



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**ASTROCITOMAS EN EDAD PEDIÁTRICA.
SERIE DE CASOS DE AUTOPSIAS DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUROPATOLOGÍA

P R E S E N T A:

ERICK GÓMEZ APO

TUTOR: DR. JUAN ELIGIO OLVERA RABIELA
ASESOR: DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS

MÉXICO, D.F.

2010



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.

DR. JUAN ELIGIO OLVERA RABIELA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
TUTOR Y ASESOR DE TESIS

DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

A Dios por permitirme estudiar y trabajar en esta bella profesión.

A Claudia, por ser una excelente esposa y amiga,
por tu apoyo incondicional.

A mis padres, por creer en mí en todo momento y por darme la oportunidad de
superarme.

A mis maestros, Dr. Juan Olvera y Dra. Laura Chávez, por sus horas de
enseñanza, por su tiempo, paciencia y amistad.

INDICE

	PÁGINA
1. Resumen.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1. Introducción.....	3
2.2. Epidemiología.....	3
2.3. Factores de riesgo.....	5
2.4. Presentación clínica.....	6
2.5. Reseña histórica de las clasificaciones de tumores del sistema nervioso central.....	7
2.6. Clasificación de los tumores astrocíticos de la organización mundial de la salud.	10
2.7. Necrosis, cambios vasculares y diseminación.....	17
2.8. Diagnósticos diferenciales.	21
2.9. Inmunohistoquímicas.	22
2.10. Glioblastomas primarios y secundarios.	23
2.11. Genética de los tumores astrocíticos.....	25
3. Objetivos.	28
4. Justificación.	29
5. Materiales y métodos.	30
6. Resultados.	31
7. Discusión y conclusiones.....	36
8. Figuras.....	37
9. Referencias.....	42

1. RESUMEN

El estudio de los tumores cerebrales implica conocimiento basto de histología, patología, neuroimagen, neuroanatomía y la clasificación actualizada de las neoplasias del sistema nervioso central.

La clasificación de las neoplasias tanto astrocíticas como de las restantes se ha llevado a cabo durante más de un siglo, tras la inspección minuciosa de patrones y de la citología, aunque los cambios más notorios es el uso de la inmunohistoquímica y de la citogenética para caracterizar y agrupar a las neoplasias.

Similar tipo de neoplasias se identifican en adultos como en niños, pero en cada grupo de edad hay cambios, principalmente en el tratamiento y en las características genéticas.

El siguiente trabajo busca dar una idea general sobre la clasificación de los astrocitomas y se realiza la revisión de una serie de casos de autopsias en individuos en edad pediátrica, advirtiendo hallazgos epidemiológicos no coincidentes con las estadísticas de pacientes vivos.

2. ANTECEDENTES.

2.1 INTRODUCCIÓN

El término de “tumor cerebral” se refiere a un conjunto extenso de neoplasias, cada una de ellas con su propia biología, pronóstico y tratamiento. Este grupo muy heterogéneo de neoplasias, cada una de ellas con sus variantes histológicas (1,2).

Los tumores cerebrales son los tumores más frecuentes después de las leucemias en niños. Entre los tumores cerebrales en niños, el grupo de tumores neuroectodérmicos (incluyendo en este grupo a meduloblastoma, ependimoblastoma, tumor rabdoide teratoide atípico, neuroblastoma y penealoblastoma) son los más frecuente y el astrocitoma es el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado (3).

2.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

2.3.1. ESTADÍSTICAS EN LA REPÚBLICA MEXICANA EN PACIENTES ADULTOS.

Sobre estadísticas en la República Mexicana hay poca información. En el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, en sus datos publicados del año 2001 se informaron 102,657 neoplasias malignas, de los que 52 casos correspondieron a meninges, 1514 al encéfalo y 43 a la médula espinal, nervios craneanos y otros (4).

- De las 102,657 neoplasias malignas, los hombres afectados fueron 35,677; de los que 16 casos correspondieron a meninges, 812 al encéfalo y 22 a la médula espinal, nervios craneanos y otro (4).

- De las 102,657 neoplasias malignas, los mujeres afectados fueron 35,677; de los que 36 casos correspondieron a meninges, 702 al encéfalo y 21 a la médula espinal, nervios craneanos y otro (4).

2.2.2. ESTADÍSTICAS EN LA REPÚBLICA MEXICANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

En edad pediátrica en hombres, por grupos de edad tienen los siguientes informes:

- De 0 a 4 años: 540 casos, con afección del encéfalo en 63 casos (siendo el segundo lugar después de las leucemias con 121 casos).
- De 5 a 9 años: 505 casos, con afección del encéfalo en 68 casos (siendo el segundo lugar después de las leucemias con 124 casos).
- De 10 a 15 años: 478 casos, con afección del encéfalo en 50 casos (siendo el tercer lugar después de las leucemias/linfomas con 147 casos y de huesos y tejidos blandos con 51 años) (4).

En edad pediátrica en mujeres, por grupos de edad tienen los siguientes informes:

- De 0 a 4 años: 363 casos, con afección del encéfalo en 63 casos (siendo el tercer lugar después de las leucemias/linfomas con 75 casos y de ojos/anexos con 54 años)
- De 5 a 9 años: 415 casos, con afección del encéfalo en 65 casos (siendo el segundo lugar después de las leucemias con 108 casos).
- De 10 a 15 años: 429 casos, con afección del encéfalo en 55 casos (siendo el segundo lugar después de las leucemias/linfomas con 88 casos (4).

2.2.3. ESTADÍSTICAS ANGLOSAJONAS EN PACIENTES ADULTOS.

En donde hay mayor información actualizada y desglosada sobre los tipos de neoplasias es en Estados Unidos. es el *Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS)* realiza informes regulares, el último de ellos es del periodo 2004-2006, publicada en febrero de 2010. Su representante es Carol Kruchko, Presidente y administradora de la CBTRUS (5).

Más de 158,000 tumores se reportan anualmente en una población de 276.1 millones de habitantes de los Estados Unidos, lo que representa el 93% de su población. Cerca del 68% de todos los tumores tuvieron un

diagnóstico histopatológico confirmado, con variación regional sustancial (5).

La distribución de todas las neoplasias del SNC por localización es la siguiente: Meninges 33.1%, Hipófisis 14.0%, Pineal 0.4%, Cavidad nasal 0.2%, Lóbulo frontal 9.5%, Lóbulo temporal 7.1%, Lóbulo parietal 4.9%, Lóbulo occipital 1.4%, Otras partes del cerebro 12.7%, Ventrículos 1.2%, Cerebelo 2.9%, Mesencéfalo 1.7%, Médula espinal y cola de caballo 3.4%, Otros sitios dentro del SNC 0.6% (5).

La distribución de todas las neoplasias del SNC por tipo histológico es la siguiente: Meningioma 33.8%, Hipófisis 12.7%, Craneofaringioma 0.7%, Vaina De Nervio Periférico 8.7%, Linfoma 2.4%, Glioblastoma 17.1%, Astrocitoma 6.8%, Ependimoma 1.9%, Oligodendroglioma 2.1%, Tumores embrionarios (incluyendo meduloblastoma) 1.0%, Otros 12.7% (5).

La distribución de todos los tumores por histología es la siguiente: Glioblastoma 53.8%, Astrocitoma anaplásico 6.7%, Astrocitoma protoplásmico y fibrilar 1.6%, Astrocitoma pilocítico 5.2%, Otro tipo de astrocitoma 6.7%, Oligodendroglioma 6.6%, Ependimoma 5.9%, Otro tipo de glioma 11.2% (5).

La incidencia de todos los tumores primarios del sistema nervioso central no malignos y malignos es de 18.71/100,000/año (11.52 /100,000/año para los tumores no malignos y 7.19/100,000/año para los tumores malignos). El intervalo es más alto en mujeres (19.88 /100,000/año) que en varones (17.44 /100,000/año) (5).

Un estimado de 62,930 casos nuevos de tumores en SNC se espera sean diagnosticadas en Estados Unidos en 2010. Se calculó un estimado mundial de 186,678 nuevos casos diagnosticados de tumores en SNC para el año 2002 (varones:n=80,759; mujeres:n=105,918) (5).

2.2.4. ESTADÍSTICAS ANGLOSAJONAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

El intervalo de incidencia de acuerdo a CBTRUS de los tumores primarios del sistema nervioso central de la infancia no malignos y malignos es de 4.71/100,000/ año. Es más alta en varones (4.75/100,000/año) que en

mujeres (4.66/100,000/año). Un estimado de 4,030 casos nuevos de los tumores del SNC en la infancia se esperan ser diagnosticados en los Estados Unidos en 2010 (5).

El grupo de tumores cerebrales son el segundo más frecuente en niños, las leucemias son el grupo más común. Los tumores cerebrales son la forma más frecuente de tumores sólidos en niños (5).

La distribución de todos los tumores primarios del cerebro y sistema nervioso central por localización en la infancia es la siguiente: Nervios craneanos 6.5%, Meninges 2.9%, Hipófisis 11.9%, Pineal 2.9%, Lóbulo frontal 5.8%, Lóbulo temporal 7.1%, Lóbulo parietal 2.9%, Lóbulo occipital 1.4%, Otras partes del cerebro 5.7%, Ventrículos 5.7%, Cerebelo 19.2%, Tallo cerebral 11.2%, Otros sitios en SNC 1.6% (5).

La distribución de todos los tumores primarios del cerebro y sistema nervioso central por histología en la infancia es la siguiente:

- Edad 0-4 años: Meningioma 2.0%, Astrocitoma pilocítico 19.1%, Glioblastoma 2.5%, Otros tipos de astrocitoma 8.1%, Oligodendroglioma 1.4%, Ependimoma 6.5%, Gliomas mixtos 0.5%, Gliomas malignos de tipo no especificado 13.7%, Meduloblastoma 13.0%, Vaina nerviosa 4.7%, Craneofaringioma 3.5%, Células germinales 3.5%, Linfoma 0.4%, Tumor glioneuronal 8.0%, Hipófisis 3.1%, Otras 10.1%.

- Edad 15-19 años: Meningioma 4.4%, Astrocitoma pilocítico 11.7%, Glioblastoma 3.5%, Otros tipos de astrocitoma 7.7%, Oligodendroglioma 2.7%, Ependimoma 5.0%, Gliomas mixtos 0.5%, Gliomas malignos de tipo no especificado 13.7%, Meduloblastoma 3.9%, Vaina nerviosa 6.7%, Craneofaringioma 2.5%, Células germinales 5.0%, Linfoma 0.6%, Tumor glioneuronal 9.3%, Hipófisis 20.6%, Otras 10.6% (5).

2.3. FACTORES DE RIESGO

La radiación ionizante es el único factor de riesgo inequívoco que ha sido identificado para neoplasias tumores gliales y meníngeos. La radiación del cráneo, aunque a bajas dosis, puede incrementar la incidencia de meningiomas por un factor de 10 y la incidencia de tumores gliales por un factor de 3 a 7 con un periodo de latencia de 10 años hasta más de 20

años después de la exposición (2) No hay otra exposición ambiental o comportamiento que haya sido claramente identificada como factor de riesgo (2). El uso de teléfonos celulares, exposición a cables de alta tensión, el uso de secadoras de cabello, trauma craneano, y exposición dietaria a componente de N-nitrosourea u otro factor nutricional que haya sido informado con incremento en el riesgo de tumores cerebrales; sin embargo, los datos no son convincente (2).

Abundando un poco sobre la posibilidad del teléfono celular como factor de riesgo, Nskip y colaboradores realizaron un estudio (entre 1994 y 1998) en 782 pacientes con diagnóstico de glioma, meningioma y neurilemoma del nervio acústico. Ellos no encontraron evidencia de que hablar regularmente por teléfonos celulares 60 minutos o más por cinco años aumente el riesgo de presentar tumores intracraneos (6).

2.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los tumores cerebrales pueden causar cualquier síntoma neurológico focal o generalizado. Los síntomas generalizados reflejan incremento en la presión intracraneana y consisten en cefalalgia y, cuando la afección es grave, náuseas, vomito y parálisis del sexto par craneana. Los síntomas y los signos focales, tales como la hemiparesia y afasia, reflejan la localización intracraneana del tumor. La frecuencia y duración de los síntomas varía con el tipo de tumor. La cefalalgia ocurre en cerca de la mitad de todos los pacientes con tumores cerebrales. Típicamente, la cefalalgia es difusa, pero puede ocurrir indicando el hemisferio en el que se localiza el tumor. Las crisis convulsivas se presentan en un 15-95% de los pacientes con tumores cerebrales. Típicamente, las crisis son focales pero pueden ser generalizadas y causan pérdida de la conciencia. La hemiparesia o afasia postictal (fenómeno de Todd) puede indicar la localización del tumor. Así, podemos afirmar que los síntomas más frecuentes son cefalalgia, crisis convulsivas, hemiparesia y alteraciones del estado mental (2).

2.5. RESEÑA HISTÓRICA DE LAS CLASIFICACIONES DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- El primer intento de una clasificación histopatológica de los tumores cerebrales fue realizado hace más de un siglo, en el trabajo de Johannes Müller, quien por primera vez comparó los tejidos neoplásicos con las estructuras tisulares normales (7).
- A mitad del siglo XIX, el patólogo alemán Rudolf Virchow fue el primero en proponer la idea de que los tumores en el sistema nervioso central se originaban a partir de tejido cerebral intersticial; describió la neuroglia y e introdujo el término de glioma en 1860, clasificando estos tumores según el tipo de célula predominante. Fue el primero en intentar correlacionar las características macroscópicas y microscópicas de los tumores del sistema nervioso central. A partir de esta época la patología general comenzó a lograr distintas subdivisiones, intentando agrupar los tumores cerebrales de una forma lógica y organizada (7).
- En el Hospital Nacional de Londres, entre 1902 y 1911, Tooth realizó un estudio de los tumores cerebrales; la muestra incluía 500 pacientes de los cuales 258 tenían diagnóstico de glioma. Éste constituyó el primer gran estudio histológico en Neuropatología y fue uno de los primeros en enfatizar la relación entre la morfología y el curso clínico de los tumores (7).
- En 1918, Ribbert examinó las diversas fases de formación de la neuroglia y estableció una escala en grados de madurez partiendo del espongioblastoma, espongioblastoma y glioblastoma (7).
- En 1926, La asociación entre Harvey Williams Cushing y Percival Bailey produjo muchos avances en el campo de la neurocirugía. Especialmente, su libro "*A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis*", que fue publicado en 1926, es parte básica de la neurooncología moderna. Este libro completamente revolucionario para el entendimiento de la neurooncología, y por primera vez la comunidad neuroquirúrgica estaba en presencia de una clasificación organizada basada en la historia natural del tumor y curso clínico. Esta categorización histológica fue la primera y

formo la base para subsecuentes clasificaciones. En 1927, Bailey simplificó la clasificación de los gliomas a 10 grupos y este nuevo sistema correlacionó al tumor con sobrevida. Acumulativamente, el trabajo de Bailey y Cushing no solo cambió el pensamiento anticuado por mostrar que la estructura microscópica de un tumor es importante para el pronóstico, así como también un renovado entendimiento de estos tumores (8, 9, 10, 11).

- Kernohan y Sayre, en 1949, fueron los primeros en sugerir que diferentes aspectos histopatológicos no representan tipos distintos de tumor, más bien, grados variables de diferenciación histológica. Kernohan y Sayre notaron una estrecha relación entre la edad del paciente, el grado histológico de malignidad del tumor y el tiempo de supervivencia posquirúrgico. Propusieron un esquema con cuatro grados de malignidad y lo aplicó a los astrocitomas, ependimomas y oligodendrogliomas. La descripción más exacta fue dar para los cuatro tipos de astrocitomas. Propuso por primera vez agrupar como variantes a los astrocitomas protoplásmicos, gemistocíticos y fibrilares dentro de una misma categoría simple de astrocitomas. Además, introdujeron el concepto de que estas lesiones podían originarse desde células adultas preexistentes capaces de proliferar por un proceso de transformación anaplásico o "desdiferenciado" (7, 12)

- En 1950, el sistema Ringertz estuvo basado en la idea de que diferentes células cerebrales daban origen a diferentes tipos histológicos de tumores cerebrales. Propuso que los astrocitomas consistían en tres grados: Astrocitoma (Grado 1), astrocitoma con foco de anaplasia o Lesión astrocítica intermedia (Grados 2) y Glioblastoma multiforme (Grado 3) (1).

- En 1975, Camillo Golgi mostró que varios de los tumores cerebrales contenían células neurogliales del cerebro en forma de estrella (9).

- En 1981, el sistema St. Anne-Mayo estuvo basado una vez más por la ausencia o presencia de cuatro criterios (criterios de Catherine Daumas-Duport) definidos por las siglas A-M-E-N y con un potencial de calificación de 0 a 4:

A. **A**tipia nuclear. Se consideraron la hipercromasia y/o variación obvia en la forma y tamaño del núcleo.

M. **Mitosis**. Se considero la ausencia o la presencia de mitosis atípicas; teniendo un esfuerzo considerable en evitar confundir cariorrexis, distorsión nuclear por artificios y la picnosis con figuras mitóticas.

E. Hiperplasia **Endotelial**. Se considero como presente cuando los vasos sanguíneos estaban delimitados más de una capa de células endoteliales; teniendo un esfuerzo en distinguirlo del simple incremento en el número de capilares.

N. **Necrosis**. Solo se reconocía a la necrosis obvia. La muerte celular individual no era considerada. La necrosis debía de diferenciarse de artificios, distorsión mecánica y artificios por coagulación (13, 14).

Los criterios de Catherine Daumas-Duport fueron muy concretos y simples: 0 criterios = grado 1; 1 criterio = grado 2; 2 criterios = grado 3 y 3 o 4 criterios = grado 4. Cuando alguno de los criterios fuera dudoso debía considerarse como ausente (13, 14).

Válidos fueron los aportes de Russell y Rubinstein a la clasificación de los tumores cerebrales, con mayor incremento en la complejidad de la clasificación y una aceptación del criterio de Kernohan y Sayre sobre la posibilidad del progreso anaplásico en los gliomas. Rubinstein incluyó muchas de las ideas originales de Bailey e incorporó algunos términos introducidos por Penfield, como gemistocítico y pilocítico. También nombró dos variedades de glioblastoma, el tipo monstruocelular o gigantocelular y gliosarcoma (7).

- El sistema de la Organización Mundial de la Salud. El informe de la primera comisión se realizó en 1976, con sus cuatro revisiones (1993, 1997, 2000 y 2007). El sistema de diagnóstico histológico actual tiene una correlación directa con el grado del tumor y es el que estipula los lineamientos a seguir actuales (y son los utilizados para clasificar los casos estudiados en esta tesis, por lo que se hará más extensa la revisión de esta clasificación en las siguientes páginas).

Nuevos progresos en el entendimiento de las anomalías genéticas de los tumores podrá garantizar en el futuro una mejor gradificación histológica, clínica y biológica de estas lesiones (7).

2.6. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ASTROCÍTICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

En la clasificación de la OMS de tumores del sistema nervioso central del año 2007 hay siete grupos con sus respectivos subgrupos, los cuales se enlistan a continuación:

HISTOLOGIC CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. *

Tumors of neuroepithelial tissue

Astrocytic tumors
Astrocytoma
Anaplastic astrocytoma
Glioblastoma multiforme
Pilocytic astrocytoma
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Subependymal giant-cell astrocytoma
Oligodendroglial tumors
Oligodendroglioma
Anaplastic oligodendroglioma
Mixed gliomas
Oligoastrocytoma
Anaplastic oligoastrocytoma
Ependymal tumors
Ependymoma
Anaplastic ependymoma
Myxopapillary ependymoma
Subependymoma
Choroid-plexus tumors
Choroid-plexus papilloma
Choroid-plexus carcinoma
Neuronal and mixed neuronal–glial tumors
Gangliocytoma
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
Ganglioglioma
Anaplastic ganglioglioma
Central neurocytoma
Pineal parenchymal tumors
Pineocytoma
Pineoblastoma
Embryonal tumors
Medulloblastoma
Primitive neuroectodermal tumor

Meningeal tumors

Meningioma
Hemangiopericytoma
Melanocytic tumor
Hemangioblastoma

Primary central nervous system lymphomas

Germ-cell tumors

Germinoma
Embryonal carcinoma
Yolk-sac tumor (endodermal-sinus tumor)
Choriocarcinoma
Teratoma
Mixed-germ-cell tumors

Tumors of the sellar region

Pituitary adenoma
Pituitary carcinoma
Craniopharyngioma

Metastatic tumors

*This table has been abridged and modified from the World Health Organization classification.¹

(1)

Los tumores astrocíticos son un subgrupo de los tumores de tejido neuroepitelial y de éstas pueden gradificarse del I al IV (1).

Los astrocitomas representan tumores con un espectro de malignidad desde bajo a alto grado (15). El hecho de gradificar específicamente a los tumores astrocíticos depende principalmente de las características de

histológicas, correspondiente a un esquema de tratamiento (el cual cambia constantemente) y la sobrevida esperada (1).

Los astrocitomas son agrupados por grados histológicos por el grupo de la OMS-2007, los cuales se resumen de forma práctica a continuación:

2.6.1. ASTROCITOMA GRADO I.

Se incluyen: Astrocitoma pilocítico y astrocitoma subependimario de células gigantes (estas últimas dos entidades no serán abordadas en este trabajo).

Características clínicas: Consiste en astrocitomas de crecimiento lento y asociados con sobrevida larga. Los individuos afectados, estos tumores tienen crecimiento lento (1).

El astrocitoma pilocítico es el tumor más frecuente en la infancia, con un pico de incidencia de edad entre los 8 y los 13 años. Son tumores bien circunscritos, la lesión tiene crecimiento lento, el cual, en ocasiones tiene progresión hacia la anaplasia. Son típicamente localizados en estructuras de la línea media (por ejemplo nervio óptico, tercer ventrículo, el tálamo óptico, el lóbulo temporal en su porción medial, mesencéfalo y cerebelo), su localización en hemisferios cerebrales es mucho menos común (1, 16).

Tratamiento: Debido a que estos tumores son de crecimiento lento, la resección quirúrgica por cirugía estereotáxica es posible. Incluso si el cirujano no ha sido capaz de resecarlo completo, el tumor puede mantenerse inactivo o puede ser tratado satisfactoriamente con radioterapia (16, 3). Su resección quirúrgica es difícil en varias localizaciones pero relativamente fácil en otras, tales como en el cerebelo. La resección subtotal es a menudo seguida de recurrencias bajas pero varias lesiones se mantienen estables por arriba de un curso de varios años (16).

2.6.2. ASTROCITOMA GRADO II.

Se incluyen: Astrocitoma difuso (con sus variantes fibrilar, protoplásmico y gemistocítico), Astrocitoma pilomixóide y Xantastrocitoma pleomórfico (estas últimas dos no serán abordadas en este trabajo).

Características clínicas: Estas neoplasias típicamente se manifiestan en adultos jóvenes con un pico de incidencia en la tercera y quinta década de la vida. Típicamente, la primera manifestación clínica son las crisis convulsivas, que pueden estar acompañadas o seguidas de síntomas o signos neurológicos (2).

Elas pueden estar localizadas en cualquier región del sistema nervioso central, incluyendo la médula espinal pero su localización de preferencia son los hemisferios cerebrales, donde ellos representan proxímadamente el 25% de todos los gliomas (1).

Consiste en astrocitomas de crecimiento lento, usualmente considerados benignos que en ocasiones pueden convertirse en tumores más malignos o de mayor grado histológico. Estos astrocitomas se definen como gliomas invasores, significa que las células neoplásicas penetran dentro del cerebro periférico normal, haciendo que el tratamiento quirúrgico sea difícil.

Otros factores que influyen en la sobrevida incluyen la edad (mientras más jóvenes son mejores) y el estado del paciente (la capacidad para desarrollar sus tareas diarias). Debido a la naturaleza infiltrante de estos tumores, las recurrencias son relativamente comunes. Dependiendo del paciente, radiación o quimioterapia después de la cirugía es una opción. Individuos con astrocitomas grado 2 tienen una sobrevida de 5 años de aproximadamente 34% sin tratamiento y cerca del 70% con radioterapia. El tiempo de sobrevida promedio es de 4 años (16).

Tratamiento: Debido a que la mayoría de los pacientes afectados son jóvenes y neurológicamente normales, excepto a que han tenido crisis convulsivas aisladas, su tratamiento es particularmente un reto. Cuando las características de la lesión lo permite la resección quirúrgica completa debe ser realizada. La mayoría de los neurooncólogos creen que la resección mejora los resultados para los pacientes con astrocitomas difusos, aunque otros argumentan que la resección debe ser aplazada hasta que los signos y síntomas se controlen farmacológicamente. La

mayoría de estos tumores no permiten su completa resección, sin embargo, debido a que ellos afectan grandes áreas del cerebro o estructuras críticas, como el área del lenguaje.

La radioterapia es el tratamiento no quirúrgico más efectivo para los astrocitomas; sin embargo, el diagnóstico temprano y el tratamiento no necesariamente mejoran la sobrevida y pueden causar discapacidades. Tres pruebas aleatorias controladas han tratado el efecto de la radioterapia en astrocitomas difusos. Dos pruebas multicéntricas han demostrado equivalencia en la sobrevida y tiempo de progresión de la enfermedad entre pacientes quienes han recibido radioterapia focal a dosis bajas (50.4 o 45.0 Gy) en el momento del diagnóstico comparados con quienes recibieron dosis altas (64.8 o 59.4 Gy) (2).

La radioterapia inmediata retrasa significativamente el tiempo de progresión, pero la sobrevida total fue idéntica en los dos grupos (2).
Sobrevida: La sobrevida posoperatoria es de 3-5 años o más. Debido a la naturaleza infiltrante de estas neoplasias, la cura permanente a través de la resección quirúrgica completa es muy rara (16)

2.6.3. ASTROCITOMA GRADO III.

Se trata del Astrocitoma Anaplásico.

Características clínicas: Es a menudo relacionado con crisis convulsivas, déficits neurológicos, cefalalgia o cambios en el estado mental. El tratamiento inicial estándar es la resección del tumor tanto como sea posible sin empeorar los déficits neurológicos.

Tratamiento: La resección es la pauta inicial en el tratamiento. La excisión total macroscópica está asociada con sobrevida mayor y mejora en las funciones neurológicas (2).

La cirugía es seguida por radioterapia a una dosis total de 60 Gy, lo que prolonga la sobrevida. La radioterapia ha estado mostrando un aumento en la sobrevida y es un componente estándar en el tratamiento. Los individuos con astrocitoma grado 3 tienen una sobrevida de 18 meses con tratamiento (radio- y quimioterapia) no hay pruebas de beneficio con

quimioterapia adyuvante o suplementada con otros tratamientos para este tipo de tumor.

Ha habido muchos esfuerzos para intensificar la radioterapia, incluyendo la braquiterapia y el implante de semillas radioactivas en el lecho del tumor para liberar un adicional de 60 Gy, pero no han demostrado aumento en la sobrevida (2).

La braquiterapia ha sido utilizada por la radiocirugía estereotáxica, siendo un procedimiento menos invasivo y más fácil de administrar. Sólo tumores de 3 cm o menos en diámetro son permitidos para la radiocirugía estereotáxica y solo si ellos no se localizan adyacentes a estructuras críticas (2).

El uso de quimioterapia adicional a la radioterapia es controversial. En individuos aleatorios, estudios controlados han demostrado mejoras no significativas en la quimioterapia con un o con múltiples fármacos (2).

El agente quimioterápico más estudiado ha sido la carmustina, hasta la fecha, no hay ningún fármaco mejor que este. La combinación de procarbazona, lomustina y vincristina fue informada que mejora la sobrevida en astrocitomas anaplásicos (2).

En el momento de la recurrencia, una segunda resección debe ser considerada. La quimioterapia adicional puede ser también utilizada. Los agentes tradicionales incluidos son las drogas nitrosourea y procarbazona. La eficacia de temozolomida en el tratamiento de los gliomas de alto grado ha sido demostrada (2).

2.6.4. ASTROCITOMA GRADO IV.

Se trata del glioblastoma.

Sinonimia; Virchow (Glioma sarcomatoso), Kernohan (astrocitoma III, IV); De Río Hortega (Glioblastoma heteromorfo), Bailey (Glioblastoma multiforme), OMS (Glioblastoma).

Características clínicas: Es el tumor más frecuente y de mayor malignidad de los tumores del sistema nervioso central. El glioblastoma primario crece y se disemina a otros sitios del cerebro rápidamente; ellos pueden llegar a ser muy grandes antes de producir síntomas, ellos a menudo

inician abruptamente con crisis convulsivas. Menos del 10% crecen más lentamente originadas de astrocitomas de bajo grado o astrocitoma anaplásico. Estos son llamados glioblastomas secundarias y son más comunes en pacientes más jóvenes (principalmente 45 años a comparación de los glioblastomas primarios que suceden en pacientes de más de 60 años) (1).

La localización preferida de los glioblastoma es la región frontotemporal, pero los lóbulos parietales son también frecuentemente afectados. El glioblastoma del tallo cerebral (“glioma maligno del tallo cerebral a menudo se origina en niños. En el cerebelo y médula espinal esta neoplasia es muy rara. Típicamente de esta neoplasia se disemina rápidamente a lo largo de las vías mielinizadas compactas. Una característica particularmente común es la infiltración del cuerpo calloso con extensión al hemisferio cerebral contralateral, resultando en una lesión bilateral y simétrica (“glioma en alas de mariposa”). Similarmente, la diseminación a través de la cápsula interna, fornix, comisura anterior y radiaciones ópticas pueden llevar al diagnóstico neurorradiológico de glioblastoma (1, 16).

Tratamiento: La resección quirúrgica es la pieza clave del tratamiento, dejando claro que deben evitar de este tipo de tratamiento en lesiones neurológicas inaceptables. La naturaleza infiltrante extrema de este tumor hace que la resección quirúrgica completa sea imposible. Aunque la radioterapia raramente cura el glioblastoma, los estudios muestran que se aumenta al doble la supervivencia media de los pacientes, comparada con la supervivencia en casos de cirugía con cuidados de soporte. El pronóstico es peor para estos gliomas grado 4. Pocos pacientes sobreviven los 3 años. Individuos con astrocitoma grado 4 tienen una vida media de 17 semanas sin tratamiento, 30 semanas con radiación y 37 semanas con resección quirúrgica de la mayoría del tumor seguida por radioterapia. La supervivencia de largo término (al menos cinco años) se reduce a menos del 3% (1).

Nosotros hemos utilizado para esta tesis la clasificación propuesta por la OMS. Debido a que son casos de astrocitomas pediátricos nos dimos a la tarea de buscar otras opciones de clasificación, la única propuesta sustentada aunque todavía no aceptada es la de Gilles y colaboradores.

Ellos examinaron los criterios estipulados por el grupo de la OMS para cada uno de los grados de astrocitoma, sugieren ligeras alteraciones de las guías que causan ambigüedad y realizan un grupo de combinaciones posibles con solo tres características teniendo mayor concordancia clínica y de sobrevida. Proponen la valoración de un mayor número de criterios (30 criterios) por parte del grupo de la OMS. Ellos adaptándose a los criterios de la OMS, examinaron las 8 posibles combinación de proliferación endotelial, necrosis y mitosis en la histopatología de los astrocitomas en niños (17).

Distribución de casos por combinación de características histológicas								
						Sobrevida estimada		
	Mitosis	Proliferación endotelial	Necrosis	N	%	Frec	P 1 año	P 5 años
Combinación 1	-	-	-	116	34.1	101	0.82	0.67
Combinación 2	-	-	+	7	39.7	6	0.50	0.25
Combinación 3	-	+	-	94		88	0.87	0.67
Combinación 4	-	+	+	21		19	0.72	0.50
Combinación 5	+	-	-	13		12	0.33	0.08
Combinación 6	+	-	+	9	21.8	7	0.14	-
Combinación 7	+	+	-	42		20	0.45	0.20
Combinación 8	+	+	+	42		36	0.44	0.15
Datos insuficientes				15	4.4			

Diagnósticos reasignados que se adhieren a las guías de la OMS								
						Sobrevida estimada		
	Mitosis	Proliferación endotelial	Necrosis	N	%	Frec	P 1 año	P 5 años
Astrocitoma difuso	-	-	-	210	61.8	189	0.84	0.67
	-	+	-					
Astrocitoma anaplásico	-	-	+	41	12.1	39	0.56	0.32
	-	+	+					
	+	-	-					
Glioblastoma	+	-	+	74	21.8	63	0.41	0.15
	+	+	-					
	+	+	+					
Datos insuficientes				15	4.4			

Considerando el comportamiento biológico y las guías de acuerdo a la OMS, se reasignaron estos tumores dentro de las combinaciones sugeridas (y mostradas en la tabla previa) y haciendo la comparación se

demuestra la supraclasificación de los tumores astrocíticos supratentorial en niños (17).

2.7. NECROSIS Y CAMBIOS VASCULARES EN TUMORES ASTROCÍTICOS.

2.7.1. NECROSIS

Esencial para el diagnóstico histológico de glioblastoma es el hallazgo de necrosis y/proliferación endotelial. Esto implica que no son necesarios los dos, simplemente el hallazgo de uno de estos dos parámetros es diagnóstico; este hecho es de suma importancia debido a que en clasificaciones previas a la de la Organización Mundial de la Salud se implicaba al glioblastoma por la presencia de varios criterios (mitosis, anaplasia, necrosis e proliferación endotelial) (16). La necrosis puede afectar más del 80% del total de la masa neoplásica y es considerada debida a insuficiente soporte de sangre (16)

2.7.2. CAMBIOS VASCULARES.

Sobre la base de los criterios histopatológicos, los gliomas malignos están caracterizados por la celularidad y el pleomorfismo nuclear, una alta densidad celular, un alto número de figuras mitóticas y la apariencia de proliferación microvascular (16).

Desde cualquier punto los gliomas malignos son tumores desastrosos. Fokman y colaboradores han propuesto que la angiogénesis tumoral es un prerrequisito para el crecimiento tumoral (la angiogénesis depende del crecimiento del tumor), más que de que las células tumorales induzcan angiogénesis por secreción de factores de crecimiento que actúen sobre células endoteliales (factores de angiogénesis) o que el crecimiento tumoral pueda ser controlado por la inhibición de angiogénesis tumoral (antiangiogénesis). Un evento principal en la progresión del glioma es el inicio de la angiogénesis (18).

Cómo el inicio de la angiogénesis se alcanza es desconocido, pero es generalmente aceptado que la secreción por células tumorales o factores de crecimiento, que actúa sobre el endotelio vascular en una forma paracrina. Hay evidencia acumulada de que el factor de crecimiento endotelial vascular es crucial para el desarrollo, por angiogénesis inducida por isquemia, y por angiogénesis inducida por tumor (16).

El significado de este factor de crecimiento no está claro, pero un estudio reciente ha mostrado que el factor de crecimiento inductor de plaquetas es expresado en una gran cantidad de tejido de meningioma. Nosotros hemos investigado la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular en el desarrollo cerebral, en el cerebro del adulto normal y en los gliomas de grado bajo y alto por hibridación in situ. Observamos cantidades significativas de ARNm de factor de crecimiento endotelial vascular en las capas de células periventricular de cerebro de ratón en desarrollo. La expresión fue reducida en el cerebro de ratón adulto, cuando la angiogénesis está ausente. En los gliomas de grado bajo, fue observada aumento del factor de crecimiento endotelial vascular de varias células neoplásicas (16).

El análisis histológico reveló una fuerte asociación entre el ARNm del factor de crecimiento endotelial vascular con áreas de necrosis. Dos vías alternativas del aumento del factor de crecimiento endotelial vascular han sido descritas. Por el contrario, la hipótesis de que la hipoxia es un regulador principal de la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular podría explicar la mayoría de los fenotipos típicos del glioblastoma a saber, áreas focales de necrosis rodeadas por células productoras de ARNm del factor de crecimiento endotelial vascular (también llamadas en empalizada) (16, 18).

Esta observación soporta la hipótesis de un mecanismo paracrino de angiogénesis tumoral: factor de crecimiento endotelial vascular secretado por las células neoplásicas, se une a células endoteliales que expresan receptores de factor de crecimiento endotelial vascular. Factor de crecimiento endotelial vascular 165 se une a la heparina y un efecto modulante de la heparina sobre el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular ha sido descrito, pero no es sabido si la heparina es

necesaria para la activación del receptor, como ha sido descrito por receptores del factor de crecimiento fibroblástico (18).

La proliferación vascular, glomeruloide o endotelial es también una clave diagnóstica de glioblastoma. Los penachos glomeruloides tienen a menudo un arreglo en patrón festoneado con cribas intercaladas, mientras que la proliferación endotelial aparecen múltiples capas de células vasculares periluminales. Hay varias disputas de como la respuesta angiogénica selectivamente concierne a compartimiento endotelial o, además, pericitos y células musculares lisas de la pared vascular. Sus receptores de la superficie celular, Flk-1, es exclusivamente expresada en células endoteliales de la región subependimaria y alrededor de las neuronas (“satelitis”). Tales patrones son llamadas “estructuras secundarias –de Scherer-“ (16).

Los receptores dependientes para la angiogénesis son: Receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (flt-1), receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (flk-1/KDR), tie-1 y tie-2. La transformación de un astrocito a una células de astrocitoma y la progresión de un astrocitoma a una de astrocitoma anaplásico o glioblastoma están caracterizadas de un nivel de genética molecular por activación de oncogenes e inactivación de genes de supresión tumoral. en gliomas, en particular, solo parte de las alteraciones genéticas que subrayan la progresión del tumor del gen de supresión tumoral p53. Varias funciones posibles de p53 han sido descritas, incluyendo la detención del ciclo celular, la reparación del ADN, y la inducción de la apoptosis. Varias líneas de evidencia indican que el p53 puede ser un regulador significativo de la angiogénesis y además puede actuar como un gen de supresor de la angiogénesis. Sin embargo, dos estudios recientes indican que la liberación de dos inhibidores de la angiogénesis, tromboespondina-1 y un factor inhibidor de la angiogénesis derivada de glioma está bajo el control de p53. Los pasos biológicos de la angiogénesis son complejos y regulados por vías independientes múltiples. Bajo condiciones del desarrollo y reparativos, hay una necesidad obvia para un balance entre la angiogénesis y su inhibición.

El crecimiento vascular no regulado podría ser desastroso en estados fisiológicos y patológicos. Por lo tanto, un balance delicado existe entre una gran lista de factores proangiogénicos y antiangiogénicos que influyen directamente en el crecimiento vascular (1, 2, 16).

Promotores endógenos de la angiogénesis.	Inhibidores endógenos de la angiogénesis.
Factores de crecimiento endotelial vascular A, B, C, D. Angiopoietinas. Angiogenina. Factor de crecimiento fibroblástico básico. Efrinas. Factor de crecimiento de hepatocitos. Interleucina 8. Factor de crecimiento derivado de plaquetas. Factor de crecimiento transformante beta. Factor de necrosis tumoral alfa.	Angioestatina. Inhibidor de la angiogénesis cerebral 1. Endostatina. Factor inhibidor de la angiogénesis derivado de glioma. Interferones. Factor plaquetario 4. Fragmentos de prolactina (de 16 kD). Trombospondina-1. Inhibidor de crecimiento endotelial vascular. Vasoestatina. <p style="text-align: right;">(18)</p>

En la neoplasia, recientes investigaciones morfológicas y bioquímicas de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en respuesta al potente factor de crecimiento endotelial vascular proangiogénico, que ha demostrado un patrón bien definido de patrones de eventos. Inicialmente, los vasos maduros muestran incremento en la permeabilidad, llevando a la extravasación del plasma, proteínas del plasma y depósito de proteínas de la matriz proangiogénicas. El rearrreglo endotelial se da por vasos poco dilatados llamados “vasos madre”, de los que emergen vasos pequeños llamados “vasos hija”, formando una serie compleja de ramificaciones.

En glioblastoma, el ritmo acelerado y la configuración morfológica única de proliferación vascular sugiere que la regulación ajustada de la angiogénesis está perdida o al menos alterada a favor del crecimiento de la neoplasia. La angiogénesis difiere sustancialmente de tumor a tumor en términos cuantitativos y cualitativos, dependiente del órgano involucrado y dependiendo de la expresión diferencial de citocinas por el estroma específico para el órgano (18).

Las condiciones hipóxicas asociadas con las zonas de necrosis inducen una respuesta angiogénica. De hecho, las colecciones densas de células neoplásicas vistas en empalizada alrededor del foco necrótico en glioblastoma muestran una alta expresión de reguladores inducibles a hipoxia para la angiogénesis (16, 18).

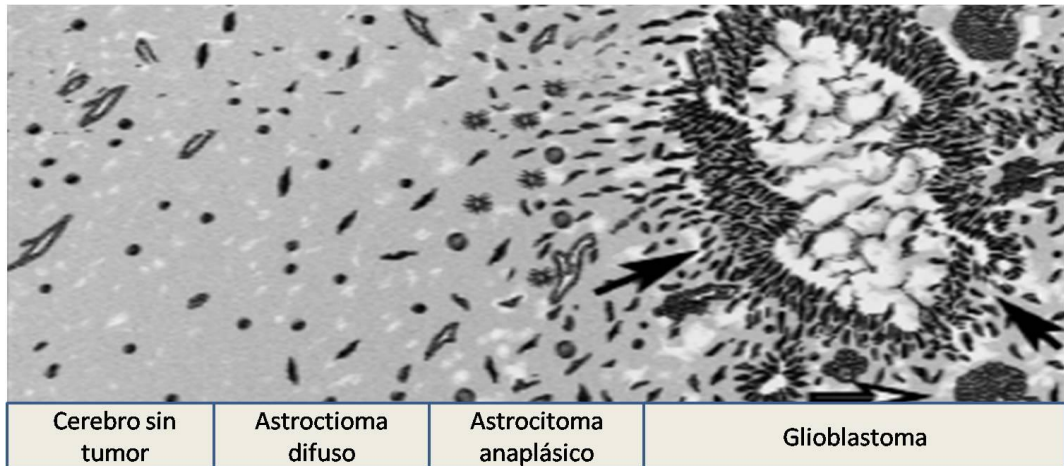


Figura. Diagrama esquemático que muestra la progresión histopatológica de infiltración de astrocitoma difuso hasta glioblastoma. En el grado II, las células neoplásicas se introducen hacia el parénquima cerebral sin destruirlo. La arquitectura vascular y la densidad son similares a los de la sustancia blanca del cerebro normal. Las células del astrocitoma llegan a ser más numerosas y atípicas y muestran ocasionales figuras de mitosis en el astrocitoma anaplásico. En el glioblastoma, la hiperplasia endotelial, incluyendo la proliferación vascular glomeruloide y la necrosis con pseudoempalizadas son vistas. La hiperplasia microvascular es a menudo notada en zonas de necrosis rodeadas de pseudoempalizada (18).

2.7.3. DISEMINACIÓN.

La diseminación hematológica a tejidos extraaxiales es muy rara. De los factores potencialmente involucrados en la invasión de los gliomas, las proteínas de la matriz extracelular han recibido particular atención. Hay evidencia que integrina, fibronectina, laminina y tenascina modulan la diseminación del tumor. Además, varias proteinasas, moléculas de adhesión celular y metaloproteinasas han sido implicadas en la facilitación de la invasión tumoral (16).

2.8. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.

Varios de los sistemas de gradificación previos no permitía ninguna figura mitótica estar presente para los astrocitomas difusos y el hallazgo de un

sola mitosis era suficiente para establecer el diagnóstico de astrocitoma anaplásico. Estudios clínico-patológicos han demostrado que 0-1 mitosis tienen comportamiento similar, y por lo tanto, el criterio actual de astrocitoma grado II permite 0-1 mitosis, pero no más de una generalmente. El astrocitoma anaplásico tiene mayor celularidad, un mayor grado de pleomorfismo nuclear y atipia, e incremento de proliferación. La actividad mitótica es mayor a 1. El número de mitosis identificadas depende necesariamente del tamaño muestreado, el número de niveles examinados y la intensidad de la búsqueda. Un solo estudio sugirió que 50 campos de 400X deben ser evaluados para asegurar más del 90% de sensibilidad en la identificación de mitosis (1, 15).

Lo más importante concerniente a la capacidad para distinguir entre diferenciación oligodendroglial de la astrocítica en gliomas no clásicos o ambiguos puede resultar difícil, lo cual puede presentarse en un alto porcentaje (15).

Se ha demostrado poca reproducibilidad intraobservador y una variación amplia inaceptable en la frecuencia diagnóstica de astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma, aún en los más experimentados de los neuropatólogos (15, 19, 20).

2.9. INMUNOHISTOQUÍMICA

Los estudios de inmunohistoquímica y ultraestructurales han concluido firmemente que los oligodendrogliomas también expresan GFAP. GFAP no es considerado actualmente un marcador útil para distinguir entre estos gliomas infiltrantes (15, 20).

Alteraciones del p53 son más comunes en astrocitomas que en oligodendrogliomas, sugiriendo que este podría ser un marcador discriminatorio. La marcación con p53 puede ser útil en el diagnóstico en varios casos (15, 22, 23).

Un amplio estudio de proteínas expresadas por oligodendrocitos neoplásicos han sido estudiados por su utilidad como marcadores de oligodendrogliomas, incluyendo la proteína básica de mielina, proteína proteolípido, NG2, glicoproteína asociada a mielina y galactocerebrosido,

Leu7 y 3'-fosfatasa nucleótido cíclica. Aunque lo racional para su estudio ha sido sólido, ninguno ha probado utilidad para el trabajo diagnóstico de rutina. Estudios más recientes se han enfocado en genes (Olig) de linaje oligodendrocítico, Olig1, Olig2 y Olig3, los cuales codifican para factores de transcripción básicos hélix-lazo-hélix que regula la proliferación de células neuronales y su diferenciación. De estos, Olig1 y Olig2 muestran mayor especificidad cerebral (15, 24, 25, 26).

La correlación de Olig y GFAP en gliomas difusos ha sugerido que el inmunofenotipo Olig+/GFAP- identifica una forma pura morfológicamente de oligodendroglioma. Sin embargo, la abundancia de evidencia de que la expresión de Olig tiene utilidad limitada en la subclasificación de gliomas infiltrantes (15, 27, 28).

2.10. GLIOBLASTOMAS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Los glioblastoma pueden originarse de novo. Este subtipo ha sido recientemente designado como glioblastoma primario. Los glioblastomas de desarrollo más lento por la progresión maligna desde un astrocitoma de grado bajo (WHO Grade II) o astrocitoma anaplásico. La edad promedio del diagnóstico es de 55 años para los glioblastomas primarios y 40 años para los glioblastomas secundarios (1).

El ciclo celular es un proceso biológico complejo regulado por una variedad de vías de señalización, siendo la componente clave son las cinasas dependientes de cíclica, sus inhibidores y la proteína del retinoblastoma. La progresión de una célula desde G1 a la fase S está bajo regulación de la forma no fosforada de la proteína del retinoblastoma. La fosforilación de la proteína del retinoblastoma causa la abolición de este efecto y permite a la célula pasar a través de la aduana G1/S. El producto de la unión del gen p16 a las cinasas dependientes de cíclicas 4 y 6, que previenen su interacción con cíclica D. Esto a su vez inhibe la fosforilación de la proteína del retinoblastoma. Con esto, la pérdida del control del ciclo celular puede resultar desde la expresión alterada de cualquiera de estos genes (1,19).

La inactivación de los genes que controlan la aduana de G1/S es común tanto para el glioblastoma primario como para el secundario, con un frecuencia del 50% y 39%, respectivamente. La delección del gen p16, cinasa dependiente de cíclica 4 y la amplificación y pérdida de la expresión de RB son exclusivas. Aunque ha sido observado que la pérdida de función del gen p16 en tumores cerebrales astrocíticos es usualmente debido a delecciones. Se ha mostrado un patrón específico de alteraciones estructurales del gen p16, consistente en una delección intralocus p16/p15 y rearreglo que resulto en la retención del exón 1 de p16 y pérdida de las secuencias del exón 2 en p15 y p16. Lo importante es saber que si la pérdida de la función de p16 se debe a este mecanismo entonces está involucrado en la evolución de glioblastoma secundario con ausencia de delección de p16 (1,19).

Una de las claves histológicas en el glioblastoma es la presencia de necrosis, que a menudo está rodeada por un collar distintivo de células radiadas de tumor viable adyacente que se conoce con el término de células en empalizada. En estos estudios se ha encontrado que la expresión de retinoblastoma está típicamente pérdida en la capa más interna de la pseudoempalizada. La deficiencia de la proteína de retinoblastoma lleva al inapropiado ingreso a la fase S, la activación de los genes de respuesta E2F y apoptosis. Esto ha sido informado de que la proteína RB inhibe la apoptosis inducida por el factor de crecimiento tumoral beta, interferón gamma y radiación ionizante. La mutación de p16 parece ser más rara (menos del 1% de los casos). La amplificación de la cinasa dependiente de cíclica 4 fue identificada en el 11-15% de los glioblastomas (1,19).

	Glioblastoma primario	Glioblastoma secundario
Delección de p16	36%	4%
Amplificación de la cinasa dependiente de cíclica 4	4%	13%
Pérdida de expresión de retinoblastoma	14%	23%
Al menos una de las alteraciones anteriores	50%	39%

(29)

La pérdida de expresión de retinoblastoma fue detectada por Western blot en el 22% de los gliomas malignos. Las alteraciones en los genes

reguladores del ciclo celular en los glioblastomas primarios y secundarios se resumen en la siguiente tabla:

2.11. GENÉTICA DE LOS TUMORES ASTROCÍTICOS

2.11.1. CICLO CELULAR Y GENÉTICA MOLECULAR EN LOS TUMORES CEREBRALES DEL ADULTO

Por mucho tiempo, la histogénesis y clasificación de los tumores del sistema nervioso central ha sido casi exclusivamente del dominio de los patólogos quirúrgicos. En años recientes, los tumores del sistema nervioso central han llegado a ser un foco de investigación básica. Para asegurar las correlaciones reproducibles entre alteraciones genéticas y fenotípicas durante el inicio del tumor y la progresión, es indispensable contar con una clasificación basada en morfología. Aunque los gliomas se asume que derivan de solo tres tipos de células; las respectivas neoplasias muestran un espectro amplio de características histopatológicas diferentes, las cuales, están asociadas con diferencias acentuadas en incidencia, localización, intervalo de edad de los pacientes afectados, curso clínico y evolución.

Alteraciones genéticas asociadas a los astrocitomas en relación su clasificación		
Grado OMS	Designación OMS	Alteraciones genéticas asociadas
Grado I	Astrocitoma pilocítico	Acumulación de p53 (>50%). Deleción de 17q/NF1 (<20%).
Grado II	Astrocitoma difuso	Acumulación de p53 (>40%). Mutación de p53 (>25%). Pérdida de la heterocigocidad de 17p (>20%).
Grado III	Astrocitoma anaplásico	Acumulación de p53 (>50%). Mutación de p53 (>30%). Pérdida de la heterocigocidad de 17p (>40%). Pérdida de la heterocigocidad de 19q (40%).
Grado IV	Glioblastoma	Acumulación de p53 (>60%). Mutación de p53 (>25%). Pérdida de la heterocigocidad de 17p (>25%). Deleción de p16 (40%). Amplificación del factor de crecimiento epidérmico (>30%). Amplificación de la cinasa dependiente de cíclica (>70%) (16)..

La sobreexpresión del p53, que es usado como un indicador sucedáneo de alteraciones en el estado funcional de p53, que puede ocurrir por otras

razones más que por la mutación en TP53. Las observaciones indican que el estado de p53 es un marcador pronóstico importante en los gliomas malignos pediátricos, pero esto no hace distinción entre los gliomas de grado alto de buen pronóstico con los de mal pronóstico (30).

2.11.2. GENÉTICA MOLECULAR EN LOS TUMORES CEREBRALES PEDIÁTRICOS

En los últimos 30 años, avances en citogenética del cáncer han sido aplicados a numerosos subtipos de cáncer, incluyendo a los tumores cerebrales pediátricos. En las últimas 2 décadas, los libros de texto sobre biología molecular de los tumores cerebrales pediátricos han sido reescritos varias veces. Los astrocitomas de alto grado en niños son lesiones relativamente raras cuando son comparadas con los adultos. Mientras que el pronóstico de los niños con astrocitoma anaplásico o Glioblastoma puede ser mejor que el de los adultos con una lesión histológica comparable; la mayoría de los niños muere después de 2-5 años después del diagnóstico. Algo sumamente interesante que se ha descubierto es el hecho de que las alteraciones genéticas que acompañan a los astrocitomas de grado alto son distintas de las que acompañan a los astrocitomas de los adultos. Las alteraciones genéticas que son la clave de astrocitomas anaplásicos del adulto son pérdida de p53, p14 y amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, los cuales son relativamente raros en los astrocitomas anaplásicos pediátricos. Cerca del 25% de los astrocitomas de grado alto pediátricos muestran un fenotipo de inestabilidad de microsatélites como una manifestación en varios genes reparadores del ADN. Aunque la amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico es observada en más del 40% de los glioblastomas del adulto y el 15% de los astrocitomas anaplásicos del adulto, no son un hallazgo común en los astrocitomas de grado alto pediátricos. De forma similar, mientras que los glioblastomas de novo del adulto tienen una alta frecuencia de mutaciones en el gen de supresión tumoral PTEN, los gliomas malignos

pediátricos raramente contienen tales mutaciones. Cuando las mutaciones del PTEN son observadas, ellas pueden anunciarse por pronóstico malo para niños con astrocitomas del grado alto. La sobreexpresión del oncogén MDM2 es vista en el 67% de los astrocitomas malignos pediátricos, aunque no hay amplificación concomitante del gen MDM2 en un nivel genómico. De todos, la inactivación de la vía p53/MDM2/p14, cualquiera mutación de p53, la sobreexpresión de MDM2, o la delección de p14, son vistas en más del 95% de los astrocitomas de grado alto pediátricos (31)..

Un cariotipo normal se encuentra en la mayoría de los astrocitomas pilocíticos examinados. Como los astrocitomas pilocíticos esporádicos ocasionalmente muestran pérdida de la heterocigocidad del cromosoma 17q (la localización del gen supresor tumoral NF1), que podría predecir que mutaciones del gen NF1 con pérdida consecuente de expresión podría ser encontrado en astrocitomas pilocíticos esporádicos. La mayoría de los astrocitomas pilocíticos muestran inmunopositividad para p16 y cinasa 4 dependiente de cíclica, indicando anormalidades genéticas en la vía de la proteína del retinoblastoma/cíclica D1/cinasa 4 dependiente de cíclica/p16 (31).

3. OBJETIVOS.

Objetivos generales:

- Conocer la incidencia de tumores astrocíticos en la edad pediátrica en estudios de autopsia.
- Describir la topografía y los grados histológicos de casos mortales de astrocitomas en la edad pediátrica.
- Describir los criterios histológicos para la determinación de grado de malignidad de acuerdo a lo estipulado con la Organización Mundial de la Salud.

Objetivos específicos:

- Establecer la relación entre la topografía y el grado de malignidad.
- Establecer la relación entre el grado histológico de malignidad con la sobrevida.
- Determinar la causa de defunción en cada uno de los casos.

4. JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias astrocíticas en la edad pediátrica es el segundo tumor más frecuente en sistema nervioso central.

No hay informes en la literatura de series de casos posmortem sobre este tipo de neoplasias debido a que su incidencia es baja. Agregado a que la incidencia de mortalidad es baja, en pocos centros hospitalarios se les realiza el estudio de autopsia como en el Hospital General de México, O.D..

Se ha determinado que en estudios de biopsia en pacientes vivos la neoplasia astrocítica más frecuente es el grado I (astrocitoma pilocítico principalmente), pero no hay datos sobre el grado histológico más frecuente en casos mortales.

La reclasificación de estas neoplasias en el contexto de grado histológico aporta valiosa información, debido a que las autopsias se realizaron en un lapso de 57 años, tiempo de unificación de criterios por la Organización Mundial de la Salud y cuatro revisiones, con lo que hay variabilidad de diagnóstico con el actual.

El hecho de informar casos nacionales sobre este tipo de neoplasias es insólito, debido a que no hay estudios precedentes sobre la evaluación posmortem de los astrocitomas.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, en el que se revisaron los 38,770 protocolos de autopsia del archivo del Departamento de Patología Posmortem del Hospital General de México, O.D. en el periodo del año 1953 al año 2010.

Se encontraron un total de, en los que se encontraron 13 casos de astrocitomas en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital General de México, O.D. y que aceptaron sus familiares es estudio de autopsia.

Se recurrió al almacén de fotografías del Servicio de Patología y se obtuvieron de los 13 casos el aspecto macroscópico de los tumores.

De cada uno de los casos, se realizaron cortes histológicos teñidos con hematoxilina – eosina de los bloques de tejido incluidos en parafina, fueron revisados la totalidad de las laminillas y se reclasificaron respecto a los criterios actuales (OMS, 2007).

La valoración subjetiva de los casos fue en determinar el origen astrocítico, atipia nuclear, necrosis, cambios vasculares, tamaño de las células y con estos parámetros se determino el grado histológico de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud.

6. RESULTADOS

En una base de datos se registraron las siguientes variables: Edad, origen, localización principal, extensión del tumor, número de lesiones, cuadro clínico inicial, manifestaciones posteriores, realización de tratamiento quirúrgico, quimioterapia o radioterapia, tipo de cirugía, complicaciones médicas, complicaciones quirúrgicas, causa de la muerte y causa de muerte. A continuación se describen los datos más importantes por autopsia y se irán desglosando por rubro el resto de los datos:

Caso	Sexo	Edad	Localización	Gdo	Tipo de Astrocitoma
1	F	11	Diencefalo	III	Anaplásico
2	F	11	Cerebelo	III	Anaplásico
3	M	9	Diencéfalo	II	Difuso (fibrilar y protoplásm.)
4	M	17	Lób. Frontal	II	Difuso (fibrilar)
5	M	18	Diencéfalo	IV	Glioblastoma (céls gigantes)
6	F	9	Puente	IV	Glioblastoma
7	F	7	Lób. Frontal	IV	Glioblastoma
8	F	10	Puente	IV	Glioblastoma (céls gigantes)
9	F	8	Diencéfalo	IV	Glioblastoma
10	F	11	Diencéfalo	IV	Glioblastoma
11	F	7	Puente	IV	Glioblastoma
12	M	12	M. Espinal	I	Pilocítico
13	M	3	M. Espinal	I	Pilocítico
***Las localizaciones aquí referidas es del probable origen de inicio, ya que estos tumores tienen extensión neoplásica a otras estructuras.					

De los 13 casos pediátricos estudiados, la edad de los individuos afectados tiene un intervalo desde los 3 a los 18 años, con una media de 10.23 años, una mediana de 10 años y una desviación estándar de 4.003.

La proporción por sexo es la siguiente: Femenino (n=8, 61.5%) y Masculino (n=5, 38.5%).

La frecuencia y porcentaje por localización es la siguiente:

	Frecuencia	Porcentaje
HEMISFERIOS CEREBRALES	2	15.4
CEREBELO	1	7.7
DIENCÉFALO	5	38.5
TALLO CEREBRAL	3	23.1
MÉDULA ESPINAL	2	15.4
Total	13	100.0

El tiempo de evolución en meses es el siguiente:

	Frecuencia	Porcentaje
1	2	15.4
2	2	15.4
3	2	15.4
4	2	15.4
8	1	7.7
9	1	7.7
10	1	7.7
12	1	7.7
24	1	7.7
Total	13	100.0

N	Válidos	13
	Perdidos	0
Media		6.38
Desv. típ.		6.423
Mínimo		1
Máximo		24

El respecto a si hubo o no cirugía es el siguiente:

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos SI	9	69.2
NO	4	30.8
Total	13	100.0

	Frec	%
DERIVACIÓN VENTRÍCULO PERITONEAL	6	46.2
TOMA DE BIOPSIA	2	15.4
RESECCIÓN TUMORAL Y DER. VENTRÍCULO PERITONEAL	1	7.7
NO APLICA	4	30.8
Total	13	100.0

Las manifestaciones clínicas son muy variadas debido a la complejidad alta del sistema nervioso. Aquí se relacionan la topografía con la manifestación inicial:

SÍNTOMA INICIAL	LOCALIZACIÓN					Total
	HEMISFERIOS CEREBRALES	CEREBELO	DIENCÉFALO	TALLO CEREBRAL	MÉDULA ESPINAL	
PÉRDIDA DEL ESTADO DE DESPIERTO	2		1		2	5
CRISIS CONVULSIVAS			2			2
ALTERACIONES DE LA MARCHA		1	3	1		5
CEFALALGIA	2	1	2	1	1	7
DEFICIT MOTOR EN HEMICUERPO DERECHO			1	1		2
ASIMETRÍA FACIAL			1			1
HEMIPARESIA IZQUIERDA			1			1
DOLOR EN HEMICUERPO DERECHO			1			1
DOLOR EN HEMICUERPO IZQUIERDO					1	1
DEFICIT MOTOR MIEMBRO PÉLVICO DERECHO				1		1
Total	2	1	5	3	2	13

Los diagnósticos clínicos finales son el siguiente:

	Frecuencia	Porcentaje
TUMOR GERMINAL	1	7.7
TUMOR CEREBRAL NO ESPECIFICADO	4	30.8
ADENOMA HIPOFISIARIO GIGANTE	1	7.7
ASTROCITOMA	4	30.8
EPENDIMOMA	1	7.7
SIN DIAGNÓSTICO CLÍNICO	2	15.4
Total	13	100.0

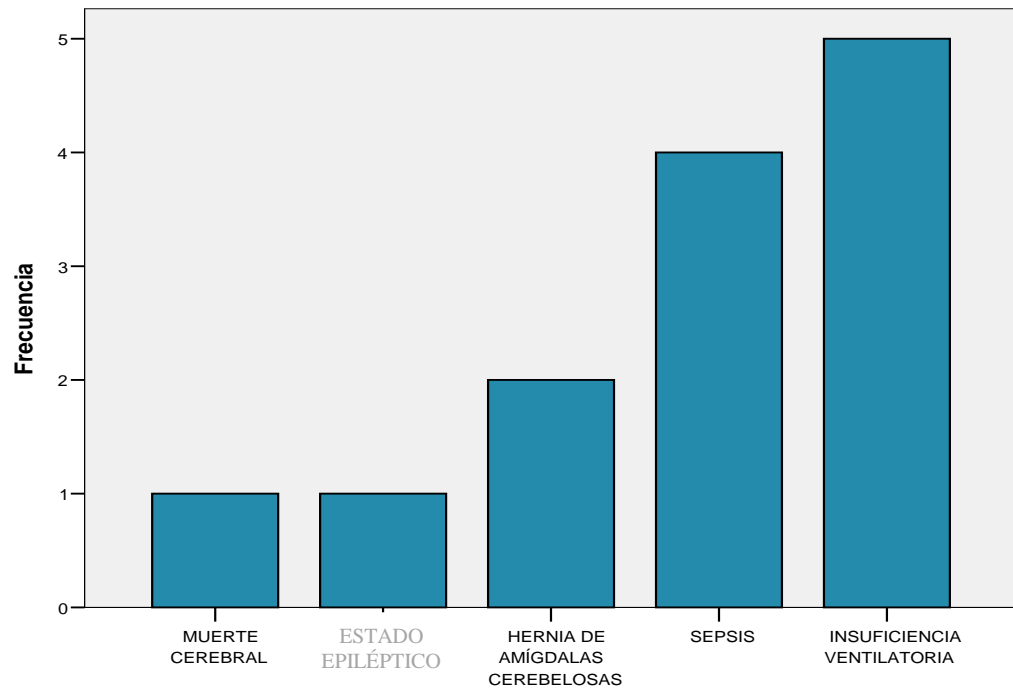
Las complicaciones médicas, las complicaciones posquirúrgicas y las enfermedades asociadas son las siguientes:

	Frecuencia	Porcentaje
SIN COMPLICACIONES	1	7.7
INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS	10	76.9
TROMBOEMBOLIA PULMONAR	1	7.7
SEPSIS	1	7.7
Total	13	100.0

	Frecuencia	Porcentaje
SIN COMPLICACIONES	8	61.5
MUERTE CEREBRAL	1	7.7
INFARTO CEREBRAL	1	7.7
HIPOXIA CEREBRAL	1	7.7
INFECCIÓN PERITONEAL	2	15.4
Total	13	100.0

	Frecuencia	Porcentaje
SIN ENFS. ASOCIADAS	11	84.6
QUISTE ARACNOIDEO	1	7.7
SIRINGOBULBIA Y SIRINGOMIELIA	1	7.7
Total	13	100.0

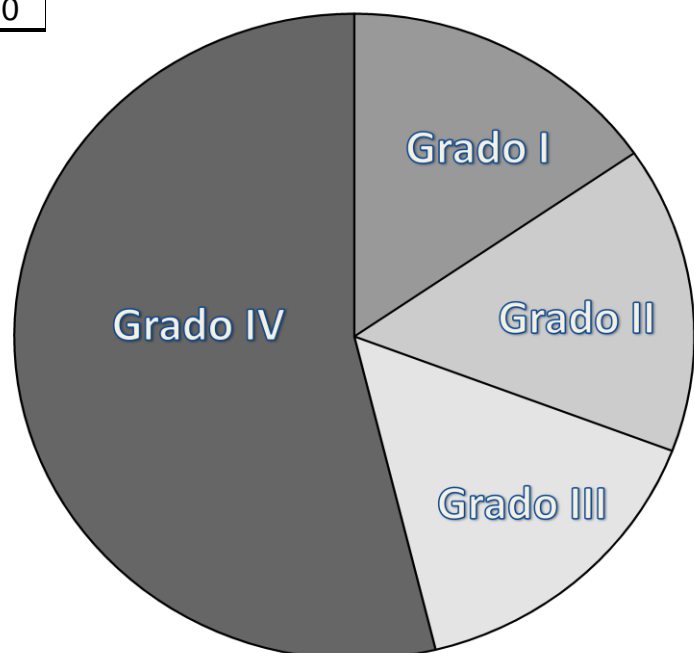
La causa de muerte directamente asociada se esquematiza a continuación:



El tratamiento con radioterapia se administró en 3 pacientes (23.1%) y no se administró en 10 pacientes (76.9%).

Finalmente, la distribución por grados histológicos de las neoplasias fue la siguiente:

	Frec	%
GRADO I	2	15.4
GRADO II	2	15.4
GRADO II	2	15.4
GRADO IV	7	53.8
Total	13	100.0



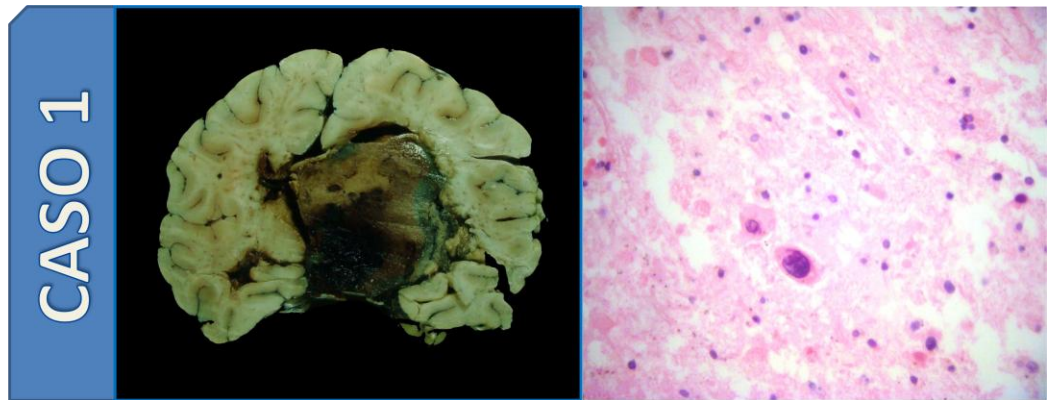
7. DISCUSIONES Y CONCLUSIONES.

Debido a que este es un estudio retrospectivo de casos mortales de astrocitomas, no coinciden con la incidencia y frecuencia de las estadísticas para cada uno de los tumores.

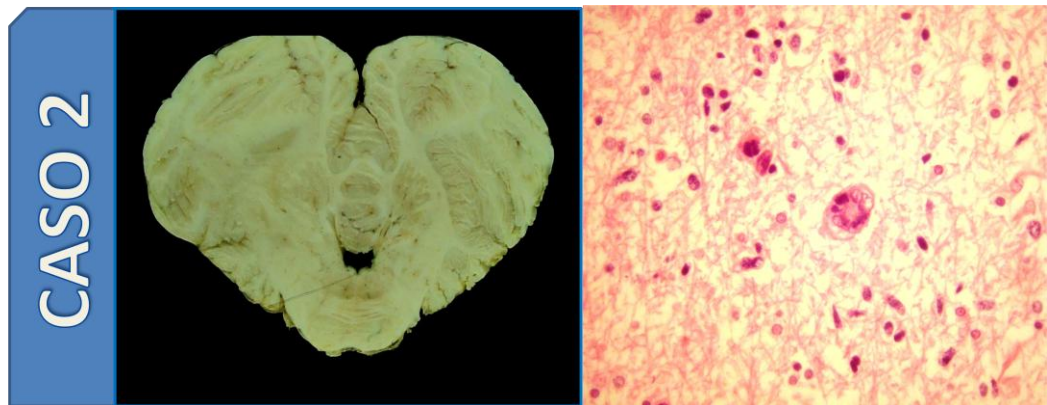
Lo más notable es la presencia de 4 astrocitomas de grado bajo (30.8%) contra 9 astrocitomas de grado alto 69.2%. El grado histológico más frecuente es el de mayor grado, el glioblastoma que es un astrocitoma grado 4 de la OMS, con 53.8% de los casos estudiados.

Algo que llama la atención es la presencia de 2 casos de glioblastoma de células gigantes, que es una variante histológica rara (desde 1952 se han descrito 53 casos pediátricos).

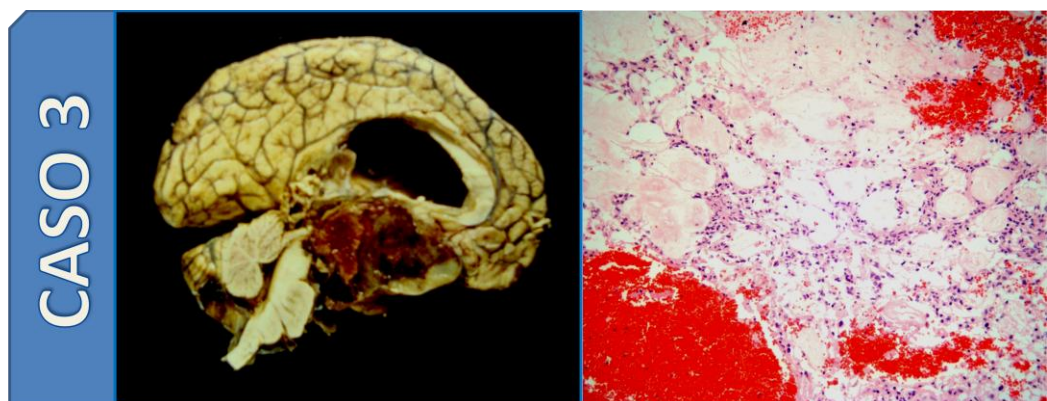
Disminuir con un buen periodo posoperatorio es indispensable para la sobrevivencia del paciente, ya que cuatro casos tuvieron curso mortal por complicación médica (infección).



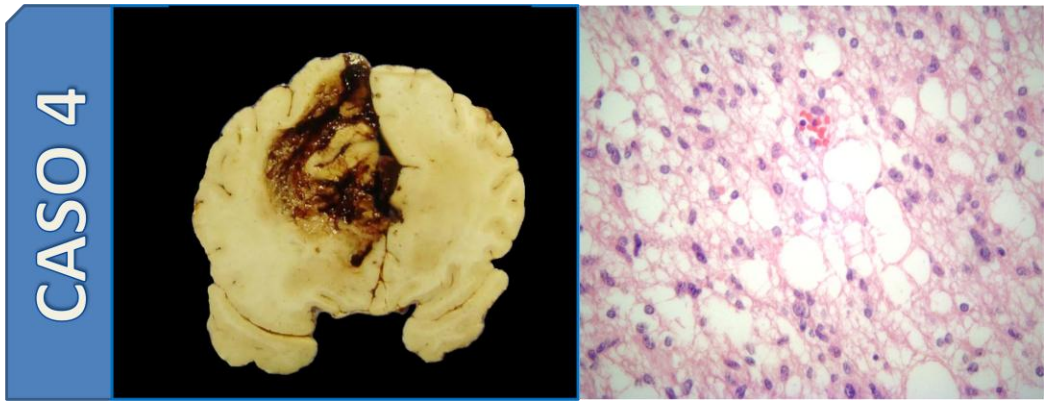
Caso 1. Corte coronal del encéfalo con un tumor bien delimitado con afectación talámica, tiene áreas hemorrágicas. En la fotomicrografía se observa una neoplasia astrocítica con áreas de anaplasia.



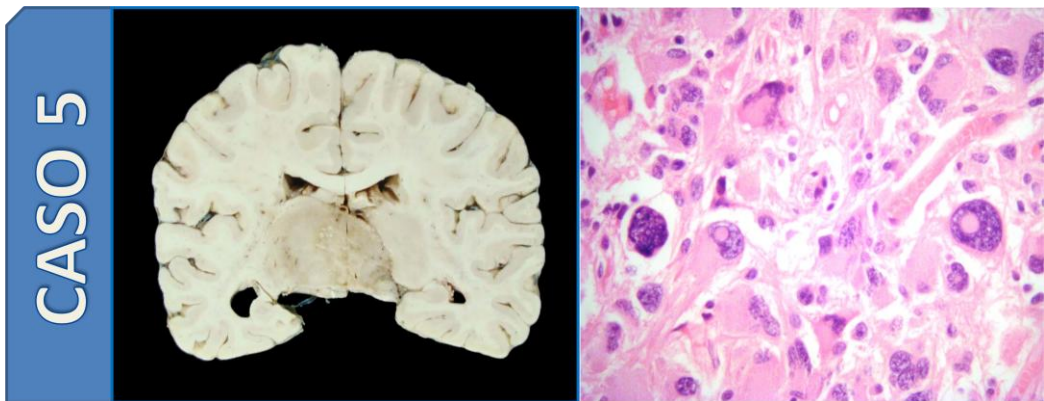
Caso 2. Corte coronal de la porción infratentorial con un tumor mal delimitado, tiene áreas hemorrágicas. En la fotomicrografía se observa una neoplasia astrocítica de aspecto fibrilar con áreas de anaplasia.



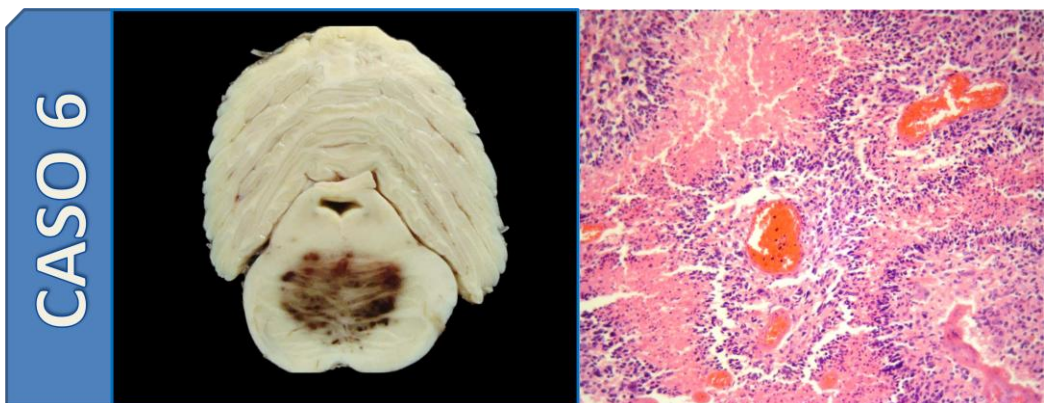
Caso 3. Corte sagital del encéfalo con un tumor bien delimitado con afectación diencefálica, tiene áreas hemorrágicas y que causa compresión del IV ventrículo e hidrocefalia obstructiva. En la fotomicrografía se observan áreas microquísticas con material de aspecto proteináceo.



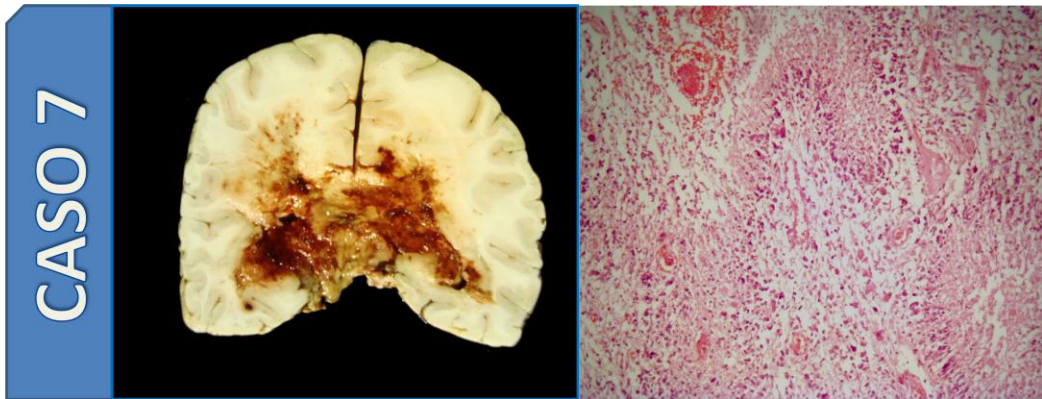
Caso 4. Corte coronal del encéfalo en el que se identifica tumor en el lóbulo frontal, está bien delimitado, con áreas de hipervascularización. En la fotomicrografía hay una neoplasia astrocítica, monótona, de aspecto microquístico y sin datos de atipia.



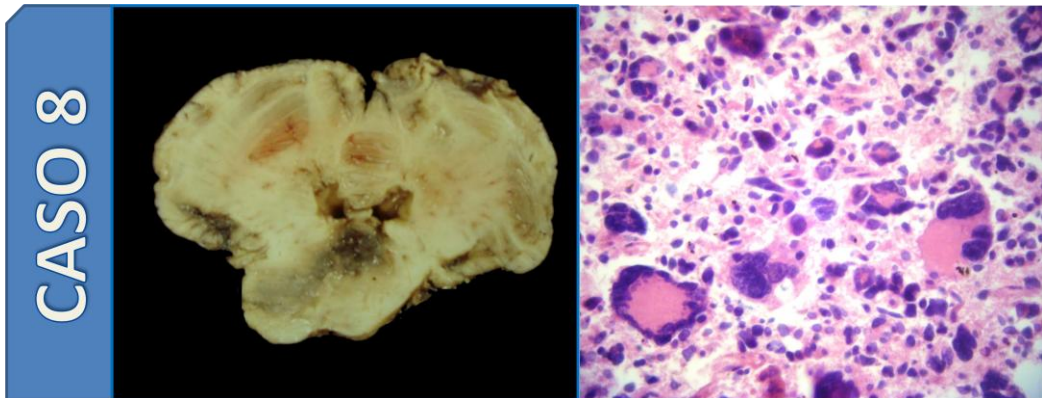
Caso 5. Corte coronal del encéfalo con un tumor talámico, café claro y de bordes bien delimitados. En el aspecto microscópico, con células grandes, citoplasma abundante y núcleo con contornos irregulares.



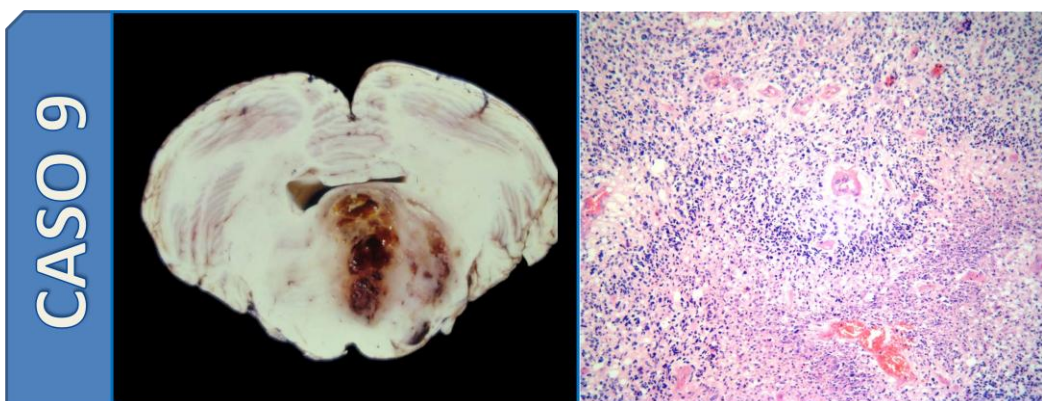
Caso 6. Corte coronal de la porción infratentorial, con un tumor bien delimitado en la base del puente de Varolio, con hipervascularización. Microscópicas, tiene áreas de necrosis rodeadas por pseudoempalizadas de células neoplásicas.



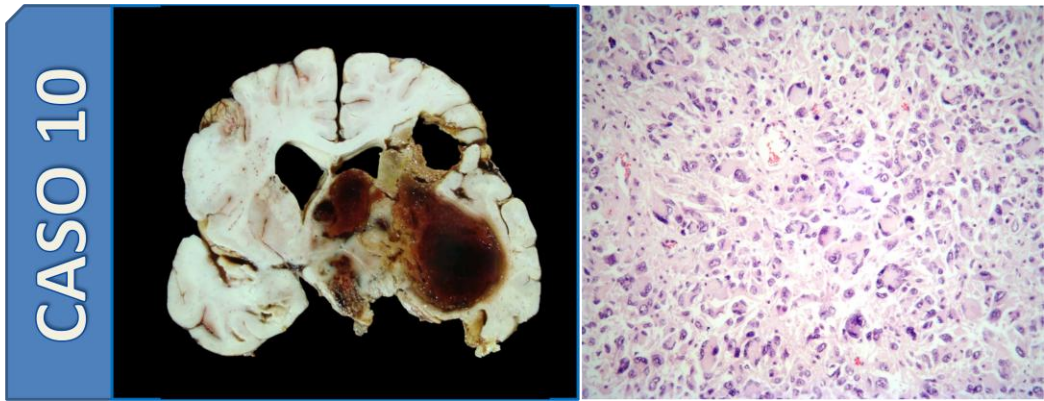
Caso 7. Corte coronal del encéfalo, hay un lesión neoplásica extensa en el diencefalo, con extensión a la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y hacia el cuerpo calloso. En la fotomicrografía, hay necrosis rodeada de pseudoempalizadas.



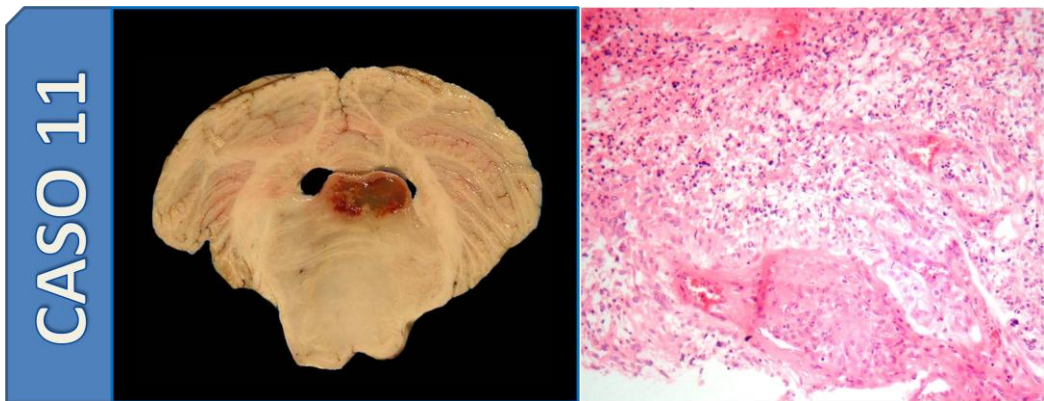
Caso 8. Corte coronal del puente y cerebelo, tumor mal delimitado, café claro y que borra las estructuras de la base del puente. En el aspecto microscópico, con células grandes, citoplasma abundante y núcleo con contornos irregulares.



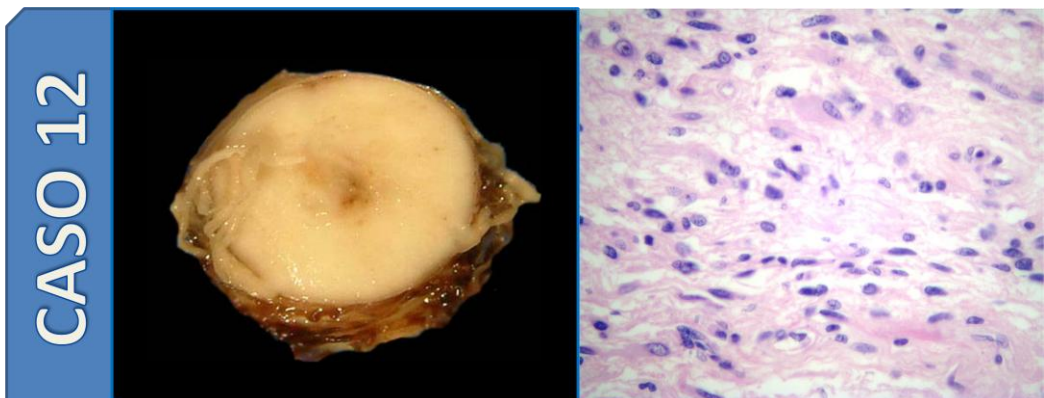
Caso 9. Corte coronal del puente y cerebelo, gran tumor que afecta tectum, tegmentum y base del puente, bien delimitado y con áreas de hipervascularización. Microscópicas, con necrosis rodeada de pseudoempalizadas.



Caso 10. Corte coronal del encéfalo con un gran tumor que afecta diencefalo con extensión a sustancia blanca de los hemisferios, conhemorragia posquirúrgica. En la fotomicrografía con anaplasia.

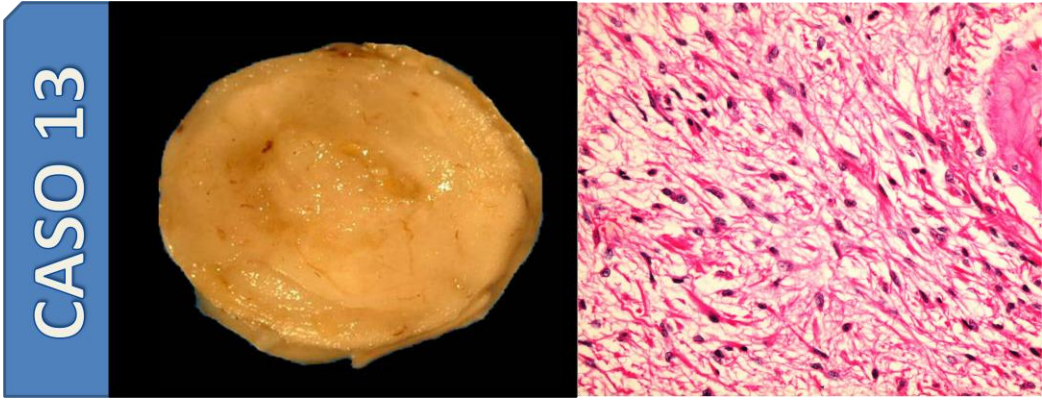


Caso 11. Tumor en el tectum pontino, bien delimitado y de color rojo. En la fotomicrografía es una neoplasia astrocítica con un vaso con hiperplasia endotelial.



Caso 12. Tumor medular de color amarillo claro que borra la arquitectura macroscópica de la sustancia gris. En la fotografía, astrocitos neoplásicos alargados de aspecto pilocítico.

CASO 13



Caso 13. Tumor medular de color amarillo claro que borra la arquitectura macroscópica de la sustancia gris. En la fotografía, astrocitos neoplásicos alargados de aspecto pilocítico.

REFERENCIAS

1. LOUIS D.N., OHGAKI H., WIESTLER O.D., CAVENEE W.K. (EDS.): WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. IARC: LYON 2007.
2. LISA M. DE ANGELIS. BRAIN TUMORS. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 344(2): 114-123 (2001).
3. ALI VARAN, CANAN AKYÜZ, NEJAT AKALAN, LALE ATAHAN, FIGEN SÖYLEMEZOGLU, UGUR SELEK, BILGEHAN YALÇIN, TEZER KUTLUK & MÜNEVVER BÜYÜKPAMUKÇU. ASTROCYTIC TUMORS IN CHILDREN: TREATMENT RESULTS FROM A SINGLE INSTITUTION. CHILDS NERV SYST (2007) 23:315–319.
4. CC-RHNM-01 MORBILIDAD / MORTALIDAD. DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA. DIRECCIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES.
5. CBTRUS (2010). CBTRUS STATISTICAL REPORT: PRIMARY BRAIN AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS DIAGNOSED IN THE UNITED STATES IN 2004-2006. SOURCE: CENTRAL BRAIN TUMOR REGISTRY OF THE UNITED STATES, HINSDALE, IL. WEBSITE: WWW.CBTRUS.ORG.
6. PETER D. INSKIP, ROBERT E. TARONE, ELIZABETH E. HATCH, TIMOTHY C. WILCOSKY, WILLIAM R. SHAPIRO, ROBERT G. SELKER, HOWARD A. FINE, PETER M. BLACK, JAY S. LOEFFLER & MARTHA S. LINET. CELLULAR-TELEPHONE USE AND BRAIN TUMORS. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 344(2):79-86 (2001).
7. L. PÉREZ ORTIZ, H. GALARRAGA, H. GÓMEZ SUÁREZ y J.D. TAMAYO SUÁREZ. CLASIFICACIÓN DE LOS GLIOMAS ASTROCÍTICOS. BREVES CONSIDERACIONES. REV NEUROL 2000; 31 (12): 1180-1183.
8. BAILEY P, CUSHING H. A CLASSIFICATION OF THE TUMORS OF THE GLIOMA GROUP ON A HISTOGENETIC BASIS WITH A CORRELATED STUDY OF PROGNOSIS. PHILADELPHIA: LIPPINCOTT, 1926

9. BAILEY P. INTRACRANIAL TUMORS. ED 2. SPRINGFIELD, IL: THOMAS, 1948.
10. BAILEY P: HISTOLOGICAL ATLAS OF GLIOMAS. ARCH PATHOL LAB MED 4:871-921, 1927
11. BAILEY P: FURTHER REMARKS CONCERNING TUMORS OF THE GLIOMA GROUP. BULL JOHNS HOPKINS HOSP 40:354-389, 1927
12. KERNOHAN JW, MABON RF, SVIEN HJ & ADSON AW. A SIMPLIFIED CLASSIFICATION OF GLIOMAS. PROC STAFMEET MAYO CLIN 1949; 24:7 1-75.
13. CATHERINE DAUMAS-DUPORT, BERND SCHEITHAUER, JUDITH O'FALLON & PATRICK KELLY. GRADING OF ASTROCYTOMAS. A SIMPLE AND REPRODUCIBLE METHOD. CANCER 62:2152-2165, 1988.
14. KIM TS, HALLIDAY AL, HEDLEY W & CONVERY K (1991). CORRELATES OF SURVIVAL AND THE DAUMAS-DUPORT GRADING SYSTEM FOR ASTROCYTOMAS. J NEUROSURG 74: 27-37.
15. MEENAKSHI GUPTA, AZITA DJALILVAND & DANIEL J. BRAT. CLARIFYING THE DIFFUSE GLIOMAS - AN UPDATE ON THE MORPHOLOGIC FEATURES AND MARKERS THAT DISCRIMINATE OLIGODENDROGLIOMA FROM ASTROCYTOMA. AM J CLIN PATHOL 2005;124:755-768.
16. PAUL KLEIHUES, FIGEN SOYLEMEZOGLU, BARBARA SCHAUBLE, BERND W. SCHEITHAUER & PETER C. BURGER. HISTOPATHOLOGY, CLASSIFICATION, AND GRADING OF GLIOMAS. GLIA 15:211-221(1995).
17. FLOYD H. GILLES, WILLIAM D. BROWN, ALAN LEVITON, C. JANE TAVARE, LESTER ADELMAN, LUCY B. RORKE, RICHARD L. DAVIS & TESSA E. HEDLEY-WHYTE. LIMITATIONS OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF CHILDHOOD SUPRATENTORIAL ASTROCYTIC TUMORS. CANCER 2000;88:1477-83.

18. DANIEL J. BRAT, AMILCAR CASTELLANO-SANCHEZ, BALVEEN KAUR & ERWIN G. VAN MEIR. GENETIC AND BIOLOGIC PROGRESSION IN ASTROCYTOMAS AND THEIR RELATION TO ANGIOGENIC DYSREGULATION. *ADVANCES IN ANATOMIC PATHOLOGY* 9(1): 24–36.
19. HERPERS MJ, BUDKA H. GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN (GFAP) IN OLIGODENDROGLIAL TUMORS: GLIOFIBRILLARY OLIGODENDROGLIOMA AND TRANSITIONAL OLIGOASTROCYTOMA AS SUBTYPES OF OLIGODENDROGLIOMA. *ACTA NEUROPATHOL (BERL)*. 1984; 64:265-272.
20. NAKOPOULOU L, KEREZOUDI E & THOMAIDES T. AN IMMUNOCYTOCHEMICAL COMPARISON OF GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN, S-100P AND VIMENTIN IN HUMAN GLIAL TUMORS. *J NEUROONCOL*. 1990;8:33-40.
21. KROS JM, VAN EDEN CG & STEFANKO SZ. PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN CONTAINING CELL TYPES IN OLIGODENDROGLIOMAS. *CANCER*. 1990;66:1204-1212.
22. HUNTER SB, BRAT DJ & OLSON JJ. ALTERATIONS IN MOLECULAR PATHWAYS OF DIFFUSELY INFILTRATING GLIAL NEOPLASMS: APPLICATION TO TUMOR CLASSIFICATION AND ANTI-TUMOR THERAPY. *INT J ONCOL*. 2003; 23:857-869.
23. VON DEIMLING A, FIMMERS R & SCHMIDT MC. COMPREHENSIVE ALLELOTYPE AND GENETIC ANALYSIS OF 466 HUMAN NERVOUS SYSTEM TUMORS. *J NEUROPATHOL EXP NEUROL*. 2000; 59:544-558.
24. NAKAGAWA Y, PERENTES E & RUBINSTEIN LJ. IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF OLIGODENDROGLIOMAS: AN ANALYSIS OF MULTIPLE MARKERS. *ACTA NEUROPATHOL (BERL)*. 1986; 72:15-22.
25. SCHWECHHEIMER K, GASS P & BERLET HH. EXPRESSION OF OLIGODENDROGLIA AND SCHWANN CELL MARKERS IN HUMAN NERVOUS SYSTEM TUMORS: AN IMMUNOMORPHOLOGICAL

- STUDY AND WESTERN BLOT ANALYSIS. ACTA NEUROPATHOL (BERL). 1992; 83:283-291.
26. ROWITCH DH, LU QR & KESSARIS N. AN "OLIGARCHY" RULES NEURAL DEVELOPMENT. TRENDS NEUROSCI. 2002; 25:417-422.
 27. AZZARELLI B, MIRAVALLE L & VIDAL R. IMMUNOLOCALIZATION OF THE OLIGODENDROCYTE TRANSCRIPTION FACTOR 1 (OLIG1) IN BRAIN TUMORS. J NEUROPATHOL EXP NEUROL. 2004; 63:170-179.
 28. MOKHTARI K, PARIS S & AGUIRRE-CRUZ L. OLIG2 EXPRESSION, GFAP, P53 AND 1P LOSS ANALYSIS CONTRIBUTE TO GLIOMA SUBCLASSIFICATION. NEUROPATHOL APPL NEUROBIOL. 2005;31:62-69.
 29. WOJCIECH BIERNAT, YASUO TOHMA, YASUHIRO YONEKAWA, PAUL KLEIHUES & HIROKO OHGAKI. ALTERATIONS OF CELL CYCLE REGULATORY GENES IN PRIMARY (DE NOVO) AND SECONDARY GLIOBLASTOMAS. ACTA NEUROPATHOL (1997) 94:303–309.
 30. IAN F. POLLACK, SYDNEY D. FINKELSTEIN, JEFFREY WOODS, JUDITH BURNHAM, EMIKO J. HOLMES, RONALD L. HAMILTON, ALLAN J. YATES, JAMES M. BOYETT, JONATHAN L. FINLAY & RICHARD SPOSTO. EXPRESSION OF p53 AND PROGNOSIS IN CHILDREN WITH MALIGNANT GLIOMAS. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 346(6):420-427 (2002).
 31. MANDEEP S. TAMBER & KRISHAN BANSAL & MUH-LII LIANG & TODD G. MAINPRIZE & BODOUR SALHIA & PAUL NORTHCOTT & MICHAEL TAYLOR & JAMES T. RUTKA. CURRENT CONCEPTS IN THE MOLECULAR GENETICS OF PEDIATRIC BRAIN TUMORS: IMPLICATIONS FOR EMERGING THERAPIES. CHILDS NERV SYST 22:1379–1394 (2006).