabla 44, figura 37), obteniendo en primer lugar los glioblastomas multiformes con una media aritmética de 9.82 semanas y una desviación estándar de 17.23 semanas a continuación los astrocitomas de bajo grado con una media de 10.25 semanas y una desviación estándar de 18.56 semanas, los oligodendrogliomas presentaron una media de 16.12 semanas y una desviación estándar de 27.36 semanas, estando en último lugar los tumores incluidos en el grupo de "otros" y los astrocitoma de alto grado con unas medias de 19.48 y 21.82 semanas y unas desviaciones estándar de 30.87 y 96.82 semanas respectivamente.

Estos resultados tampoco presentaron significación estadística $p=0.4$.

Por lo tanto podemos afirmar que en nuestra serie, los distintos tipos de

gliomas, no han influido ni en el tiempo de consulta ni en el tardado en llegar a su diagnóstico.

Al realizar un análisis de la varianza para conocer si los distintos tipos de tumores hipofisarios habían influido en el tiempo de consulta (tabla 45, figura 38), comprobamos que los adenomas pituitarios presentaban una media de 100.27 semanas y una desviación estándar de 75.04 semanas, los craneofaringiomas una media de 50 semanas y una desviación estándar de 57.07 semanas y el grupo de "otros" una media de 49 semanas y una desviación estándar de 56.61 semanas.

Estos resultados presentaron una significación estadística, solo para el grupo de los adenomas pituitarios respecto a "otros tumores hipofisarios".

Del mismo modo estudiamos los tumores hipofisarios con el tiempo demorado en llegar al diagnóstico (tabla 46, figura 39), apareciendo en primer lugar los craneofaringiomas con una media aritmética de 19.67 semanas y una desviación estándar de 15.13 semanas, posteriormente el grupo de "otros" con una media aritmética de 28.9 semanas y una desviación estándar de 35.55 semanas y por último los adenomas hipofisarios con una media aritmética de 45.51 semanas y una desviación estándar de 39.59 semanas.

Estos resultados no presentaron una significación estadística $p=0.1$; así en

nuestra muestra, los distintos tipos de tumores hipofisarios, no han influido en el tiempo demorado en su diagnóstico.

4.3-ESTUDIO DE TASAS DE INCIDENCIA ANUALES

4.3.1.TASAS DE INCIDENCIA EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE ARAGON

Como aparece en la tabla 47 mostramos cada una de las tasas de incidencia para Zaragoza, Huesca, Teruel y en conjunto para la Comunidad Autónoma de Aragón a lo largo de la década que abarca este trabajo, analizándolas año por año.

A)En la provincia de Zaragoza, las tasa de incidencia han oscilado entre la mínima que supuso 3.1 casos/100000 habitantes en 1986 y la máxima que fue de 7.1 casos/100000 habitantes para 1981.

Obteniendo una densidad de incidencia para Zaragoza a lo largo de estos diez años de 6 casos/100.000 Habitantes.

B)En la provincia de Huesca las tasas de incidencia fluctuaron entre 1.1 casos/100000 habitantes en 1988 y 7.4 casos/100000 habitantes en 1983. La densidad de incidencia para Huesca se establece en 3.5 casos/100000 habitantes.

C)En la provincia de Teruel, las tasas de incidencia se situaron entre la mínima que fue de 2.2 casos/100000 habitantes en 1980 y la máxima en 1983 que fue de 10.2 casos/100000 habitantes. Su densidad de incidencia

supuso 5.8 casos /100000 habitantes.

D)En lo que se refiere a la Comunidad Autónoma de Aragón, las tasas de incidencia se establecieron entre 3.6 casos/100000 habitantes para 1990 y 6.9 casos/100000 habitantes en 1983. Su densidad de incidencia se cifra en 5.5 casos/100000 habitantes.

4.3.2.AJUSTE DIRECTO DE TASAS

Seguidamente realizamos un ajuste directo de tasas para Zaragoza, Huesca y Teruel, en los años 1981 y 1986.

En el año 1981 la tasa observada para Zaragoza fue de 89.8 casos/100000/año y su tasa ajustada de 7.5 casos/100000 habitantes/año.

En Huesca encontramos una tasa observada de 47.4 casos/100000 habitantes/año, mientras su tasa ajustada fue de 3.9 casos/100000 habitantes/año.

Teruel presentó una tasa observada de 35.8 casos/100000 habitantes/año y una tasa ajustada de 2.9 casos/100000 habitantes/año.

En el año 1986, Zaragoza presentó una tasa observada de 38.5 casos/100000 habitantes/año y una tasa ajustada de 3.2 casos/100000 habitantes/año.

Huesca mostró una tasa observada de 37.4 casos/100000 habitantes/año y una tasa ajustada de 3.1 casos/100000 habitantes/año.

Por último en Teruel encontramos una tasa observada de 83.8

casos/100000 habitantes/año y una tasa ajustada de 7.0 casos/100000 habitantes/año.

4.3.3. ESTUDIO DE REGRESION SIMPLE Y POLINOMIAL

Mediante la técnica estadística de regresión observamos:

A) En Zaragoza (tabla 48) un coeficiente de correlación de 0.452 para 2 grados de libertad; la significación estadística, calculada sobre la regresión lineal, tomo un valor de $p=0.162$. La pendiente de la recta fue de -0.181 y el valor del coeficiente Beta de 20.768 . Mediante la regresión polinomial (tabla 49) el coeficiente de correlación fue de 0.453 , para 2 grados de libertad. La significación estadística calculada sobre la regresión polinomial, tomo un valor de $p=0.398$, el primer coeficiente de 0.631 , el segundo coeficiente de -0.0005 y el valor del coeficiente Beta de -13.709 .

La ecuación de la recta de regresión polinomial quedo como (figura 40):

$$y = -13.709 + 0.631x - 0.0005x^2$$

B) Huesca (tabla 50) presenta un coeficiente de correlación de 0.118 para 2 grados de libertad; la significación estadística, calculada sobre la regresión lineal, tomo un valor de $p=0.730$. La pendiente de la recta fue de -0.074 y el valor del coeficiente Beta de 10.632 . Mediante la regresión polinomial (tabla 51) el coeficiente de correlación fue de 0.148 , para 2 grados de libertad. La significación estadística calculada sobre la regresión polinomial, tomo un valor de $p=0.915$, el primer coeficiente de 3.354 , el

segundo de -0.02 y el valor del coeficiente Beta de -134.845. La ecuación de la recta de regresión polinomial quedó como (figura 41):

$$y = -134.845 + 3.354x - 0.02x^2$$

C) Teruel (tabla 52) por su parte presenta un coeficiente de correlación de 0.188, para dos grados de libertad; la significación estadística, calculada sobre la regresión lineal, tomo un valor de $p=0.580$. La pendiente de la recta fue de 0.146 y el valor del coeficiente Beta de -5.995. Mediante la regresión polinomial (tabla 53) el coeficiente de correlación fue de 0.795, para dos grados de libertad. La significación estadística calculada sobre la regresión polinomial, tomo un valor de $p=0.018$, el primer coeficiente de 36.821, el segundo coeficiente de -0.216 y el valor del coeficiente Beta de -1562.518. La ecuación de la recta de regresión polinomial quedó como (figura 42):

$$y = -1562.518 + 36.821x - 0.216x^2$$

*Tras aplicar la primera derivada e igualandolo a cero, obtenemos unos valores máximos y mínimos que en este caso corresponden al año 1985, significando el punto de inflexión de la curva.

$$y' = 2 * 0.216x + 36.8$$

$$Y = 0$$

$$x = 85.18$$

4.4-ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

Respecto del total de los casos estudiados vemos de una forma general (tabla 54) en la columna que indica supervivencia, las probabilidades de llegar a vivir en los 3, 12, 36 y 60 meses tras el diagnóstico de tumor cerebral.

El análisis de supervivencia lo realizamos de una forma individual, en cada uno de los grupos histológicos estudiados: gliomas, meningiomas, tumores hipofisarios y neurinomas.

A) Dentro de los gliomas, primero estudiamos a los glioblastomas multiformes (figura 44) los cuales presentaban a los tres meses del diagnóstico una supervivencia de 0.8177 a los 12 meses de 0.5113 y por último en 36 meses de 0.200.

Seguidamente analizamos los astrocitomas (figura 45) encontrando a los 3 meses del diagnóstico una supervivencia de 0.935 a los 12 meses de 0.6845 a los 36 meses de 0.4457 y a los 60 meses de 0.3243.

B) En el caso de los meningiomas (figura 46), la probabilidad de vivir a los 3 meses del diagnóstico es de 0.8037 manteniéndose hasta los 12 meses en donde encontramos una probabilidad de 0.7955.

A los 36 meses la probabilidad de supervivencia seguía siendo de 0.7955 y a los 60 meses la probabilidad de supervivencia era de 0.7456.

Por lo tanto la supervivencia mediana para los meningiomas en nuestra serie es de 56%.

C)Respecto a los neurinomas (figura 47) la probabilidad de vivir a los 3 meses del diagnóstico es de 0.9508, a los 12 meses la supervivencia encontrada era de 0.9155 y por último la supervivencia registrada a los 36 y a los 60 meses del diagnóstico fue la misma de 0.8964.

En conclusión la supervivencia mediana para los neurinomas en nuestra casuística es de un 90%.

D)Los tumores hipofisarios (figura 48) presentan una supervivencia de 0.8816 a los 12 y a los 36 meses del diagnóstico, por otro lado a los 60 meses esta supervivencia a descendido hasta 0.7953.

La supervivencia mediana para los tumores hipofisarios es de 80%.

Para desarrollar el apartado de discusión hemos seguido el mismo orden que el llevado en el apartado de Resultados.

5.1.-RESULTADOS DESCRIPTIVOS

5.1.1.DATOS DE RESIDENCIA Y FILIACION:

A)SEXO

Los resultados obtenidos en nuestra casuística, en lo que se refiere a la distribución según el sexo, es de 1 a 1, varón /hembra; coincidiendo con los resultados observados por GUDMUNDSSON (1970) en Islandia, HELSETH (1988) en Noruega, LEIBOWITZ (1971) en Israel,

TAKEUCHI (1991) y SANO (1987) en Japón, LUMENTA (1984) en Alemania, FERRARI (1986) y LOVASTE (1986) en Trento y PRESTON (1982) en Los Ángeles.

Se pone de manifiesto un predominio de la incidencia de los tumores cerebrales en las mujeres sobre los varones, en los trabajos de PERCY (1972) y ANNEGERS (1981) en Rochester (Minnesota), FOGELHOLM (1984) en la región central de Finlandia y LANA-PEIXOTO (1981) en Brasil.

Nuestros resultados también difieren de los observados por JOHENSEN (1981) en las islas Faeroes (Dinamarca), por EARL WALKER (1985) en E.E.U.U., ABU-SALIH (1988) en Sudan, CHENG (1982) en China y RAJU (1984) en Trinidad, en los cuales predomina la incidencia de los varones respecto a las mujeres.

B) EDAD

Nuestro estudio abarca un total de 759 tumores primarios del Sistema Nervioso Central, en los cuales hemos comprobado que la edad de máxima incidencia se sitúa entre los 50 y los 60 años con una frecuencia de 31.09%, seguida del grupo de 60 a 70 años que representó un 22.6% del total de tumores analizados.

Estos resultados están apoyados bibliográficamente por los siguientes autores:

- 1) BREWIS (1966), con 29 tumores primarios cerebrales en Carlisle, durante el periodo que va de 1955 a 1961.
- 2) CLEMMENSEN (1965), en Dinamarca realiza un estudio retrospectivo que abarca los años 1953-1957, en el cual recopila 1161 tumores intracraneales obteniendo las siguientes proporciones: el grupo de mayor frecuencia es el comprendido entre los 50 a los 60 años con un porcentaje de 27.5%, posteriormente tenemos con una frecuencia de 18.1% el grupo de 40 a 50 años y por último el grupo entre 60 y 70 años con 16.9% casos.
- 3) LUMENTA (1984) en un estudio retrospectivo durante 20 años en Dusseldorf, llegó a disponer de un total de 2553 tumores cerebrales; de ellos, 654 (25.6%) se presentaron entre los 51 y los 60 años.
- 4) GUDMUNDSSON (1970) en los países nórdicos (Islandia), inició un trabajo de 1954 a 1963, encontrando 234 tumores cerebrales de los cuales 24 (10.2%) casos se presentaron entre los 50 y los 59 años, siendo este el grupo etario más numeroso.
- 5) MacKAY (1968) en Ontario (Canadá) de 1950 a 1964 estudió 1048 casos llegando a una distribución por edades similar a la descrita en nuestros resultados.
- 6) ARITA en Osaka (Japón) de 1971 a 1978, reunió 542 pacientes cuya edad de máxima incidencia tumoral fue en la quinta década de la vida.
- 7) CHAR (1987) en el estudio realizado en las Antillas (Caribe) durante 1970 a 1984, y donde se recogieron un total de 416 tumores cerebrales,

también llegó a los mismos resultados.

8)TORRES (1990) en una revisión de la incidencia de tumores cerebrales en 438 biopsias entre el periodo de 1967 a 1988 en Brasil encontró dos picos, el primero entre los 10 y los 20 años y el segundo en la década de los 50 años.

9)MAROUN (1973) en Newfoundland recoge 108 neoplasias intracraneales de 1966 a 1969 verificando como edad más frecuente la comprendida entre los 50 y los 60 años.

Por otro lado, encontramos una serie de estudios que marcan la 6ª década, como periodo de máxima incidencia destacando los trabajos de los siguientes autores:

1)HELSTH (1988) en Noruega de 1955-1984, con 8480 casos.

2)SUTHERLAND (1987) en Manitoba (Canada) de 1980 a 1985, con 657 casos.

3)FOGELHOM (1984), estudió en Finlandia Central en el periodo que va de 1975 a 1982, 298 neoplasias comprobando que la incidencia de las neoplasias intracraneales aumenta con la edad y alcanza su máximo de los 50 a los 69 años. En el grupo de 50 a 59 años se observa un porcentaje de 19.3% y para el grupo entre 60 y 69 años el porcentaje es de 22.48%.

4)FERRARI (1986) en Italia (Trento), durante el periodo de 1977 a 1984 recopiló 301 casos, presentando el grupo de 60 a 70 años el pico máximo

de incidencia (49.2%). Estos resultados coinciden con el trabajo de LONA (1988) en la provincia de Bolzano geográficamente muy próximo a Trento.

5)COLE (1989) en el sureste de Gales recopiló 526 neoplasias intracraneales en un periodo de 7 años (1981-1987), con un grupo etario de máxima presentación de 55 a 64 años.

6)COHEN (1968), estudió en la población inmigrante israelí en el periodo 1960-1964, un total de 741 neoplasias cerebrales con máxima incidencia de los 60 a los 69 años.

En el continente Americano, destacan los trabajos realizados en Rochester (Minnesota) por PERCY (1972) y KURLAND (1958) ya que su curva de incidencia con respecto a la edad, aumenta de forma constante hasta los 70 años.

El motivo que puede justificar la desviación de la curva de incidencia hacia las edades más altas, radica en gran medida al alto porcentaje de tumores en la población de Rochester que se diagnostican por primera vez en las autopsias.

Por último, reseñamos dos trabajos del Extremo Oriente uno en Japón por KUANG-JAW (1977) y otro en Corea por CHI (1989) que cifran la edad de 30 a 50 años como la de mayor incidencia, no encontrando en la bibliografía revisada ningún otro artículo acorde con estos autores.

En conclusión, tras el análisis bibliográfico realizado la edad de máxima

frecuencia en la presentación de los tumores del S.N.C se sitúa entre la década de los 50 y los 60 años.

5.1.2.DATOS CLINICOS

A)ANTECEDENTES FAMILIARES

En nuestra muestra solo un 2.64 % de pacientes, presentaban antecedentes familiares de primera generación.

Revisada la bibliografía no encontramos prácticamente ningún trabajo epidemiológico sobre tumores del Sistema Nervioso Central, que en el diseño de su estudio incluya este apartado.

Ocasionalmente se han publicado distintos artículos sobre la afectación de varios miembros de una misma familia, por algún tumor cerebral; generalmente, estos casos descritos son debidos a neoplasias de estirpe glial destacando los trabajos de: SCHOENBERG (1975), CHOI (1970), ISAMAT (1974), KAUFMAN (1972) y ZULCH (1951).

Si se conoce distintas enfermedades como la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa y la enfermedad de Turcot que presentan una predisposición genética.

En la Comunidad Autónoma de Aragón en los 10 años que abarcó el estudio, no observamos una mayor incidencia de tumores cerebrales entre

los familiares de primera generación.

Igualmente SCELISI (1984) en PAVIA (Italia) refiere datos semejantes a los nuestros.

B) TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL PRIMER SINTOMA Y LA CONSULTA, Y ENTRE LA CONSULTA Y EL DIAGNOSTICO.

Respecto al tiempo demorado entre el primer síntoma y su consulta, llama la atención que en un 63.9 % de pacientes su consulta se efectúa en los primeros 4 meses de iniciarse la primera manifestación clínica. Estos datos concuerdan con los resultados de GUERRERO (1990) sobre tumores cerebrales en su estudio epidemiológico efectuado en la Rioja, de 1984 a 1988.

Por otro lado al analizar el tiempo transcurrido entre la primera consulta y el diagnóstico del tumor cerebral, comprobamos que en un 67.3 % de pacientes transcurre aproximadamente 4.5 meses antes de poder dictaminar un diagnóstico.

Creemos imprescindible destacar algunos aspectos que son responsables de las cifras anteriormente analizadas. Aunque el paciente acude a la primera consulta en un periodo de tiempo relativamente corto, máxime si tenemos en cuenta las manifestaciones clínicas con las que debutan la mayoría de las neoplasias intracraneales, el entramado asistencial existente en el momento actual entre los distintos niveles de atención (primario-

secundario), y las demoras en las técnicas diagnósticas utilizadas implican una excesiva dilatación entre la primera consulta y el diagnóstico del proceso expansivo intracraneal.

C)CLINICA

La historia clínica en un paciente con sospecha de padecer un tumor del sistema nervioso central, es la parte más importante en su valoración diagnóstica.

En nuestra serie, encontramos la cefalea como antecedente clínico más frecuente, seguida de la alteración de las funciones superiores.

En la bibliografía analizada, encontramos resultados similares a los nuestros: TEW (1984) en Cincinnati, GUERRERO (1990) en la Rioja, LUMENTA (1984) en Dusseldorf, XUE (1990) en China, TORRES (1990) en Brasil y McKERAN (1980) en Londres.

Sin embargo si estudiamos la muestra atendiendo a su anatomía patológica, encontramos algunas modificaciones. Por ejemplo los neurinomas, presentan como síntoma inicial las alteraciones auditivas y seguidamente las alteraciones del equilibrio.

Los Tumores hipofisarios presentan como sintomatología guía las disfunciones endocrinas y las alteraciones visuales.

Los tumores gliales y los meningiomas presentan la cefalea como síntoma dominante coincidiendo con FINE (1980) en Illinois, WEIR (1968) en Montreal, QUEST (1978) en Brooklyn (New York), CHIN (1980) en

Montreal , CHAN (1984) en British Columbia (Canada) y SAGE (1980) en Australia; posteriormente en los meningiomas encontramos la clínica comicial y en los gliomas las alteraciones de las funciones superiores.

Por último comprobamos que la clínica comicial en nuestra muestra, aparece con la misma frecuencia en tumores de estirpe glial y mesenquimal, suponiendo aproximadamente un 13 %; RAMAMURTHI (1980) en Madras (India) también refiere en su trabajo sobre las convulsiones en los meningiomas una frecuencia del 13%.

5.1.3.DATOS TOPOGRAFICOS

La mayoría de los tumores del S.N.C analizados en nuestro estudio están situados en los hemisferios cerebrales (56%).

Estos resultados son coincidentes con los encontrados por LUMENTA (1984), TROUILLAS (1975), TORRES (1990), SANT (1988), SANO (1987), CHAR (1987) y MacKAY (1968).

Por orden decreciente, los lóbulos más frecuentemente afectados son: temporal (35.4%), parietal (28.7%), frontal (28.4%) y occipital (7.4%).

Estos resultados son similares a los referidos por TROUILLAS en Rhones-Alpes Franceses, LUMENTA en Dusseldorf, SANT en Lombardia (Varese), SANO en Japon y MacKAY en Ontario; la única diferencia radica en el porcentaje de tumores a nivel del lóbulo frontal, pues en

nuestra serie ocupan un tercer lugar mientras en el resto de trabajos aparecen en primer lugar.

5.1.4.DATOS HISTOLOGICOS

Si estudiamos nuestra muestra atendiendo a su anatomía patológica, comprobamos que los tumores más frecuentes son los gliomas representando aproximadamente el 47 % de todos ellos.

La preponderancia de los tumores de estirpe glial es una constante que aparece al revisar distintos estudios, entre ellos destacamos los siguientes:

BEDNER (1960), GONZALEZ-FERIA (1964), BREWIS (1966), LUMENTA (1984), LEIBOWITZ (1971), TROUILLAS (1975), ABUSALIH (1988), SOROUR (1973), TORRES (1990), RUBERTI & POPPI (1971), CUSHING (1932), y OLIVERCRONA (1941).

Estos resultados contrastan con los facilitados por FROMAN (1970) en el sur de África y PERCY et al en Rochester (Minnesota), pues encuentran como tipo histológico predominante los meningiomas. Esta discrepancia puede explicarse por el hecho de que en este último estudio, el 57% de los meningiomas se descubrieron a través de autopsias y de los gliomas sólo el 19 %.

Por otro lado, hemos apreciado una menor incidencia de gliomas en el Japón como refleja el trabajo de KATSURA(1959), que tras recopilar 3312

tumores cerebrales, encuentra un total de 1067 (32.3%) gliomas y SANO(1969) con un total de 2905 tumores sólo describe 995 (34.2%) gliomas. Este porcentaje difiere con los encontrados por otros autores como DAVIS(1953) que registra un 53%, GRANT(1956) un 50.2%, OLIVERCRONA(1941) un 46.8%, CUSHING(1932) un 42.6%, SHUANGSHOTI(1974) un 42.4%, ZULCH(1957) un 42.8%, FOGELHOLM(1984) un 48.5%, COLE(1989) un 64.2%, HELSETH(1989) un 70%, LEIBOWITZ(1969) un 45.6%, SCHOEMBERG(1976) un 72% y en (1978) un 50%.

Sin embargo el significado estadístico de estos resultados puede atender a que el material recopilado por los japoneses proviene de las autopsias a diferencia del resto de los trabajos referidos, cuya fuente de información deriva de los historiales clínicos.

Analizando los distintos tipos de gliomas de nuestra serie, observamos que los glioblastomas aparecen en primer lugar luego los astrocitomas y por último los oligodendrogliomas.

ITO en Japón, HELSETH en Noruega, LEVI en Suiza, CHAR en West Indias, MacKAY en Ontario y VELEMA a través de los registros del cáncer basados en la población de San Francisco-Conneticut-Detroit-Hawaii-Iowa-Nuevo México-Seattle-Utah-Atlanta, encuentra unos resultados comparables a los nuestros.

La mayoría de trabajos occidentales encuentran el glioblastoma multiforme

como glioma más frecuente, representando aproximadamente el 25% de todas las neoplasias intracraneales y la mitad de todos los gliomas intracraneales. Sin embargo otros trabajos reflejan mayor porcentaje de astrocitomas respecto a los glioblastomas, como los siguientes trabajos: SHUANGSHOTI en Thailandia, TORRES y LANA-PEIXOTO en Brasil, JOENSEN en islas Faeroes y KALLIO(1988) en Finlandia.

Respecto a los oligodendrogliomas hemos encontrado en todos los trabajos unas cifras muy próximas al 5%, a excepción de TORRES en el sur de Brasil que refiere una frecuencia de 0.7 %.

Detrás de los gliomas por orden de frecuencia aparecen los meningiomas, que representan el segundo tipo tumoral más frecuente en nuestra serie (19.7%); en el resto de series analizadas también suponen el segundo grupo histológico.

KATSURA cifra los meningiomas de su serie en 15.9%, GRANT en 17.4%, DASTUR en 10.2%, RADLOVSKY en 15.65%, OLIVERCRONA en 19.2%, LANA-PEIXOTO en 15.6%, ZIMMERMAN en 15.4%, WENQUING en 16.5%, CUSHING en 13.4%, GUDMUNDSSON en 19.8% y GONZALEZ-FERIA en 17%.

Los adenomas pituitarios ocupan en nuestra serie un 9.2%, una incidencia algo mayor que la registrada por GRANT (8.8%), ZULCH (6.8%), SHUANGSHOTI (4.0%), LANA-PEIXOTO (7.8%), FOGELHOLM

(4.2%) Y OLIVERCRONA (8.5%), pero menor que la mostrada por CUSHING (17.8) y KATSURA (11%).

El alto porcentaje que refiere Cushing quizás sea debido al interés por la patología hipofisaria que manifestó durante años.

No obstante, la diferencia encontrada en la incidencia de tumores hipofisarios entre Japón, América y Europa no es significativa.

Respecto a los neurinomas nuestra frecuencia se cifra en 8.04%, similar a la referida por OLIVERCRONA, mayor que la encontrada por GRANT (4.6%), pero menor que los trabajos de KATSURA (12.1%) y CUSHING (8.7%).

Los neurinomas se registran con mayor frecuencia en Japón que en Europa y América.

5.1.5.DATOS SOBRE EL DIAGNOSTICO Y EL TRATAMIENTO

A)DATOS SOBRE EL DIAGNOSTICO

En nuestra serie, la prueba complementaria por excelencia que nos ha llevado al diagnóstico de presunción "de proceso expansivo intracraneal" ha sido la T.A.C.

En la bibliografía revisada sobre los distintos aspectos epidemiológicos que conllevan los tumores cerebrales, no hemos encontrado en general, un apartado donde se recogieran datos sobre los procedimientos diagnósticos utilizados.

Aunque si hay numerosos trabajos que ilustran de una manera monográfica, el impacto que supuso la T.A.C. en el campo de la neuroradiología HILLER (1975), KENDALL (1979), BAKER (1974) .

En general la T.A.C. ha desbancado a otras técnicas diagnósticas como pueden ser la pneumoencefalografía, la angiografía o el E.E.G (CLAVERIA 1977, 1978), y por otro lado, ha supuesto nuevas vías de diagnóstico, pronóstico y régimen terapéutico CABRERA (1990), CHIN (1990), QUEST (1978).

LEIBOWITZ (1971) en Israel, estudia "la base del diagnóstico", de los 1354 tumores registrados de 1960 a 1966, dividiendo este apartado en: manifestaciones clínicas, estudios de rayos X o electroencefalograma, estudios con contraste (angiografía, mielografía...), cirugía, etc. Sus datos no pueden compararse con los obtenidos por nuestra parte, debido a la incorporación de la T.A.C y la R.N.M como técnicas diagnósticas en la década que abarca nuestra casuística.

SAGE (1980) en un estudio realizado en Australia, corrobora la importancia de la T.A.C como técnica no invasiva en una comunidad para el diagnóstico de neoplasias intracraneales. GUERRERO (1990) en su tesis doctoral sobre tumores cerebrales en la Rioja durante los años 1984-1988, confirma que en 72 (92.3%) casos se utilizó la T.A.C como método diagnóstico. CABRERO (1990) en sus conclusiones afirma que el 81 % de los diagnósticos realizados con T.A.C coinciden con los diagnósticos

histopatológicos, evita maniobras cruentas y facilita el proceso diagnóstico.

XUE (1990) en China recopila 790 tumores de estirpe glial utilizando la T.A.C en 89% de casos para llegar al diagnóstico de presunción de neoplasia intracraneal.

Es importante destacar, el avance que ha supuesto en las personas mayores respecto al diagnóstico de neoplasia intracraneal, ya que en muchas ocasiones el tumor cerebral acontecía al mismo tiempo que la demencia senil y que la patología cerebrovascular.

Por lo tanto concluimos afirmando, que la tomografía axial computarizada cerebral, es el método de elección en el momento actual para el diagnóstico y seguimiento de los tumores cerebrales dada su gran fiabilidad y nulo riesgo.

B)DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO

Respecto al tratamiento, podemos apuntar en líneas generales que el más utilizado ha sido el quirúrgico.

Atendiendo a la naturaleza histológica tumoral, contamos por un lado con los tumores de estirpe glial que han presentado un régimen terapéutico basado principalmente en la cirugía, y posteriormente en la asociación radioterapia-cirugía.

Por otro lado, en los tumores cerebrales de estirpe no glial, el tratamiento quirúrgico ha sido la primera terapia de elección QUEST (1978) y CHAN (1984); seguido de la radioterapia asociada o no a la cirugía. La radioterapia dentro de los tumores de estirpe no glial ha quedado reservada exclusivamente a: meningiomas malignos y a otros meningiomas y tumores hipofisarios en los cuales la radicalidad no fue posible.

Estos resultados coinciden con los diversos protocolos terapéuticos analizados para los tumores de estirpe glial GOLDSMITH (1974), WEIR (1968), MARTI (1983), XUE (1990) y no glial de la bibliografía analizada WILSON (1979).

No cabe duda que el paciente con un tumor benigno o maligno intracraneal tiene una mejor perspectiva respecto a la pasada década, a consecuencia de mejores métodos diagnósticos y del avance experimentado en las técnicas micro quirúrgicas, en la quimioterapia y radioterapia.

5.2.-RESULTADOS COMPARATIVOS

5.2.1.RELACION ENTRE EL SEXO Y EL TIEMPO DEMORADO EN LA CONSULTA Y EN EL DIAGNOSTICO.

Nos planteamos conocer, si el sexo podía influir en el tiempo demorado en realizar la consulta y después con el que transcurre hasta el diagnóstico.

Efectivamente observamos diferencias estadísticamente significativas entre

las variables analizadas. Esto nos indica que en nuestra serie, el sexo si ha influido en ambos tiempos analizados.

De esta manera, los varones consultan antes su sintomatología que las mujeres; así mismo, obtenemos antes el diagnóstico en los varones que en las mujeres.

No hemos encontrado en la bibliografía revisada, ningún estudio inferencial entre estas variables que nos permitiera comparar nuestros resultados.

No obstante, esta significación estadística nos lleva a plantearnos como los varones ante los primeros síntomas con los que suelen debutar los tumores cerebrales (cefalea y alteración de las funciones superiores), demandan una atención médica, y quizás por que estos síntomas se manifiesten menos frecuentemente en el sexo masculino, al profesional médico le impacientan plantándose más precozmente un diagnóstico de sospecha de tumor cerebral.

Posiblemente, la mujer consulte de una forma más usual síntomas similares a los anteriormente referidos, llevando de forma incorrecta a una menor motivación y demorando un diagnóstico certero por parte del profesional médico que le atiende.

5.2.2.RELACION ENTRE LA INCIDENCIA DE LOS TUMORES CEREBRALES Y EL HABITAT.

Nos planteamos conocer si existían diferencias en la incidencia de los tumores cerebrales según el hábitat; para la obtención de este dato nos centramos en Zaragoza y su provincia, comprobando que la incidencia es mayor en el medio urbano que en el rural.

Por otro lado nos pareció interesante conocer la edad de presentación de los tumores cerebrales atendiendo al lugar de residencia, comprobando que la media de edad en el medio rural se situaba en la quinta década, mientras que la media de edad en el medio urbano aparecía al final de la cuarta década.

Con todo lo anterior, podemos concluir afirmando que en nuestra serie, los tumores cerebrales son más frecuentes en el medio urbano que en el rural y su edad de presentación es mayor en el medio rural que en el medio urbano.

Quizás estos resultados sean la punta de un iceberg, donde confluyen varios aspectos en el marco de la estructura actual del Sistema Sanitario;

a)Asistenciales:

El médico de Atención Primaria no puede resolver todos los problemas de salud que llegan a su consulta, por razones derivadas del marco profesional y laboral en el que se desenvuelve su actividad y también por defectos importantes en la dotación técnica, agravada por una progresiva masificación de sus consultas.

b)Institucionales y organizativos:

Desde este punto de vista, las relaciones entre el hospital y el Centro de Atención Primaria no están enfocadas desde una perspectiva de igualdad, y por otro lado la ausencia de canales cotidianos y eficientes de comunicación, llevan al paciente a sentirse entre dos mundos diferentes y no complementarios.

Estas circunstancias nos hacen pensar: a) no es que exista una mayor incidencia de tumores en el medio rural, sino que tal vez se diagnostican menos, b) en realidad no es que la edad de presentación de los tumores del S.N.C sea mayor en el medio rural sino que su diagnóstico se demora más en el tiempo.

Para intentar dilucidar en lo posible estos aspectos, estudiamos si el hábitat ejercía algún tipo de influencia en el tiempo tardado en efectuar la consulta y en llegar posteriormente al diagnóstico; pero tras su estudio inferencial no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

5.2.3.RELACION ENTRE EL SEXO Y LA EDAD DE PRESENTACION DE LOS TUMORES DEL NSC.

Nos planteamos conocer si el sexo había influido en la edad de presentación de los tumores cerebrales, y por otro lado conocer si podía influir en su distribución según el hábitat. Para ninguno de los dos planteamientos anteriores obtuvimos significación estadística.

5.2.4.RELACION ENTRE LA CLINICA Y LA LOCALIZACION DEL TUMOR CEREBRAL CON EL TIEMPO DEMORADO EN LA CONSULTA Y EN EL POSTERIOR DIAGNOSTICO.

En este apartado analizamos:

a)La relación entre la clínica que presentan los pacientes y el tiempo entre la primera consulta y su posterior diagnóstico.

b)La relación entre la localización del tumor cerebral y el tiempo demorado en la primera visita y en el diagnóstico.

Dentro del primer apartado es importante reseñar que hemos encontrado significación estadística entre la clínica y ambos periodos de tiempo analizados.

La patología ictal y comicial son las primeras en demandarse frente a la cefalea y las alteraciones endocrinas que son las últimas en consultarse.

Del mismo modo se establece un diagnóstico más precoz en los tumores cuya primera manifestación clínica es ictal o comicial, frente a los procesos neoplásicos cerebrales cuya primera manifestación es la cefalea.

En el segundo apartado, también encontramos una significación estadística; comprobando que los tumores que primero se consultan y se diagnostican son los localizados en los lóbulos cerebrales.

En orden ascendente tenemos primero los del lóbulo parietal, segundo el occipital, tercero el temporal y por último el frontal. En sentido opuesto, encontramos los tumores situados en regiones profundas cuya consulta y

diagnóstico se establece tras un tiempo mayor de demora.

5.2.5.RELACION ENTRE EL SEXO Y EL TIPO HISTOLOGICO.

Analizamos el tipo histológico de nuestra casuística con el sexo, observando una preferencia en la presentación de los gliomas en el varón (65.46%) y de los meningiomas en la mujer (65.33%).

Estos resultados son coincidentes con los encontrados por ZULCH (1965), COHEN (1968), DASTUR (1968), LEIBOWITZ (1971), TROUILLAS (1975), LUMENTA (1984), FERRARI (1985), LOVASTE (1986), SUTHERLAND (1987), LONA (1988), HELSETH (1988), CHI (1989) y COLE (1989).

Como excepción tenemos el trabajo de CHENG en Japón y KEPES en China donde reflejan un mayor porcentaje de meningiomas en los varones.

Respecto a los neurinomas hemos cuantificado cifras semejantes en ambos sexos, resultados similares a los nuestros quedan reflejados por LEIBOWITZ en 1971, SCHOENBERG en 1976, CHENG en 1982 y PRESTON-MARTIN en 1982. En otros trabajos refieren un mayor predominio de los neurinomas en la mujer como BARKER (1976), LUMENTA (1984), SANT (1988), LONA (1988) y CHI (1989); opuestamente hemos encontrado algún trabajo que refería una mayor frecuencia en los varones como el de WALKER en 1985.

En nuestra serie los tumores hipofisarios aparecían con más frecuencia en la mujer (67.14%); en concordancia con estos resultados tenemos los trabajos de KURLAND (1958), ARITA (1980), FERRARI (1985), WALKER (1985), LOVASTE (1986), SUTHERLAND (1987), LONA (1988) y CHI (1989).

Sin embargo existen estudios que discrepan de estas estadísticas como el realizado por CHENG (1982) en Japón, que describe una frecuencia mayor en el sexo masculino que en el femenino.

Una vez revisada la bibliografía y contrastada con nuestros resultados, llegamos a establecer en líneas generales que existe una preponderancia entre el sexo y la histología tumoral.

En el sexo masculino, los tumores cerebrales que con mayor frecuencia aparecen son los gliomas, mientras que en el sexo femenino predominan los meningiomas y los tumores hipofisarios.

Por último los neurinomas no presentan un predominio estadísticamente significativo para ningún sexo.

5.2.6.RELACION ENTRE EDAD Y TIPO HISTOLOGICO.

Seguidamente nos pareció muy útil tras conocer la distribución histológica por sexos, el estudiar la edad media con la que se presentan los tumores del S.N.C en nuestra comunidad.

Por orden creciente tenemos en primer lugar a los tumores hipofisarios que se manifiestan con una edad media de 44 años y una desviación estándar de 17.7 años, le siguen los neurinomas con 49 años y una desviación estándar de 10.4 años, posteriormente los gliomas con 49 años y una desviación estandar de 16 años y para finalizar los meningiomas con 54 años y una desviación estandar de 11.3 años.

Respecto a los gliomas sabemos que son más frecuentes entre los 45 y los 65 años según nuestro estudio, datos similares a los nuestros encuentra FERRARI y LOVASTE en Trento, CHI en Corea, COHEN en Israel, TORRES y LANA-PEIXOTO en Brasil, COLE en Gales, BARKER en Inglaterra, HELSTH en Noruega y KALLIO en Finlandia.

Otros autores encuentran el mayor pico de incidencia de los gliomas en la década de los 60 años, como SANT en Lombardia, PERCY y KURLAND en Minnessota y GONZALEZ en Gotenburgo.

Los meningiomas como hemos dicho anteriormente son tumores más frecuentes en las mujeres y sobre todo a partir de la edad media, numerosos estudios corroboran estos resultados como LUMENTA en Dusseldorf, LOVASTE en Trento, TORRES en Brasil, BARKER en Inglaterra, SUTHERLAND en Canadá y HELSETH en Noruega.

Algunos autores incluso hablan del intervalo entre 70-75 años como periodo de máxima frecuencia para los tumores mesenquimales como

apuntan PERCY y KURLAND en Rochester. Estos datos son consecuencia en gran medida a que un alto porcentaje de estos tumores se diagnostican por primera vez en la autopsia, y la autopsia se hace más frecuente con el avance de la edad.

Los adenomas hipofisarios son tumores originados de la porción anterior de la hipófisis, la edad de máxima frecuencia en nuestra serie se sitúa entre los 30 y los 50 años, resultados similares describen WEN-QUING en 1982, LUMENTA en 1984, LOVASTE en 1986, CHAR en 1987 y CHI en 1989.

Respecto a los neurinomas la mayoría de trabajos revisados coinciden con nosotros en la edad de máxima incidencia, que en términos generales es la edad adulta media, es decir entre los 40 y los 60 años.

5.2.7.RELACION ENTRE LA HISTOLOGIA Y EL TIEMPO DE CONSULTA Y DE DIAGNOSTICO.

Nos plantemos conocer si en cierta medida la histología tumoral había podido influir en el tiempo demorado hasta la consulta y posteriormente en su diagnóstico.

Efectivamente comprobamos como los tumores hipofisarios son los que más tardan en consultarse y en diagnosticarse, pues la mayoría de ellos son

asintomáticos o bien presentan una clínica bastante inespecífica de cefaleas o alteraciones de la visión, que retrasan su consulta o su enfoque hacia un tumor en la glándula hipofisaria. Si las manifestaciones clínicas son debidas a hipersecrección hormonal igualmente existe una gran demora en su diagnóstico.

En el otro extremo de la balanza tenemos los gliomas y los meningiomas que a pesar de ser la cefalea el síntoma más frecuente, en un porcentaje nada despreciable de casos se manifiestan por alteraciones motoras o sensitivas que alarman al profesional sobre una posible neoplasia cerebral. Las neoplasias intracraneales que debutan con clínica ictal o comicial son los que primero se consultan y consecuentemente se diagnostican.

6.3-ESTUDIO DE LAS TASAS DE INCIDENCIA ANUALES

Para poder comparar nuestros resultados con los referidos por otros autores hablaremos de densidad de incidencia en vez de tasas de incidencia, para unificar criterios.

En la Comunidad Autónoma de Aragón en los 10 años que abarcó el estudio se contabilizó una densidad de incidencia de 5.5 casos/100000 habitantes/año.

Resultados semejantes a los nuestros aparecen reflejados en los siguientes trabajos: LEETSMA (1980) en el norte de América registra 4-5 casos/100000 habitantes/año, COHEN (1968) en Israel durante el periodo

de 1960-1964 encuentra una incidencia media de 4.4 casos/100000 habitantes/año, AMIEL (1976) en Francia habla de cifras próximas a 5 casos/100000 habitantes/año, TROUILLAS (1975) en la región Rhone-Alpes cifra 5.6 casos/100000 habitantes/año, HESHMAT (1976) en Washington de 1960 a 1969 y SCHOENBERG en Conneticut de 1935 a 1964 registran 4.5 casos/100000 habitantes/año.

Otros autores refieren resultados superiores a los nuestros como LEIBOWITZ (1969) en Jerusalem que habla de una incidencia de 7.3 casos/100000 habitantes/año en los judíos nacidos en Afrecha, FERRARI (1985) que en su estudio que abarca de 1977 a 1981 encuentra una densidad de 7.4 casos/100000 habitantes/año, GUDMUNDSSON (1970) en el periodo que va de 1953 a 1963 cifra 7.8 casos/100000 habitantes, GONZALEZ-FERIA en Gotenburgo de 1957 a 1959 cifra 11.4 casos/100000 habitantes/año, BREWIS en Carlisle de 1955-1961 apunta una cifra de 12.1 casos/100000 habitantes/año, ANNEGERS de 1935 a 1977 y PERCY de 1935 a 1968 encuentran en Rochester las densidades de incidencia de 14.5 y 15.7 casos/100000 habitantes/año respectivamente.

Sólo hemos podido recoger dos trabajos con resultados inferiores a los nuestros: RAJU (1984) en Trinidad habla de una incidencia de 1 caso/100000/año y WEN-QUING (1982) en China refiere 1.4 casos/100000/año.

Es necesario interpretar estos datos para poder conocer verdaderamente

entre que valores oscila la incidencia de los tumores del S.N.C, ya que todos los trabajos no utilizan los mismos criterios en la selección del material tumoral.

La mayor incidencia por año la refiere PERCY en Rochester por que incluye tumores primarios del S.N.C más tumores del cordón espinal, retinoblastomas, cordomas y tumores vasculares.

Le sigue en orden de frecuencia la descrita por ANNEGERS también en Rochester pero sólo incluye tumores primarios del S.N.C igual que nuestro estudio pero la diferencia radica en la obtención del material, pues ANNEGERS de los 223 tumores que recopila, el 33% proceden íntegramente de necropsias. Este porcentaje supone 78 casos de los cuales 58 eran meningiomas.

Es suficiente para justificar la alta incidencia encontrada en este trabajo, el haber incluido las necropsias aparte de los casos sintomáticos.

La tercera frecuencia es la de Israel por LEIBOWITZ que incluye tumores primarios del S.N.C, tumores del cordón espinal, tumores del sistema nervioso periférico y hemangiomas.

Otros trabajos realizados incluyen las metástasis cerebrales, como los estudios de GONZALEZ-FERIA en Gotenburgo y BREWIS en Carlisle.

Otros autores como GUDMUNDSSON y WALKER incluyen angiomas y lesiones procedentes del tejido vascular.

RAJU cifra una frecuencia tan baja por que ha excluido de su serie los

tumores hipofisarios.

Como podemos comprobar es esencial definir los criterios de inclusión y exclusión para ciertos tipos de tumor, puesto que pueden modificar significativamente las tasas de incidencia.

Mediante la técnica estadística de regresión, comprobamos que en Zaragoza y en Huesca los valores obtenidos, no se ajustaban en ningún caso a un aumento o disminución de la tasa de incidencia observada durante la década 1980-1990.

Sin embargo en Teruel las tasas de incidencia durante los 10 años estudiados no se ajustaban a una regresión simple, en tanto que sí que se ajustaban sus valores a una regresión polinomial. Con estos resultados sea cual fuese el motivo que los justifique no podemos establecer una inferencia causal, pero si plantearnos algunas hipótesis.

El cáncer del S.N.C registrado en Teruel ha ido aumentando hasta 1985 como nos muestra el resultado de la primera derivada en la ecuación de regresión polinomial para descender posteriormente, quizás debido a factores ambientales, inmunológicos, etc.

Por último realizamos un ajuste directo de tasas para Zaragoza, Huesca y Teruel en 1981 y 1986.

En 1981 Zaragoza presentó la mayor tasa ajustada (7.5 casos/100000/año), seguidamente Huesca (3.9 casos/100000/año) y por último Teruel (2.9

casos/100000/año).

Zaragoza y Huesca han presentado unas tasas de incidencia ajustadas en 1981 mayores que la densidad de incidencia encontrada a lo largo de toda la década en cada una de las provincias (Zaragoza 6 casos/100000h/año, Huesca 3.5 casos/100000h/año); sin embargo Teruel presenta una tasa ajustada menor que la encontrada al hallar su densidad de incidencia a lo largo de la década (5.8/100000/año).

Si consideramos la densidad encontrada en la Comunidad Autónoma de Aragón (5.5 casos/100000 habitantes/año), sólo Zaragoza ha presentado una tasa ajustada mayor.

Respecto a 1986 la tasa más alta la presenta la provincia de Teruel (7.0 casos/100000h/año) seguida de Zaragoza (3.2 casos/100000h/año) y por último Huesca (3.1 casos/100000h/año).

En 1986 Zaragoza y Huesca se muestran con unas tasas ajustadas menores que la cifra global de densidad de incidencia para cada una de estas provincias y que hemos apuntado en el párrafo anterior; Teruel sin embargo registra una tasa ajustada mayor que su densidad en la década de los 80.

Considerando toda la Comunidad Autónoma de Aragón en 1986 sólo

Teruel presenta una tasa ajustada superior a su densidad de incidencia de 1980 a 1990.

Por último si comparamos cada una de las provincias en los dos únicos años en los cuales hemos podido contar con la distribución ectária de toda la población, observamos como Zaragoza y Huesca en 1981 presentaban mayores tasas observadas y ajustadas que en 1986,

Sin embargo Teruel en 1981 se mostró con unos resultados en sus tasas ajustadas y observadas menores que en 1986.

Si recordamos lo que ocurría al realizar la técnica de regresión, es fácil comprender estos resultados pues Zaragoza y Huesca aunque parezca que de 1981 a 1986 han presentado un descenso en la cuantificación de neoplasias del S.N.C, lo que ocurre es que su incidencia se manifiesta igual en toda la década; no hay en realidad un aumento o una disminución para la tasa de incidencia observada durante el periodo de 1980 a 1990.

Teruel en contrapartida si ha experimentado un aumento en sus tasas observadas y ajustadas de 1981 a 1986; como comentamos anteriormente al hablar de la regresión polinomial, Teruel presenta en los primeros 5 años del estudio un aumento en sus tasas de incidencia para descender posteriormente.

5.4-ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

5.4.1-GLIOMAS:

Los gliomas son tumores de un origen embriológico común, que es el neuroectodérmico; así mismo constituyen la mayor parte de los tumores intrínsecos intraparenquimatosos del cerebro.

A)Glioblastoma Multifome:

En nuestra casuística la probabilidad de vivir a los 3 meses de su diagnóstico es de un 81%, descendiendo a un 51% a los 12 meses y a un 20% a los 36 meses.

TAKEUCHI en Japón cifra su supervivencia en un 10 % a los 3 años del diagnóstico.

GUERRERO en La Rioja muestra una supervivencia a los 3 meses de un 92%, a los 12 meses de un 50% y a los 36 meses de un 21%.

MacKAY en Toronto de 1950 a 1964 reunió 1142 tumores primarios del S.N.C, encontrando una supervivencia a los 5 años del diagnóstico de un 2%; por otro lado estudió la supervivencia atendiendo al tratamiento instaurado: cirugía, cirugía más radioterapia o radioterapia, encontrando para las tres modalidades de tratamiento una supervivencia que oscila entre un 2 y un 5%, a los 5 años del diagnóstico.

WALKER (1980) refiere una supervivencia al año de un 35-50 %, menos del 20 % sobrevivía a los 2 años y por último a los tres años la mortalidad registrada era de un 98% aproximadamente.

SCHIFFER (1979) habla de la supervivencia estimada en 324 glioblastomas y astrocitomas anaplásicos, que a los 20 meses del diagnóstico se encuentra alrededor de un 10%.

LEVI (1990) reúne 401 tumores cerebrales desde 1974 a 1987 en el Cantón Suizo de Vaud, encontrando una supervivencia a los 5 años del diagnóstico entre un 3 y un 11%; sin embargo la supervivencia a los tres meses del diagnóstico (59%) es menor que la reseñada por nosotros (81%) y a los 12 meses la supervivencia estimada es semejante a la nuestra (50%).

Llama la atención como a partir de los 2 años la supervivencia en la serie de LEVI se estaciona hasta los 5 años aproximadamente, estimando en este intervalo de tiempo una mortalidad próxima a un 10 %.

BURGER (1985) estudió la supervivencia de 1440 tumores cerebrales (glioblastomas y astrocitomas anaplásicos) registrando una supervivencia a los 2 años del diagnóstico para los glioblastomas multiformes de un 10 %. Posteriormente también estudió la supervivencia pero esta vez, atendiendo a la edad de los pacientes, comprobando que a mayor edad (más de 55 años) la supervivencia estimada desciende a los 2 años a un 2-3 %, mientras que los de menor edad (menos de 55 años) aumenta hasta un 10-25% aproximadamente.

CUSHING en 1932 hablaba de promedio de supervivencia para los glioblastomas multiformes y lo situaba en 12 meses. Así mismo GRANT

en 1956 encontraba la supervivencia media en un 46% a los 5 años coincidiendo posteriormente LEIBOWITZ en 1971 con estos resultados.

Actualmente sabemos que la supervivencia media no representa adecuadamente la prognosis, pues a medida que aumenta la duración del estudio el índice de supervivencia aumentará hasta el momento en que fallezca el último paciente.

POSNER (1975) reflejaba en sus trabajos una supervivencia para los glioblastomas de 4-6 meses; al año sobrevivía menos del 20% de pacientes y a los dos años del diagnóstico el 10% aproximadamente.

SANT (1988) estima una supervivencia a los 3 años del diagnóstico para los glioblastomas, astrocitomas y oligodendrogliomas en un 10 %.

BUSCH (1947) estima la supervivencia de los glioblastomas tomando como referencia su histología; encontrando una supervivencia al año del diagnóstico de un 69% para los glioblastomas magnocelulares, de un 64% para los multicelulares y de un 20 % para los angioneuróticos.

A los tres años la supervivencia estimada para los magnocelulares era de un 29 %, para los multicelulares de un 10 % y nula para los angioneuróticos.

GOLDMITH (1974) refiere una supervivencia a los 3 meses del diagnóstico de un 79% y a los 2 años de un 11%.

FRANKEL (1958) en una revisión de 219 casos de glioblastomas

multiformes, apunta una supervivencia a los 2 años de su diagnóstico de un 13% aproximadamente.

B)Astrocitomas:

Son tumores derivados de los astrocitos que dependiendo de su madurez, muestran diferentes características microscópicas y biológicas.

En nuestra serie la supervivencia a los tres meses del diagnóstico se cifra en un 93%, al año en 63%, a los tres años en 44% y a los 5 años en un 32%.

Nuestros resultados coinciden con GUERRERO (1990) que marca una supervivencia entre los 54 y los 60 meses del diagnóstico de un 34%; sin embargo existe una diferencia importante en la mortalidad encontrada a los tres meses del diagnóstico pues GUERRERO encuentra un 13% y nosotros un 7%.

WALKER (1980) estima una supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico que oscila entre un 15% y un 40% según el grado histológico.

LEIBOWITZ (1971) y GRANT (1956) encuentran una supervivencia media a los 5 años del diagnóstico de un 61.5%. Como ya comentamos en el apartado de los glioblastomas, actualmente se desecha hablar de "supervivencia media", ya que esta aumentará hasta el momento que fallezca el último paciente.

LEVI (1990) en su trabajo sobre "epidemiología de los tumores malignos

del S.N.C en el cantón Suizo de Vaud" encuentra unas supervivencias muy similares a las nuestras: de un 85% a los tres meses del diagnóstico, al año de un 59%, a los tres años de un 45% y a los 5 años de un 35%.

TAKEUCHI (1991) en Japón estudia la supervivencia atendiendo a la edad de los pacientes, pero en términos generales a los 5 años del diagnóstico la estima entre un 15% y un 40% según la edad, pues a menor edad del paciente más supervivencia y viceversa.

MacKAY (1968) en Ontario nos muestra la supervivencia de los astrocitomas según el tratamiento instaurado: cirugía, radioterapia o cirugía más radioterapia. Este autor estima la supervivencia a los 5 años del diagnóstico entre un 15% y un 29%.

5.4.2-MENINGIOMAS:

Los meningiomas son tumores benignos y potencialmente curables, pero su localización y afectación de estructuras vitales, a veces no es posible realizar una resección total; además estos factores, determinan una mortalidad operatoria en términos generales de un 5-10 %. La supervivencia en 5 años es de un 80 % aproximadamente, habiendo descontando la mortalidad postoperatoria.

En nuestra serie se refieren resultados similares, pues a los 5 años encontramos una supervivencia de un 77%, que viene a significar una mortalidad de un 33 % a los 5 años, incluyendo los óbitos postoperatorios.

HOESSLY (1955) en Suecia reúne 1004 meningiomas en un periodo de 30 años, apuntando una supervivencia al año de un 85 % y a los 5 años de un 75%.

LEIBOWITZ (1971) en Israel apunta una supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico de un 79%.

SANT (1988) refiere que el Registro de Cáncer en U.S. en 1976, confirma una supervivencia a los 5 años de un 76% para los pacientes afectos de tumores mesodérmicos durante el periodo de 1960 a 1973.

Parece existir un consenso sobre la supervivencia encontrada por los distintos autores referidos anteriormente; estos, cifran la supervivencia de los meningiomas a los 5 años del diagnóstico entre un 75-80%.

PERCY (1972) en Rochester es el único autor que informa de una probabilidad de supervivencia en los meningiomas a los 5 años del diagnóstico de un 59%. La explicación a este resultado podría encontrarse en que la mayoría de los meningiomas fueron diagnosticados entre 1935-1960, y como hemos descrito anteriormente fueron obtenidos a través de autopsias.

5.4.3-NEURINOMAS:

Los neurinomas son tumores benignos, de lento crecimiento, generalmente originados de las células de Schwann de la rama vestibular del nervio estatoacústico, a nivel del agujero del conducto auditivo interno.

En nuestra serie encontramos una supervivencia a los 5 años de un 90% o lo que es lo mismo, una mortalidad a los 5 años de un 10 %, excluyendo los óbitos postoperatorios.

SANT (1988) refiere una supervivencia de un 92 % y una mortalidad de un 8 % a los 5 años del diagnóstico. LEIBOWITZ (1971) en Israel corrobora estos resultados.

En conclusión, todos los autores coinciden con nosotros en resaltar la larga supervivencia que presenta este tipo tumoral.

5.4.4-TUMORES HIPOFISARIOS: Por último tenemos los adenomas hipofisarios que son tumores originados en las células de la porción anterior de la hipófisis.

En nuestra serie si excluimos los pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato, nos encontramos a los 5 años del diagnóstico una supervivencia de un 80 %, algo inferior a la apuntada por LEIBOWITZ (1971) 90% y SANT (1988) 93%.

CONCLUSIONES

1.-Coincidimos en nuestro estudio con otros autores en las siguientes conclusiones:

*La mayor incidencia de los tumores cerebrales se sitúa entre 50 y 60 años.

*Analizando la muestra por sexos, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, en la edad de presentación de los tumores cerebrales.

*Las cefaleas es el síntoma más frecuente, seguido de una alteración de las funciones superiores.

*Por su origen histológico, los gliomas han sido los tumores diagnosticados con mayor frecuencia, seguidos por los meningiomas, tumores hipofisarios y neurinomas.

*El método complementario de diagnóstico más utilizado y resolutivo ha sido la TAC.

2.-La incidencia de los tumores cerebrales, es mayor en el medio urbano que en el rural. Sin embargo, la edad de presentación de estos procesos tumorales, es mayor en el medio rural que en el urbano.

3.-Gran demora en el tiempo tardado en realizar la primera consulta y posteriormente en establecer el diagnóstico de proceso expansivo intracraneal.

4.-El diagnóstico de "tumor cerebral" se establece antes en los varones que en las mujeres.

5.-La patología ictal y comicial son las primeras en demandarse frente a la cefalea y la patología endocrina que son las últimas en consultarse.

6.-Los tumores localizados en los lóbulos cerebrales son los primeros en consultarse y en diagnosticarse, contrastando con los tumores profundos que presentan una mayor demora tanto en su consulta como en su diagnóstico.

7.-La comunidad Autónoma de Aragón ha presentado una densidad de incidencia en la década 1980-1990 muy similar a los valores referidos por otros autores a nivel internacional.

8.-Mediante un ajuste directo de tasas, observamos en 1981 la mayor tasa de incidencia en Zaragoza, después en Huesca y por último en Teruel. En 1986 la mayor tasa fue para Teruel le siguió Zaragoza y finalmente

Huesca.

9.-Zaragoza y Huesca presentan unos resultados que no se ajustan en ningún caso a un aumento o disminución de la tasa de incidencia observada en la década 1980-1990.

Sin embargo, en Teruel hemos podido observar un aumento de la tasa de incidencia de los tumores del S.N.C desde el año 1980 al 1985 y una disminución a partir de este año.

10.-El estudio de supervivencia realizado en los distintos tipos histológicos, estima una mayor esperanza de vida en los neurinomas y tumores hipofisarios, mientras los astrocitomas y glioblastomas multiformes presentan una menor supervivencia.

BIBLIOGRAFIA

ABU-SALIH, H.S.; ABDUL-RAHMAN, A.M. "Tumors of the brain in the Sudan. Surg.Neurol. 1988; 29: 194-196.

ABBOUD, C.F.; LAWS, E.R. "Clinical endocrinological approach to hypothalamic-pituitary disease". J.Neurosurg. 1979; 51: 271-291.

AHLBOM, A.; NAVIER, I.L. "Nonoccupational risk indicators for astrocytomas in adults". American Journal of Epidemiology. 1986; 124: 334-337. ADAMS, R.D.; SIDMAN, R.L. "Introduction to Neuropathology, New York, McGraw-Hill, Inc., 1968.

AMERICAN CANCER SOCIETY: Cancer Facts and Figures. New York, 1974.

AMIEL, J.L.; ROUESSE, J.; MACHOVER, D. "Abrégé de Cancérologie". Ed. Masson, 1976.

ANNEGERS, J.F.; SCHOENBERG, B.S.; OKAZAKI, H.; KURLAND, L.T. "Epidemiologic study of primary intracranial neoplasms". Arch. Neurol. 1981; 38: 217-219.

ANTON, E.A.; PEREZ, C.G. "Características clínicas de la cefalea en los tumores cerebrales. Análisis de 152 casos". Revista Clinica España. 1984; 175. 149-152.

ARITA, N.; USHIO, Y.; HAYAKAWA, T. "Intracranial neoplasms: statistical study". Medical Journal of Osaka University. 1980; 31: 25-29.

ARMSTRONG, B. "The epidemiology of cancer in the Peoples's Republic of China". *Int.J.Epidemiol.* 1980; 9: 305-315.

BAHEMUKA, M. "Worldwide incidence of primary nervous system neoplasms". *Brain.* 1988; 111: 737-755.

BAHEMUKA, M.; MASSEY, E,W. "International mortality from primary nervous system neoplasms: distribution and trends". *International journal epidemiology.* 1988; 17: 33-38.

BAILEY, P.; CUSHING, H. "A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia, London & Montreal: J. B. Lippincot Co., 1926, 175.

BAKER, H.L.; CAMPELL, J.K. "Computer assisted Tomography of the head; An early evaluation". *Mayo Clin.Proc.* 1974; 49: 17-27.

BAKER, H.L. "The impact of computed tomography on neuroradiologic practice". *Neuroradiology.* 1975; 116:637-640.

BARKER, D.J.; WELLER, R.O.; GARFIELD, J.S. "Epidemiology of primary tumours of the brain and spinal cord: a regional survey in Southern England". *J. Neurolo. Neurosurgery. Psychiatry.* 1976; 39: 290-297.

BECKER, L.E. "An appraisal of the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system". *Cancer.* 1985; 7: 1858-1864.

BERRINO, F.; CROSIGNANI, P.; VIGANO, C. "Epidemiologia di tumori

maligni. Incidenza e mortalità in provincia di Varese: 1976-1977". *Notizie Sanità Regione Lombardia*. 1981; 31.

BHARUCHA, N.E.; RAVEN, R.H.; SCHOENBERG, B.S. "Primary malignant nervous system neoplasms: Birth cohort effect in the elderly". *Arch.Neurol.* 1985; 42: 1061-1062.

BOLETIN EPIDEMIOLOGICO DE ARAGON. "Registro de cáncer en Zaragoza. Datos de 1983-1985". Ed: Dirección General de la Salud Pública del Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo de la Diputación General de Aragón.

BOND, G.G.; COOK, R.R. "A case-control study of brain tumor mortality at Texas chemical plant". *Journal of Occupational Medicine*. 1983; 25: 377-386.

BORRAS, J.; CREUS, J.; CALBERT, S. "El Cáncer en Tarragona 1980-1981". A.E.C.C. Tarragona, 1984.

BORRAS, J.; GALCERAN, J.; ANGLADA, L. "Detecció de casos exclusivament a través del certificat de defunció en el registre de cáncer de tarragona". 1987; 1: 106-112.

BOSCH, F.X. "Epidemiología del cáncer humano". En Rosell R, Lopez J.J, Viladiu P. eds. *Manual de Oncología*. Barcelona: Toray, 1984: 73-77.

BREWIS, M.; POSKANZER, D.C. "Neurological disease in an English city". *Acta.Neurol.Scand.* 1966; 42(Supple 24): 21-46.

BROOKS, W.H. "Geographic clustering of brain tumors in Kentucky".

Cancer. 1972; 30: 923-926.

BROOKS, S.M. "The cancer story". Ed. Littlefield, Adams & Co. 1973.

BURGER, P.C.; VOGEL, F.S. " Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: pathologic criteria and prognostic implications".Cancer. 1985; 56: 1106-1111.

BUSCH, E.; CHRISTENSEN, E. "The three types of glioblastoma". J. Neurosurg. 1947; 4: 200-220.

BUTLER, A.R.; BROOKS, WH.; NETSKY, M.G. "Classification and biology of brain tumors" . In: Youmans (ed), Neurological Surgery. W.B Saunders Co, Philadelphia, 1982, vol 5. pp 2659-2701.

CABRERO, L.C. "Aplicación de la informática en el diagnóstico de los tumores encefálicos". Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Zaragoza,1990.

CAPRA, L.G. "The care of the cancer patient". Ed. William Heinemann Medical Books Limited, London. 1972.

CERVOS NAVARRO, J.; PAMIES, R. "Tumores cerebrales. Tomo I. Pathos (monografías de patología general) Nº 28. Febrero 1982. Primera quincena: 25-34.

CHAN, R.C.; THOMPSON, G.B. "Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas: A retrospective study in 257 cases". J. Neurosurg. 1984; 60: 52-60.

CHAR, G.; CROSS, J.N.; PERSAUD, V. "Tumours of the central nervous

system analysis of 476 cases observed at the university hospital of the West Indies". W.I.Med.J. 1987; 36: 140-149.

CHAVARRIA, F.C. "Fundación científica A.E.C.C". Estadística 1989.

CHENG, M-K. "Brain tumors in the People's Republic of China: a statistical review". Neurosurgery. 1982; 10: 16-21.

CHI, J.G.; KHANG, S.K. "Central nervous system tumors among Koreans: A statistical study on 697 cases". Journal of Korean Medical Science. 1989; 4: 77-90.

CHIN, H.W.; HAZEL, J.J.; KIM, T.H. "Oligodendrogliomas: I. A Clinical Study of Cerebral Oligodendrogliomas". Cancer. 1980; 45: 1458-1466.

CHOI, N.W.; SCHUMAN, L.M.; GULLEN, W.H. "Epidemiology of primary central nervous system neoplasm. II: case-control study". American journal of Epidemiology. 1970; 91: 467-485.

CHOI, N.M.; SCHUMAN, L.M.; GULLEN, W.H. "Epidemiology of primary central nervous system neoplasms. I: mortality from primary central nervous system neoplasms in Minnesota". Am. J. Epidemiol. 1970; 91: 238-259.

CHOI, N.M.; SCHUMAN, L.M.; GULLEN, W.H. "Epidemiology of primary central nervous system II: Case-control study". Am. J. Epidemiol. 1970; 91: 467-485.

CLARK, R.L; CUMLEY, R.W. "1977, Year boocks of cancer". Ed. Year boock medical publishers, INC, 1977.

CLARK, R.L.; CUMLEY, R.W.; HICKEY, R.C. " 1981, Year boocks of cancer". Ed. Year boock medical publishers, INC, 1981.

CLEMMESSEN, J. " Statistical studies in malignant neoplasms". vol.I, Copenhagen, 1965.

CLEMMESSEN, J. "Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms: I. review and results". Acta Pathol.Microbiol.Scand. 1965; suppl 174, part 1: 422-424, 538-539, 542-543.

CODD, M.B.; KURLAND, L.T.; O'FALLONW.M. " Case-control study of neuroepithelial tumors in Rochester, Minnesota, 1950-1977". Neuroepidemiology. 1990; 9: 17-26.

CODD, M.B.; KURLAND, L.T. "Descriptive epidemilogy of primary intracranial neoplasms". Prog.exp.Tumor.Res. 1985; 29: 1-11.

COHEN, A.; MODAN, B. "Some epidemiologic aspects of neoplastic diseases in Israeli immigrant population". Cancer. 1968; 22: 1323-1328.

COLE, G.C.; WILKINS, P.R.; WEST, R.R. "An epidemiological survey of primary tumours of the brain and spinal cord in South East Wales". Br.J.Neurosurg. 1989; 3: 487-494.

COLTON, T."Estadística descriptiva". En: Estadística en Medicina. Madrid. Eds. Salvat. 1989. 47-54.

COMISION DE ONCOLOGIA: Clinica Universitaria De Navarra-Universidad de Navarra (R. Martí Massó, J. Pardo Mindán, E. Quintanilla).

"Protocolos terapéuticos del cancer (De La Clínica Universitaria de Navarra) I: Diagnóstico y tratamiento". Ed. EUNSA, 1983.

CORREA, P. "La epidemiología y el avance de los conocimientos sobre el cáncer". Oncología. 1984; 9: 15-25.

CUSHING, H.W; EISENHARDT, L. "Meningiomas: Their classifications, Regional Behavior, Life History, and Surgical end Results". Ed. Springfield, Charles. C. Thomas, 1938.

CUSHING, H.M. "Intracranial tumors: Notes on a series of two thousand verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto". Springfield, IL.: Charles C. Thomas. 1932.

CUTLER, S.J.; DEVESA, S.S. "Trends in cancer incidence and mortality in the USA. In: Host Environment Inter Actions in the etiology of cancer in man". IARC Scientific Public. N°7. Lyon 1973.

DAVIS, D.L. "Trends in cancer mortality: us white and females". The Lancet. 1988; 1: 633-636.

DAVIS, L.; MARTIN, J.; GOLDSTEIN, S.L; ASHKENAZY, M. "A study of 211 patients with verified glioblastoma multiforme". J.Neurosurg. 1949; 6: 33-44.

DEL MORAL, A.A.; ERREZOLA, S.M.; ESCOLAR, P.A. " Atlas del cáncer en España". Ed. Lopez-Abente, G; Escolar, A; Errezola, M; Victoria-Gasteiz, 1984.

DEVESA, S.S.; POLLACK, E.S.; YOUNG, J.L. "Assessing the validity of

observed cancer incidence trends". American Journal of Epidemiology. 1984; 119: 274-291.

DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. " Cancer principios y prácticas de oncología". Ed. Salvat, S.A. Tomo I-II, 1984.

DOLL, R. "The epidemiology of cancer". Cancer. 1980; 45: 2475-2485.

DOLL, R.; PETO, R. "The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today". J.N.C.I. 1981; 66: 1192-1308.

DONALD, F.; AUSTIN, M.D. "Cancer Registries: A tool in Epidemiology". Rev Cancer Epidemiol. 1983; 2: 119-140.

DORN, H.F. "Illness from cancer in the United States". Public Health Rep. 1944; 59: 33-48, 65-77, 97-115.

DOSMER, J.; SHAPIRO, W.S. "Brain tumors". Arch. Neurol. 1978; 32: 781.

EARNEST, F.; KERNOHAN, J.W.; CRAIG, W.M. "Oligodendrogliomas: A review of two hundred cases". Arch. Neurol. Psychiat. 1950; 63: 964-976.

ENGLUND, A. "Occupational categories among brain tumor cases recorded in the cancer registry in Sweden". Ann.N.Y.Acad.Sci. 1982; 381: 188-196.

ESCALONA ZAPATA, J. "Atlas de anatomía patológica de los tumores del sistema nervioso". Ed. Universidad Complutense. Madrid. 1986.

FAN, K-J.; KOVI, J. "The ethnic distribution of primary central nervous system tumors: AFIP (Armed Forces Institute of Pathology), 1958 to 1970". *J. Neuropathol Exp. Neurol.* 1977; 36: 41-49.

FANCHOU, S. "Recherches sur la frequence du cancer ". *Gaz.Haspitaux.* 1843, 16: 313.

FERRARI, S.; LOVASTE, M.G.; ROSSI, G. "Primary intracranial tumors. Survey of incidence in the province of Trento in the years 1977-1981". *Ital. J. Neurol. Sci.* 1985; 6: 191-196.

FERRARI, G.; GRAZIA, M.L. "Primary intracranial tumors in the province of Trento-Italy (1977-1984): distribution by administrative units ". *Neuroepidemiology.* 1986; 5: 159-170.

FINE, M.; BRAZIS, P.; PALACIOS, E. "Computed Tomography of Sphenoid Wing Meningiomas: Tumor Location Related to Distal Edema". *Surg. Neurol.* 1980; 13: 385-390.

FOGELHOLM, R.; UUTELA, T.; MURROS, K. "Epidemiology of central nervous system neoplasms: A regional survey in Central Finland ". *Acta neurologica Scandinavica.* 1984; 69: 129-136.

FROMAN, C.; LIPSCHITZ, R. "Demography of tumors of the central nervous system among the Bantu (African) population of the Transvaal, south Africa". *J.Neurosurg.* 1970; 32: 660-664.

FUNDACION CIENTIFICA DE LA ASOCIACION ESPAÑOLA

CONTRA EL CANCER. "Estadística". 1983.

FUNDACION CIENTIFICA DE LA ASOCIACION ESPAÑOLA
CONTRA EL CANCER. "Mortalidad por Cancer en Madrid". Ed:
Informa-VIII-1984.

GANGODHARAN, P. "Hospital Tumor Registry". The Ind.J.Cancer.
1977; 14: 111-114.

GANN, P.; ROSENMAN, K. "Conclusions questioned in brain tumor
excess study". Journal of Occupational Medicine. 1982; 24: 428-432.

GARFINKEL, L.; SAROKHAN, B. "Trends in brain cancer tumor
mortality and morbidity in the United States". Ann.NY.Acad.Sci. 1982;
381: 1-5.

GIL MARY, A.; SAIZ SANCHEZ, C.; SABATER PONS, A.;
GONZALEZ ARRAEZ, I.; CORTINA GREUS, P. "Estudio
epidemiológico de la mortalidad por tumores malignos del sistema
nervioso central en España (1941-1979) e investigación de morbilidad por
casuística hospitalaria". Rev. Neurol.(Barcelona). 1986; 68: 123-131.

GIL MARY, A.; ALFONSO SANCHEZ, J.L; CORTES VIZCAINO,C.;
SAIZ SANCHEZ, C.; CORTINA GREUS, P. "Estudio de la mortalidad
por tumores malignos del sistema nervioso central en España (1951-
1983)". Rev.Esp.Neurol. 1989; 4: 498-502. GOLD, E.B. "Epidemiology of
brain tumors , in Lilienfeld AM (ed): Reviews in Cancer Epidemiology".
New York: Elsevier, 1980; 1: 245-292.

GOLDBERG, I.D.; KURLAND, L.T. "Mortality in 33 countries from diseases of the nervous system". *World Neurology*. 1962; 3: 444-465.

GOLDSMITH, M.A.; CARTER, S.K. "Glioblastoma multiforme: a review of therapy". *Cancer Treatment Reviews*. 1974; 1: 153-165.

GONZALEZ FERIA, L. " Sobre la frecuencia de los tumores cerebrales". *Rev. Clin. Esp.* 1964; 94: 226-228.

GRANT, F.C.; AUSTIN, G.M. "The diagnosis, treatment, and prognosis of tumors affecting the spinal cord in children". *J. Neurosurg.* 1956; 13: 535-545.

GRANT, F.C. "A study of the results of surgical treatment in 2326 consecutive patients with brain tumor". *J. Neurosurg.* 1956; 13: 479-488.

GREENBERG, E.R.; COLTON, T.; BAGNE, C. "Measurement of cancer incidence in the United States: Sources and uses of data". *J.Natl.Cancer Inst.* 68. 1982; 5: 743-750.

GREENWOOD, M. "A report on the Natural Duration of Cancer"
(Ministry of Health Reports on Public Health and Medical Subjects No.33)
London, His Majesty's Stationery Office, 1926.

GUDMUNDSSON, K.R. "A survey of tumors of the central nervous system in Iceland during the 10-years period 1954-1963". *Acta Neurol. Scandinav.* 1970; 46. 538-552.

GUERRERO, M.A. "Epidemiología de los tumores del sistema nervioso

central en la Rioja". Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Zaragoza. 1990.

GUYTON, A.C. "Anatomía y fisiología del Sistema Nervioso". Ed. Nueva Editorial Interamericana, S.A. 1978.

HATLEVOLL, R.; LINDEGAARD, K.; HAGEN, S. "Combined modality treatment of operated astrocytomas grade 3 and 4". 1985; 56: 41-47.

HELSETH, A.; LANGMARK, F.; MORK, S.J. "Neoplasms of the central nervous system in Norway.I. Quality control of the registration in the Norwegian Cancer Registry". APMIS. 1988; 96: 1002-1008.

HELSETH, A.; LANGMARK, F.; MORK, S.J. " Neoplasms of the central nervous system in Norway.II. Descriptive epidemiology of intracranial neoplasms 1955-1984". APMIS. 1988; 96: 1066-1074.

HELSETH, A.; MORK, S.J. "Neoplasms of the central nervous system in Norway.III. Epidemiological characteristics of intracranial gliomas according to histology". APMIS. 1989; 97: 547-555.

HELSETH, A.; MORK, S.J.; JOHANSEN, A. "Neoplasms of the central nervous system in Norway.IV. A population-based epidemiological study of meningiomas".APMIS. 1989; 97: 646-654.

HESHMAT, M.Y.; KOVI, J.; SIMPSON, C. et all. "Neoplasms of the central nervous system: incidence and population selectivity in the Washington DC, metropolitan area". Cancer. 1976; 38: 2135-2142.

HOESSLY, G.F.; OLIVERCRONA, H. "Report on 280 cases of verified

parasagital meningioma". J.Neurosurg. 1955; 12: 614-626.

HOFFMAN, F.L. "The mortality from cancer throughout the World".
Newark, NJ, Prudential Press, 1915.

IZARZUGAZA, I. "Estudio piloto para un registro de cancer en Euskadi".
Gaceta Médica de Bilbao. 1985; 82: 1-36.

JANISCH, W. "Epidemiologie der tumoren des zentrlnervensystems-
einfluss der obduktionsquote auf die inzidenzrate".
Arch.Geschwulstforsch. 1988; 58(1): 51-55.

JANISCH, W.; HAAS, J.F. "Epidemiologic investigations on brain tumors
in the GDR: possibilities and limits". Arch. Geschwulstforsch. 1984; 54:
243-247.

JOENSEN,P. "Incidence of primary intracranial neoplasms in a isolated
population (The Faroese) during the period 1962-1975". Acta
Neurol.Scandinv. 1981; 64: 74-78.

KALLIO, A. "The incidence of intracranial gliomas in southern Finland".
Acta Neurol.Scand. 1988; 78: 480-483.

KARRH, B.W. "Brain cancer in the Du Pont Company".
Ann.N.Y.Acad.Sci. 1982; 381: 91-96.

KATSURA, S.; SUZUKI, J.; WANDA, T. "A statistical study of brain
tumors in the neurosurgical clinics in Japan". J. Neurosurg. 1959; 16: 570-
580.

KENDALL, B.E.; JAKUBOWSKI, J.; PULLICINO, P.; SYMON, L.

"Difficulties in diagnosis of supratentorial gliomas by CAT scan". Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1979; 42: 485-492.

KEPES, J.J. "Electron microscopic studies of meningiomas". Am. J. Pathol. 1961; 39: 499-510.

KEPES, J.J. "Meningiomas: Biology, Pathology & Differential Diagnosis". Ed. New York, Masson, 1982.

KEPES, J.J.; CHEN, W.; PANG, L-C. "Tumors of the central nervous system in Taiwan, republic of China". Surg.Neurol. 1984; 22: 149-156.

KERNOHAN, J.W.; SAYRE, G.P. "Tumors of the central nervous system". Armed Forces Inst. Pathology, Washington, 1952.

KING, D.L.; CHANG, C.H.; POOL, J.L. "Radiotherapy in the management of meningiomas". Acta Radiol. ther Phys. Biol. 1966; 5: 26-33.

KJELLIN, K.; MULLER, R.; AMSTRON, K.E. "The occurrence of brain tumors in several members of a family". J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1960; 19: 528-537.

KURLAND, L.T. "The frequency of intracranial and intraespinal neoplasms in the resident population of Rochester, Minnesota". J.Neurosurg. 1958; 15: 627-641.

KURLAND, L.T.; SCHOENBERG, B.S.; ANNEGERS, J.F.; OKAZAKI, H.; MOLGAARD, C.A. "The incidence of primary intracranial neoplasms in Rochester, Minnesota, 1935-1977". Ann.NY.Acad.Sci. 1982; 381: 6-16.

KURTZKE, J.F. "Geographics distribution of brain tumors". Trans Am.Neurol.Assoc. 1967; 92: 253-254.

KURTZKE, J.F. "Geographic pathology of brain tumors. Distribution of deaths from primary tumors". Acta Neurol.Scand. 1969; 45: 540-555.

LANA-PEIXOTO, M.A.; HOMEN, P.J. "Tumores primarios intracranianos: analise de una serie de autopsias e biopsias consecutivas". Arq.Neuropsiquiatry. 1981; 39: 13-24.

LARSON, E. "The epidemiology of primary brain tumors". Jornal of Neurosurgical Nursing. 1980; 12: 121-127.

LEESTMA, J. E. " Brain tumors ". Am. J. Pathol. 1980; 100: 243-250.

LEIBOWITZ, U.; YABLONSKI, M.; ALTER, M. "Tumors of the central nervous system: incidence and population selectivity". J. Chron. Dis. 1971; 23: 707-721.

LEIBOWITZ, U. "Tumors of tha nervous system: incidence and population selectivity". Neurology. 1969; 19: 292.

LEVI, F.; LA VECCHIA, C. "Descriptive epidemiology of malignant brain tumors in the Swiss Canton of Vaud". Neuroepidemiology. 1990; 9: 135-142.

LI, J.K.; LIU, B.Q.; LI, G.Y.; CHEN, Z.J.; SUN, X.D.; R, S.D. "Atlas of cancer mortality in the People's Republic of China". International Journal of Epidemiology. 1981; 10: 127-133.

LINFOOD, J.A. "Recent advances in the diagnosis and treatment of

pituitary tumors". Ed. Raven Press, 1979.

LOGAN, W.P.D. "Cancer survival statistics international data". World Health Statistic Report. 1978; 31: 62-73.

LONA, C.; TABIANDON, G.; CURRO DOSSI, B.; MOHSENIPOUR, I. "Incidence of primary intracranial tumors in the province of Bolzano 1980-1984". Ital. J. Neurol. Sci. 1988; 9: 237-241.

LOVASTE, M.G.; FERRARI, G. "Epidemiology of Primary intracranial neoplasms: experiment in the province of Trento-Italy (1977-1984)". Neuroepidemiology. 1986; 5: 220-232.

LUMENTA, CH.B.; SCHIRMER, M. "The incidence of brain tumors: a retrospective study". Clinical Neuropharmacology. 1984; 7: 332-337.

MacKAY, E.N.; SELLERS, A.H. "Malignant neoplasms of the central nervous system, Ontario Cancer Foundation Clinics, 1950-1964". Can. Med. Assoc. J. 1968; 99: 1245-1253.

MacLENNAN, R.; MUIR, C.; STEINITZ, R.; WINKLER, A. "Cancer registration and its techniques". IARC Scientific Publications N° 21. Lyon, 1978.

McCOMB, R.D.; BURGER, P.C. "Pathologic analysis of primary brain tumors". Neurologic Clinics. 1985; 3: 711-728.

McKERAN, R.O.; THOMAS, D.G.T. "The clinical study of gliomas: brain tumors". Scientific Basis, clinical investigation and current therapy, pag 197, Londres, Butterworths, 1980.

MAGALLON, R.S.; RODRIGUEZ, C.B. "Radioterapia en astrocitomas hemisféricos: estudio retrospectivo de 133 pacientes". *Oncología*. 1983; 9: 302-306.

MANCUSO, T.F. "Epidemiological study of tumors of the central nervous system in Ohio". *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1982; 381: 17-39.

MANUAL FOR STAGING OF CANCER 1978. American joint Committee for Cancer staging and end results reporting. 1978.

MAROUN, F.B.; JACOB, J.C. "The frequency of intracranial neoplasms in Newfoundland". *Canadian Journal of Public Health*. 1973; 64: 53-57.

MATTHEWS, D.E. y FAREWELL, V.T. "Estadística Médica. Aplicación e interpretación". Ed. Salvat. Barcelona. 1990.

MEDBERY, C.A.; STRAUS, K.L.; STEINBERG, S.M. "Low-grade astrocytomas: treatment results and prognostic variables". *Int.J.Radiation.Oncology.biol.Pphys.* 1988; 15: 837-841.

MENCHETTI, A.; BARRINGTON, W. "Brain cancer Texas". *M.M.W.R.* 1984; 33: 477-479.

MORANT, R.A.; NEUBERGER, J.S.; BAKER, L.H.; BERINGER, G.B. "Epidemiological findings in a brain-tumor cluster in Western Missouri". *J.Neurosurg.* 1985; 62: 856-860.

MOREO, P.; VERGARA, A. "Incidencia del cáncer en Zaragoza en 1978-1982". *Diputación General De Aragón: departamento de sanidad, bienestar social y trabajo*. 1987; 7-57.

NAVARRO, C. "Los registros de Cáncer y su validación". *Oncología* 1986; 9: 238-245.

NEUWELT, A.; GLASBERG, M.; FRENKEL, E. "Malignant Pineal Region Tumors: A Clinicopathologic Study". *J. Neurosurg.* 1979; 51: 597-607.

NEW, P.J; SCOTT, W.R. "Computed tomography of the brain and orbit. (EMI SCANNING)". Ed. Willians & Wilking company, 1975.

OLIVERCRONA, H. "The parasagittal meningiomas". *J. Neurosurg.* 1947; 4: 327-341.

O.M.S.: Profillaxis del cáncer. Series Informes Técnicos nº 276, Ginebra 1964.

O.M.S.: Estadísticas sobre el cáncer. Series de Informes Técnicos nº632, Ginebra 1979.

O.M.S.: Cancer incidence of five continents. Vol. IV. I.A.R.C. Scientific Publications, Nº 42, Lyon 1983.

Organización Panamericana de la salud. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. OPS Publicación científica Nº345. 1977.

PASCUAL, C.P. "Estudio epidemiológico de los tumores intracraneales y extracraneales en Aragón y La Rioja". Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Zaragoza, 1990.

PEERS, J.H. "The occurrence of tumors of the central nervous system in routine autopsies". *Am.J.Pathol.* 1936; 12: 911-932.

PERCY, A.K.; ELVEBACK, L.R.; OKAZAKI, H.; KURLAND, L.T.
"Neoplasms of the central nervous system: epidemiologic considerations".
Neurology. 1972; 22: 40-48.

PERCY, A.K. "Neoplasms of the Central Nervous System: Epidemiologic
considerations". Neurology. 1970; 20: 398.

PIEDROLA, G.G.; DEL REY, J.C.; DOMINGUEZ, M.C. "Medicina
preventiva y salud publica 9ª edición". 1991; 57: 851-877.

PLANAS DOMINGO, J.; GALLEN CASTILLO, M.; MALATS RIERA,
N.; PORTA, S.M. "Registro de tumores del hospital del mar (Barcelona)
1978-1986)". Rev.Clin.Esp. 1988; 183: 175-179.

PORTA SERRA, M.; ALVAREZ-DARDET, C.; BOLUMAR, F.;
PLASENCIA, A.; VELILLA, E. "La calidad de la información clínica(1):
validez". Med.Clin (Barcelona). 1987; 89: 741-747.

POSNER, J. "Brain tumors: Current Status of Treatment and its
Complications". Arch.Neurol. 1975; 32: 781-784.

PRESTON-MARTIN, S.; HENDERSON, B.E.; PETERS, J.M.
"Descriptive epidemiology of central nervous system neoplasms in los
Angeles country". Ann.N.Y.Acd.Sci. 1982; 381: 202-208.

PRIETO, A.; FRANCA, J.M.; OÑORBE, J.A. "Plan Nacional de registros
de cáncer". Rev. Española de Oncol. 1978; 25: 555-602.

QUEST, D.O.; "Meningiomas: An Update". Neurosurgery. 1978; 3: 219-
225.

RAJU, G.C.; ADAM, R.; GHOURALAL, S. "Primary neoplasms of the central nervous system in Trinidad". *Trop.Geogr.Med.* 1984; 36: 189-191.

RAMAMURTHI, M.S.; RAVY, R.; RAMACHANDRAN, M.S. "Convulsion with Meningiomas: Incidence and Significance". *Surg. Neurol.* 1980; 14: 415-416.

RAUSING, A.; YBO, W.; STENFLO, J. "Intracranial meningioma-a population study of 10 ten years". *Acta neurol.Scandinav.* 1970; 46: 102-110.

REEVE, G.R.; BOND, G.G.; LLOYD, W. "An investigation of brain tumors among chemical plant employees using a sample-based cohort method". *Journal of Occopatal Medicine.* 1983; 25: 387-393.

REY CALERO, J. "Epidemiología y salud en la comunidad". Ed. Karpos Salud S.A.1982.

RIBOLI, E.; MACALUSO, M. "Epidemiologia dei tumori del sistema nervioso. Mortalita italiana, incidenza in provincia di Varese, confronti, internazionali". *Atti secondo Convegno Nazionale di Neuroepidemiologia, Milano 1980.*

RIGONI-STERN, D. "Fatti statistici relativi alle mallatti cancerose che sevirono di base alle poche case". *G.Prog.Patol.Terap.* 1842; 2: 499-517.

RIOTTON, G.; RAYMOND, L.; OBRADOVIC, M. "Cancer à Genève". *Incidence et mortalité 1974-1977. Registre Genovois des tumeurs.*

ROSS, R.T. "Transient tumor attacks". Arch.Neurol. 1983; 40: 633-636.

ROTHMAN, K.J. "Objetivos del diseño de estudios epidemiológicos". En: Epidemiología. Madrid. Eds. Díaz de Santos. 1987. 89-113.

ROTHMAN, K.J. "Estimación of confidence limits for the cumulative probability of survival in life table analysis". J.Chron.Dis. 557-560.

RUBIO, E.; MARTINEZ, T.; RUBIO, E. "Bases bioestadísticas para personal sanitario". Ed. Cátedra de Bioestadística. Zaragoza. 1987.

RUSSELL, D.S.; RUBINSTEIN, L.J. "Pathology of tumors of the nervous system. (Third Edition) ". Ed. Edward Arnold (publishers) LTD, 1971.

SACH, E. "The problem of the glioblastomas". J. Neurosurg. 1950; 7: 185-189.

SAGE, M.R.; WILSON, B.C. " Diagnostic and therapeutic impact of computerized tomography in patients with malignant brain tumors: south Australian experience". Med.J.Aust. 1980; 2: 493-496.

SALCMAN, M. "Brain tumors in the elderly patients". Am. Fam. Phys. 1983; 27: 137-143.

SAN MARTIN, H.; MARTIN A.C.; CARRASCO, J.L. "Epidemiología de la observación". En: Epidemiología. Barcelona. Eds.Díaz de Santos 1986. 267-271.

SAN MARTIN, H.; MARTIN, A.C.; CARRASCO J.L. "El método demográfico en epidemiología". En: Epidemiología. Barcelona. Eds. Díaz de Santos. 1986. 197-223.

SANO, K. "A statistical study of brain tumors in Japan: General features".
Jpn.J.Clin.Oncol. 1987; 17(1): 19-28.

SANT, M.; CROSIGNANI, P.; BORDO, B. "Incidence and survival of
brain tumors: a population-based study". Tumori. 1988; 74. 243-252.

SCELSI, R. "Epidemiologia dei gliomi cerebrali". Minerva Medica. 1984;
75: 1259-1263.

SCHIFFER, D. "Analysis of some factors effecting survival in malignant
gliomas". Tumori. 1979; 65: 119-125.

SCHNEIDERMAN, M.A. "The numerate sciences-epidemiology and
biometry ". J. Natl. Cancer Inst. 1977; 59: 633-644.

SCHOENBERG, B.S.; GLISTA, G.G.; REAGAN, T.J. "The familial
ocurrence of gliomas". Surg.Neurol. 1975; 3: 139-145.

SCHOENBERG, B.S. ; CHRISTINE, B.W. "Neoplasms of the brain and
cranial meninges: a study of incidence, epidemiological trends, and
survival". Neurology. 1970; 20 :399.

SCHOENBERG, B.S. "Multiple primary neoplasms and tha nervous
system". Cancer. 1977; 40: 1961-1967.

SCHOENBERG, B.S. " Epidemiology of primary nervous system
neoplasms". Advances in Neurology. 1978; 19: 475-495.

SCHOENBERG, B.S.; CHRISTINE, B.W.; WHISNANT, J.P. "The
resolution of discrepancies in the reported incidences of primary brain
tumors". Neurology. 1978; 28: 817-823.

SCHOENBERG, B.S.; CHRISTINE, B.W.; WHISNANT, J.P. "The descriptive epidemiology of primary intracranial neoplasms : the Connecticut experience". Am.J.Epidemiol. 1976; 104: 499-510.

SCHOTTENFELD, D. "Cancer: Epidemiology and prevention". Ed. Charles. C. Thomas. 1975.

SEGURA, A. "Fuentes de error en la interpretación de las tasa de mortalidad y de incidencia de cáncer en España(1)". Oncologia. 1984; 9: 52-62.

SHIN, K.H. "Tumours of the central nervous system: an epidemiologic survey". Can. Med.Assoc.J. 1984; 130 :105.

SHONG YU- LUN ET AL. "A pathological analysis of 1309 cases of CNS tumors. Proceedings of Pathology Seminar in North-East China". Ha.Er.Bin.Medical University. 1979.

SHUANGSHOTI, S.; TANGCHAI, P.; NETSKY, M.G. "Neoplasms of the nervous system in Thailand". Cancer. 1969; 23: 493-496.

SHUANGSHOTI, S.; PANYATHANYA, R. "Neural neoplasms in Thailand: A study of 2897 cases". Neurology. 1974; 24: 1127-1134.

SI LI-SHENG et al. "Pathological analysis of 800 cases CNS tumors". J.Xi.An.Med.Coll. 1975; 2: 114-121

SPANNARE, B.J. "Supratentorial astrocytomas grades III and IV in adults patients. A prospective study of incidence, survival, quality of survival (Karnofsky rating), terminal course of the disease and prognostic factor".

Acta Univ.Upsaliens 388. 1981.

SUNG, Z-W. "A general survey of intracranial tumors in Peking neurosurgical institute". J.Neurosurg.Sci. 1982; 26: 278.

SUTHERLAND, G.R.; FLORELL, R.; LOUW, D. " Epidemiology of primary intracranial neoplasms in Manitoba, Canada". The Canadian Journal of Neurological Sciences. 1987; 14: 586-592.

SYMON, L.; ROSESTEIN, J. "Surgical management of suprasellar meningioma". J.Neurosurg. 1984; 61: 633-641.

TAKAHASHI. "Atlas color: Citología del Cancer 2ª edición". Ed. Editorial Médica Panamericana. 1982.

TAKEUCHI, K.; SANO, K.; NOMURA, K. "An epidemiological study of brain tumors in the elderly". Neurological Research. 1991; 13: 21-24.

TEW, J.M.; FEIBEL, J.H.; SAWAYA, R. "Brain tumors: Clinical aspects". Semin.Roetgen. 1984; 19: 115-128.

TOMITA, T.; RAIMONDI, A.J. "Brain tumors in the Elderly". JAMA. 1981; 246: 53-55.

TORRES, L.F.; ALMEIDA, R.; AVILA, S. "Brain tumours in south Brazil: a retrospective study of 438 cases". Arq.Neuropsiquiatr. 1990., 48. 279-285.

TOS, M.; THOMSEN, J. "Epidemiology of acoustic neuromas". The Journal of Laryngology and Otology. 1984; 98: 685-692. TROUILLAS, P.; MENAUD, G., DE THE, G.; AIMARD, G.; DEVIC, M.

"Epidemiological study of primary tumors of the neuroaxis in the Rhone-Alps region. Quantitative results in relation to the aetiology and geographical distribution of 1670 tumours". Rev.Neurol.Lyon.Paris. 1975; 131, 10: 691-708.

URIBE, V.M. "Psychiatric symptoms and brain tumor". American Family Physician. 1986; 34: 95-98.

VELEMA, J.P.; PERCY, C.L. "Age curves of central nervous system tumor incidence in adults. variation of shape by histologic type". J.N.C.I. 1987, 79: 623-629.

VELEMA, J.P.; WALKER, A.M. "The age curve of nervous system tumour incidence in adults: common shape but changing levels by sex, race and geographical location". International Journal Epidemiology. 1987; 16: 177-183.

VICK, N. "Brain tumors". Joynt R.J. Ed.Semin. in Neurology. Vol 1. New York. 1981.

VIÑES, R.J. "Incidencia de cáncer en Navarra. Aplicación del método epidemiológico al conocimiento de los tumores malignos ". Anales del Instituto Médico de la Beneficiencia de Navarra. Vol. XVI, 1981.

WALKER, A.E.; WEINFELD, F.D.; ROBINS, M. "Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms". Neurology. 1985; 35: 219-226.

WALKER, R.W.; POSNER, J.B. "Central nervous system neoplasms".

Current Neurology. 1984; 5: 285-322.

WALKER, M.D. "Malignant Glioma". Current surgical management of neurologic disease, Nueva York, Churchill Livingstone, 1980.

WALSH, J.W.; ZIMMER, S.G., PERDUE, M.L. "Role of viruses in the induction of primary intracranial tumors". Neurosurgery. 1982; 10: 643-662.

WATERHOUSE, J. "Cancer handboock of epidekiology and prognosis". Churchill Livingstone Edinburgh and London, 1974.

WATERHOUSE, J.; MUIR, C.; CORREC, P.; POWELL, J. " Cancer incidence in five continents". vol.III. IARC scientific publications No. 15. Lyon, 1976.

WATERHOUSE, J.; MUIR, C.; SHANMUGARATNAM, K. "Cancer incidence in five continents". vol IV. IARC scientific publications. 1982; 42.

WEIR, B.; ELVIDGE, A.R. "Oligodendrogliomas: An analysis of 63 cases". J. Neurosurg. 1968; 29: 500-507.

WELLER, R.O. "Brain tumours in man".Chem.Toxic. 1986; 24: 91-98.

WENDER, M. "Primary tumors of the nervous system in the light". Psychiatrie, Neurologie und medizinsche Psychologie. 1984; 36(12): 689-695.

WEN-QING, H.; ZHENG S-J.; QING-SHENG, T. "Statistical analysis of central nervous system tumors in China". J.Neurosurg. 1982; 56: 555-564.

WILLIAMS, R.R.; STEGENS N.L.; HORM, J.W. "Patients Interview Study from the third National Cancer Survey: Overview of problems and potentials of these data". J. Natl. Cancer Inst. 1977; 58: 519-524.

WILSON, C.B. "Current concepts in cancer: brain tumors". N.England.J.Med. 1979; 300: 1469-1471.

WORDL HEALTH ORGANIZATION. "Histological classification of tumors of the central nervous system". Bull los Angeles Neurol.Soc. 1977; 42: 77-81.

XUE QUING-CHENG.; PU PEI-YU.; YANG YU-SHAN.; SHEN CHANG-HONG. "A survey of 790 cases of astrocytoma". Clin.Neurol.Neurosurg. 1990; 92: 27-33.

YAMASHITA, J.; HANDA, H.; IWAKI, K. "Recurrence of intracranial Meningiomas, with special reference to radiotherapy". Surg. Neurol. 1980, 14: 33-40.

YOUNG, J.L.; PERCY, C.L.; ASIRE, A.J. "Surveillance, epidemiology, and end results: incidence and mortality data 1973-1977". Natl.Cancer Inst.Monogr. 1981; 57.

YOUMANS, J.R. Neurological Survey, vol III, Filadelfia, W.B Saunders, 1973, pag 1321.

ZIMMERMAN, H.M. "Brain tumors: Their incidence and classification in man and their experimental production". Ann.NY.Acad.Sci. 1969; 159:

337-359.

ZIMMERMAN, H.M. "Atlas of tumors of nervous system". Philadelphia. Lea & febiger, publisher. 1956.

ZUBIRI, A. "El cáncer en Zaragoza". Real Academia de Medicina de Zaragoza. Sesión inaugural, vol. VI. Zaragoza, 1966.

ZUBIRI, A. "Estadística del cáncer en Zaragoza y provincia: Año 1970-1974". Rev. Esp. de Oncología. 1977; 24: 323-348.

ZUBIRI, A.; MATEO, P.; DE LAS OBRAS, J.M.; ZUBIRI, L. "Cancer incidence en Zaragoza 1968-1972". En: Waterhouse J, Muir C, Correa P. Eds. Cancer Incidence in Five Continents, Volumen III, Lyon IARC Scientific Publications 1976; 15: 364-367.

ZUBIRI, A: "Estadística 1981". Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, Madrid.

ZUBIRI, A.; MATEO, P.; ZUBIRI, L. "El cáncer en Zaragoza". Diputación General de Aragón, 1983.

ZULCH, K.J. "Brain tumors, their biology and their pathology". 2nd. Ed. New York: Springer.1965.

ZULCH, K.J. "Principles of the new World Health Organitation (WHO) classification of brain tumors". Neuroradiology. 1980; 19: 59-66.

ZULCH, K.J. "Histological typing of tumors of the central nervous system. International Histological Classification of tumors". No 21. Geneva: WHO, 1979.

ZULCH, K.J. "Principles of the New World Health Organization. Classification of brain tumors". *Neuroradiology*. 1978; 19: 59-66.

ZULCH, K.J. "The biology of brain tumors". En: *Handboock of Clinical Neurology*. Ed. Vinken, P.J. y Bruyn, G.W. 1974.

TASAS AJUSTADAS PARA ZARAGOZA 1981

AÑOS...POBLACION CASOS NUEVOS TASAS OBSERVADAS

0-19.....252550	2	a= 0.7
20-39....221368	7	b= 3.1
40-59....206613	15	c= 7.2
60-79....129445	8	d= 6.1
80 y más..18623	1	e= 5.3

Casos esperados en Zaragoza (población de 0 -19 años)

$$0.7 \times 352481/100000= 2.4$$

Casos esperados en Zaragoza (población de 20-39 años)

$$3.1 \times 310781/100000=9.6$$

Casos esperados en Zaragoza (población de 40-59 años)

$$7.2 \times 302058/100000=21.7$$

Casos esperados en Zaragoza (población de 60-79 años)

$$6.1 \times 201466/100000=12.2$$

Casos esperados en Zaragoza (población de 80 y más años)

$$5.3 \times 30177/100000=1.5$$

Sumatorio de todos los casos esperados para Zaragoza= 47.4

TASA AJUSTADA PARA HUESCA 1981

AÑOS	POBLACION	CASOS NUEVOS	TASAS OBSERVADAS
0-19.....	59136	-	a= 0
20-39.....	54250	2	b= 3.6
40-59.....	54821	3	c= 5.4
60-79.....	40479	2	d= 4.9
80 y más.....	6222	-	d= 0

Casos esperados en Huesca (población de 0-19 años) =0

Casos esperados en Huesca (población de 20-39 años)

$$3.6 \times 310781/100000 = 11.1$$

Casos esperados en Huesca (población de 40-59 años)

$$5.4 \times 302058/100000 = 16.3$$

Casos esperados en Huesca (población de 60-79 años)

$$4.9 \times 201466/100000 = 9.8$$

Casos esperados en Huesca (población de 80 y más años) =0

Sumatorio de todos los casos esperados para Huesca= 37.2

TASAS AJUSTADAS PARA TERUEL 1981

AÑOS	POBLACION	CASOS NUEVOS	TASAS OBSERVADAS
0-19.....	40795	-	a= 0
20-39....	35163	2	b= 5.6
40-59....	40624	4	c= 9.8
60-79....	31542	2	d= 6.3
80 y más..	5332	-	e= 0

Casos esperados en Teruel (población de 0-19 años)= 0

Casos esperados en Teruel (población de 20-39 años) $5.6 \times 310781/100000= 17.4$

Casos esperados en Teruel (población de 40-59 años)

$9.8 \times 302058/100000= 29.6$

Casos esperados en Teruel (población de 60-79 años)

$6.3 \times 201466/100000= 12.6$

Casos esperados en Teruel (población de 80 y más años)= 0

Sumatorio de todos los casos esperados para Teruel= 59.6

POBLACION DE REFERENCIA ARAGON

AÑOS POBLACION

0-19....352481

20-39...310781

40-59...302058

60-79...201466

80 y más..30177

TOTAL= 1196963

Tasa Esperada en Zaragoza= $47.4 \times 100000/1196963 = 3.9$

Tasa Esperada en Huesca= $37.2 \times 100000/1196963 = 3.1$

Tasa Esperada en Teruel= $59.6 \times 100000/1196963 = 4.9$

Huesca/Zaragoza

3.1.....100

3.9-3.1.....x $0.8 \times 100/3.1 = 25.8\%$

Teruel/Huesca

3.1.....100

4.9-3.1....x $1.8 \times 100/3.1 = 58.06\%$

Teruel/Zaragoza

3.9.....1006%