

Nuevas estrategias neuro-oncológicas en el tratamiento de gliomas

Dr. Fabio H. Ottaviano

Neuro-oncólogo

FLENI

Buenos Aires, Argentina

CLASIFICACIÓN Y MORFOLOGÍA

La clasificación de los tumores cerebrales se basa esencialmente en los aspectos histopatológicos y su objetivo histórico ha sido generar una sistema de análisis reproducible que defina categorías biológicas homogéneas. De hecho, la nomenclatura convencional utilizada para definir estas lesiones es similar a la de neoplasias extra-neurales, donde se utiliza en general el criterio histogenético. La validez científica de éste es relativa, ya que los parámetros de identificación celular empleados para adscribir un tumor a una estirpe celular son subjetivos sumado al hecho que la célula neoplásica con su contenido cromosómico es capaz de exhibir diferentes fenotipos. Sin embargo, junto con la inmunocitoquímica, constituyen el marco referencial aceptado universalmente para clasificar los tumores cerebrales. La clasificación de Bailey y Cushing fue reemplazado en la década de 1940 por el sistema de 4 grados propuesto por Kernohan. Una clasificación de 3 grados fue propuesta por Ringertz una década más tarde, la que fue revisada e incorporada a la 1er clasificación de la OMS en 1979. A fines de la década de 1980 Daumas Duport describió un sistema de 4 grados, cuyos 3 grados más altos fueron incorporados a la segunda y tercera clasificación de la OMS (Tabla I). Comprende la utilización de 4 elementos morfológicos fácilmente identificables por el patólogo que suelen presentarse en orden correlativo relacionados con el grado: pleomorfismo, mitosis, proliferación microvascular y necrosis. La OMS amplió este concepto aplicando criterios numéricos de agresividad tumoral, también expresados en grados, homologables a todos los tipos histológicos. Estos criterios no están basados en elementos reproducibles para cada tipo neoplásico y son esencialmente histopatológicos. La aparición de la inmunohisto-química diagnóstica permitió refinar el diagnóstico al proporcionar un sistema de identificación celular no morfológico (o para morfológico) lo que tuvo su impacto en la identificación de nuevas entidades clínico-patológicas.

Existe un límite a la posibilidad última del análisis morfológico de los tumores cerebrales que es la fiabilidad del muestreo, dato esencial tratándose de tumores altamente heterogéneos como los gliales. Es así que ya existen propuestas concretas

para integrar los datos neuroradiológicos como «macroscopía» para complementar la definición histopatológica del tumor.

ASTROCITOMAS

Los astrocitomas se originan en las células gliales astrocíticas y representan los tumores primarios cerebrales más frecuentes del adulto. Se dividen en dos grandes grupos (no infiltrativos e infiltrativos) con características clínicas y patológicas diferentes.

Los astrocitomas pilocíticos, los xantoastrocitomas pleomórficos y los astrocitomas de células gigantes subependimales tienen pronóstico relativamente benigno, debido a que tienen una menor tendencia invasiva, como así también un potencial de crecimiento y degeneración anaplásica limitados.

Los astrocitomas pertenecientes al segundo grupo, son tumores de crecimiento difuso e infiltrativo con tendencia a la progresión maligna. Fueron divididos en base a los hallazgos histológicos de celularidad, atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial y necrosis en 3 subtipos:

Astrocitomas de bajo grado (ABG), ligeramente hiper celulares y pleomórficos,

Astrocitomas anaplásicos (AA), con mayor celularidad, pleomorfismo, atipia nuclear y actividad mitótica,

Glioblastomas multiformes (GBM) caracterizados por la presencia de necrosis y proliferación vascular.

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Los astrocitomas malignos representan el 35-45% de todos los tumores primarios cerebrales. El pico de presentación es en la 5ta y 6ta décadas de la vida para los AA y en la 6ta y 7ma para los GBM. Ambos tumores predominan en el sexo masculino. Respecto al origen tumoral la biología molecular sugiere que los mismos se desarrollan como resultado de complejas alteraciones genéticas que incluyen la activación de proto-oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales. Los AA están asociados a la pérdida de material génico en los cromosomas 9p, 13q y 19q. Los GBM pueden originarse directamente como tales (GBM primario) o a través

de la degeneración maligna de un astrocitoma de bajo grado (GBM secundario). Los GBM primarios muestran amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, los GBM secundarios evidencian mutaciones del gen p53 y alteraciones genéticas en los cromosomas 9, 19 y 22, mientras que la delección del cromosoma 10 se presenta en ambos tipos tumorales. La invasividad de los astrocitomas malignos está caracterizada por la diseminación progresiva a nivel local. La capacidad migratoria de los astrocitos crece a medida que aumenta la malignidad tumoral. Así los astrocitos se diseminan a través de los tractos de sustancia blanca y de los vasos sanguíneos mediante interacciones entre las moléculas de adhesión de la superficie celular y los componentes de la matriz extracelular y de la membrana basal de los vasos sanguíneos. Si bien macroscópicamente los GBM simulan ser tumores circunscriptos, la gran mayoría de los mismos tienen estructura mixta constituida por una porción tumoral sólida rodeada de tejido cerebral adyacente sano infiltrado con células neoplásicas. Histológicamente existen 2 variantes: a) El GBM de células gigantes y b) El gliosarcoma que evidencia componente sarcomatoso. El síntoma clínico más frecuente de los astrocitomas malignos es la cefalea con una prevalencia reportada de 89-100%. En segundo lugar están las crisis convulsivas presentes en el 46% de los AA y en el 36% de los GBM. El tercer síntoma más frecuente de los GBM son los trastornos de las funciones mentales superiores. En general el cuadro clínico es de inicio lento y los signos y síntomas focales pueden tardar semanas o meses mientras que el 40% de los pacientes pueden presentar reagudización de su sintomatología secundaria a sangrado intratumoral o a la expansión de un quiste intralesional. En general la duración promedio del cuadro clínico hasta el diagnóstico oscila entre 3-6 meses. Los GBM pueden debutar con una variante menos frecuente llamada gliomatosis cerebri, caracterizada por la infiltración difusa de gran parte de ambos hemisferios cerebrales. Clínicamente debutan con alteración de las funciones mentales superiores y signos y síntomas de hipertensión endocraneana. El diagnóstico se sustenta en los hallazgos radiológicos de TC y RM. Por tomografía computada los astrocitomas malignos son lesiones hipo o isodensas con refuerzo heterogéneo post-contraste. En resonancia magnética (RM) evidencian señal hipointensa en secuencia T1 y refuerzan periféricamente post-contraste debido a la existencia de áreas quísticas, alternando con áreas tumorales sólidas y focos de necrosis. En secuencia T2 evidencian señal hiperintensa indistinguible del edema perilesional. La espectroscopía por RM provee información sobre cambios metabólicos y bioquímicos intratumorales. Los principales metabolitos del espectro incluye: 1- N-acetyl aspartato (Naa); Marcador de cuerpos neuronales y función axonal. Su descenso indica injuria axonal o pérdida neuronal; 2- Colina (Co): Componente del metabo-

lismo fosfolipídico. Su aumento implica aumento de la síntesis de membrana y aumento del número celular; 3- Creatina (Cr) y 4- Lactato: Su presencia implica catabolismo de carbohidratos. La espectroscopía de pacientes con astrocitomas recurrentes mostró aumentos de las tasas de Co/Naa y Co/Cr y presencia de Lactato como signos de incremento de la celularidad regional. En pacientes con GBM que progresaban radiológicamente se evidenció incrementos del pico de Colina en áreas previamente normales. La utilización de Tomografía por Emisión de Fotones (SPECT) con Talio 201 y Tecnecio 99-Sesta MIBI permite diferenciar las recurrencias tumorales postoperatorias de los fenómenos de radionecrosis. La incidencia de diseminación leptomenígea reportada es de 20-23%, mientras que la infiltración extraneural es muy infrecuente siendo los pulmones, ganglios linfáticos, hígado y vértebras los tejidos principalmente afectados. El tratamiento de los astrocitomas malignos consiste en el control de la sintomatología y en la citoreducción tumoral mediante la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Si bien existe cierta controversia respecto a la extensión de la remoción quirúrgica, se ha visto en diferentes publicaciones que las resecciones totales producen aumento de la sobrevida y con mejor calidad de vida que las resecciones subtotales y procedimientos con biopsia. La indicación de cirugía está sustentada en 3 razones: 1- Biopsia para diagnóstico histológico; 2- Citoreducción tumoral y 3- Paliación de la sintomatología. En casos de lesiones profundas, en áreas elocuentes o en pacientes con alto riesgo quirúrgico el diagnóstico se puede realizar mediante biopsia estereotáctica, la cuál presenta menos riesgos que la cirugía convencional. La radioterapia externa, continúa siendo la modalidad terapéutica más efectiva en el tratamiento de los astrocitomas malignos. Los mejores resultados han sido obtenidos con dosis de 60 Gy administrados en fracciones de 180 cGy durante 6-7 semanas. Dado que el 80% de las recurrencias tumorales se originan a nivel local la radioterapia craneal total ha sido reemplazada por la radioterapia local y conformacional abarcando el lecho tumoral y un margen periférico de 2-3 cm., con escasa radiación secundaria sobre tejidos sanos. La utilización de radioterapia intersticial utilizando radionúcleidos como el Iodo125 en lesiones recurrentes obtuvo sobrevidas de 86 y 53 semanas para AA y GBM respectivamente mientras que la radiocirugía estereotáctica fue utilizada en forma complementaria a la radioterapia externa adyuvante y como tratamiento en casos de recurrencias tumorales con resultados preliminares alentadores. Los resultados de algunos quimioterápicos en el tratamiento de los astrocitomas malignos han mostrado resultados alentadores. El incremento estimado en la sobrevida a 16-18 meses fue combinando la quimioterapia a la radioterapia adyuvante luego de una buena resección quirúrgica. Los drogas más frecuentemente utilizadas en los gliomas de alto grado incluyen las nitrosoureas

y los esquemas combinados de CCNU (lomustina), procarbazona, y vincristina. La administración de BCNU (carmustina) endovenosa post-radioterapia mejoró la evolución en el 20-25% de los astrocitomas malignos y la implantación de pastillas de BCNU en el lecho operatorio prolongó la supervivencia 8 semanas. El tratamiento de los astrocitomas malignos recurrentes es controvertido. La resección quirúrgica fue propuesta en pacientes jóvenes y en buen estado general y la supervivencia media reportada después de la misma es de 36 semanas. La temozolomida, una novedosa y eficaz droga quimioterápica específica para tumores gliales, obtuvo tasas de supervivencia a 6 meses de 60% en lesiones recurrentes.

A partir del último trabajo de R. Stupp y col. de pacientes con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico han cambiado las estrategias y primeras líneas de tratamiento. Este trabajo randomizó a 573 pacientes de 85 centros con dicho diagnóstico en dos ramas: Un grupo recibió radioterapia local 60 Gy. durante 5 días/sem. por un lapso de 6 semanas y el otro grupo radioterapia en idénticas condiciones, concomitantemente con Temozolomida 75 mg/M2 por día en forma continua durante el tratamiento radiante, seguido por 6 ciclos de Temozolomida en forma adyuvante 150 mg/M2 por 5 días continuos en ciclos de 28 días.

La edad media de los pacientes fue de 56 años y el 84 % fue sometido a resección quirúrgica previa. La supervivencia media fue de 14.6 meses con el tratamiento combinado y de 12.1 meses con radioterapia sola. El intervalo de confianza fue del 95% con una $P < 0.001$. La supervivencia a los 2 años fue del 26.5% con radioterapia y Temozolomida vs. 10.4% con radioterapia sola. La toxicidad hematológica (grado 3-4) del tratamiento combinado fue del 7%. Es decir que actualmente esta estrategia neuro-oncológica parece ser el tratamiento adecuado dentro del «standard of care» para el abordaje terapéutico del Glioblastoma Multiforme.

A pesar de dichos avances en las modalidades terapéuticas convencionales el pronóstico de los gliomas malignos no ha variado significativamente en los últimos años y es por ello que se han desarrollado nuevas alternativas terapéuticas. Dado que los GBM son tumores que generan proliferación microvascular, la utilización de Talidomida, un potente inhibidor de la angiogénesis, fue utilizada en forma experimental en un subgrupo de pacientes con lesiones recurrentes, con resultados alentadores. Actualmente se están usando los inhibidores de la Cox-2 (Celecoxib-Rofecoxib) solo o en combinación con RT o QT (Temozolomida) con el mismo fundamento antineoangiogénesis. El ácido cis-retinoico (isotretinoína), continuando con el mismo principio fisioterapéutico y como posible inductor de la apoptosis (mecanismo alterado en la proliferación clonal), es otro de los fármacos que se están utilizando en fases de experimentación de estas estra-

tegias llamadas onco-biológicas. El fundamento de la terapia génica implica la transferencia selectiva de genes a las células tumorales con el propósito de hacerlas vulnerables al tratamiento con drogas que normalmente no las afectarían. El protocolo más utilizado se basa en la transferencia del gen de la timidina kinasa del virus herpes simple y en el tratamiento posterior con ganciclovir.

Los factores pronósticos más importantes para la supervivencia incluyen la edad, la histología tumoral, el estado clínico preoperatorio, la extensión de la resección quirúrgica, y la utilización de radioterapia postoperatoria. No hay diferencias significativas en la supervivencia entre GBM primarios y GBM originados a punto de partida de lesiones de bajo grado.

ESCALA DE KARNOFSKY

Normal; sin sintomatología ni evidencia de enfermedad.

Capaz de realizar actividad normal con mínima sintomatología.

Capaz de realizar actividad normal con ciertas manifestaciones clínicas y con esfuerzo.

Incapaz de realizar actividades normales; independiente se cuida a sí mismo.

Requiere asistencia ocasional; independiente en la mayoría de las actividades.

Requiere considerable asistencia y cuidados frecuentes.

Incapacitado; requiere cuidado y asistencia especial.

Seramente incapacitado; hospitalizado.

Muy enfermo; hospitalizado con tratamiento de sostén activo.

Moribundo.

ASTROCITOMA DE BAJO GRADO

Los astrocitomas de bajo grado (ABG) representan el 10-20% de todos los tumores cerebrales del adulto y el 8-25% de la población pediátrica. Los cambios moleculares implicados en el origen tumoral incluyen la pérdida de material genético de los cromosomas 6, 13, 17p y 22. Estos tumores son lesiones de lento crecimiento y compuestos predominantemente por astrocitos neoplásicos bien diferenciados. Macroscópicamente son lesiones amarillentas con márgenes poco delimitados. Histológicamente se subdividen en las variantes fibrilar, protoplasmático y gemistocítico. Los síntomas más frecuentes de presentación son las crisis convulsivas seguidas de cefaleas, déficit neurológico progresivo y cambios de personalidad. Las convulsiones parciales o generalizadas se presentan en el 60-80% de los pacientes durante el curso de la evolución. Los síntomas y signos de hipertensión

endocraneana aparecen en general tardíamente. En tomografía computada (TC) son lesiones hipodensas sin edema perilesional. En RM presentan señal hipointensa e hiperintensa en secuencias T1 y T2 respectivamente y generalmente no refuerzan con contraste endovenoso. El tratamiento de los astrocitomas de bajo grado continúa siendo controvertido. La cirugía ha demostrado prolongar la sobrevida. Es indicación formal en aquellos pacientes que padecen de hipertensión endocraneana, deterioro neurológico secundario al efecto de masa y crisis convulsivas refractarias al tratamiento médico. Respecto a la extensión de la resección quirúrgica se reportaron tasas de sobrevida a 5 y 10 años de 87,5% y 68,2% respectivamente en pacientes con resección total versus 57% y 31,2% para pacientes con resección subtotal. Sin embargo no existen estudios prospectivos randomizados que confirmen la superioridad de un procedimiento sobre el otro. La radioterapia externa postoperatoria con dosis superiores a los 53 Gy obtuvo tasas de sobrevida a 5 y 10 años de 68% y 39% respectivamente. Sin embargo debido a la neurotoxicidad actínica y efectos neuro-cognitivos no deseables a mediano plazo, actualmente se propone diferir la misma hasta el momento de la recurrencia tumoral. La quimioterapia se ha utilizado en casos de lesiones sintomáticas irresecables, postradioterapia y en la población pediátrica para demorar la radioterapia. Existen en la actualidad varios protocolos de investigación, donde se está evaluando la posibilidad de utilizar temozolamida como primera línea de tratamiento de lesiones gliales de bajo grado, donde la toxicidad con dicho fármaco es mínima y su uso se plantea como estrategia quimioprolifática, ya que sabemos que dichas lesiones, progresan entre el 68 al 75% a lesiones de alto grado en su evolución natural.

La sobrevida media reportada para los astrocitomas de bajo grado es de 65-96 meses y los factores pronósticos favorables para la misma incluyen: a) edad d» 30 años, b) índice de Karnofsky postquirúrgico e» 70, c) índice de proliferación celular MIB-1 d» 8, d) exéresis quirúrgica total, e) convulsiones como único signo preoperatorio, f) localización tumoral frontal y parietal y g) ausencia de captación de contraste radiológico.

ASTROCITOMA PILOCÍTICO

Los astrocitomas pilocíticos son las lesiones astrocíticas más frecuentes de la infancia y predominan en el cerebelo, vía óptica y región hipotalámica. Si bien en general tienen comportamiento biológico benigno que les confiere la categoría de tumores grado I según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) pueden progresar y producir diseminación leptomeníngea. Macroscópicamente son lesiones bien delimitadas, color gris-rosadas, quísticas, con nódulos murales y poca infiltración tisular. La sintomatología clínica depende de la localización tumoral. Así las lesiones

cerebelosas originan cuadros de ataxia, inestabilidad en la marcha, disdiadococinesia, hipotonía y dismetría, mientras que la localización en los hemisferios cerebrales genera cefaleas, crisis comiciales y déficit neurológico. En TC son lesiones bien circunscriptas, iso-hipodensas y sin edema perilesional. En secuencia T1 de RM evidencian señal iso-hiperintensa mientras que en secuencia T2 son hiperintensos. Los nódulos murales captan el contraste en forma homogénea. El tratamiento de elección es la cirugía. La resección completa logra tasas de sobrevida a 10 años de 100% versus 80% y 44% para resecciones subtotales y biopsias respectivamente. El rol de la radioterapia en el tratamiento de los astrocitomas pilocíticos es controvertido teniendo en cuenta que se trata de población en su mayoría pediátrica. Si bien es una de las recomendaciones en el postoperatorio de resecciones subtotales, en la actualidad es reservada para los casos de progresión tumoral postoperatoria. La quimioterapia combinada (carboplatino, vincristina, etopósido, temozolamida, etc.) se ha utilizado en pacientes con enfermedad progresiva post-cirugía y radioterapia, en casos de diseminación multifocal y en pacientes menores de 5 años de edad como primera línea de tratamiento en tumores irresecables ó resecciones parciales.

La degeneración maligna es rara y ha sido reportada frecuentemente en el contexto de astrocitomas pilocíticos previamente irradiados.

GLIOMAS HIPOTALÁMICOS Y DEL QUIASMA OPTICO

Los gliomas del quiasma óptico e hipotalámicos representan el 5% de todos los tumores intracraneales de la población pediátrica y predominan en pacientes menores de 5 años de edad. Pueden presentarse aisladamente o más comúnmente en el contexto del síndrome de NFM I. Clínicamente generan trastornos visuales como atrofia óptica, proptosis y nistagmus, disfunción endocrinológica por compresión hipotálamo-hipofisaria y signos y síntomas como cefaleas, vómitos y somnolencia, secundarios al aumento de la presión intracraneana por hidrocefalia obstructiva. En TC son lesiones hipodensas mientras que en RM son hipointensas en secuencia T1 e hiperintensos en secuencia T2 con refuerzo homogéneo post-contraste. Histológicamente son en su gran mayoría astrocitomas pilocíticos. Debido a que son lesiones de lento crecimiento con comportamiento relativamente benigno se ha recomendado el tratamiento quirúrgico en casos de progresión sintomática. La radioterapia externa fraccionada se utiliza en casos de tumores irresecables. Respecto a la quimioterapia se han obtenido resultados preliminares alentadores utilizando esquemas basados en carboplatino y vincristina. La tasa de sobrevida a 5 años reportada es de 40-88%. Los pacientes con NFM I tienen mejor pronóstico independientemente del tratamiento recibido.

GLIOMAS DEL TRONCO CEREBRAL

Los gliomas del tronco cerebral representan el 10-15% de los tumores intracraneanos de la infancia y el 1-2% de la población adulta. Pueden clasificarse en base a la localización en lesiones mesencefálicas, protuberenciales o bulbares. Tanto en niños como en adultos predomina la localización protuberencial. A su vez son subdivididos en base a sus características radiológicas en focales y difusos. Las lesiones focales están bien delimitadas, ocupan menos del 50% del tronco cerebral en los cortes axiales de RM, pueden tener un componente exofítico y extenderse hacia otros niveles pero sin invadir el tejido nervioso adyacente. Los tumores difusos son lesiones mal delimitadas, que involucran la totalidad de la superficie axial del tronco cerebral y que infiltran el tejido circundante. Las lesiones mesencefálicas tectales puras son en general astrocitomas de bajo grado o astrocitomas pilocíticos y tienen pronóstico relativamente benigno. Las lesiones protuberenciales difusas son en su mayoría astrocitomas fibrilares que pueden sufrir degeneración maligna y tienen comportamiento sumamente agresivo. A nivel bulbar los tumores son en general astrocitomas de bajo grado o gangliogliomas que pueden crecer en forma exofítica. La sintomatología clínica más frecuente incluye disfunción de pares craneales, disfunción cerebelosa caracterizada por disartria y temblor intencional y trastornos secundarios a la afectación de las vías piramidales (hemiparesia, trastornos de la marcha y hemihipoestesia). La progresión tumoral oblitera el acueducto de Silvio y el IV ventrículo causando hidrocefalia obstructiva. En la mayoría de los casos la duración del cuadro clínico previo al diagnóstico es menor de 2 meses. En TC se describen como lesiones hipo o isodensas que no captan contraste. En secuencias T1 y T2 de RM tienen señal hipo e hiperintensa respectivamente. El 44% presenta refuerzo heterogéneo post-contraste endovenoso. A diferencia de las lesiones supratentoriales la ausencia de captación de contraste no implica benignidad histológica. La necesidad de biopsiar las lesiones del tronco cerebral antes de iniciar el tratamiento continua siendo controvertida. Las razones a favor de la misma son las bajas tasas de morbi-mortalidad reportadas para las técnicas estereotácticas y la posibilidad de descartar patologías alternativas como procesos inflamatorios y desmielinizantes. Los autores que se oponen a la realización de biopsias diagnósticas argumentan la alta morbilidad del procedimiento, la posibilidad de que la biopsia no sea diagnóstica y la alta correlación existente entre los hallazgos radiológicos típicos y la histología tumoral. El tratamiento propuesto para las lesiones quísticas, exofíticas dorsales y bulbo-cervicales es la remoción quirúrgica debido a la alta incidencia de astrocitomas de bajo grado y astrocitomas pilocíticos a dicho nivel. Contrariamente la cirugía no ha demostrado beneficio en los gliomas difusos de tronco cerebral y la radioterapia convencional continúa

siendo la primera línea de tratamiento. Los protocolos de tratamiento basados en la utilización de ciclofosfamida y cisplatino o de esquemas más agresivos con el agregado de trasplante de médula ósea autóloga no tuvieron resultados alentadores. Las tasas de supervivencia reportadas a 1, 2 y 3 años son de 37%, 20% y 13% respectivamente. Para los casos de recurrencias tumorales se han iniciado protocolos de tratamiento experimentales basados en quimioterapia con novedosas drogas, inmunoterapia y terapia génica. El cuadro clínico caracterizado por parálisis de pares craneales, espasticidad y signos cerebelosos; la edad menor de 2 años y la duración del cuadro menor de 2 meses constituyen los factores pronósticos de mala evolución.

XANTOASTROCITOMA PLEOMÓRFICO

Los xantoastrocitomas pleomórficos son gliomas de bajo grado que predominan en pacientes menores de 30 años de edad, en el compartimento supratentorial y más frecuentemente en el lóbulo temporal. El 75% de los pacientes se presentan con crisis cómicas. Radiológicamente suelen ser quísticos con poco edema perilesional. La remoción quirúrgica es el tratamiento de elección. El seguimiento postoperatorio es necesario ya que el 41% de las recurrencias evidencia degeneración a glioma maligno. La radioterapia se utiliza en casos de lesiones recurrentes con signos histológicos de progresión maligna.

OLIGODENDROGLIOMA

Los oligodendrogliomas representan en las series clásicas el 4-5% de todos los tumores primarios cerebrales. Se originan a partir de las células oligodendrogliales y predominan entre la 4ta y 6ta décadas de la vida. Generalmente son lesiones únicas córtico-subcorticales localizadas en el lóbulo frontal y con menor frecuencia en los lóbulos temporal y parietal. El 20% se extiende bilateralmente y raramente se localizan a nivel infratentorial. Macroscópicamente son lesiones bien demarcadas, grisáceas, con áreas de degeneración quística y focos de calcificación. Histológicamente se clasifican en oligodendrogliomas puros y oligoastrocitomas o tumores mixtos. A su vez la OMS subdividió en lesiones benignas y anaplásicas en base a la presencia de características histológicas de mitosis, polimorfismo nuclear y proliferación endotelial. Las crisis cómicas parciales o generalizadas, son el síntoma de presentación clínica más frecuente (70% de los pacientes), seguidas de cefaleas, déficit neurológico (hemiparesia, disfasia, etc.), trastornos de la personalidad y signos y síntomas de hipertensión endocraneana (50% de los pacientes). Raramente los oligodendrogliomas pueden diseminarse a través del líquido cefalorraquídeo o producir metástasis a distancia. En la TC se manifiestan como lesiones hipodensas, en general bien delimitadas con escaso edema perilesional sin refuerzo post-administración de sustancia de contraste. Las calcificaciones tumorales son frecuentes mientras que

los focos hemorrágicos intratumorales y las formaciones quísticas asociadas predominan en las variantes anaplásicas. En la RM los oligodendrogliomas muestran señal hipointensa o mixta en secuencia T1 e hiperintensa en secuencia T2 con poco edema circundante y sin captación de contraste. El tratamiento incluye cirugía como primera línea de tratamiento. Las tasas de sobrevida reportadas a 5 años para resecciones totales y subtotales son de 84% y 42% respectivamente. Los esquemas quimioterápicos basados en procarbazona, CCNU y vincristina obtuvieron excelentes resultados en el tratamiento de los oligodendrogliomas y oligoastrocitomas de bajo y alto grado constituyendo el tratamiento adyuvante de elección. A su vez, la biología molecular ha determinado que la presencia de alteraciones genéticas a nivel de los cromosomas 1p y 19q constituyen los factores predictivos de quimiosensibilidad como ampliaremos más adelante. El rol de la radioterapia en el tratamiento de los oligodendrogliomas continúa siendo controvertido y se sugiere su utilización en lesiones de alto grado posteriormente a la quimioterapia y en lesiones de bajo grado con progresión anaplásica. La sobrevida media reportada para los oligodendrogliomas de bajo y alto grado es de 84 meses y 35 meses respectivamente. Factores pronósticos favorables incluyen la edad <40 años, la exéresis quirúrgica total, la presencia de calcificaciones y los bajos índices de proliferación celular.

Los oligodendrogliomas son un ejemplo muy interesante respecto a como la información generada por las técnicas de biología molecular contribuyen a definir el diagnóstico y el tratamiento de una entidad y como también alteran los conceptos tradicionales sobre la misma. Si bien eran tumores relativamente raros (5%) en la literatura publicada hasta la década del 90, las series posteriores basadas, al menos parcialmente en las ideas de Daumas Duport sobre los criterios diagnósticos de oligodendrogliomas, comunican tasas de incidencia cercanas al 25% de los tumores endocraneanos. Este «incremento» espectacular obedece sin duda al mejor reconocimiento de los patólogos de la entidad y a la correlación con la neuroradiología de un tumor cuya presentación clínica y por imágenes es relativamente estereotipada. El grupo de St. Anne ha postulado un concepto morfológico revolucionario, esto es que la mayor parte de los hasta ahora considerados «astrocitomas fibrilares difusos de bajo grado», en general Grado 2 de la OMS, son en realidad oligodendrogliomas. En su estudio de 153 casos, postulan que estas lesiones están constituidas por oligodendroglioma tumoral atrapada en un estroma astrocítico reactivo no neoplásico. Dos tercios de los tumores exhiben una disposición espacial difusa (llamada tipo III o de células aisladas) mientras que 1/3 muestra también un componente sólido adicional. La captación de contraste se observa en el 64% de los tumores sólidos pero en ninguno de los tipo III. El déficit neurológico ocurrió en 57% de los tipo II y sólo en el 8% de los tipo III. Respecto a

sobrevida aquellos casos con captación de contraste (o su equivalente histopatológico, la hiperplasia endotelial) mostraron sobrevida de 3.5 años contrastando con los que no captaban contraste cuya sobrevida media fue de 11 años.

Dos hechos adicionales han sido claves en el desarrollo posterior. La descripción a principio de los '80 por el grupo de Gregory Cairncross de la quimiosensibilidad de los oligodendrogliomas como comentamos anteriormente, generó una presión importante para reconocer y diagnosticar un tumor eventualmente curable. Posteriormente el mismo grupo en colaboración con David Louis del Massachusetts General Hospital describieron la importancia de dicha delección de los cromosomas 1p y 19q como factor pronóstico y predictor de la quimiosensibilidad de esta lesión. Estos dos datos generaron una intensa «revalorización» de los tumores oligodendrícos y plantean, quizá por primera vez en la neurooncología, la posibilidad de utilizar información genética en el tratamiento concreto de estos pacientes. Es interesante analizar la evolución de estos conceptos en los últimos 2 años. La técnica de hibridación genómica comparativa cuya ventaja es la capacidad de analizar todo el genoma tumoral en forma relativamente rápida y sencilla permitió al grupo de Andrea Von Deimling diferenciar 2 tipos de oligodendrogliomas, aquellos con la ya descrita pérdida 1p-19q y otro cuya alteración génica es mutuamente excluyente con la primera que exhibe pérdida del cromosoma 10 y ganancia del 7, patente genotípica mas característica de los glioblastomas. En síntesis, para estos autores existirían 2 grupos de tumores oligodendrícos, aquellos con la clásica delección 1p 19q quimiosensibles y de mejor pronóstico y otros sin delección 1p 10q con pérdida del cromosoma 10 y ganancia del 7 de pronóstico mas semejante a los glioblastomas. Curiosamente ambos subgrupos no son identificables con criterios morfológicos. Otras series se han concentrado en el análisis de las delecciones comentadas en otros tipos tumorales obteniéndose resultados contradictorios sobre su rol pronóstico en el mediano plazo.

Quizá la síntesis mas interesante de toda esta serie sea la diferenciación en cuatro grupos de diferente evolución biológica que proponen Louis y col. en oligodendrogliomas. Del análisis sistemático de su serie surgen que los pacientes con la delección combinada de 1p y 19q tienen largas sobrevidas asociadas a buena respuesta a la quimioterapia con o sin radioterapia. Aquellos paciente con delección única del cromosoma 1p responden a la quimioterapia con respuesta y sobrevida menor. Los tumores carentes de delección 1p se subdividen en aquellos con mutaciones de TP 53 que responden a la quimioterapia pero recaen rápidamente y los que no tienen TP 53 mutada que clínica y genotípicamente se asimilan a los Glioblastomas. La conclusión de los autores es válida como anticipo del futuro próximo en estas lesiones.

Estos datos plantean por primera vez la posibilidad que las decisiones terapéuticas al momento del

diagnóstico puedan ser adaptadas al subtipo específico de oligodendroglioma anaplásico.

Por supuesto que las implicancias de estos datos trascienden al oncotipo en cuestión y dejan planteado a futuro la interacción entre la genética, la morfología y quizá las neuroimágenes como los recursos claves de la definición nosológica.

GANGLIOGLIOMA

Los gangliogliomas son tumores mixtos constituidos por células neoplásicas astrocíticas y neuronales. Representan el 1-4% de todos los tumores intracraneales de la infancia y se localizan predominantemente en el lóbulo temporal y en los hemisferios cerebelosos.

Los síntomas clínicos más frecuentes son las crisis convulsivas en especial las crisis parciales complejas, seguidas de cefaleas, trastornos del lenguaje, signos de disfunción cerebelosa, como ataxia y déficit neurológico motor. Macroscópicamente son en general lesiones quísticas bien circunscriptas. Histológicamente han sido divididos en lesiones de bajo y alto grado en base a la diferenciación del componente glial. La exéresis quirúrgica es el tratamiento de elección y las tasas de supervivencia libre de progresión para lesiones de bajo y alto grado reportadas son de 78% y 75% respectivamente. La radioterapia se utiliza en lesiones de alto grado con resección subtotal mientras que el uso de la quimioterapia está confinado al tratamiento de lesiones con evidencias histológicas de anaplasia.

TABLA I. Clasificación Histológica de los Tumores del Sistema Nervioso Central / OMS.

1.- Tumores del tejido neuroepitelial	Ganglioglioma anaplásico
1.1 Tumores astrocíticos	Neurocitoma central
Astrocitoma difuso	Liponeurocitoma cerebeloso
Astrocitoma Fibrilar	Paranglioma del filum terminal
Astrocitoma protoplásmico	1.8 Tumores neuroblásticos
Astrocitoma gemistocítico	Neuroblastoma olfatorio (estesioblastoma)
Astrocitoma anaplásico	Neuroepitelioma olfatorio
Glioblastoma	Neuroblastomas de la glándula adrenal y el sistema nervioso simpático
Glioblastoma de células gigantes	1.9 Tumores pineales parenquimatosos
Gliosarcoma	Pineocitoma
Astrocitoma pilocítico	Pineoblastoma
Xantastrocitoma pleomórfico	Tumor parenquimatoso pineal de diferenciación intermedia
Astrocitoma subependimal de células gigantes	1.10 Tumores embrionales
1.2 Tumores oligodendrogiales	Meduloepitelioma
Oligodendroglioma	Ependimoblastoma
Oligodendroglioma anaplásico	Meduloblastoma
1.3 Gliomas mixtos	Meduloblastoma desmoplásico
Oligoastrocitoma	Meduloblastoma de células grandes
Oligoastrocitoma anaplásico	Medulomioblastoma
1.4 Tumores ependimales	Meduloblastoma melanótico
Ependimoma	Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (PNET)
Celular	Neuroblastoma
Papilar	Ganglioneuroblastoma
Células Claras	Tumor rabdoide/teratoide atípico
Tanicítico	2 Tumores de los nervios periféricos
Ependimoma anaplásico	2.1 Schwannoma (neurinoma, neurilemmoma)
Ependimoma mixopapilar	Celular
Subependimoma	Plexiforme
1.5 Tumores del plexo coroideo	Melanótico
Papiloma del plexo coroideo	2.2 Neurofibroma
Carcinoma del plexo coroideo	Plexiforme
1.6 Tumores gliales de origen incierto	2.3 Perineurioma
Astroblastoma	Perineurioma intraneural
Gliomatosis cerebri	Perineurioma de tejido blando
Glioma cordoide del 3er ventrículo	2.4 Tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos (TMVNP)
1.7 Tumores neuronales y glio-neuronales mixtos	Epiteliode
Gangliocitoma	3 Tumores menígeos
Gangliocitoma displásico del cerebelo (Lhermitte – Duclos)	3.1 Tumores de las células meningoteliales
Astrocitoma infantil desmoplásico /Ganglioglioma	Meningioma
Tumor neuroepitelial disembrionárico	
Ganglioglioma	

Meningotelial
Fibroso (fibroblástico)
Transicional (mixto)
Psammomatoso
Angiomatoso
Microquístico
Secretor
Linfoplasmocítico
Metaplásico
Células claras
Coroides
Atípico
Papilar
Rabdoide
Meningioma anaplásico
3.2 Tumores mesenquimales, no meningoteliales
Lipoma
Angiolipoma
Hibernoma
Liposarcoma (intracraneal)
Histiocitoma fibroso
Leiomioma
Leiomiomasarcoma
Rabdomioma
Rabdomiosarcoma
Condroma
Condrosarcoma
Osteoma
Osteosarcoma
Osteocondroma
Hemangioma
Hemangioendotelioma epiteliode
Hemangiopericitoma
Angiosarcoma
Sarcoma Kaposi
3.3 Lesiones melanocíticas primarias
Melanocitosis difusa
Melanocitoma
Melanoma maligno
Melanomatosis meníngea
3.4 Tumores de histogénesis incierta
Hemangioblastoma
4 Neoplasias hematopoyéticas y linfomas
Linfomas malignos
Plasmocitoma
Sarcoma granulocítico
5 Tumores germinales
Germinoma
Carcinoma embrional
Tumor del saco vitelino
Coriocarcinoma
Teratoma
Maduro
Inmaduro
Teratoma con transformación maligna
Tumores germinales mixtos
6 Tumores de la región selar
Craneofaringioma
Adamantinomatoso
Papilar
Tumor de células granulares
7 Tumores metastásicos

BIBLIOGRAFIA

- Brem S, Rozental JM, Moskal JR: What is the etiology of human brain tumors? A report of the first Lebow conference. *Cancer* 76: 709-713, 1995.
- Briggs RJ, Fabinyi G, Kaye AH: Current management of acoustic neuromas: review of surgical approaches and outcomes. *J Clin Neurosci* 7: 521-26, 2000.
- Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al.: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1473-1479.
- CBTRUS. 1996 Annual Report. Chicago: Central Brain Tumor Registry of the United States, 1997.
- Chamberlain MC, Kormanik PA: Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas. *West J Med* 168: 114-20, 1998.
- Collins VP: Gliomas. *Cancer Surv* 32: 37-51, 1998.
- Daumas-Duport C, Tucker M-L, Kolles H, et al.: Oligodendrogliomas: Part II—A new grading system based on morphological and imaging criteria. *J Neurooncol* 1997; 34:61-78,.
- Daumas-Duport C, Varlet P, Tucker M-L, et al.: Oligodendrogliomas: Part I—Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: A study of 153 cases. *J Neurooncol* 1997; 34:37-59.
- Davis F, Freels S, Grutsch J, et al.: Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg* 1998; 88:1-10,
- De Angelis LM: Brain Tumors. *NEJM* 344: 114-123, 2001.
- Engelhard HH: Gene therapy for brain tumors: The fundamentals. *Surg Neurol* 54: 3-9, 2000.
- Fortin D, Cairncross GJ, Hammond RR: Oligodendroglioma: An appraisal of recent data pertaining to diagnosis and treatment. *Neurosurgery* 45: 1279-1291, 1999.
- Forsyth PA, Roa WH. Primary central nervous system tumors in adults. *Curr Treat Options Neurol* 1: 377-394, 1999.
- Gutin PH, Posner JB: Neuro-oncology: Diagnosis and management of cerebral gliomas- Past, present, and future. *Neurosurgery* 47: 2000.
- Hakim R, Loeffler JS, Anthony DC, Black PM: Gangliogliomas in adults. *Cancer* 79: 127-31, 1997.
- Hildebrand J, Dewitte O, Dietrich PY et al: Management of malignant brain tumors. *Eur Neurol* 38: 238-253, 1997.
- Ino Y, Zlatescu, MC., Sasaki, H., et al.: Long patient survival and therapeutic responses in histologically disparate high grade gliomas with chromosome 1p loss. *J. Neurosurg.*, 2000; 92: 983-990,.
- Ino Y., Betensky R., Zlatescu M. et al.: Molecular Subtypes of Anaplastic Oligodendroglioma: Implications for Patient Management at Diagnosis *Clinical Cancer Research* 2000;. 7: 839-845
- Janny P, Cure H, Mohr M et al: Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer* 73: 1937-45, 1994.
- Kaplan AM, Albright AL, Zimmerman RA et al: Brainstem Gliomas in Children. *Pediatr Neurosurg* 24: 185-192, 1996.
- Kernohan JW, Maybon RF, Svien HJ, et al.: A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24:71-75,.
- Kleihues and W. K. Cavenee (eds.), World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC/ WHO, 2000.
- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumors of the central nervous system: World Health Organization Internal Histological Classification of Tumors. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1993.
- Loiseau H: Prognosis of gliomas. *Rev Neurol (Paris)* 152: 84-102, 1996.
- Louis DN: A molecular genetic model of astrocytoma histopathology. *Brain Pathology* 7: 755-764, 1997.
- Louis DN, Gusella JF. A tiger behind many doors: multiple genetic pathways to malignant glioma. *Trends Genet* 1995; 11:412-415.
- Macdonald DR, Gaspar LE, Cairncross JG: Successful chemotherapy for newly diagnosed aggressive oligodendroglioma. *Ann Neurol* 1990; 27:573-574,.
- McLendon, R. E., Enterline, D. S., Tien, R. D. et al.: Tumors of central neuroepithelial origin. In: D. D. Bigner, R. E. McLendon, and J. M. Bruner