

11232



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA MVS

OLIGODENDROGLIOMAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA MVS: COMPORTAMIENTO
BIOLOGICO EN UNA POBLACION DEFINIDA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LA ESPECIALIDAD DE NEUROCIROLOGIA
P R E S E N T A :
SERGIO MORENO JIMENEZ

TUTOR: DR. MARIO A. ALONSO VANEGAS

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA MVS



MEXICO, D. F.

2004 - 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dra. Teresa Corona


Enseñanza


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dr. Sergio Gomez-Illata Andrade


Jefe de Servicio de Neurocirugía

Dr. Mario Alonso Vanegas


Asesor de Tesis
Adscrito del departamento de neurología y
neurocirugía



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

A mis Padres

A quienes agradezco tantas cosas

Que son imposibles de contar,

Por darme todo su cariño y darme

La oportunidad de estudiar. Por

Enseñarme a ser una persona íntegra

Con su ejemplo.

A mis hermanos Ernesto y Gabriel

Quienes no solamente son

Mis hermanos sino también mis

Amigos. Por hacerme sentir

Que cuento con ellos incondicionalmente.

A Fabiola, mi esposa

Por ser la persona más increíble

Que haya conocido, por ser el motor

Que me permite ir siempre hacia

Adelante y, lo más importante,

Por hacerme feliz.

A los pacientes

Quienes me han enseñado

Y me siguen enseñando

Gracias.

AUTORES:

Dr. Sergio Moreno Jiménez

Neurocirugía

Dr. Mario A. Alonso Vanegas

Neurocirugía

Dra. Martha Tena

Neuropatología

Dra. Lucinda Aguirre

Neuroinmunología

Dr. Cuauhtémoc García Pastor

Neurocirugía

Dr. Javier Terrazo Lluch

Neurocirugía

Un agradecimiento especial a las doctoras Martha Tena y Lucinda Aguirre ya que sin su colaboración no habría podido llevarse a cabo este trabajo.

INDICE

INTRODUCCION	7
- TUMORES DE ORIGEN GLIAL	7
OLIGODENDROGLIOMAS	12
- INTRODUCCION	12
- EPIDEMIOLOGIA	12
- MECANISMOS IMPLICADOS EN LA GENESIS TUMORAL	13
- CUADRO CLINICO	13
- DIAGNOSTICO POR IMAGEN	14
- PATOLOGIA	15
- TRATAMIENTO	16
- GENETICA	20
- PRONOSTICO	20
- OBJETIVO	22
- MATERIAL Y METODOS	24
+ Evaluación Histológica	24
+ Tratamiento	25
+ Revisión del seguimiento	26
+ Análisis Estadístico	26
- RESULTADOS	27
+ Localización	27
+ Sobrevida postoperatoria	27
+ Signos y Síntomas	28
+ Diagnóstico preoperatorio	29
+ Resultado de Patología	30

+ Tipo de Tratamiento	30
+ Complicaciones	31
+ Sobrevida	32
+ Resultados de Histopatología	40
- DISCUSION	49
- BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUCCION

TUMORES DE ORIGEN GLIAL:

Dentro del grupo de tumores del sistema nervioso central (SNC) se encuentran los gliomas. Estas neoplasias se caracterizan por originarse de alguna de las células gliales como son astrocitos, oligodendrocitos o ependimocitos. De estas células derivan los astrocitomas, los oligodendrogliomas y los ependimomas respectivamente. Pueden existir de igual manera tumores mixtos, llamados así porque combinan dos de estas estirpes celulares dentro del mismo tumor. De estos últimos el más frecuente es el oligoastrocitoma, aunque también existen otras combinaciones.

Los astrocitomas se pueden dividir en dos amplias categorías de acuerdo a diferencias clinicopatológicas. En la primera categoría se encuentran los astrocitomas fibrilares que incluyen astrocitomas, astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes. En la segunda categoría se encuentran los astrocitomas pilocíticos juveniles, los xantoastrocitomas pleomórficos y los astrocitomas de células gigantes subependimarios. El espectro de oligodendrogliomas ha sido dividido con fines pronósticos en dos grandes grupos. Los de bajo y los de alto grado de malignidad. Incluso el más anaplásico de los oligodendrogliomas tiene un mejor pronóstico que un glioblastoma multiforme.

Dentro de los ependimomas existen microscópicamente dos clases: la lesión clásica del cerebro y la médula espinal, y un ependimoma mixopapilar distintivo del *filum terminale*.

Estos diferentes tumores gliales han sido graduados con diversos sistemas. El primero en haber sido utilizado para los astrocitomas fue el elaborado por Bailey y Cushing (1).

Esta división fue de acuerdo a tres etapas del desarrollo embrionario en las cuales se encontraban las células neoplásicas, es decir, astrocitos, astroblastos y espongioblastos. En orden creciente de malignidad correspondían a astrocitomas, astroblastomas y espongioblastomas multiforme (posteriormente llamado glioblastoma multiforme). A la postre Kernohan dividió a los astrocitomas fibrilares en cuatro grados de malignidad creciente, esto de acuerdo a características como grado de pleomorfismo nuclear y citoplásmico, número de figuras mitóticas, y presencia o ausencia de necrosis. Los llamó astrocitomas grado 1, 2, 3 y 4 (2, 3). Después Ringertz utilizó un sistema basado también en características histológicas y citológicas pero dividiendo a estas neoplasias en tres grados: astrocitoma, astrocitoma tipo intermedio y glioblastoma (4). Posteriormente se realizaron varias modificaciones a esta clasificación dentro de las cuales lo más importante fue el reconocimiento de la presencia de necrosis como un factor de mal pronóstico. En la clasificación de Ringertz inicial, el grado de astrocitoma intermedio permitía la presencia de una poca cantidad de necrosis, mientras que en la clasificación modificada este hecho era suficiente para clasificarse como glioblastoma multiforme (5). Daumas-Duport y colaboradores realizaron un método de clasificación basado en la presencia o ausencia de cuatro características histológicas: atípia nuclear, figuras mitóticas, proliferación microvascular y necrosis. Las neoplasias que presentaban solamente aumento de la celularidad sin ninguna de estas características se clasifican como grado 1. Si tenían una de las características eran grado 2, si tenían dos eran grado 3 y si tenían tres o cuatro eran grado 4 (6). También existen otras dos clasificaciones que son la de St. Anne-Mayo y la de la Universidad de San Francisco. La primera los divide en astrocitomas 1, 2, 3 y 4, mientras que la segunda lo hace como astrocitomas levemente anaplásicos, moderadamente anaplásicos, altamente anaplásicos y glioblastomas multiformes.

Existen aproximadamente 1500 nuevos casos de gliomas de bajo grado al año en Estados Unidos de Norteamérica (7). La mayoría de los pacientes que se presentan con síntomas iniciales de gliomas de bajo grado son aproximadamente una a dos décadas más jóvenes que los pacientes que se presentan con gliomas malignos. Más de la mitad de los pacientes se presentan clínicamente después de una primera crisis convulsiva y están neurológicamente íntegros. En la tomografía axial computada (TAC) se observa una imagen de aspecto tumoral hipodensa y que no refuerza con el medio de contraste. En la imagen de resonancia magnética (IRM) se encuentra característicamente una lesión hipointensa y sin reforzamiento con el medio de contraste en la secuencia ponderada en T1, mientras que en la secuencia ponderada en T2 se ve hiperintensa. El grado de efecto de masa provocado por el tumor se puede encontrar en cualquier lugar dentro de un espectro en el cual en un extremo no existe, y en el otro es de grado máximo. Lo más frecuente es el primer caso. Independientemente de que tenga un gran efecto de masa, el paciente puede encontrarse neurológicamente íntegro o con signos de hipertensión intracraneana.

El tiempo medio de sobrevida en adultos con gliomas de bajo grado en general es aproximadamente de 4 a 7 años, llegando hasta 10 años en algunas series (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). El índice de sobrevida a 10 años se encuentra entre el 15 y el 45%. La recurrencia tumoral se define como el empeoramiento de los signos y síntomas neurológicos o progresión de la lesión por imagen, o ambas. Generalmente cuando hay una recurrencia tumoral existe a la vez una progresión en cuanto al grado de malignidad, pasando de un glioma benigno a uno anaplásico. En la actualidad aún existe controversia en cuanto a si se debe tratar al paciente inmediatamente o dejar en observación o si se puede tratar sin tener un diagnóstico histopatológico previo. Además

aun no se han conducido estudios suficientes para determinar con precisión el papel que debe desempeñar la biopsia por estereotaxia, la resección quirúrgica agresiva y la radioterapia.

En general, la presencia de un déficit neurológico además de las crisis convulsivas, la presencia de reforzamiento de la lesión en los estudios de imagen, o la presencia de efecto de masa en las mismas, son signos que sugieren la presencia de un tumor más agresivo con un peor pronóstico, lo que indica que se debe tratar al paciente lo más pronto posible. Una vez que se decide tratar al paciente, generalmente se hace una cirugía agresiva para lesiones que se encuentran localizadas en alguno de los lóbulos cerebrales. Cuando la lesión se encuentra en estructuras más profundas se sugiere la realización de una biopsia por estereotaxia seguida de radioterapia convencional con campos regionales con una dosis de por lo menos 50Gy, aunque dependiendo del tamaño, también pudiera tratarse con radioterapia conformacional estereotáctica. A mayor edad, peor es el pronóstico por lo que se recomienda que en pacientes mayores de 40 años con un glioma de bajo grado el tratamiento sea en cuanto se hace el diagnóstico (15).

Dentro del grupo de los gliomas de bajo grado de malignidad existen diferentes tumores que por sus características histopatológicas se comportan de manera diferente. Los astrocitomas fibrilares difusos tienen un peor pronóstico mientras que los oligodendrogliomas son los que mejor pronóstico tienen. Ha habido un gran avance en los conocimientos de la biología molecular de los tumores. Algunos autores se han preocupado por calcular el valor predictivo de diferentes marcadores celulares y moleculares y de los índices de proliferación encontrados en los gliomas de bajo grado (19). El caso que presenta mayor controversia es cuando existe un paciente menor de 40 años, que se presenta con una crisis convulsiva pero sin déficit neurológico interictal, y

que presenta en la IRM en secuencia ponderada en T1 una lesión de aspecto neoplásico hipointensa, sin reforzamiento con el medio de contraste y sin efecto de masa. La controversia se debe a que en este caso no existen signos de mal pronóstico y existe la posibilidad de mantenerlo en observación.

El término de glioma maligno se utiliza para referirse a las consecuencias de la evolución de las neoplasias originadas en los astrocitos, oligodendrocitos o ependimocitos, a través de mutaciones, hacia neoplasias cada vez más malignas. Finalmente todos estos tumores tienden a evolucionar hasta compartir características histopatológicas semejantes a los glioblastomas multiformes. Por lo tanto pueden existir astrocitomas malignos, oligodendrogliomas malignos y ependimomas malignos, además de los tumores mixtos ya comentados anteriormente que también pueden evolucionar dentro del espectro de malignidad. Los astrocitomas anaplásicos ocurren generalmente en pacientes entre los 35 y los 55 años de edad, generalmente una década antes que la presentación de los glioblastomas multiformes (20). Estos tumores se localizan en orden decreciente de frecuencia en el lóbulo frontal (40%), temporal (35%) y parietal (17%) (21). El glioblastoma multiforme se presenta entre los 45 y los 65 años de edad y es excepcional antes de los 30 años de edad (22). La localización de los glioblastomas multiformes varía un poco con respecto a la de los astrocitomas anaplásicos en cuanto a la frecuencia. En primer lugar se encuentran en el lóbulo temporal (32%), seguidos del lóbulo frontal (31%), frontoparietal (11%), parietal (19%), temporoparietal (7%) y parietooccipital (5%) (23). El oligodendroglioma anaplásico es más frecuente en la cuarta década de la vida o más tarde, mientras que el ependimoma maligno lo es en los niños.

OLIGODENDROGLIOMAS

INTRODUCCION:

Los oligodendrogliomas corresponden al 2%-5% de los tumores intracraneales. Generalmente son diagnosticados en la 4° ó 5° décadas de la vida, con un discreto predominio en los hombres. Estos tumores son típicamente vascularizados y frecuentemente calcificados. La localización más frecuente es el lóbulo frontal, aunque se pueden encontrar en cualquier lugar del sistema nervioso central (24). La cirugía ha sido la piedra angular del tratamiento utilizando la quimioterapia y la radioterapia como tratamiento adyuvante (25).

EPIDEMIOLOGIA:

Los oligodendrogliomas son tumores raros del sistema nervioso central (SNC). Corresponden al 4-7% de todos los tumores primarios del SNC (24, 26, 27, 28, 29). Un estudio Noruego reportó 208 oligodendrogliomas confirmados en una población de 6180 tumores intracraneales primarios, representando un 4.2%. Esto da una incidencia de 240 casos nuevos por año en esa población (25). Algunos estudios que incluyen tanto oligodendrogliomas como gliomas mixtos con contribución de estirpe oligodendroglioma reportan que corresponden entre un 5 y un 10% de todos los gliomas. Los tumores de bajo grado tienden a ocurrir en pacientes más jóvenes (30). Generalmente son diagnosticados en la 4° ó 5° décadas de la vida, y hay un ligero predominio en el sexo masculino (30, 31). La frecuencia de este tumor en pacientes pediátricos (menos de 20 años) es mucho menor que en adultos, representando únicamente entre el 1 y el 2% de todas las neoplasias primarias del SNC (32). Los reportes de casos de oligodendrogliomas en niños han sido esporádicos (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39.).

MECANISMOS IMPLICADOS EN LA GENESIS TUMORAL:

Se han descrito multitud de factores etiológicos como la exposición a corrientes eléctricas, el uso de teléfonos móviles pero de todos ellos el único factor etiológico descrito como causante de un glioma de alto grado es la exposición crónica a derivados petroquímicos.

Es muy poco lo que se sabe en realidad acerca de la etiología de los tumores cerebrales. Han sido implicados también factores hereditarios, traumáticos, virus y sustancias químicas. Es muy necesario invertir en la investigación básica sobre la etiología de los tumores para poder incidir de una mejor manera sobre el tratamiento y pronóstico.

El desarrollo de gliomas de alto grado podría estar ligado a amplificación de EGFR (cromosoma 7) y ERBB2 (cromosoma 17), además de a otros *loci*, mientras que las deleciones podrían asociarse a pérdida de función de los genes supresores de tumores RB (cromosoma 13), p16 (cromosoma 9), PTEN y DMBT1 (cromosoma 10). Por el contrario, p53, en el cromosoma 17, no ha mostrado relación (40, 41).

CUADRO CLINICO:

El cuadro clínico con el que se presentan los pacientes con oligodendrogliomas depende en gran parte de la localización del tumor. Mørk y colaboradores reportaron 208 casos de oligodendrogliomas de los cuales todos fueron supratentoriales. La mitad afectó al lóbulo frontal, una tercera parte al lóbulo parietal, una cuarta parte al temporal y una decimosexta parte al occipital. Solamente hubo seis lesiones predominantemente intraventriculares. El sitio más frecuente fue la sustancia blanca del lóbulo frontal (111 casos, 53%) (25). En 11 pacientes menores de 20 años de edad se encontraron cuatro en el lóbulo frontal, cuatro en el parietal, dos en el temporal y uno en el occipital (32). La epilepsia es el síntoma inicial más frecuente tanto en la población adulta como en la

pediátrica, representando 57% y 64% respectivamente. Posteriormente se refieren cefalea (22%), alteración de funciones mentales (10%) y vértigo/náusea (9%). En los niños el segundo lugar lo ocupan la náusea y el vómito (55%) (25, 32).

DIAGNOSTICO POR IMAGEN:

En radiografías simples de cráneo, cerca del 47% de todos los oligodendrogliomas presentan alguna calcificación (42). La frecuencia de calcificaciones ha sido reportada tan alta como 91% en detecciones por tomografía (43), y es un hallazgo casi universal en el estudio histológico. A medida que se ha logrado diagnosticar a los pacientes con oligodendrogliomas de una manera más rápida, la tendencia es a encontrar cada vez menos calcificaciones. En la tomografía no contrastada los oligodendrogliomas se ven comúnmente en forma heterogénea, como una mezcla de áreas hipodensas, isodensas, calcificaciones y, ocasionalmente hemorragias. El efecto de masa es generalmente proporcional al tamaño del tumor aunque puede ser menor a lo esperado. El edema perilesional puede ser de leve a moderado (44). Otra característica que distingue a los oligodendrogliomas de otros tumores es la presencia de erosión festoneada de la tabla interna del cráneo. En la imagen de resonancia magnética el oligodendroglioma se presenta como una masa que puede ser heterogénea en todas las secuencias (45). Se pueden observar hiperintensidades en sitios de hemorragias previas en T₁WI. Puede ser necesario utilizar una técnica con echo-gradiente para identificar pequeñas calcificaciones. Otras técnicas utilizadas más recientemente para diferenciar principalmente entre una recidiva tumoral o radionecrosis en pacientes ya tratados, es la resonancia magnética con espectroscopia, encontrando un aumento en los picos de colina y creatina en relación al de N-acetil-aspartato (46).

Un punto de estudio que ha sido estudiado por su controversia es la manera en la cual se puede hacer diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral y radionecrosis. Ha sido demostrado que la espectroscopía por resonancia magnética puede discriminar clínicamente entre especímenes de tumor puro y necrosis pura, y que se puede aumentar esta diferenciación específica cuando se usa el coeficiente aparente de atenuación. Sin embargo, aunque se ha encontrado una tendencia a la correlación entre los índices de coeficiente aparente de atenuación y las diferentes características histopatológicas, lo que aporta este método no ha sido significativo (47).

PATOLOGÍA:

Los oligodendrogliomas se caracterizan por tener células con núcleos redondos y ovales, cuyo nucleolo es ligeramente prominente. Las prolongaciones citoplásmicas de los bien diferenciados son muy escasas y cortas. Los halos perinucleares le dan el aspecto de “huevo estrellado”, y se considera un artificio de fijación. En las formas anaplásicas o malignas, los oligodendrogliomas, al igual que otros gliomas, presentan notable pleomorfismo, anaplasia, necrosis y vasos tumorales con gran prominencia de las células endoteliales (48).

Algunos autores han estudiado el efecto que tiene el óxido nítrico sobre los tumores cerebrales. Los hallazgos han sugerido que el óxido nítrico puede jugar un papel importante en el mecanismo de defensa en contra de tumores cerebrales. La estimulación o la modificación de estos mecanismos pueden representar un nuevo abordaje para el tratamiento de tumores del sistema nervioso central (49).

TRATAMIENTO:

En particular, los oligodendrogliomas son difíciles de reseca por completo por su carácter infiltrativo, sin embargo, continúa siendo la piedra angular del tratamiento (50). Un meta-análisis reciente confirmó que existe un aumento en la supervivencia en pacientes que son tratados con cirugía y radioterapia en comparación con aquellos que solamente se operan (51). Se reportaron las diferentes modalidades de tratamiento en 54 pacientes. Los datos de seguimiento para el análisis de supervivencia a 5 años se obtuvieron en 35 de estos pacientes. Once pacientes fueron solamente operados y 24 recibieron radioterapia postoperatoria. El índice de supervivencia a 5 años para el grupo quirúrgico fue de 82%, mientras que para el grupo de cirugía y radioterapia fue de 100%. La dosis varió de 5300 a 7000 cGy suministrada en un tiempo total de 49 a 66 días (30). Para algunos autores, la quimioterapia es la principal modalidad de tratamiento adyuvante posterior a la resección quirúrgica, y la radioterapia se reserva para la transformación anaplásica si es que ocurre (52, 53). La mayoría de los oligodendrogliomas responden a la quimioterapia, generalmente en menos de 3 meses, frecuentemente con una reducción en el tamaño. La respuesta es variable en su grado y duración (54). La pérdida de un alelo en el cromosoma 1p, y la pérdida combinada de los brazos cromosómicos 1p y 19q, están asociadas con la respuesta a la quimioterapia y con una mayor supervivencia libre de tumor después del tratamiento con quimioterapia (55, 56). Se ha usado la combinación de procarbazona, lomustina y vincristina (PCV) (57), o con procarbazona, vincristina, CCNU o 6-tioguanina (57).

La morbilidad y la mortalidad de los pacientes tratados por craneotomía para resección de tumores en pacientes pediátricos (incluyendo diagnóstico de oligodendroglioma), es significativamente menor en los centros hospitalarios que tienen volúmenes altos de

tumores, y en los casos operados por cirujanos que tratan mayores cantidades de pacientes. Este estudio incluyó pacientes operados entre 1988 y 2000 en 11 centros hospitalarios y por 6 neurocirujanos diferentes. En el análisis multivariado se encontró una diferencia significativa en el índice de mortalidad entre los hospitales de mayor volumen en comparación con los de menor volumen (RM: 0.52, para los que traten 10 veces más casos; IC 95% 0.28-0.94; P=0.03). El índice de mortalidad fue de 2.3% en los hospitales localizados en el cuartil más bajo (4 ó menos admisiones al año), en comparación con los que se localizan en el cuartil más alto (más de 20 admisiones al año) que presentaron un índice de mortalidad de 1.4%. También hubo una tendencia para menores índices de mortalidad cuando el cirujano tenía más experiencia (P=0.16) (58). Estos resultados son el reflejo del alto grado de centralización y especialización.

Se han realizado estudios que evalúan la respuesta de los tumores de origen glial al tratamiento farmacológico sistémico. En un modelo animal se puso un xenoinjerto por estereotaxia el cual tenía clones de proteínas de una línea celular de un glioma humano maligno. El grupo al cual se le administró un inhibidor de la metaloproteínasa llamado SI-27 tuvo un aumento significativo (P< 0.001) en el índice de supervivencia en comparación con el grupo control (supervivencia media de 47.3 contra 32.6 días) (59).

La sobreactivación en la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés) ha sido reconocida como un paso importante en la patogénesis y progresión de múltiples formas de tumores de origen epitelial. Este conocimiento ha llevado al desarrollo de nuevas formas de tratamiento anticanceroso con blanco en estructuras clave en la transducción del EGFR (60).

También se han estudiado algunos fármacos experimentales en ratas los cuales inhiben la neovascularización y la proliferación prometiendo ser una opción en el tratamiento futuro de los gliomas (61).

Ya ha sido bien establecido que una resección total del tumor se asocia con una mayor supervivencia en comparación con tumores resecados menos radicalmente. Hasta la actualidad, lo más frecuente es hacer una estimación de la resección de acuerdo a la experiencia del cirujano en relación a la caracterización de los tejidos. Se ha descrito el estudio volumétrico de los gliomas por medio de una resonancia magnética nuclear de 1.5 T intraoperatoria para determinar el grado de resección tumoral. De acuerdo al resultado del estudio se decide proseguir con la resección hasta lograr una exéresis radical. Un estudio ha demostrado que con ayuda de los estudios de imagen intraoperatoria se puede lograr una resección radical sin aumentar la morbilidad en el paciente (62). Cuando se está resecando un tumor localizado en un área elocuente, se pueden definir los límites de la resección de acuerdo a los resultados que se obtienen en el mapeo funcional intraoperatorio. Cuando se está trabajando en áreas no elocuentes, las técnicas actuales que permiten lograr un máximo grado de resección incluyen la percepción del neurocirujano en relación a las características macroscópicas del tejido de acuerdo a su experiencia, ultrasonido intraoperatorio, análisis histopatológico transoperatorio en cortes por congelación, craneotomía guiada mediante localización estereotáctica, neuronavegación, e IRM intraoperatoria (63). Otros métodos más nuevos pueden ser la detección de metabolitos fluorescentes y captación de sustancias detectables por parte de las células tumorales. La identificación de ADN anormal en los márgenes tumorales microscópicamente normales mediante la citometría de flujo apoya la práctica potencial del análisis de marcadores tumorales transoperatorios para guiar la resección quirúrgica (63).

Lars Leksell fue pionero en la investigación de la radiobiología para estudiar el efecto de altas dosis de radiación enfocadas hacia el sistema nervioso central hace más de cinco décadas. A pesar de que los efectos de la radiocirugía en el microambiente de los

tumores cerebrales aún sigue bajo investigación, la radiocirugía es en la actualidad una de las herramientas terapéuticas preferidas para el tratamiento de varios tumores intracraneales. Juega un papel importante principalmente en los tumores benignos, sin embargo, también ha sido utilizada en tumores malignos (64).

Se han comentado los diferentes tratamientos que existen para los oligodendrogliomas, sin embargo, desde el punto de vista de la bioética, son pocos los ensayos clínicos que se pueden realizar en relación a este tema (65).

Debemos comentar a cerca de los efectos secundarios a la radioterapia. Los pacientes pueden presentar desde una simple dermatitis en el sitio de entrada de las radiaciones hasta complicaciones más temidas como pueden ser edema cerebral, leucoencefalopatía y radionecrosis. Todo esto depende del volumen irradiado, las dosis y el fraccionamiento.

Otros tipos de tratamientos que son más novedosos pero que aún se encuentran bajo protocolos de investigación son las terapias biológicas que incluyen: terapia hormonal, inmunoterapia y terapia génica.

En relación a la terapia hormonal se han estudiado las características de la expresión de receptores de hormonas esteroideas por parte de los gliomas. En resumen, los estudios que emplean radioligandos para esteroides indican que los sitios de unión para andrógenos y glucocorticoides pueden ser expresados en el 88% y 78% de los gliomas respectivamente. Los corticoesteroides son utilizados frecuentemente para el tratamiento del edema peritumoral en pacientes con gliomas. Este efecto ha sido atribuido principalmente a la restauración de la barrera hematoencefálica, con disminución de la permeabilidad transcápilar, sin embargo, la amplia distribución de los receptores para corticoesteroides presentes en los gliomas sugieren un efecto directo.

La significancia clínica del infiltrado linfocitario dentro del tumor glial sigue sin aclararse adecuadamente. La inmunoterapia utilizando anticuerpos monoclonales requiere de la identificación de antígenos que son exclusivamente o predominantemente expresados por las células tumorales en comparación con las células del tejido normal. En el caso de los gliomas dichos antígenos no han sido bien definidos.

Una inyección precisa del material genético es esencial para el tratamiento génico y requiere de un neurocirujano entrenado en cirugía estereotáctica, sin embargo, hasta este momento es poco probable que los gliomas de alto grado puedan ser tratados exitosamente con lo que se cuenta en la actualidad.

GENETICA:

Se ha reportado el gen P18INK4C como el gen supresor tumoral involucrado en los oligodendrogliomas en 1p32. En ese estudio se encontró una mutación de p18 en ciertos pacientes en los cuales había recurrencia tumoral en forma de oligodendroglioma anaplásico, pero no en los tumores primarios de bajo grado. De esta manera, se concluyó que las alteraciones del p18 están involucradas en la progresión tumoral en un subgrupo de oligodendrogliomas (66).

PRONOSTICO:

Los oligodendrogliomas puros tienen un mejor pronóstico que los tumores mixtos (oligoastrocitomas) y, estos, mejor pronóstico que los astrocitomas. Un componente oligodendrogliar, independientemente de la cantidad, confiere un mejor pronóstico. Se ha reportado una supervivencia a 10 años de 10 a 30% para pacientes con tumores puramente o predominantemente de estirpe oligodendrogliar (57). La presencia de calcificaciones se asocia a un mejor pronóstico (25, 67).

Se ha reportado el uso de la espectroscopía por IRM como una herramienta para predecir la sobrevida en pacientes con gliomas supratentoriales (68).

En una serie se encontró que el índice de colina/creatina en la espectroscopía es un marcador de malignidad reproducible y preciso. A mayor índice mayor malignidad. El índice de colina/N-Acetilaspártato no fue específico para el grado histológico (69).

En Alemania fue descrito un subgrupo de tumores de origen astrocitario (astrocitomas grado II) llamado astrocitoma asociado a epilepsia de larga evolución isomórfico, el cual tiene mejor pronóstico (70). Esto está en concordancia con lo que se mencionó anteriormente a cerca de la prevalencia de epilepsia en los oligodendrogliomas de bajo grado en comparación con los de alto grado los cuales tienen un crecimiento más rápido.

OBJETIVOS:

- Describir la revisión de la bibliografía del oligodendroglioma.

- Definir el comportamiento biológico de la población del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez con diagnóstico de Oligodendroglioma (1990-2000).

- Determinar la sobrevida de los pacientes de acuerdo a las diferentes variables de estudio:
 - edad
 - género
 - signos y síntomas
 - diagnóstico histopatológico
 - índice de Karnofsky preoperatorio
 - otros

- Describir las siguientes variables en los especímenes de histopatología:
 - necrosis
 - hemorragia
 - atipias celulares
 - pleomorfismo celular
 - mitosis
 - proliferación vascular
 - vasos de tipo glomeruloide
 - inflamación
 - proliferación glomeruloide

- Describir la respuesta inmunohistoquímica de los especímenes de histopatología con los siguientes anticuerpos:

PGAF (Proteína Glial Fibrilar Ácida)

EVGF (Factor de Crecimiento Vascular Endotelial)

CD34 (11) (Número de Vasos)

PCNA (Índice de Proliferación Nuclear)

MATERIAL Y METODOS

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez cubre gran parte de la población de la Ciudad de México y provincia. En el período comprendido entre 1990 y 2000, fueron atendidos un total de 28 pacientes con diagnóstico histopatológico de oligodendroglioma u oligodendroglioma anaplásico.

Evaluación histológica:

Los cortes histológicos fueron evaluados por un patólogo con conocimiento de los datos clínicos. Se utilizó la definición de oligodendroglioma de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es decir: un tumor compuesto predominantemente por células oligodendrogliales. Las células con halos perinucleares fueron consideradas como oligodendrogliales. Cuando se encontraba más de un 25% de células neoplásicas astrocitarias, entonces se clasificaron como tumores mixtos (oligoastrocitomas) y fueron excluidos del estudio.

Posteriormente fueron revisados nuevamente los especímenes mediante nuevos cortes de los bloques por un segundo patólogo. En esta ocasión se clasificó a los tumores de acuerdo a los sistemas de Daumas-Duport y el de la OMS. Se valoraron de acuerdo a los siguientes hallazgos histológicos: necrosis, hemorragia, atipias celulares, pleomorfismo celular, mitosis, proliferación vascular, vasos de tipo glomeruloide, inflamación, proliferación astrocitaria.

Estudiamos la implicación de la angiogénesis mediante factor de epitelio vascular endotelial (EVGF), se obtuvo una densidad angiogénica o índice angiogénico, contando en número de vasos positivos (CD 34 tipo II), y se correlacionó con el grado histológico y el índice de proliferación nuclear (PCNA), así como la diferenciación astrocítica (PGAF).

Desde el punto de vista de inmunohistoquímica se usaron los anticuerpos primarios siguientes (tabla1) y se valoró por cruces de acuerdo a la intensidad de la reacción 0 negativo, + 10%, ++ 25- 50% y +++ más del 50%.

El índice de proliferación celular (PCNA) y el EVFG se obtuvo contando el número de células positivas por 5 campos, con el objetivo de 40X.

El índice de densidad vascular se obtuvo (CD34 tipo 11) contando el número de vasos positivas a 5 campos en el objetivo de 40X.

Tabla 1. Anticuerpos utilizados para la Técnica de Inmunohistoquímica.

Anticuerpo primario	Casa comercial	Dilución	No clona/código
PGAF	DAKOCYTOMATION	1:100	6F2
EVGF	ZYMED	1.50	18254
CD34(11)	DAKOCYTOMATION	1:100	QBEnd10
PCNA	DAKOCYTOMATION	1:100	PC10

Tratamiento:

El tratamiento consistió en cirugía con resección parcial, resección total, biopsia, lobectomía temporal o lobectomía frontal, además de radioterapia y quimioterapia en algunos casos.

Revisión del seguimiento:

La muerte operatoria se definió como la que se presentaba dentro del primer mes después de la primera cirugía, independientemente de la causa. El máximo seguimiento y sobrevida de un paciente fue de 11.4 años.

Análisis Estadístico:

Se revisaron los expedientes de los 28 pacientes con respecto a la edad al momento del diagnóstico, género, lateralidad manual, síntomas de presentación, meses de evolución antes del diagnóstico, localización, cirugía realizada, tratamiento adyuvante aplicado, tiempo de seguimiento y complicaciones. Todas las variables fueron evaluadas individualmente con frecuencias simples, y con medidas de tendencia central y dispersión cuando aplicaba. El curso de la enfermedad fue calculado como el tiempo de sobrevida desde la presentación de síntomas relacionados al tumor y como el tiempo de sobrevivencia después de la primera cirugía (sobrevida postoperatoria).

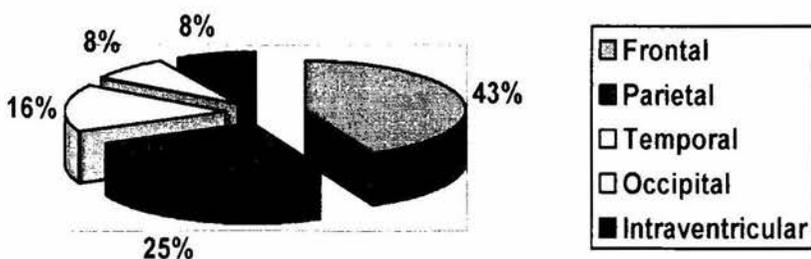
RESULTADOS

La edad de los 28 pacientes tuvo una media de 44 años (18-73).

Localización:

Todos los oligodendrogliomas fueron supratentoriales. El sitio más frecuente fue el lóbulo frontal 16 (43%), seguido por lóbulo parietal 9 (25%), lóbulo temporal 6 (16%) y, finalmente, lóbulo occipital 3 (8%) e intraventricular 3 (8%) (Figura 1).

Figura 1. Localización del tumor.



Sobreviva postoperatoria:

Tres pacientes murieron durante el primer mes después de la cirugía lo que nos dio un índice de mortalidad operatoria de 11% para el tiempo total de estudio de 1990 a 2000.

Signos y Síntomas:

El síntoma más frecuente fue la presencia de crisis convulsivas que se presentaron en 17 pacientes (61%). Ocho pacientes presentaron crisis convulsivas tónico clónico generalizadas de inicio (40%), crisis parciales simples en siete pacientes (35%), y crisis parciales complejas en cinco pacientes (25%) (Tabla 2). Quince pacientes presentaron cefalea (54%), cinco (18%) afección motora, y un paciente (4%) afección sensitiva. Cinco pacientes (18%) presentaron disfasia, cuatro de tipo motor y uno de tipo mixta. Ocho pacientes se presentaron con alteración del estado de alerta (29%) no relacionado a estado postictal, seis con somnolencia y dos con estupor superficial. Un paciente (4%) presentó parálisis facial central y uno más (4%) presentó fiebre. Once pacientes (39%) presentaron papiledema al momento del primer examen neurológico. Estos once pacientes presentaron también cefalea, náusea y vómito, diagnosticándose hipertensión intracraneana (Tabla 3).

Tabla 2. Tipo de Crisis.

Tipo de crisis	# de pacientes	%
Crisis Convulsivas Tónico Clónico Generalizadas	8	40
Crisis Parciales Simples	7	35
Crisis Parciales Complejas	5	25
TOTAL	17	100

Tabla 3. Signos y Síntomas Presentes en algún Momento de la Enfermedad.

Signos y Síntomas	# de pacientes	%
Epilepsia	17	61
Cefalea	15	54
Hipertensión Intracraneana	11	39
Estado de Alerta	8	29
Afección Motora	5	18
Disfasia	5	18
Afección Sensitiva	1	4
Parálisis Facial Central	1	4
Fiebre	1	4

Diagnóstico preoperatorio:

Los diagnósticos preoperatorios con la clínica y los estudios de imagen, dados por parte de los residentes de neurocirugía fueron los siguientes. Once (39%) como gliomas de bajo grado, cuatro (14%) como oligodendrogliomas u oligoastrocitomas, siete (25%) como astrocitomas de alto grado, tres (11%) como metástasis, dos (7%) como meningiomas, y uno (4%) como neurocisticercosis, malformación arteriovenosa, papiloma de plexos coroides y toxoplasmosis (Tabla 4). El porcentaje no suma 100 ya que en varios casos se dio más de un diagnóstico presuntivo.

Tabla 4. Diagnóstico Preoperatorio por Clínica e Imagen.

Diagnóstico Preoperatorio	# de pacientes	%
Glioma de Bajo Grado	11	39
Astrocitoma de Alto Grado	7	25
Oligodendrogliomas/Oligoastrocitomas	4	14
Metástasis	3	11
Meningiomas	2	7
Malformación Arterio-Venosa	1	4
Papiloma de Plexos Coroides	1	4
Toxoplasmosis	1	4
Neurocisticercosis	1	4

Resultado de Patología:

El reporte de histopatología original fue de oligodendroglioma en 20 pacientes (71%) y de oligodendroglioma anaplásico en ocho (29%).

Tipo de Tratamiento:

El tratamiento fue quirúrgico en todos los pacientes. En 10 pacientes se realizó una resección parcial (36%), en tres (11%) una resección total, se hizo biopsia en cinco pacientes (18%). En ocho pacientes se realizó una lobectomía frontal (28%) mientras que en dos (7%) una lobectomía temporal (Tabla 5). Catorce pacientes fueron operados

por un médico adscrito al servicio de neurocirugía y catorce por un médico residente (50% en cada grupo).

Veinte pacientes recibieron tratamiento postoperatorio con radioterapia con dosis entre 5000 y 6000 cGy (71%). Solamente seis pacientes recibieron quimioterapia (21%) a base de BCNU, 5FU, Carmustina y Procarbazina.

Tabla 5. Tratamiento Quirúrgico Utilizado.

Tratamiento Quirúrgico	# de pacientes	%
Resección parcial	10	36
Lobectomía frontal	8	28
Biopsia	5	18
Resección total	3	11
Lobectomía temporal	2	7

Complicaciones:

Las complicaciones que se presentaron fueron déficit neurológico focal en ocho pacientes (29%), cuatro pacientes con hematomas postoperatorios del lecho o hemorragia intraventricular (14%), fistula postoperatoria de líquido cefalorraquídeo en dos pacientes (7%), epilepsia postoperatoria en un paciente (4%), y neuroinfección en

otro (4%). Tres pacientes presentaron muerte operatoria (11%), uno de ellos por broncoaspiración posterior a una crisis convulsiva (Tabla 6).

Tabla 6. Complicaciones postoperatorias.

Complicaciones	# de pacientes	%
Déficit neurológico focal	8	29
Hematomas postoperatorios	4	14
Fistula de LCR	2	7
Epilepsia	1	4
Neuroinfección	1	4

Sobrevida:

Se analizaron curvas de sobrevida encontrando los siguientes resultados. Hasta la fecha del estudio de los 28 pacientes, 13 ya habían fallecido, 6 se habían perdido del seguimiento y 9 seguían vivos.

La media de supervivencia fue de 98 meses (error estándar: 16; IC 95%: 67-129), con un rango de 1 a 172 meses.

Dividimos a los pacientes en dos grupos, uno de 40 años o menos, y el otro de mayores de 40 años. En el primer grupo encontramos una media de sobrevida de 103 meses (error estándar de 15; IC 95%: 73-133) con un rango de 1 a 140 meses. En el segundo grupo la media fue de 73 meses (error estándar de 22; IC 95%: 31-115).

De los 28 pacientes, 19 fueron hombres y 9 mujeres. La media de sobrevida para los primeros fue de 55 meses (error estándar de 12; IC 95%: 32-78) con un rango de 1 a 115 meses. Para las segundas la media fue de 141 meses (error estándar de 23; IC 95%: 95-186).

Del total de pacientes 17 se presentaron sin diagnóstico de hipertensión intracraneana mientras que 11 sí lo tuvieron. En los pacientes sin hipertensión, se encontró una media de sobrevida de 87 meses (error estándar de 20; IC 95%: 48-126). En el grupo que sí la tuvo la media fue de 101 meses (error estándar de 18; IC 95%: 66-136).

Diecisiete de los 28 pacientes presentaron epilepsia en algún momento de su evolución mientras que 11 no la presentaron. En los pacientes con epilepsia la media de sobrevida fue de 91 meses (error estándar de 14; IC 95%: 64-117). En los pacientes sin epilepsia la media fue de 91 meses (error estándar de 28; IC 95%: 36-147).

Los pacientes que tuvieron un índice de Karnofsky preoperatorio mayor o igual a 80% tuvieron una media de sobrevida de 109 meses (error estándar de 17; IC 95%: 75-144).

Los pacientes que llegaron con mayor grado de deterioro con un índice de Karnofsky de 70% o menos tuvieron una media de 26 meses (error estándar de 10; IC 95%: 6-46).

De los 28 pacientes 8 tuvieron diagnóstico de oligodendroglioma anaplásico mientras que 20 lo tuvieron de oligodendroglioma benigno. En el primer grupo la media de sobrevida fue de 34 meses (error estándar de 13; IC 95%: 8-61). En el segundo grupo la media fue de 126 meses (error estándar de 19; IC 95%: 90-163).

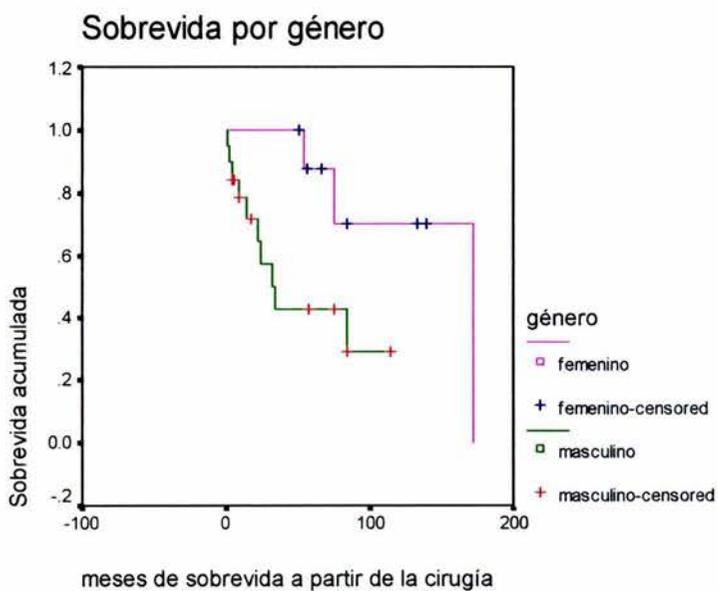
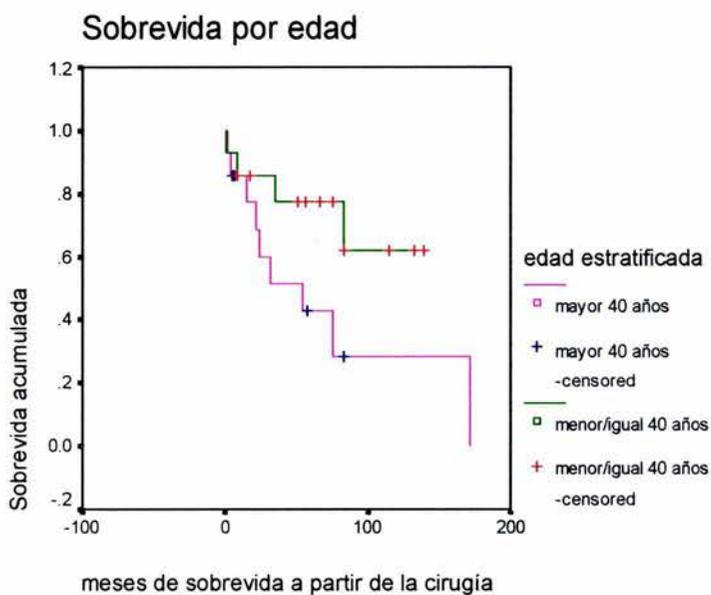
De acuerdo a la cirugía realizada dividimos a los pacientes en 5 grupos: lobectomía frontal (8 pacientes), lobectomía temporal (2 pacientes), resección total (3 pacientes), resección parcial (10 pacientes), y biopsia (5 pacientes). Los mejores resultados se encontraron con la resección total con una media de sobrevida de 133 meses (error estándar de 45; IC 95%: 45-221). En los pacientes con resección parcial la media fue de

96 meses (error estándar de 21; IC 95%: 55-137). Los pacientes con lobectomía temporal tuvieron una media de 74 meses (error estándar de 29; IC 95%: 16-131). En los pacientes con lobectomía frontal la media fue de 66 meses (error estándar de 12; IC 95%: 43-88). Finalmente, los pacientes a los cuales se les realizó una biopsia tuvieron una media de supervivencia de 25 meses (error estándar de 11; IC 95%: 4-47).

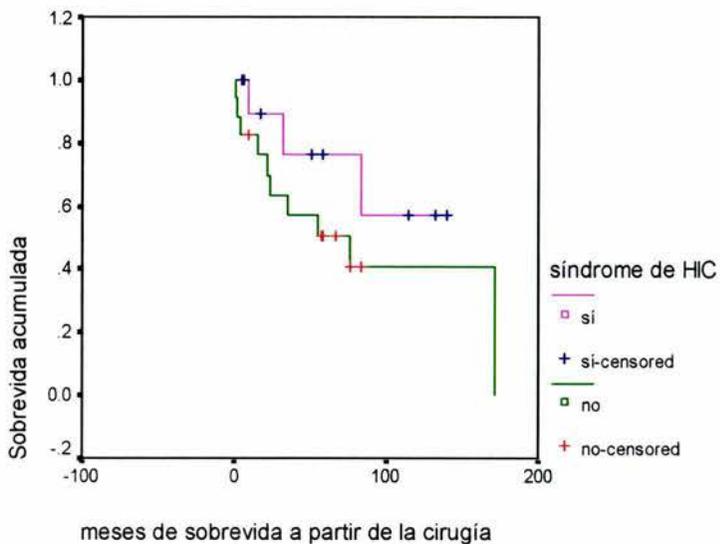
De los 28 pacientes solamente 6 recibieron tratamiento con quimioterapia. Los que no la recibieron tuvieron una media de supervivencia de 98 meses (error estándar de 19; IC 95%: 61-135). Los pacientes que sí recibieron quimioterapia tuvieron una media de 85 meses (error estándar de 23; IC 95%: 41-129).

Veintiún pacientes recibieron tratamiento con radioterapia externa mientras que 7 pacientes no la recibieron. Del primer grupo la media de supervivencia fue de 94 meses (error estándar de 13; IC 95%: 69-120). En los que no recibieron radioterapia la media fue de 56 meses (error estándar de 31; IC 95%: 0-116). Ver gráficas de supervivencia en la siguiente página.

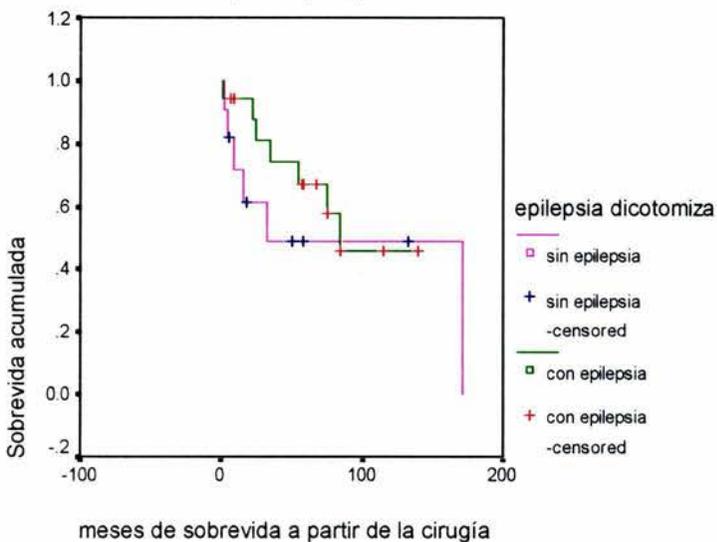
GRAFICAS DE SOBREVIDA



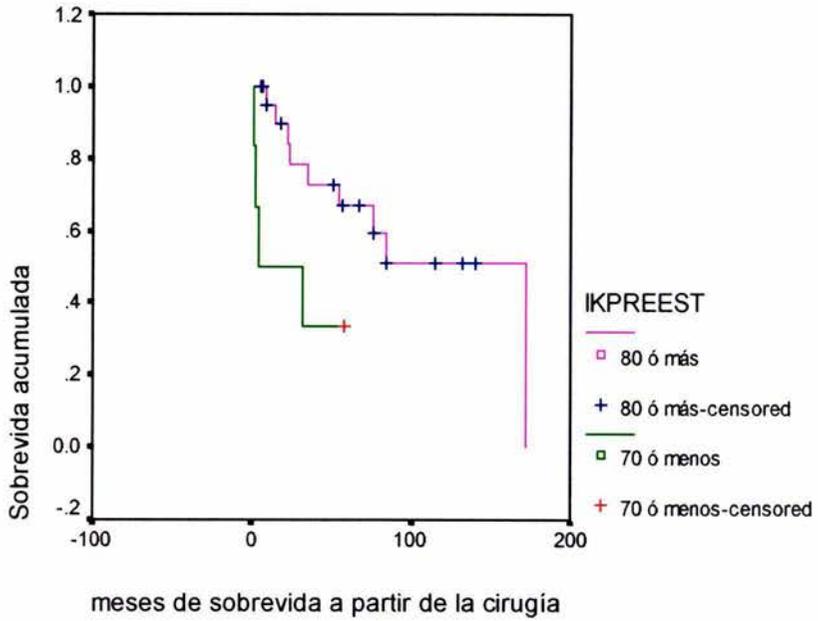
Sobrevida por HIC



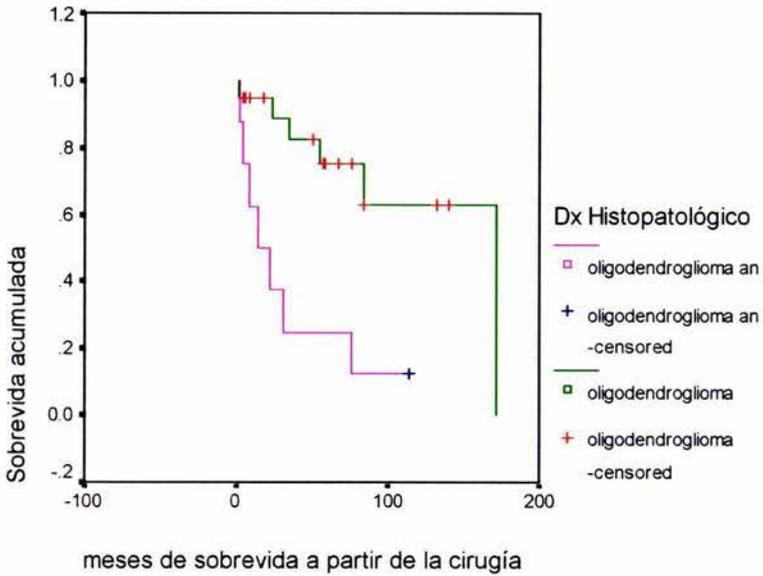
Sobrevida por epilepsia

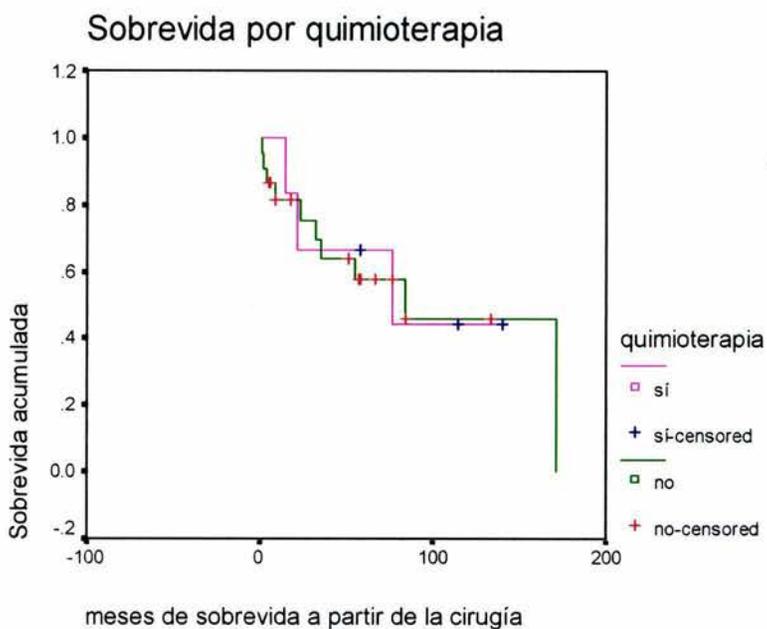
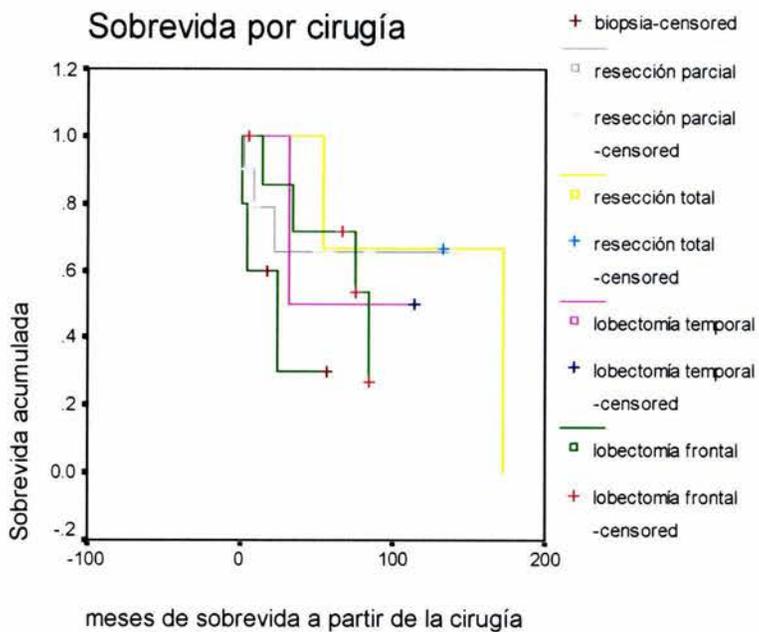


Sobrevida por IK preoperatorio

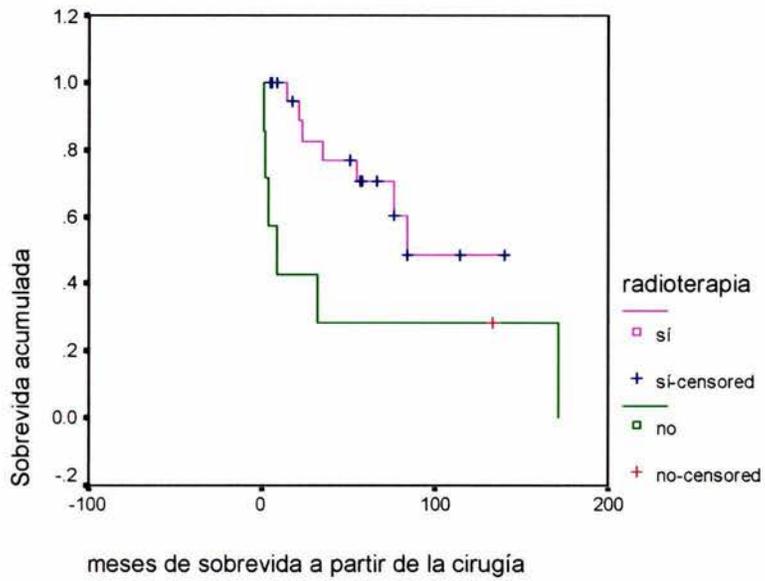


Sobrevida por histopatología





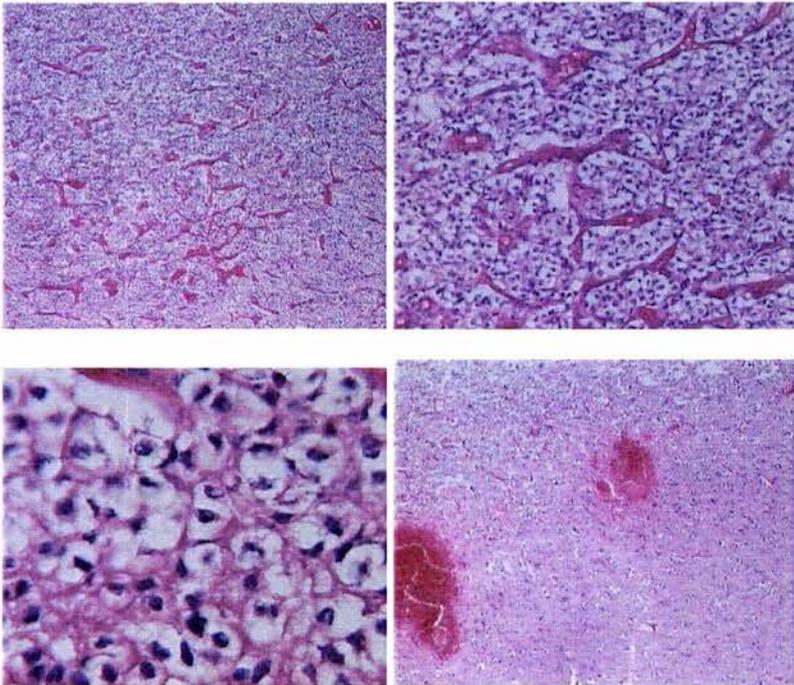
Sobrevida por radioterapia



Resultados de Histopatología de la segunda revisión:

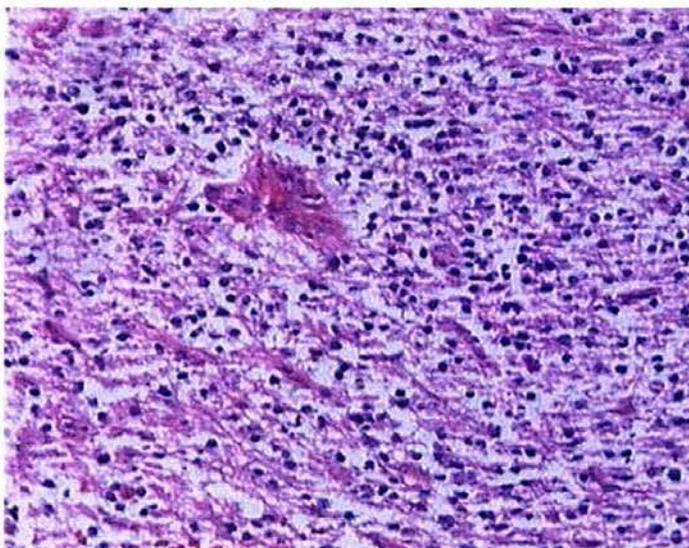
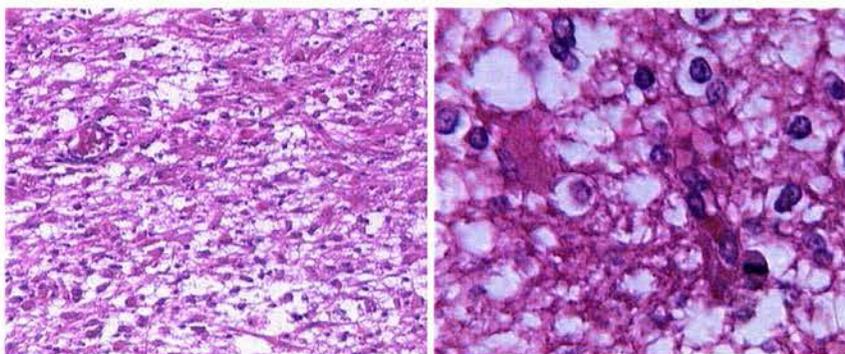
Histológicamente los oligodendrogliomas están formados por células homogéneas redondas con citoplasma claro o vacío, el núcleo es homogéneo e hiper cromático, además que presentan vasos proliferados y con zonas de hemorragia y necrosis cuando son de mayor grado (Figura 2).

Figura 2. Oligodendroglioma.



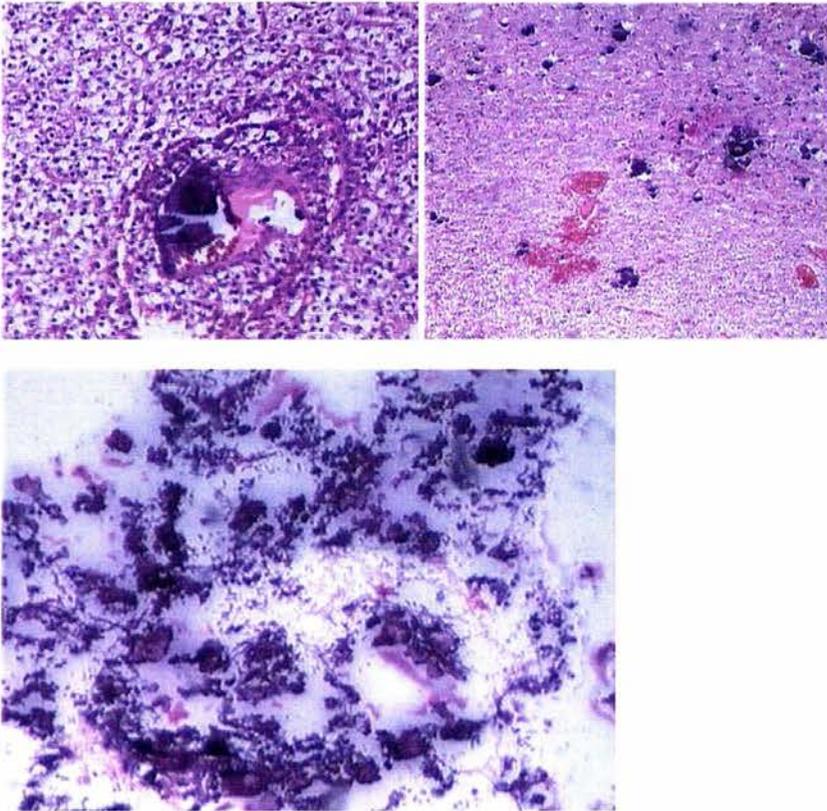
Puede haber proliferación astrocitaria de diferentes grados en el mismo tumor sin llegar a la cantidad necesaria para llamarlo un tumor mixto (oligoastrocitoma) (Figura 3).

3. Proliferación Astrocitaria.



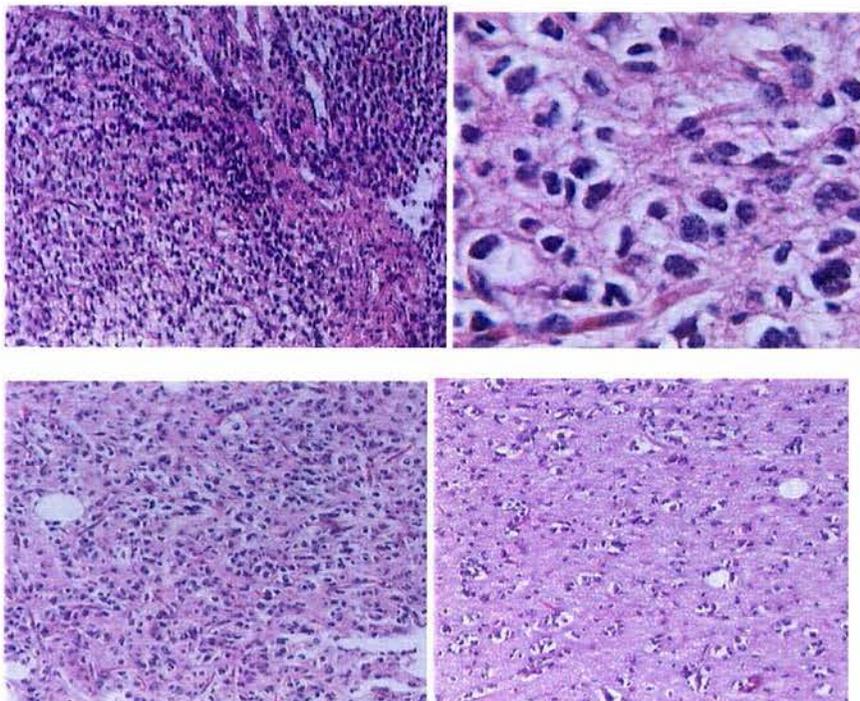
Algo que es característico es la presencia de calcificaciones las cuales pueden ser macroscópicas o pueden hacerse evidentes únicamente con el estudio de histopatología (Figura 4).

Figura 4. Calcificaciones.



Los oligodendrogliomas anaplásicos se caracteriza por la presencia de atipias celulares, pleomorfismo celular y figuras de mitosis, áreas mayores de necrosis y proliferación de vasos (Figura 5).

Figura 5. Oligodendroglioma Anaplásico.



En los resultados de histopatología encontramos que los oligodendrogliomas de bajo grado muestran menor número de atipias celulares y menor necrosis, hemorragia y proliferación de vasos que los oligodendrogliomas de alto grado o anaplásicos. La inflamación es menor también en los tumores de bajo grado sin embargo no es hallazgos constante (Tabla 7).

Tabla 7. Hallazgos de Histopatología.

Hallazgos histológicos	Oligodendroglioma	Oligodendroglioma anáplasio
Necrosis	+	++
Hemorragia	++	++
Atipias celulares	No	+ / ++
Pleomorfismo celular	No	+ / ++
Mitosis	No	+
Proliferación vascular	+ / ++	+ / ++
Vasos glomeruloides	+	+ / ++
Inflamación	+	+
Proliferación astrocítica	+	+

Los siguientes fueron los hallazgos de las reacciones de inmunohistoquímica

Anticuerpo primario	Casa comercial	Dilución	No clona/código	Positividad oligodendroglioma	Positividad Oligodendroglioma anáplasio
PGAF	DAKOCYTOMATION	1:100	6F2	+	++
EVGF	ZYMED	1.50	18254	+	++
CD34(11)	DAKOCYTOMATION	1:100	QBEnd10	+	+++
PCNA	DAKOCYTOMATION	1:100	PC10	+	++

Tabla 8. Resultados de Inmunohistoquímica.

La positividad del CD 34 la observamos en la pared de los vasos y en células endoteliales, observando positivos en los vasos del tejido cerebral normal y en las áreas tumores es variable, observamos vasos alargados, ramificados y vasos cortos redondos, proliferados y vasos con aspecto glomeruloide. Se observó mayor el número de vasos en los tumores anaplásicos (Figura 6), en comparación con el tejido cerebral normal (Figura 7).

Figura 6. Reactividad por inmunohistoquímica para CD 34.

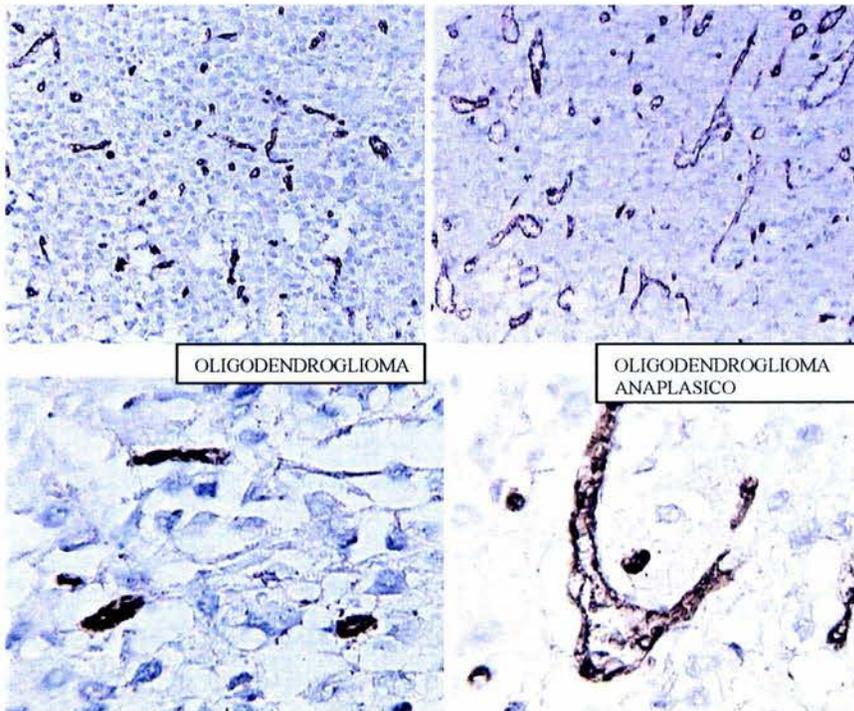


Figura 7. Reactividad por Inmunohistoquímica para CD34



CEREBRO
NORMAL

La positividad para el factor de crecimiento vascular endotelial fue positiva en los núcleos de las oligodendrocitos y no en las células endoteliales vasculares, siendo ocasional en los oligodendrogliomas de bajo grado y mayor en los tumores anaplásicos (Figuras 8, 9).

Figura 8. Reactividad por Inmunohistoquímica para EVGF.

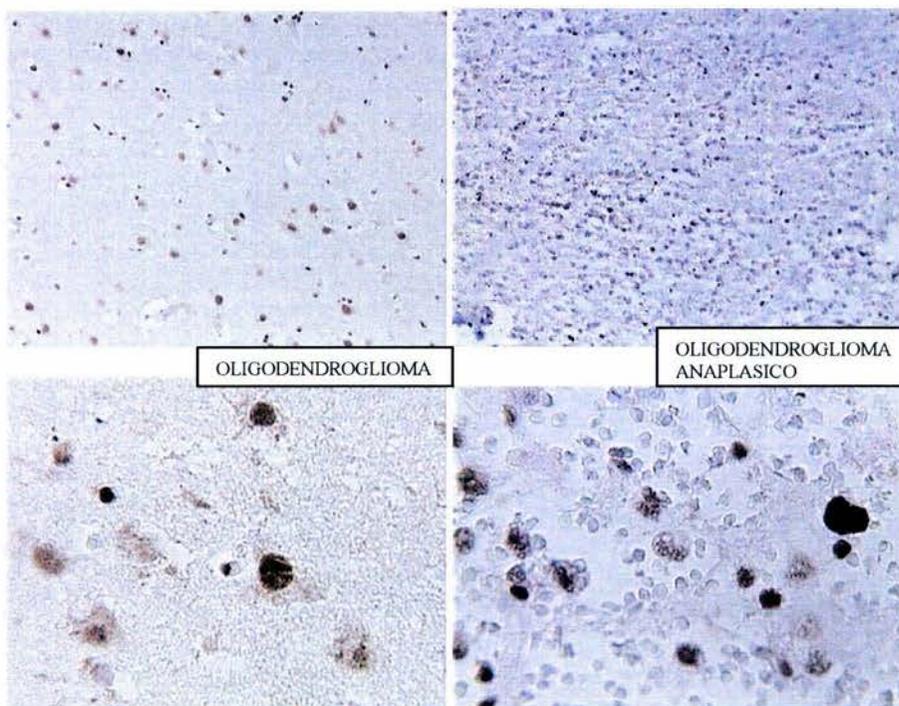
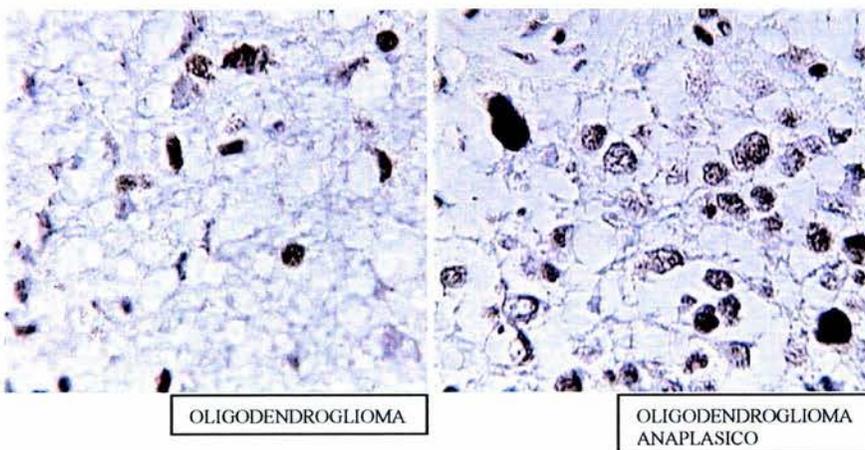
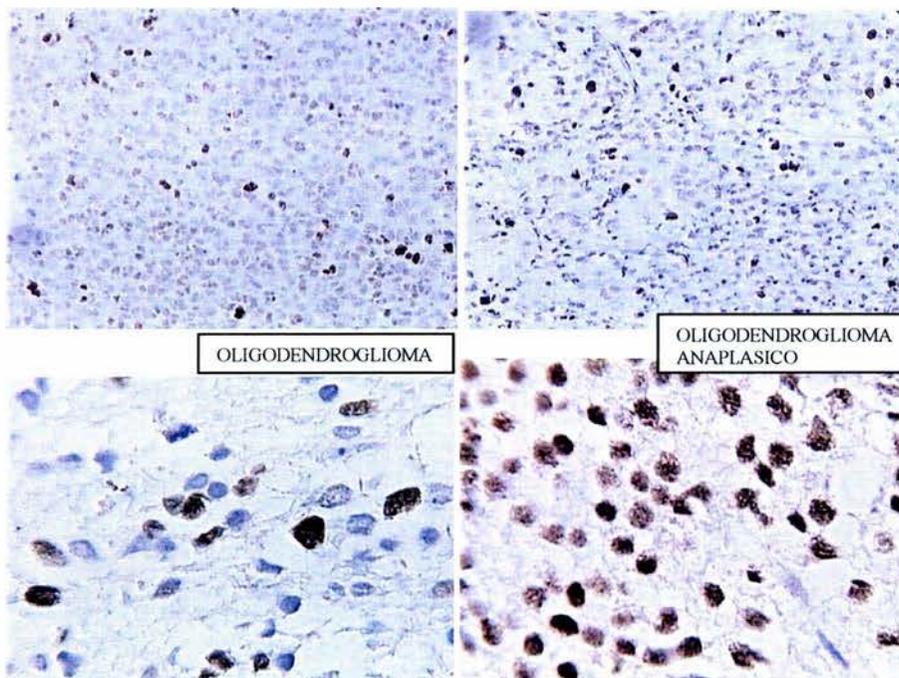


Figura 9. Reactividad por Inmunohistoquímica para EVGF.



La positividad para el PCNA, se observa en los núcleos de las células, observamos grados variables de intensidad de la tinción y de tamaño de los núcleos, siendo mayor en las células con mayor atípicas celular (Figura 10).

Figura 10. Reactividad por Inmunohistoquímica para PCNA.



La proteína glial ácida fibrilar (PGAF) fue positiva en las células astrocitarias y se observó en todos los casos, con diferenciación variable (Figuras 11, 12).

Figura 11. Reactividad por Inmunohistoquímica para PGAF para oligodendroglioma.

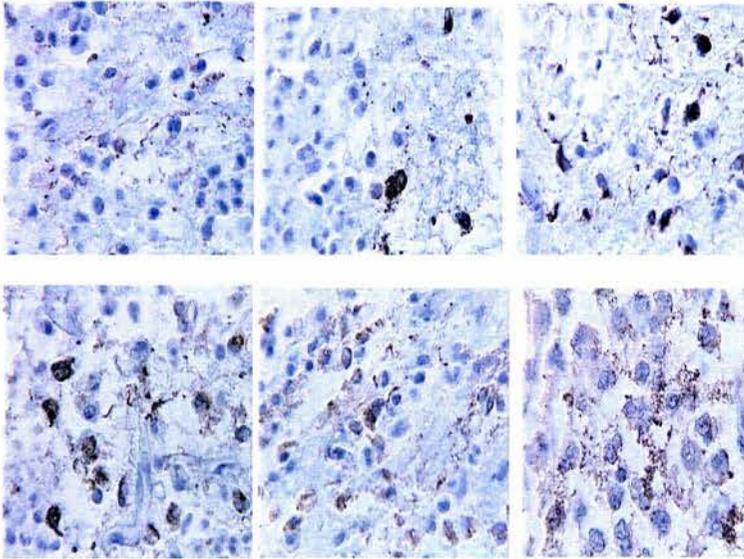
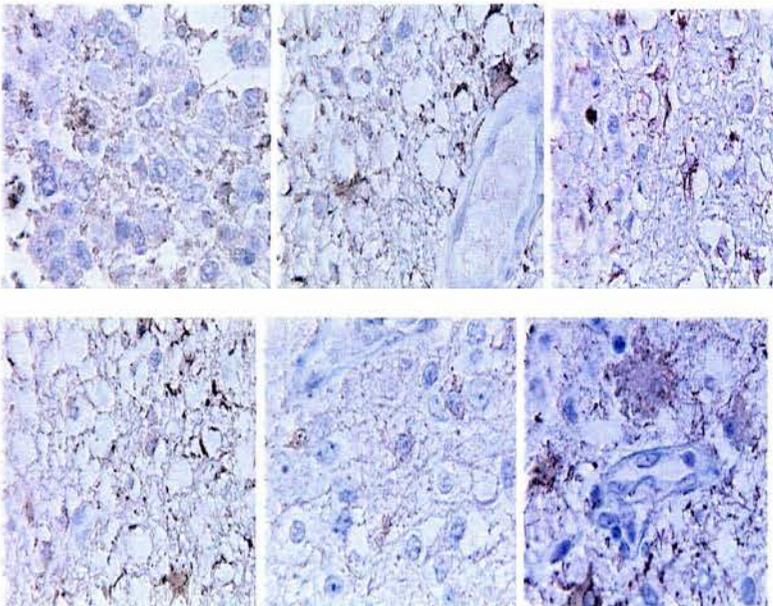


Figura 12. Reactividad por Inmunohistoquímica para PGAF para oligodendroglioma anaplásico.



DISCUSION

Los resultados obtenidos en este trabajo son muy similares a los encontrados en la literatura. La localización más frecuente fue en el lóbulo frontal (43%). Mørk reportó la mitad (53%) de los tumores en esta misma localización (2). El síntoma más frecuente fue la epilepsia encontrada en el 61% de los casos en comparación con 57% de los casos reportados por Earnest. El diagnóstico preoperatorio fue de glioma de bajo grado en 39% de los casos por lo que es indispensable tener un alto índice de sospecha clínica y radiológica. En las series revisadas no se hace mención a cerca del diagnóstico preoperatorio.

En relación a la sobrevida encontramos también resultados similares a los ya descritos en la literatura como es peor sobrevida en pacientes mayores a 40 años, con diagnóstico de oligodendroglioma anaplásico, con grados de resección quirúrgica menores, que no recibieron radioterapia y con índices de Karnofsky preoperatorios menores o iguales a 70%.

Una de las metas en el abordaje diagnóstico-pronóstico de pacientes con tumores de origen glial, es encontrar una herramienta, que sin ser invasiva, pueda predecir el desarrollo de la enfermedad. Una de las herramientas que han sido estudiadas y prometen tener un papel fundamental es la espectroscopía por resonancia magnética por protones (H – MRS) (68). Aunque es difícil que este estudio sustituya al estándar de referencia en la actualidad como lo es el estudio de histopatología del espécimen, nos brinda información preoperatorio útil que eventualmente puede influir en la toma de decisiones.

Los oligodendrogliomas son tumores moderadamente celulares, formados por células redondas, de citoplasma claro, de aspecto vacío, de núcleo homogéneo que puede tener cromatina densa, que da el aspecto en cortes en parafina de células en forma de panal

de abejas o en forma de huevos estrellados. Pueden tener calcificaciones, cambios degenerativos, quísticos y mucinosos, con un patrón vascular intenso y, en forma secundaria, se observa satelitosis, permiación vascular y acumulación subpial (71).

Todavía está en discusión la manera de graduar o estatificar a los oligodendrogliomas, ya que las diferentes clasificaciones no se ponen de acuerdo en la conducta biológica del tumor, en relación a los factores biológicos predictivos (72). Seis constantes histológicas se deben considerar como factores predictivos de pronóstico y éstos son: celularidad, figuras de mitosis, atipias celulares, necrosis y proliferación vascular.

El sistema de estadificación histológica de Daumas-Duport se basa en el estudio morfológico comparado con el estudio de imagen. Tipo A (bajo grado) caracterizado por hiperplasia vascular e invasión ausente. El tipo B (alto grado) se caracteriza por invasión más hiperplasia o proliferación vascular.

La importancia de la mitosis fue evaluada por Burger en 1987 como el factor más importantes y aún no se ha modificando este criterio.

El sistema de la Organización Mundial de la Salud se basa en bajo y alto grado, con base en: figuras de mitosis, atipias celulares y del pleomorfismo celular.

Se dice que hasta el 50% son tumores que tienen una diferenciación astrocitaria por lo que se considera a estos tumores como intermediarios entre el oligodendroglioma clásico y el anaplasico. Giannini estudió el grado histológico con la sobrevida encontrando que el índice mitótico mayor estaba en relación a la sobrevida. De acuerdo a la sobrevida con el sistema OMS se ha visto que a mayor necrosis y anaplasia, menor es la sobrevida. Los marcadores celulares para identificar a los oligodendrocitos son A2B5 que es un precursor inmaduro.

Pero se ha demostrado que el índice de proliferación es un factor importante sobre todo para predecir la actividad biológica del tumor. El PCNA y el KI-67 incrementan la actividad en relación al grado histológico (73).

La angiogénesis juega un rol muy importante en el desarrollo de los tumores y sobre todo en los gliomas (74). Esto depende del balance de varias moléculas que inducen e inhiben la neovascularización, que se correlaciona con el grado histológico y el grado de malignidad del tumor. Se conoce como el factor angiogénico más importante al factor de crecimiento vascular endotelial (EVGF), y de manera experimental se ha visto que la ciclooxigenasa-2 (COX_2) y la sintetasa del óxido nítrico (iNOS) regulan la angiogénesis modulando el factor de crecimiento endotelial vascular. Existe una densa proliferación vascular a mayor expresión de COX-2 y de iNOS con tumores de alto grado y existe una débil reacción de iNOS con relación a EVGF y densidad vascular. La co-expresión de COXC-2 y EVGF revela un mecanismo de tumorigénesis promovido con factores pronósticos (75).

La expresión de miembros de la matriz extracelular de la familia de MMP tales como: MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-10 y MMP-11 se asocian a la invasión tumoral e infiltración; los astrocitomas grado III son positivos para MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-10 y MMP-11, mientras que los oligodendrogliomas son débilmente positivos, en contraste los vasos de este tumor son positivos para MMP-2 y MMP-9, lo que indica que el tipo MMP-7, MMP-10 y MMP-11 contribuyen para el pronóstico tanto de astrocitomas como de oligodendrogliomas, mientras MMP-2 y MMP-9 se asocian con neo-angiogénesis y vascularización tumoral (76).

El índice de angiogénesis se determina contando el número de células positivas para el CD34 y/o CD31 por 1000 vasos positivos, además también se ha propuesto la lectina UEA-1 y FVIII-rag, y se ha comparado con la extensión, grado histológico y cambios

post radioterapia. Vaquero comparó el índice de angiogénesis o densidad vascular (DV) con cambios de imagen, demostrando que un menor índice de angiogénesis estaba en relación con mejor supervivencia (77).

Los astrocitomas muestran una sensibilidad para CD31/CD34 entre un 79%- 99%, mientras que los astrocitomas grado III-IV y los oligodendrogliomas tienen una sensibilidad del 86% (78).

El factor inductor de Hipoxia (HIF)1 alfa es considerado como un factor importante que juega un papel en la adaptación celular ante los mecanismos de hipoxia mediante el mecanismo de la angiogénesis y la privación de oxígeno estimulada por el factor de crecimiento endotelial vascular, y se observa en los oligodendrogliomas fuertemente en el 23.5%, moderadamente en el 1.2% y débilmente en el 15.7%; es negativo en el 19.6%. Este marcador no correlaciona con el grado histológico pero tiene una alta correlación con la densidad. La sobreexpresión del HIF-1 alfa disminuye con el pronóstico en los oligodendrogliomas y es independiente de la expresión del P53 (79).

La expresión del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) se correlaciona con la densidad vascular (80-84). En el estudio de Vaquero 36 pacientes fueron estudiados y correlacionados con resección quirúrgica, radioterapia, escala de Karnofsky y con el índice de proliferación.

Se ha observado que el VEGF se expresa tanto en oligodendrogliomas de bajo como de alto grado, y no tiene significado entre el aspecto histológico, y los aspectos clínicos mientras los oligodendrogliomas poco vascularizados con una escala menor de 20 a tienen un mejor pronóstico que los tumores muy vascularizados con una densidad vascular de 100 (85, 86).

La p53 es un marcador importante para valorar la supervivencia de los pacientes con oligodendrogliomas, se expresa en el 15%, sobre todo en el tipo anaplásico, el aumento de la expresión está en relación directa con mal pronóstico.

La descripción de astrocitos en el interior de oligodendrogliomas o de oligodendrocitos en el interior de astrocitomas provoca un cierto grado de confusión en cuanto a la naturaleza de estas neoplasias. Esto empezó a estudiarse con los trabajos de Cooper (1935) y de Buscher y Scherer (1942) pero se acepta como tumores mixtos hasta la aportación de Hart (1974). Por otra parte la existencia de células con rasgos astrocitarios en el seno del oligodendroglioma había sido ya descrita, siendo su máxima expresión en el llamado minigemistocito, célula de morfología general de oligodendrocito pero dotado por citoplasma claro eosinófilo (87). Igualmente se han descrito oligodendrocitos en los astrocitomas de bajo grado.

La explicación de los astrocitos en los oligodendrogliomas se ha explicado por varias teorías: un origen a partir de dos líneas celulares distintas, inducción neoplásica de un tumor sobre las células vecinas y la existencia de una célula originaria precedente de la línea celular A2B5, capaz de dar lugar a oligodendrocitos y astrocitos. Esto explica la presencia de astrocitos atrapados dependientes de la gliosis peritumoral, y por la existencia de oligodendrocitos capaces de expresar GFAP y con tinciones argénticas pertenecientes a la proliferación tumoral. Mediante el cultivo celular se ha visto que ambas células son capaces de expresar GFAP, por lo que se considera que los oligodendrocitos son capaces de exhibir rasgos de astrocitos y que en consecuencia, son tumores mixtos, son tumores con metaplasia astrocitaria independientemente de la cantidad de cada uno de los tipos celulares (87).

En el presente estudio se encontró que a mayor anaplasia, mayor número de vasos, mayor índice de proliferación vascular, y mayor expresión de factor de endotelio

vascular, peor es el pronóstico. En ambos grupos la proliferación astrocitaria fue importante y constante.

BIBLIOGRAFIA

1. Bailey P, Cushing HA. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia: Lippincott, 1926.
2. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of the gliomas. *Proc Mayo Clin* 24:71-75, 1949.
3. Svien HJ, Mabon RF, Kernohan JW, Adson AW. Symposium on a new and simplified concept of gliomas. Astrocytomas. *Proc Mayo Clin* 24:54-64, 1949.
4. Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 27:51-64, 1950.
5. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, y cols. Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer* 52:550-554, 1983.
6. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62:2152-2165, 1988.
7. Davis FG, Malinski N, Haenszel W, y cols. Primary brain tumor incidence rates in four United States regions, 1985-1989: a pilot study. *Neuroepidemiology* 15:103-112, 1996.
8. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, y cols. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg* 78: 909-914, 1993.
9. Gannet DE, Wisbeck WM, Silbergeld DL, y cols. The role of postoperative irradiation in the treatment of oligodendroglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:567-573, 1994.
10. Janny P, Cure H, Mohr M, y cols. Low grade supratentorial astrocytoma: management and prognostic factors. *Cancer* 73:1937-1945, 1994.

11. Leighton C, Fisher B, Bauman G, y cols. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 15:1294-1301, 1997.
12. Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D, y cols. Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 92:523-529, 1995.
13. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, y cols. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults-1977-1988. *Neurosurgery* 31:636-642, 1992.
14. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, y cols. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 32:554-559, 1993.
15. Piepmeier JM. Observations on the current treatment of low grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 67:177-181, 1987.
16. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, y cols. Mixed oligoastrocytomas: a survival and prognostic factors analysis. *Neurosurgery* 34:577-582, 1994.
17. Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, y cols. Supratentorial low-grade astrocytoma: correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 72:190-195, 1993.
18. Vertosick FT, Selker RG, Arena VC. Survival of patients with well differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 28: 496-501, 1991.
19. Coons SW, Johnson PC, Pearl DK, y cols. Prognostic significance of flow cytometry deoxyribonucleic acid analysis of human oligodendrogliomas. *Neurosurgery* 34: 680-687, 1994.
20. Burger PC. Classification and biology of brain tumors. In: Youmans JR, ed. *Neurological Surgery: A Comprehensive Reference Guide to the Diagnosis and*

- Management of Neurosurgical Problems. Philadelphia: WB Saunders: 2967-2999, 1990.
21. Harsh GR, Wilson CB. Neuroepithelial tumors of the adult brain. In: Youmans JR, ed. Neurological Surgery: A Comprehensive Reference Guide to the Diagnosis and Management of Neurosurgical Problems. Philadelphia: WB Saunders; 3040-3136, 1990.
 22. Jelsma R, Bucy PC. Glioblastoma multiforme: its treatment and some factors affecting survival. *Arch Neurol* 20:161-171, 1969.
 23. Salzman M. Glioblastoma and malignant astrocytoma. In: Kaye AH, Laws ER Jr. eds. Brain Tumors: An Encyclopedic Approach. New York: Churchill-Livingstone; 34:45-61, 1995.
 24. Nijjar TS, Simpson WJ, Gadalla T, Math M, McCartney M: Oligodendroglioma The Princess Margaret Hospital Experience (1958-1984). *Cancer* 71:4002-, 1993.
 25. Mork SJ, Lindegaard KF, Halvorsen TB, et al.: Oligodendroglioma: Incidence and Biological Behavior in a Defined Population. *J Neurosurg* 63:881-889, 1985.
 26. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, et al.: Oligodendrogliomas: The Mayo Clinic experience. *J Neurosurg* 76:428-434, 1992.
 27. Lindegaard KF, Mork SJ, Eide GE, et al.: Statistical analysis of clinicopathological features, radiotherapy, and survival in 170 cases of oligodendroglioma. *J Neurosurg* 67:224-230, 1987.
 28. Russell DS, Rubenstein LJ, eds. Pathology of tumors of the central nervous system. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.

29. Horrax G, Wu WQ: Postoperative survival of patients with intracranial oligodendroglioma with special reference to radical tumor removal. *J Neurosurg* 8: 473-479, 1951.
30. Chin HW, Hazel JJ, Kim TH, Webster JH. Oligodendrogliomas. I. A clinical study of cerebral oligodendrogliomas. *Cancer* 45: 1458-1466, 1980.
31. Earnest F III, Kernohan JW, Craig WM: Oligodendrogliomas. A review of two hundred cases. *Arch Neurol Psychiatry* 63: 964-976, 1950.
32. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery JT: Oligodendrogliomas in Children. *Surg Neurol* 10: 21-25, 1978.
33. Backus RE, Millichap JG: The seizure as a manifestation of intracranial tumor in childhood. *Pediatrics* 29: 978-984, 1962.
34. Berkheiser SW: Oligodendrogliomas in the young-age group. *J Neurosurg* 13: 170-175, 1956.
35. Farwell JR, Dormán GJ, Flannery JT: Central nervous system tumors in children. *Cancer* 40: 3123-3132, 1977.
36. Freeman L, Feigin I: Oligodendroglioma with 35-year survival. *J Neurosurg* 20: 363-365, 1963.
37. Gass A, Van Wagenen WP: Oligodendroglioma in pre-adolescence. Report of a case. *J Neurosurg* 7: 374-376, 1950.
38. Roberts M, German WJ: Oligodendroglioma: a 40-year survival. Case report. *J Neurosurg* 31:355-357, 1969.
39. Weir B, Elvidge AR: Oligodendrogliomas: an analysis of 63 cases. *J Neurosurg* 29: 500-505, 1968.

40. Gil-Salú JL, González-Darder JM: Consideraciones sobre la citogenética y los factores de proliferación celular en la oncogénesis de los astrocitomas anaplásicos y glioblastoma multiforme. *Neurocirugía* 9: 199-208, 1998.
41. Gil-Salú JL, González-Darder JM, Barcia-Albacar JA, et al: Significación pronóstica de los factores de proliferación celular y del gen p53 en gliomas malignos supratentoriales del adulto. *Neurocirugía* 12: 125-132, 2001.
42. Kalan C, Burrows EH: Calcification in intracranial gliomata. *Br J Radiol* 35: 589-602, 1962.
43. Vonofakos D, Marcu H, Hacker H: Oligodendrogliomas: CT patterns with emphasis on features indicating malignancy. *J Comput Assist Tomogr* 3: 783-788, 1979.
44. Rees J, Lee SH, Smirniotopoulos. Primary Brain Tumors in Adults. In: Lee SH, Rao KCVG, Zimmerman RA. eds. *Cranial MRI and CT*. McGraw-Hill International Edition; 261-340, 1999.
45. Lee YY, Van Tassel PV: Intracranial oligodendrogliomas: Imaging findings in 35 untreated cases. *AJNR* 10: 119-127, 1989.
46. Vigneron DB, Nelson SJ. Magnetic Resonance Spectroscopy. In: Bernstein M, Berger MS, eds. *Neuro-Oncology The Essentials*. Thieme New York; 99- 113, 2000.
47. Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, Gutierrez J, Fisher JL, Rosenblum M, Mikkelsen T: Association among Magnetic Resonance Spectroscopy Apparent Diffusion Coefficients, and Image-guided Histopathology with Special Attention to Radiation Necrosis. *Neurosurgery* 54: 1111-1119, 2004.
48. Félix IA. Tumores de células neurogliales. En: Félix IA ed. *Atlas de Neuropatología*. Auroch; 1-26, 2000.

49. Samdani AF, Kuchner EB, Rhines L, Adamson DC, Lawson Ch, Tyler B, Brem H, Dawson VL, Dawson TM: Astroglia Induce Cytotoxic Effects on Brain Tumors via a Nitric Oxide-dependent Pathway Both in Vitro and in Vivo. *Neurosurgery* 54: 1231-1238, 2004.
50. Plunkett SR. Conventional Radiotherapy of Specific Central Nervous System Tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. McGraw-Hill; 1849-1865, 1996.
51. Shimizu KT, Tran LM, Mark RJ, Selch MT: Management of oligodendrogliomas. *Radiology* 186: 569-572, 1993.
52. Fortin D, Cairncross GJ, Hammond RR: Oligodendroglioma: An Appraisal of Recent Data Pertaining to Diagnosis and Treatment. *Neurosurgery* 45: 1279-91, 1999.
53. Streffer J, Schabert M, Bamberg M, et al.: A role for preirradiation PCV chemotherapy for oligodendroglial brain tumors. *J Neurol* 247: 297-302, 2000.
54. Cairncross JG, McDonald D, Ludwin S, et al.: Chemotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 12: 2013-21, 1994.
55. 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* 90: 1473-9, 1998.
56. Ino Y, Zlatescu MC, Sasaki H, et al.: Long Survival and therapeutic responses in patients with histologically disparate high-grade gliomas demonstrating chromosome 1p loss. *J Neurosurg* 92: 983-990, 2000.
57. Gonzales M, Sheline GE: Treatment of Oligodendrogliomas With or Without Postoperative Radiation. *J Neurosurg* 68: 684-8, 1988.

58. Smith ER, Butler WE, Barker II FG: Craniotomy for Resection of Pediatric Brain Tumors in the United States, 1988-2000: Effects of Provider Caseloads and Progressive Centralization and Specialization of Care. *Neurosurgery* 54: 553-565, 2004.
59. Yoshida D, Takahashi H, Teramoto A: Inhibition of Glioma Angiogenesis and Invasion by SI-27, an Anti-matrix Metalloproteinase Agent in a Rat Brain Tumor Model. *Neurosurgery* 54: 1213-1221, 2004.
60. Nathoo N, Goldlust S, Vogelbaum MA: Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists: Novel Therapy for the Treatment of High-grade Gliomas. *Neurosurgery* 54: 1480-1489, 2004.
61. Goldbrunner RH, Bendszus M, Wood J, Kiderlen M, Sasaki M, Tonn JCh: PTK787/ZK222584, an Inhibitor of Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinases, Decreases Glioma Growth and Vascularization. *Neurosurgery* 55: 426-432, 2004.
62. Nimsy C, Fujita A, Ganslandt O, Keller B, Fahlbusch R: Volumetric Assessment of Glioma Removal by Intraoperative High-field Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery* 55: 358-371, 2004.
63. Mesiwala AH, Scampavia LD, Rabinovitch PS, Ruzicka J, Rostomily RC: On-line Flow Cytometry for Real-time Surgical Guidance. *Neurosurgery* 55: 551-561, 2004.
64. Niranjana A, Gobbel GT, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD: Experimental Radiobiological Investigations into Radiosurgery: Present Understanding and Future Directions. *Neurosurgery* 55: 495-505, 2004.

65. Vranos G, Tatsioni A, Polyzoidis K, Ioannidis JPA: Randomized Trials of Neurosurgical Interventions: A Systematic Appraisal. *Neurosurgery* 55: 18-26, 2004.
66. He J, Hoang-Xuan, Marie Y, et al.: p18 tumor suppressor gene and progression of oligodendrogliomas to anaplasia. *Neurology* 55: 867-869, 2000.
67. Sun Genka S, Shitara N, et al.: Factors Possibly Influencing the Prognosis of Oligodendroglioma. *Neurosurgery* 22: 886-891, 1988.
68. Kuznetsov YE, Caramanos Z, Antel SB, Preul MC, Leblanc R, Villemure J-G, Pokrupa R, Olivier A, Sadikot A, Arnold DL: Proton magnetic resonance spectroscopic imaging can predict length of survival in patients with supratentorial gliomas. *Neurosurgery* 53: 565-576, 2003.
69. Fountas K, Kapsalaki E, Gotsis S, Kapsalakis JZ, Smisson HF, Johnston KW, Robinson JS Jr, Papasakis N: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 74:83-94, 2000.
70. Schramm J, Luyken C, Urbach H, Fimmers R, Blümcke I: Evidence for a Clinically Distinct New Subtype of Grade II Astrocytomas in Patients with Long-term Epilepsy. *Neurosurgery* 55: 340-348, 2004.
71. Engelhard HH, Stelea A, et al: Oligodendroglioma: pathology and molecular biology. *Surg Neurol* 58: 111-117, 2002.
72. Kolles H, Niedermayer I, Feiden W: Grading of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Pathologie* 19: 259-68, 1998.
73. Rempel SA: Molecular biology of nervous system tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 15: 979-1006, 2001.

74. Chaudhry IH, O'Donovan DG, Brenchley PE, Reid H, Roberts IS: Vascular endothelial growth factor expression correlates with tumor grade and vascularity in gliomas. *Histopathology* 39: 409-15, 2001.
75. Broholm H, Braendstrup O, Lauritzen M: Nitric oxide synthase expression of oligodendrogliomas. *Clin Neuropathol* 20: 233-8, 2001.
76. Thorns V, Walter GF, Thorns C: Expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-10 and MMP-11 in human astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Anticancer Res* 23: 3937-44., 2003.
77. Vaquero J, Zurita M, Morales C, Coca S: Prognostic significance of tumor-enhancement and angiogenesis in oligodendroglioma. *Acta Neurol Scand.* 106: 19-23, 2002.
78. Aronsson DE, Muhr C: Quantification of sensitivity of endothelial cell markers for the astrocytoma and oligodendroglioma tumors. *Anticancer Res* 22: 343-6, 2002.
79. Birner P, Gatterbauer B, Oberhuber G, Schindl M, Rössler K, Prodingner A, Budka H, Hainfellner JA: Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in oligodendrogliomas: its impact on prognosis and on neoangiogenesis. *Cancer* 92: 165-71, 2001.
80. Christov C, Gherardi RK: Vascular endothelial growth factor (VEGF) likely contributes to oligodendroglioma angiogenesis. *Acta Neuropathol (Berl)* 97: 429-32, 1999.
81. Christov C, Adle-Biassette H, Le Guerinel C, Natchev S, Gherardi RK: Immunohistochemical detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the vasculature of oligodendrogliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 24: 29-35, 1998.

82. Chan AS, Leung SY, Wong MP, Yuen ST, Cheung N, Fan YW, Chung LP: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the anaplastic progression of astrocytoma, oligodendroglioma, and ependymoma. *Am J Surg Pathol* 22: 816-26, 1998.
83. Pietsch T, Valter MM, Wolf HK, von Deimling A, Huang HJ, Cavenee WK, Wiestler OD: Expression and distribution of vascular endothelial growth factor protein in human brain tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 93: 109-17, 1997.
84. Weindel K, Moringlane JR, Marme D, Weich HA: Detection and quantification of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in brain tumor tissue and cyst fluid: the key to angiogenesis. *Neurosurgery* 35: 439-48, 1994.
85. Vaquero J, Zurita M, Morales C, Coca S: Prognostic significance of the endothelial surface in low-grade resected oligodendrogliomas. *Br J Neurosurg* 15: 247-50, 2001.
86. Assimakopoulou M, Sotiropoulou-Bonikou G, Maraziotis T, Papadakis N, Varakis I: Microvessel density in brain tumors. *Anticancer Res* 17: 47-53, 1997.
87. Escalona-Zapata J, Miranda-Nieves G, Gutiérrez-Molina M, Martínez AM: Astrocytes in oligodendroglioma. Estudio con impregnaciones argentícas, inmunohistoquímica y cultivo de tejidos. *Rev Esp Patol* 35: 533-542, 2002.