

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.  
UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA



Facultad de Medicina



COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LOS TUMORES DE  
ESTIRPE ASTROGLIAL Y LA EXPERIENCIA EN SU MANEJO MÉDICO –  
QUIRÚRGICO EN POBLACIÓN ADULTA DEL HOSPITAL GENERAL DE  
MÉXICO, O.D., 2002 – 2007.

---

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
NEUROCIRUJANO  
PRESENTA:**

**DR. RAMÓN BAUTISTA BAEZA  
MEXICO, D.F. JULIO DE 2009**



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. JOSÉ DE JESÚS GUTIÉRREZ CABRERA  
JEFE DE LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO, O.D.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN  
NEUROCIRUGÍA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO;  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

DR. FRANCISCO RAMOS SANDOVAL  
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA ADULTOS, SECCIÓN HOMBRES  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.  
TUTOR DE TESIS

DR. MARCELINO LORENZO RUÍZ  
MÉDICO DE BASE DE NEUROCIRUGÍA ADULTOS, SECCIÓN HOMBRES  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.  
CO - TUTOR DE TESIS

<b>ÍNDICE</b>		<b>Pág.</b>
1. Agradecimientos		5
2. Introducción		7
3. Epidemiología		7
4. Clasificación		8
5. Características particulares		10
	5.1 Astrocitoma subependimario de células gigantes	10
	5.2 Astrocitoma pilocítico	12
	5.3 Astrocitoma pilomixoide	15
	5.4 Astrocitoma difuso	16
	5.5 Xantastrocitoma pleomorfo	19
	5.6 Astrocitoma anaplásico	21
	5.7 Glioblastoma Multiforme	23
	5.8 Gliomatosis cerebri	29
6. Tratamiento		30
	6.1 Tratamiento expectante	31
	6.2 Tratamiento médico	31
	6.3 Tratamiento quirúrgico	33
	6.4 Quimioterapia	35
	6.5 Radioterapia	42
	6.6 Braquiterapia	44
	6.7 Radiocirugía	45
	6.8 Inmunoterapia	46
7. Pronóstico		49
8. Justificación		51
9. Objetivos		52
10. Material y Métodos		53
	10.1 Tipo de estudio	53
	10.2 Universo de estudio	53
	10.3 Criterios de selección de la muestra	53
	10.4 Criterios de exclusión	53
	10.5 Variables	53
11. Resultados		55
	11.1 Edad	55
	11.2 Género	56
	11.3 Variantes histológicas	56
	11.4 Síntomas relacionados	57
	11.5 Estudios de apoyo diagnóstico imagenológico	57
	11.6 Lateralidad	58
	11.7 Ubicación anatómica	58
	11.8 Tiempo promedio de evolución	59

11.9 Modalidades de tratamiento	59
11.10 Tipo de reintervención	61
11.11 Karnofsky pre y post tratamiento	62
11.12 Mortalidad	64
11.13 Sobrevida	65
11.14 Desdiferenciación	65
12. Discusión	66
13. Conclusión	69
14. Referencias bibliográficas	70

## 1. Agradecimientos.

A Dios, por ponerme en el lugar y en el momento donde le fuese más indispensable mi presencia para asistir y ayudar a mis congéneres.

A mi esposa Joyce con amor, por estar siempre a mi lado, por ser el pilar que sostiene mi entereza y mi voluntad para seguir adelante en la adversidad, por ser mi mayor motivo de vivir y por disfrutar conmigo los éxitos y soportar los sinsabores del arduo vivir diario de la residencia.

A mis padres Ramón y Guadalupe, por darme la vida, por forjarme desde mis cimientos y darme el digno ejemplo de una vida sencilla y honorable. Igualmente a mis suegros Saúl y Georgina, por ser partícipes y soportes de la felicidad que embarga a mi matrimonio, y permitirme entrar hondamente en sus vidas, tal como ellos han entrado en la mía.

A mis hermanos Guadalupe, Juan Pablo y José María, por la dicha de crecer juntos y enseñarme el valor del amor fraternal incondicional. A mis cuñados Saúl, Rosy y Myrna, y mis concuños Dinora, Gerardo y Juan José, porque cada uno me ha tendido la mano en momentos difíciles sin escatimar esfuerzos y me han brindado su afecto.

A mis sobrinos Karen, Juan José, Gerardo, Salvador, Joyce, Saúl, Daniel y David, por la sinceridad y la ternura del cariño que sólo en la infancia se puede dar, y que desde que los conocí me han otorgado.

A Leonel Navarro Ovando, Omar David González Gachuz, María Fernanda Tejeda Pérez y Omar Saúl García Elías, por trascender más allá de la amistad y convertirse en mis hermanos, aún cuando la sangre no sea la misma.

Al Dr. Francisco Ramos Sandoval, por demostrar con hechos que los residentes son parte importante del funcionamiento del servicio, y por enseñarnos el temperamento necesario para llegar a ser líderes en nuestra área.

Al Dr. Marcelino Lorenzo, por permitirnos aprender de su experiencia y darnos la oportunidad de adquirir conocimientos y habilidades en nuestro recinto: el quirófano.

Al Dr. José de Jesús Gutiérrez Cabrera, por darme la oportunidad de formar parte del grupo de residentes del mejor hospital de México, desde hace 6 años.

A mis compañeros Francisco Velázquez, Fernando Castro, Vicente González, José María Núñez, Hugo Ramírez, Alejandro Santillán, Karla Pedroza, Carlos Linares, Daruny Vázquez, Rolando Jiménez, Renato Menéndez, Gustavo Aguado y Arturo Muñoz, con quienes compartí, hombro con hombro, la experiencia única de ser residentes, de quienes aprendí muchísimo y que en conjunto sembramos la semilla de la amistad. Mil gracias amigos.

A todo el personal de enfermería que labora en la Unidad 403 de Neurología y Neurocirugía, por compartir la responsabilidad y la noble labor asistencial mostrada en la atención de nuestros pacientes.

A todo el personal administrativo, de camillería e intendencia de nuestro pabellón, por brindarnos las facilidades para el desarrollo de nuestras actividades médico – quirúrgicas.

Al Hospital General de México, por darme el honor de formar parte de su historia y por forjarme como neurocirujano.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de ser orgullosamente universitario desde hace 15 años, y recibir de ella la mejor calidad educativa existente en México y latinoamérica.

## 2. Introducción.

Los gliomas y los tumores glioneuronales constituyen el más grande y heterogéneo grupo de tumores primarios del sistema nervioso central. La glia normal incluye astrocitos, oligodendrocitos, y células endoteliales; así, los gliomas son designados análogamente como astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas, lo cual refleja los tipos celulares no neoplásicos a los cuales semejan. El término “astrocitoma”, ha sido utilizado ampliamente, sin embargo los cuatro principales tipos incluyen el astrocitoma difuso, astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomorfo y astrocitoma subependimario de células gigantes. Cada uno tiene localización, histología e historia natural diferentes, representando el primero una forma infiltrativa y los últimos tres formas más circunscritas y con pronóstico más favorable.[1] Recientemente se ha descrito al astrocitoma pilomixóide como una variante del astrocitoma pilocítico, que se diferencia de éste último por su patrón morfológico particular y por su comportamiento clínico y biológico diferente.[2] El astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme, constituyen manifestaciones dentro de una continuidad de tumores malignos para los astrocitomas difusamente infiltrantes.[1] Así entonces, los astrocitomas en general son tumores con patrones histológicos, edades de presentación, comportamiento clínico y biológico, así como pronóstico diferentes, de acuerdo al tipo específico a considerar, cubriendo con ello una amplia gama desde tumores por demás benignos, hasta aquellos que cuentan con pronóstico poco auspicioso pese a cualquier modalidad terapéutica elegida, incluso a la combinación de ellas. Es por ello que el manejo de estos tumores es un desafío para el neurocirujano, con una amplia gama de modalidades de tratamiento y con resultados fluctuantes dependiendo el caso.

### 3. Epidemiología.

Como ya se mencionó, los astrocitomas forman parte de los tumores de origen glial, constituyéndose así como parte de los gliomas. Los gliomas tienen una tasa de incidencia anual de cerca de 10 por cada 100 mil habitantes en Estados Unidos de América. Más de 17 mil tumores primarios del sistema nervioso central ocurren cada año en los Estados Unidos de América, de los cuales del 50 a 60 % son gliomas; y en niños se presentan cerca de 2500 tumores nuevos del sistema nervioso central, de los cuales el 90 % son gliomas. El impacto en la salud pública condicionado por los gliomas es significativo, condicionando más muertes anualmente con respecto a patologías como Enfermedad de Hodgkin o incluso Esclerosis Múltiple, y esto se debe a que se requiere de elementos tecnológicos más caros para emitir su diagnóstico, a la necesidad de hospitalización para manejo neuroquirúrgico (y a la longitud de estancia hospitalaria postcraneotomía), así como las discapacidades resultantes del tumor y la terapia que amerita de servicios de rehabilitación.[3]

Los astrocitomas son los tumores cerebrales primarios mas frecuentes, siendo el 45 % de éstos, y el 70 % de los gliomas.[4] Cuentan con una variedad histológica importante, lo cual ha requerido de la elaboración a lo largo del tiempo de múltiples sistemas para su clasificación. Más adelante se abordarán, de manera más específica, ciertas características epidemiológicas distintivas de cada una de las variedades de astrocitomas.

#### 4. Clasificación.

A lo largo del tiempo se han intentado establecer múltiples sistemas de clasificación de acuerdo a la diferenciación de dichos tumores. El primer sistema, presentado por Bailey y Cushing, tiene 3 grados, el sistema de Kernohan tiene 4 grados y, desde entonces se han propuesto varios sistemas de clasificación de 3 grados.[5]

Dentro de los sistemas de clasificación elaborados destacan el sistema de clasificación del Hospital St. Anne y la Clínica Mayo (sistema St. Anne/Mayo), así como el sistema de clasificación según la OMS.

El sistema de clasificación 'St. Anne/Mayo' incorpora las características histológicas a la clasificación. Éste evalúa la presencia o ausencia de cuatro criterios (atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial y necrosis), y luego le asigna al tumor un grado que se basa en la cantidad de criterios hallados [5]:

Característica	Descripción	Grado	Cantidad de criterios
Atipia nuclear	Hipercromatismo o variación de tamaño y forma del núcleo	1	0
Mitosis	Configuración normal o anómala	2	1
Proliferación endotelial	Lumen vascular rodeado de células endoteliales "apiladas"	3	2
Necrosis	Cuando ésta es evidente	4	3 y 4

Tabla I. Criterios para la clasificación St. Anne/Mayo.

La clasificación internacional de los tumores humanos publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se inició a partir de una resolución de la mesa ejecutiva de la OMS en 1956 y la asamblea mundial de la salud en 1957. Sus objetivos han permanecido sin cambios hasta nuestros días: establecer una clasificación y gradación de los tumores humanos aceptada a nivel mundial. En Noviembre de 2006 se reunió un grupo de 25 patólogos y genetistas en el German Cancer Research Center en Heidelberg, y sus deliberaciones y las de otros 50 participantes dieron como resultado la compilación de la clasificación de tumores del sistema nervioso central según la OMS 2007. Según dicha clasificación, los astrocitomas forman parte del grupo de Tumores de Tejido Neuroepitelial, quedando incluidos los siguientes[2]:

##### Tumores astrocíticos:

1. Astrocitoma pilocítico
  - a. Astrocitoma pilomixoide
2. Astrocitoma subependimario de células gigantes
3. Xantoastrocitoma pleomorfo
4. Astrocitoma difuso
  - a. Astrocitoma fibrilar
  - b. Astrocitoma gemistocítico
  - c. Astrocitoma protoplásmico

5. Astrocitoma anaplásico
6. Glioblastoma multiforme
  - a. Glioblastoma de células gigantes
  - b. Gliosarcoma
7. Gliomatosis cerebri

Los tumores grado I son aquellas lesiones con bajo potencial proliferativo, y la posibilidad de cura tras la resección quirúrgica únicamente. Los tumores designados grado II son generalmente infiltrantes por naturaleza y, a pesar de su baja actividad proliferativa, suelen recurrir. Algunos tumores tipo II tienden a progresar a niveles más elevados de malignidad. La designación grado III según la OMS generalmente se reserva para lesiones con evidencia histológica de malignidad, incluyendo atipia nuclear e importante actividad mitótica. En muchos casos, los pacientes con lesiones grado III reciben quimioterapia y/o radioterapia adyuvantes. El grado IV se asigna a tumores malignos mitóticamente activos, con propensión a la necrosis y asociados típicamente con una evolución rápida pre y posoperatoria y resultados fatales. La diseminación por infiltración en el tejido circundante y la propensión a diseminación cráneo espinal caracteriza a algunos tumores grado IV.[2]

Con respecto a los tumores astrocíticos, la OMS define a los tumores astrocíticos difusamente infiltrantes con atipia citológica únicamente como grado II (Astrocitoma difuso), aquellos que muestran actividad mitótica y anaplasia son grado III (Astrocitoma anaplásico), y los tumores que adicionalmente muestran proliferación microvascular y/o necrosis son grado IV. Éste sistema es similar al de St. Anne/Mayo, con la diferencia existente en los tumores grado I; en el sistema de la OMS, el grado I es asignado a los astrocitomas más circunscritos, mientras que la clasificación St. Anne/Mayo asigna el grado I a un astrocitoma difuso extremadamente raro sin atipia. En el momento en el que se encuentra una mitosis solitaria en una muestra abundante, no se le confiere un comportamiento grado III, siendo mas precisa la separación entre un tumor grado II de un III mediante determinación del índice de marcaje MIB-1. Para los tumores grado IV, ciertos autores aceptan sólo el criterio de proliferación endotelial. La clasificación de la OMS también acepta la proliferación microvascular glomeruloide. La necrosis puede ser de cualquier tipo ; las palizadas perinecróticas no necesitan estar presentes.[2]

Con base en lo anteriormente mencionado, las variantes de astrocitoma corresponden con la siguiente gradación según la OMS[2]:

Tipo de tumor	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Astrocitoma subependimario de células gigantes	X			
Astrocitoma pilocítico	X			
Astrocitoma pilomixioide		X		
Astrocitoma difuso		X		
Xantoastrocitoma pleomorfo		X		
Astrocitoma anaplásico			X	
Glioblastoma multiforme				X
Glioblastoma de células gigantes				X
Gliosarcoma				X

Tabla II. Gradación según la OMS de las variantes de astrocitomas

Tomando en consideración lo anterior, el porcentaje de presentación de los astrocitomas de acuerdo a su grado se refiere del 0.7 % para astrocitomas grado I, 16 % para los grado 2, 17.8% para los grado 3 y 65.5% para los grado 4.[5] Debido al comportamiento biológico diferente de cada variedad tumoral descrita, es necesario revisar a detalle las principales características histopatológicas, epidemiológicas, clínicas y radiológicas que distinguen a cada uno de los tipos de astrocitomas.

## 5. Características particulares.

### 5.1 Astrocitoma subependimario de células gigantes.

El astrocitoma subependimario de células gigantes es un tumor de comportamiento benigno, de ubicación intraventricular y de presentación casi exclusiva en los pacientes con Esclerosis Tuberosa (Enfermedad de Bourneville)[1], habiendo reportes en los que éstos aparecen en el 7 – 23 % de los pacientes con Esclerosis Tuberosa [5] y apreciándose historia familiar positiva de éste tumor en pacientes con dicha patología mayor al 50% [4].

Representa menos del 1 % de los tumores primarios intracraneales [1], ocurriendo típicamente en las dos primeras décadas de la vida, con un pico máximo a los 11 años de edad, sin predilección de género [4]. Constituye el 1.5 % de los tumores cerebrales pediátricos [6]. Si bien hay quienes consideran que no hay alteraciones genéticas asociadas en dicho tumor [1], otros las ubican con respecto a la esclerosis tuberosa per se, con un patrón de herencia autosómico dominante en los cromosomas 9q y 16p (para Esclerosis tuberosa tipo I y II respectivamente) [4].

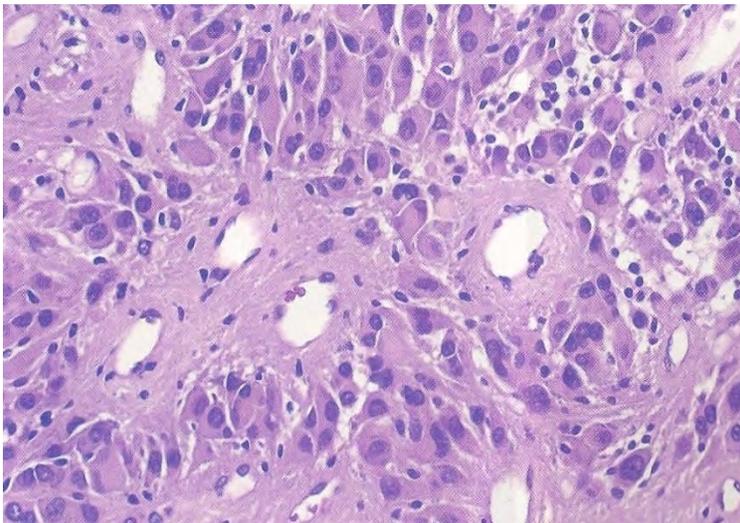


Figura 1. Astrocitos ganglioides piramidales gigantes del Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes. Nótese las pseudoempalizadas perivasculares.

Su ubicación es específicamente en la vecindad de los forámenes de Monro, ya sea en los ventrículos laterales, tercer ventrículo o ambos, condicionando por tal situación hidrocefalia obstructiva.[1] Dentro de los hallazgos macroscópicos en el estudio histopatológico se encuentra un tumor sólido, subependimario, bien demarcado, que suele mostrar calcificaciones en su interior, semejando la imagen de “vela derretida” [1, 5]. A la microscopía se aprecian células epitelioides, semejantes a gemistocitos u orientadas en eje y fijas en fascículos generales, dismórficas con núcleo neuronal (con cromatina vesicular ó nucléolo prominente) y citoplasma astrocítico (eosinofílico y ubicado excéntricamente). En ocasiones se hacen evidentes células endimarias subyacentes, y la presencia de rosetas perivasculares es frecuente, siendo infrecuentes las figuras mitóticas y la necrosis [1]. Dada la morfología celular expresada, se a descrito que éste tumor está compuesto por un amplio espectro de fenotipos astrogliales, correspondiendo las imágenes celulares ya referidas a astrocitos ganglioides piramidales gigantes asociados a pseudoempalizadas perivasculares (Fig. 1) [4]. Con respecto a la inmunohistoquímica tales tumores presentan inmunoreactividad variable a PAFG y proteína S100, puesto que cierto tipo de subgrupos celulares pueden ser positivos a PAFG y ciertos marcadores

neuronales (sinaptofisina, neurofilamentos, NEuN y cromogranina) [1]. Tales características de inmunoreactividad, así como su localización donde esencialmente hubo matriz germinal en la vida fetal, apuntan a que dichos tumores se originan de defectos del desarrollo en el que las células precursoras fetales fallaron en el proceso de migración, así como en el seguimiento de una línea de diferenciación [3].

Su presentación clínica se acompaña de los hallazgos propios de la Esclerosis Tuberosa tales como: tuberos corticales, hamartomas subependimarios, heterotopia de la sustancia gris, angiofibromas faciales cutáneos, angiomiolipomas cutáneos, linfangioleiomiomatosis pulmonar, fibromas subungueales, rabiomioma cardiaco, pólipos intestinales y quistes viscerales [4, 5]. En los lactantes, el primer signo son máculas hipomelánicas que tienen forma de hoja de fresno, que se observan mejor con lámpara de Wood. La presencia de tres o más de esas máculas de más de 1 cm de longitud, junto con un cuadro de mioclonía infantil es diagnóstica de Esclerosis Tuberosa. Los niños mayores o los adultos frecuentemente presentan convulsiones tónicoclónicas o complejas parciales en lugar de mioclonía. Los hamartomas faciales son de un color castaño amarillento brillante y suelen tener una distribución malar, en “alas de mariposa”, que afectan al labio superior. Los hamartomas retinianos se forman en cerca del 50 % de los casos (de ubicación central peripapilar y con calcificación, color salmón). También puede formarse una lesión hipopigmentada en el iris [5]. Así mismo los datos clínicos relacionados con hidrocefalia como cefalea, náusea, vómito, papiledema, síndrome de Parinaud, entre otros, pueden ocurrir si ésta está presente. Raramente ocurre hemorragia masiva espontánea [4].



Figura 2. Reforzamiento intenso en una secuencia T1 con gadolinio de un Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes.

Radiológicamente los astrocitomas subependimarios de células gigantes se diagnostican por la presencia de una gran tumoración intraventricular con reforzamiento en pacientes con Esclerosis Tuberosa, con origen de la tumoración en la pared ventricular, cerca del foramen de Monro, apreciándose un tumor lobulado, bien delimitado, de tamaño variable y de lento crecimiento [4]. Por medio de radiografías simples de cráneo se ha podido identificar la presencia de nódulos cerebrales calcificados [5]. Por tomografía axial computada los hallazgos son de una lesión de hipodensa a isodensa, heterogénea, con presencia variable de calcificaciones, así como hidrocefalia, todo ello en la fase simple. Al suministro de medio de contraste se aprecia heterogénea, con fuerte reforzamiento, y en fases iniciales típicamente de más de 1cm. Por resonancia magnética nuclear en fase T1 simple es de hipointensa a isointensa, de acuerdo a la presencia de calcificaciones puede variar de hiperintensa a isointensa, mientras que al suministro de medio de contraste se aprecia un reforzamiento, que en un tumor que incrementa las dimensiones del foramen de Monro sugiere fuertemente la presencia de un astrocitoma

subependimario de células gigantes, con tamaño intraventricular de más de 1.2 cm (Fig. 2). En la fase T2 se aprecia heterogéneo, en caso de contar con calcificaciones es hipointensa, así como con hiperintensidad periventricular con relación a hidrocefalia. En secuencia FLAIR se le encuentra hiperintensidad heterogénea y edema periventricular intersticial secundario a hidrocefalia igualmente [4].

## 5.2 Astrocitoma pilocítico.

Conforme se ha efectuado la identificación y estudio del astrocitoma pilocítico, ha recibido múltiples denominaciones tales como astrocitoma pilocítico juvenil, espongioblastoma polar, astrocitoma quístico cerebeloso, glioma de la vía visual, glioma tectal, glioma hipotalámico, glioma dorsal exofítico del tallo, glioma medular, entre otros [1, 4, 5].

Son tumores típicamente bien circunscritos, en ocasiones quísticos, de lento crecimiento. Constituyen cerca del 2% de todos los tumores primarios del SNC, siendo el glioma más común en niños [1], ocurriendo más del 80 % de los casos en menores de 20 años, con un pico de incidencia de entre 5 a 15 años [4], con una media a los 13 años [1]. Solo alrededor del 25 % de los pacientes son mayores de 18 años, y menos del 17 % son mayores de 30 años. La incidencia anual reportada es de 2.9 a 4.8 casos por millón de habitantes[7]. No tiene un patrón de distribución con predilección de género, siendo la relación hombre:mujer igual, conformando el 10 % de los astrocitomas supratentoriales, y 85 % de los cerebelosos en población pediátrica [4]. En adultos cerca del 55 % de los pacientes presentan una ubicación supratentorial. Sin embargo, otras ubicaciones que puede guardar es en nervio óptico/quiasma (20 % en adultos y 7 % en niños), hipotálamo, cara dorsal del tallo cerebral ( 77 % se presentan en menores de 20 años y constituyen 10 – 20 % de los tumores pediátricos del sistema nervioso central), y médula espinal [1, 5]. Desde el punto de vista genético se ha visto su asociación con neurofibromatosis múltiple tipo 1, ya que el 15 % de los pacientes con tal patología desarrollan astrocitomas pilocíticos más comúnmente en la vía visual. Por otro lado, más de un tercio de los pacientes con astrocitomas pilocíticos de la vía visual tienen neurofibromatosis múltiple tipo 1 [4]. Las observaciones previas se han visto apoyadas en el hecho de que los pacientes tienen una expresión reducida de Neurofibromina (proteína producida por el gen NF1), asociación que se ha visto presente, aunque no esporádica en astrocitomas pilocíticos. Igualmente se ha visto aumento elongación en los cromosomas 6 y 10 de manera común, sin otras alteraciones de consideración [1].

Macroscópicamente se trata de tumores quísticos, bien circunscritos, que pueden tener un aspecto esponjoso debido a la presencia de microquistes o hipervascularidad, incluso a una presencia de ambas (Fig. 3) [1]. Dichas aglomeraciones vasculares semejan a las vistas en las malformaciones arteriovenosas, las cuales en ocasiones son erróneamente descritas como hiperplásicas. Se presume que el líquido intraquístico es rico en factores angiogénicos [3]. De hecho, existen casos raros en que los astrocitomas pilocíticos debutan con hemorragia intratumoral, dentro de las teorías propuestas destacan: proliferación endotelial con obliteración vascular, compresión vascular y/o distorsión como resultado de crecimiento rápido, necrosis vascular, invasión de la pared vascular por el tumor, e incremento en la presión venosa como consecuencia de aumento de la presión intracraneal con efectos en las paredes vasculares adelgazadas. Sin embargo no se ha demostrado la causa precisa de éste fenómeno[8]. Microscópicamente pueden mostrar una apariencia bifásica densa o floja, sin embargo en algunos casos sólo un componente es visible. Relativamente bien circunscrito, aunque siempre se aprecia cierto grado de infiltración hacia la proximidad, compuestos por astrocitos piloides con prolongaciones delgadas y finas que semejan cabellos, con núcleo redondo u oval con cromatina tenue (Fig. 4). En raros casos se pueden ver células parecidas a los hallazgos vistos en el oligodendroglioma, o incluso predominar en la muestra. Característicamente se identifican las fibras de Rosenthal y cuerpos granulares PAS +. Son comunes vasos sanguíneos glomeruloides y hialinizados, siendo raras las figuras mitóticas y apenas en el 5 a 10 % de los casos se identifican áreas que semejan infartos por necrosis, los cuales no tienen significancia clínica, al igual que la extensión subaracnoidea que llegan a mostrar [1]. Pese a ello se han encontrado casos de astrocitomas pilocíticos que tienen una progresión a estadios de mayor malignidad en cerca del 50 % de los pacientes posterior a resección quirúrgica incompleta[9].

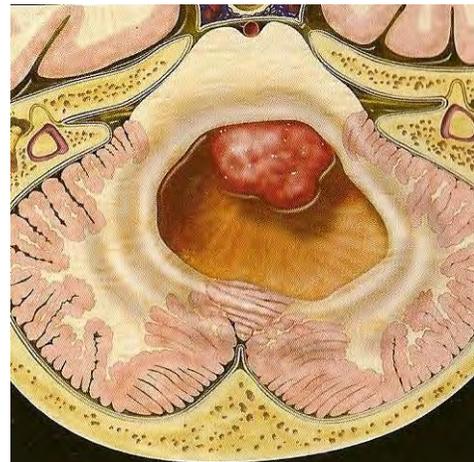


Figura 3. Representación esquemática de un Astrocitoma Pilocítico cerebeloso.

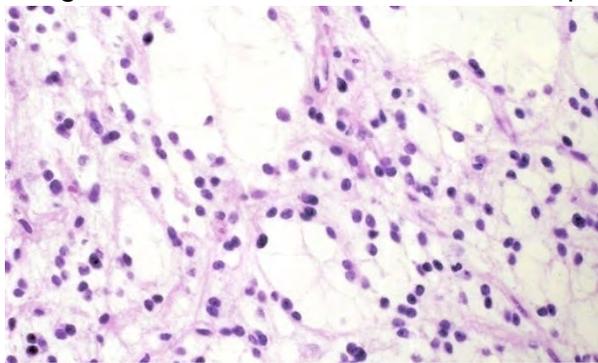


Figura 4. Patrón de escasa densidad celular de un Astrocitoma Pilocítico, donde se aprecian las finas prolongaciones citoplásmicas de aspecto capilar.

En el estudio inmunohistoquímico los astrocitomas pilocíticos muestran una reactividad a PAFG usualmente fuerte y en algunos casos apenas discretamente difusa, positivos a proteína S100, y axones positivos a neurofilamentos en la periferia, así como pueden verse presentes componentes sólidos carentes de axones [1].

Clínicamente sus manifestaciones dependerán de su ubicación anatómica, mostrando típicamente una instalación



Figura 5. RMN en secuencia T1 contrastada donde se aprecia una lesión cerebelosa, quística, con nódulo mural con reforzamiento. Astrocitoma pilocítico.

lenta e insidiosa de los síntomas. En el caso de los gliomas ópticos, la proptosis indolora es un signo precoz de la presencia de lesiones que afectan a un solo nervio óptico. Las lesiones del quiasma provocan defectos de la visión variables e inespecíficos, generalmente monoculares, sin proptosis. Los tumores de gran tamaño que afectan al quiasma pueden provocar disfunciones hipotalámicas e hipofisarias, además de hidrocefalia por obstrucción del foramen de Monro. En una oftalmoscopia puede observarse gliosis de la

papila óptica. Con respecto a los tumores de ubicación hipotalámica la manifestación inicial puede ser el llamado “síndrome diencefálico”, sintomatología infrecuente que se observa en

los niños, generalmente causado por un glioma infiltrante del hipotálamo anterior. Habitualmente consiste en caquexia asociada a hiperactividad, sobreatención y un afecto casi eufórico. Asimismo, puede observarse hipoglucemia, retraso en el crecimiento y macrocefalia[5]. Una revisión de la literatura de 1977 a 2007 mostró que solo 19 casos fueron reportados como astrocitoma pilocítico hemorrágico, todos ellos con un cuadro clínico de inicio súbito. En éstos 19 casos, 4 pacientes tuvieron lesiones hemisféricas cerebrales, 9 en las regiones quiasmática e hipotalámica, y los otros 6 tuvieron la lesión ubicada a nivel cerebeloso. En los 4 pacientes con lesiones cerebrales hemisféricas, todos ellos eran de edad adulta, de los 24 a los 75 años; mientras que todos los pacientes con lesiones cerebelosas eran de edad pediátrica, de entre los 8 y 13 años. El grupo de pacientes con lesiones en las vías ópticas e hipotálamo tuvieron la mayor incidencia (47 %), con el mayor rango de edad, de 4 a 58 años [7].

En los estudios radiográficos simples los datos apreciados sobre los astrocitomas pilocíticos son escasos. En caso de encontrarse afección al nervio óptico únicamente se podrá apreciar dilatación del agujero óptico del esfenoides [5]. En estudios de neuroimagen más avanzados la imagen típica es la de una masa quística cerebelosa, con nódulo mural con reforzamiento ante el medio de contraste, o bien engrosamiento del nervio óptico, quiasma o tracto visual, con reforzamiento variable, recordando la multiplicidad de ubicaciones que dicha lesión puede tener (adyacente al III ventrículo, tallo cerebral, etc) (Fig. 5). Por tomografía axial computada en fase simple se observan como una discreta masa quística ó sólida, con escaso ó nulo edema perilesional y componente sólido hipo ó isodenso. Se le identifican calcificaciones hasta en el 20 % de los casos, y es rara la hemorragia [1, 7]. Provocan efecto de masa local, condicionante de hidrocefalia, cuando su ubicación es en cerebelo. Durante la fase contrastada de la TAC se aprecia que > 95% refuerzan (con un patrón variable), ya que hasta en el 50 % la porción quística no muestra reforzamiento, con un fuerte reforzamiento en el nódulo mural; 40 % son sólidos con centro necrótico y reforzamiento heterogéneo, y 10 % son sólidos, con reforzamiento homogéneo. Mientras, por resonancia

magnética nuclear en secuencia T1 simple se observan porciones sólidas hipo ó isointensas, con contenido quístico isointenso o discretamente hiperintenso, que ante el suministro de gadolinio muestra reforzamiento intenso, pero heterogéneo de la porción sólida, mientras que la pared del quiste ocasionalmente refuerza. En secuencia T2 las porciones sólidas se muestran hiperintensas y el contenido quístico es igualmente hiperintenso. En secuencia FLAIR las porciones sólidas y el contenido quístico son hiperintensos. En lo que respecta a los márgenes de los tumores quiasmáticos e hipotalámicos, éstos son de difícil resolución [4]. La diferenciación mediante resonancia magnética convencional con gadolinio entre astrocitomas pilocíticos y otras variedades de tumores llega a ser difícil. Sin embargo, con las técnicas modernas de imagen, como las secuencias de difusión por resonancia magnética, las cuales demuestran el mapa de la proporción de volumen sanguíneo cerebral residual, son útiles, especialmente en la evaluación de de la microvasculatura y neovascularización de los tumores cerebrales. Tumores altamente vascularizados como los hemangioblastomas, astrocitomas de alto grado, oligodendrogliomas, metástasis y meningiomas, tienen una elevada proporción de volumen sanguíneo cerebral residual. Contrariamente a ello, los astrocitomas de bajo grado y aquellos tumores densamente compactos como los meduloblastomas y linfomas, demuestran bajas proporciones de volumen sanguíneo cerebral residual [7].

### 5.3 Astrocitoma pilomixoide

Originalmente descrito por Jänish et al. en 1985 como astrocitoma pilocítico diencefálico de aparición en la infancia, el término astrocitoma pilomixoide fue introducido por Tihan et al. en 1999, quien definió sus características histopatológicas. El astrocitoma pilomixoide ocurre típicamente en la región hipotálamo/quiasmática, sitios que también son afectados por el astrocitoma pilocítico. Se caracteriza histológicamente por una matriz mixoide prominente, y células tumorales bipolares monomórficas de ubicación angiocéntrica. La relación estrecha con el astrocitoma pilocítico es señalada por el reporte de dos casos que ocurrieron en presencia de neurofibromatosis múltiple tipo 1 (NF1). Afecta predominantemente a niños pequeños (con edad media de 10 meses) y parece tener un pronóstico menos favorable. Las recurrencias locales y la diseminación cerebroespinal ocurren con más frecuencia que en el astrocitoma pilocítico. La OMS lo ha catalogado como un tumor grado II [2].

### 5.4 Astrocitoma difuso.

Dentro de la literatura se le han dado varias denominaciones a ésta variedad, siendo algunas de ellas astrocitoma grado II, astrocitoma de bajo grado, astrocitoma fibrilar o simplemente astrocitoma.

Son tumor cerebrales primarios, con tendencia intrínseca a la progresión maligna y degeneración a grados más severos de agresividad [4]. De hecho, la causa de la muerte en la mayoría de los pacientes es la progresión hacia tumores de grados mayores, lo cual ocurre más rápidamente en pacientes ancianos [10].

Son bien diferenciados, pero infiltrantes, y crecen a partir de astrocitos diferenciados ó células precursoras de astrocitos, mostrando un lento patrón de

crecimiento (Fig. 6) [4]. Probablemente el concepto más importante en la patología de los gliomas de bajo grado es simplemente que son difusos. En otras palabras, en vez de formar una masa sólida que destruye o desplaza el parénquima no neoplásico, son tumores infiltrantes, mal definidos que se pueden diseminar por escasos centímetros a lo largo de los tractos de sustancia blanca preexistente, espacios perivasculares y otros elementos existentes en el sistema nervioso central. Así entonces, tales estructuras contienen focos microscópicos tumorales que pueden ser macroscópicamente y radiológicamente invisibles. Es precisamente éste patrón de crecimiento infiltrante lo que cuenta para la mayoría de los retos terapéuticos y la naturaleza quirúrgicamente incurable de los gliomas difusos. De hecho, éste patrón de relativa “coexistencia pacífica” entre las células tumorales y el tejido nativo circundante, junto con el bajo índice proliferativo, probablemente expliquen la función neurológica típicamente conservada que se encuentra al momento del inicio de los síntomas y sugiere que muchos, sino todos los pacientes con gliomas de bajo grado hayan desarrollado tumores asintomáticos por muchos años antes de la detección clínica [11].

Representan 25 – 30 % de los gliomas en adultos y 10 – 15 % de todos los astrocitomas . Es el segundo astrocitoma más

frecuente en la infancia, mientras que en adultos tiene una ocurrencia máxima entre los 20 a 45 años, con un pico máximo a los 34 años de edad[4]. Las alteraciones genéticas que se han visto asociadas a la presentación de éstas neoplasias se relacionan con mutaciones en el gen p53 hasta en el 40 - 50 % de los casos[1], sobreexpresión del receptor alfa del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas [4, 11] y casos raros asociados con encondromatosis múltiple hereditaria tipo 1 [4]. Son más comunes en los hemisferios cerebrales (60 % de los sujetos pediátricos), mientras que hay cierta predilección por el hipotálamo (incluyendo el quiasma óptico

adyacente). Otros ejemplos incluyen la sustancia blanca, a partir de donde se extienden hacia la corteza cerebral o bien hacia estructuras profundas como los ganglios basales o el tálamo [3]. Los gliomas con diseminación leptomeníngea, hallados en asociación con casi todos los subtipos de astrocitomas de bajo grado, son actualmente más frecuentes entre pacientes de unidades de oncología pediátrica. Se estima que sólo del 5 al 10 % de los astrocitomas de bajo grado pueden diseminarse hacia las leptomeninges, mucho mas frecuentemente al momento de su progresión que de su diagnóstico [12].

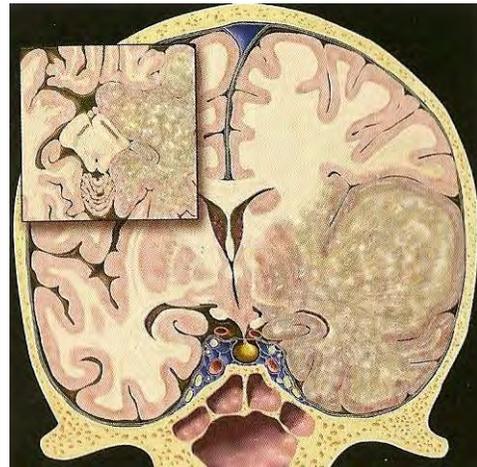


Figura 6. Esquema de un Astrocitoma difuso, donde se demuestra el carácter infiltrativo de dichas lesiones.

En el cerebelo son menos comunes que los astrocitomas pilocíticos. Su distribución es ubicua, apreciándose su crecimiento en la unión bulbomedular, tallo cerebral, área cuadrigeminal, porción dorsal ponto mesencefálica. En los adultos es raro ubicarlos en la médula espinal, mientras que en niños es probablemente el tumor más frecuente a éste nivel [3]. Por otro lado, la probabilidad de diseminación de un astrocitoma de bajo grado hacia la médula espinal es tan baja que la literatura médica no recomienda investigaciones rutinarias de éste sitio anatómico por resonancia magnética, o incluso por toma de muestra de líquido cefalorraquídeo para diagnóstico. Hay pocos reportes de pacientes que tuvieron astrocitomas de bajo grado en la infancia y posteriormente presentaron diseminación hacia la totalidad del neuroeje [12].

Éstos tumores, en términos generales, están compuestos por una densidad de celularidad baja a moderada, con células más o menos uniformes con atributos astrocíticos comunes (procesos estelares que emanan de un cuerpo celular de pequeño a mediano tamaño y con un núcleo con cromatina vesicular). El nucléolo no es comúnmente muy grande, y en tinciones de hematoxilina – eosina el citoplasma apenas es visible[3], dando con ello la imagen de “núcleo desnudo” (Fig. 7) [1]. Las determinaciones inmunohistoquímicas para PAFG resultan positivas a pesar de que existen variedades de éstos tumores que tienen poca o nula reactividad, siendo positivos para el marcaje de vimentina. Suelen tener microcalcificaciones, microquistes, fibras de Rosenthal y cuerpos granulares[3]. Existen tres variedades de éste tumor, con base en la morfología celular característica[1, 2]:

1. Astrocitoma fibrilar. Es el prototipo de los astrocitomas difusos. Sus células tienen citoplasma apenas visible embebido en una matriz fibrilar densa (“núcleo desnudo”) o con procesos citoplasmáticos finos positivos a PAFG. Núcleo grande, elongado e hiper Cromático de contornos irregulares. Las piezas de patología hipocelulares pueden confundirse con gliosis reactiva, ya que las células se alinean en el sentido de las fibras de sustancia blanca, con el núcleo paralelo a dicho eje, simulando gliosis por la semejanza morfológica[3].

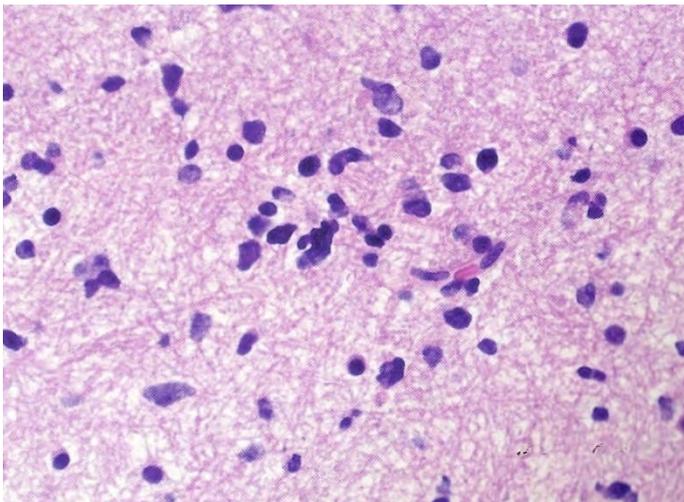


Figura 7. Imagen de “núcleo desnudo” sobre un fondo densamente fibrilar en un Astrocitoma difuso.

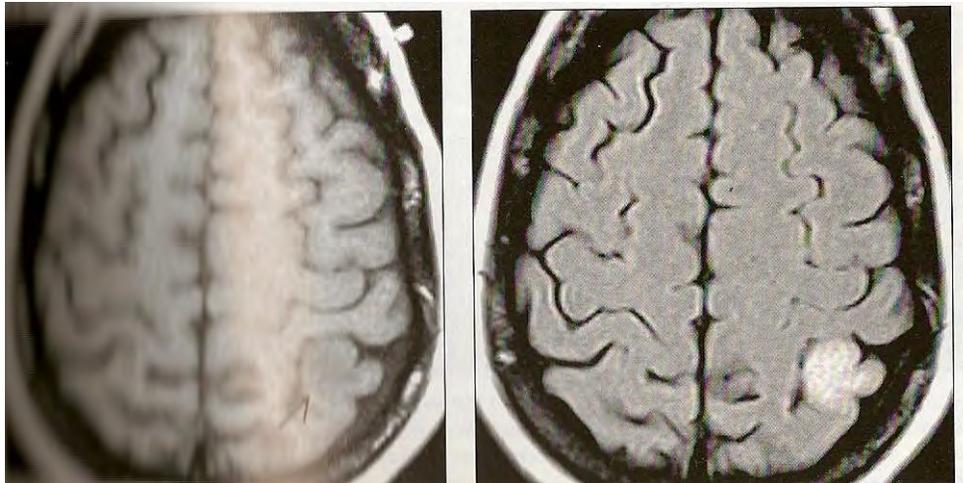
2. Astrocitoma gemistocítico. Células con citoplasma PAFG +, eosinofílico de ubicación excéntrica, con procesos citoplasmáticos pequeños, polares, de núcleo redondo de hiper Cromatismo variable y con distribución asimétricas de las células tumorales (a diferencia de los gemistocitos reactivos). Se presentan con inflamación perivascular asociada. Las mitosis son raras, sin embargo las piezas tumorales de alto grado frecuentemente se

asocian con astrocitos pequeños proliferativos. Su característica es que tienen una elevada propensión a la progresión maligna hacia glioblastomas [1, 3], de hecho tiene un 70 – 80 % de posibilidades de transformación anaplásica [13], embargo en la actualidad se catalogan como astrocitomas grado II según la OMS [2].

3. Astrocitoma protoplásmico. Cuenta con procesos delgados, difusos, creando un patrón de crecimiento a modo de telaraña. El núcleo celular es oval, moderadamente hipercromático y su comportamiento es menos infiltrativo que las otras variantes ya mencionadas. No se le considera como una variante distinta por gran número de patólogos, debido a que algunas de sus características se igualan a las de los oligodendrogliomas y a las de los astrocitomas pilocíticos [1].

Las manifestaciones clínicas dependen del sitio en el cual se ubiquen, abarcando déficit neurológicos focales (motor, de nervios craneales, sensitivo, visual), incremento en la presión intracraneal y convulsiones son los más comunes [1]. Las convulsiones como síntoma inicial están bien documentadas en la literatura, y se asocian con una mayor sobrevida debido a una presentación y diagnósticos más tempranos. Pignatti et al. encontraron la presencia de epilepsia asociada con una mayor sobrevida en un análisis univariado, sin embargo notaron que la presencia de déficit neurológicos sobre agregados son de importancia pronóstica en un análisis multivariado. Ellos atribuyeron éste resultado a la asociación negativa entre la presencia de convulsiones y la presencia de otros síntomas concomitantes y sugirieron que una vez que los síntomas estaban presentes, las convulsiones ya no serían de significancia para un buen pronóstico [10].

En los estudios de neuroimagen se identifican como una masa focal o difusa en la sustancia blanca, sin reforzamiento ante el suministro



de contrastes intravenosos

Figura 8. RMN de un paciente con un Astrocitoma difuso. Nótese como en secuencia T1 simple se aprecia clásicamente hipointenso, sin efecto de masa (Izq., flecha); mientras en secuencia FLAIR se delimita claramente, siendo hiperintenso (Der.).

s, de ubicación supratentorial, hemisférica en 2/3 partes de los casos. Es importante tener en cuenta que hasta el 50 % de los tumores de tallo corresponden a astrocitomas de bajo grado, localizándose en el puente y la médula espinal en niños y adolescentes. En estructuras supratentoriales puede haber extensión cortical, y hasta en 20 % de los casos la extensión puede ser hacia masas grises centrales. Mediante tomografía axial computada en fase simple se aprecian dando la apariencia de lesiones hipodensas o isodensas homogéneas, mal definidas, mostrando calcificaciones en hasta el 20 % de los casos. La existencia de formaciones quísticas es rara, así como la erosión ósea en la tabla interna craneal con respecto a las lesiones de localización cortical. Ante la fase contrastada no se identifica reforzamiento alguno, o si lo hay éste es muy discreto, lo cual es un dato indirecto de malignidad. La resonancia magnética nuclear muestra en fase T1 simple la presencia de una masa hipointensa homogénea, que puede expandir la sustancia blanca y corteza vecinas y que en ocasiones se observa aparentemente circunscrita; el edema perilesional y la hemorragia intratumoral son raros. Tras la administración de gadolinio usualmente no se aprecia reforzamiento. En fase T2 el tumor se visualiza como una masa hiperintensa homogénea, y que en FLAIR muestra las mismas características imagenológicas (Fig. 8) [4].

#### 5.5 Xantoastrocitoma pleomorfo.

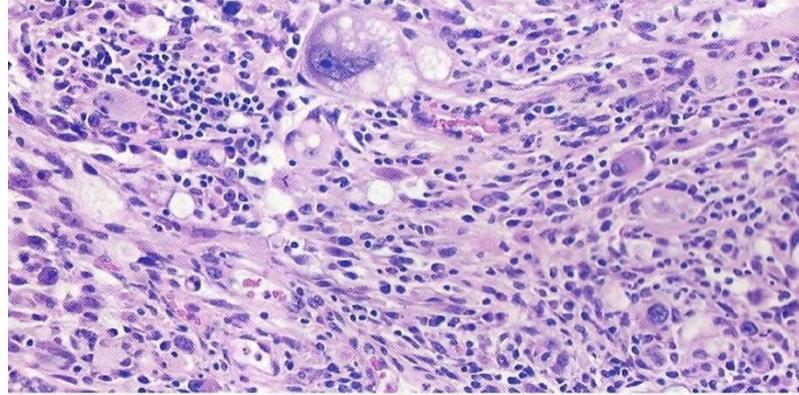
El xantoastrocitoma pleomorfo fue descrito como una entidad clínico patológica nueva por Kepes et al. en 1979 [14]. De acuerdo a su localización superficial habitual, con inserción hacia las leptomeninges y la producción de abundantes fibras de reticulina, se cree que se origina de astrocitos subpiales [14]. Es un tipo distintivo de astrocitoma supratentorial benigno, encontrado casi exclusivamente en adultos jóvenes. Ocurre típicamente en las primeras 3 décadas de la vida, siendo 2/3 de los casos en pacientes menores de 18 años, con un pico

máximo a los 26 años [4]. Representan menos del 1 % de los tumores primarios intracraneales, y no tienen predominancia de género [1].

Tiene predilección por la superficie cortical, particularmente en el lóbulo temporal [1, 4, 5]. Son tumores usualmente circunscritos, de lento crecimiento, en los que



Figura 9. Fotomicrografía de una muestra de un Xantastrocitoma pleomorfo. Hacia el centro de la preparación se identifican los típicos astrocitos claros y esponjosos, llamados por ello “astrocitos xantomatosos”, debido a su contenido lipídico.



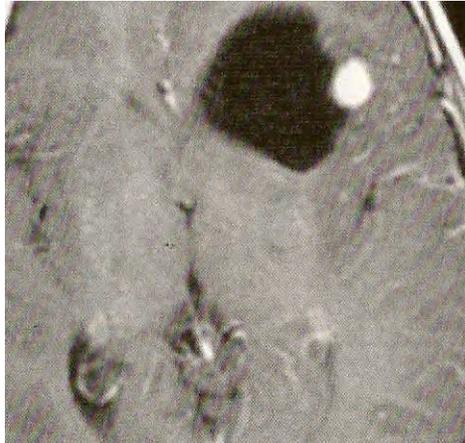
se ha visto progresión hacia la malignización en 10 - 25% de los casos, y que muestran, diseminación ocasionalmente [4, 5]. No se le han encontrado alteraciones genéticas consistentes [1].

Debido a su principal ubicación, esto es, a nivel cortical y eminentemente en el lóbulo temporal, se le considera como una causa rara, pero importante de epilepsia del lóbulo temporal [4], ya que condiciona crisis convulsivas hasta en el 75 % de los casos[14].

En el estudio histopatológico, macroscópicamente se aprecian como tumores sólidos o ahulados , o bien como una masa quística con nódulo mural colindando con las meninges, presentando ataque o invasión leptomeníngea común, pero con rara invasión dural. Puede haber infiltración del margen profundo hacia el parénquima [1, 4]. Microscópicamente se identifica una clara delimitación de la corteza cerebral, sin embargo puede haber infiltración de la misma [4]. Se les aprecia pleomorfismo celular con componentes gliales y mesenquimatosos, con células epitelioides o gemistocitos atípicos ahusados, así como cuerpos granulares eosinofílicos PAS +. Presentan abundantes depósitos intracelulares de reticulina y se pueden apreciar fibras de Rosenthal, particularmente en la periferia del tumor. Los astrocitos xantomatosos (claros y esponjosos) se presentan apenas en una cuarta parte de los casos (Fig. 9). Las figuras mitóticas y la necrosis son poco comunes, excepto en casos en los que hay progresión hacia la malignidad. Los focos de anaplasia en los xantastrocitomas pleomorfos muestran menos pleomorfismo, y semejan astrocitomas anaplásicos o glioblastomas multiformes. Existen raros casos en los que se le identifica mezclado con gangliogliomas. Los hallazgos a la inmunohistoquímica revelan positividad a PAFG, así como a proteína S100. Los marcadores neuronales pueden ser positivos en un subgrupo celular (sinaptofisina, neurofilamento, NeuN y cromogranina). El índice marcador MIB-1 (Ki-67), que es un índice proliferativo, es típicamente bajo, excepto en muestras con anaplasia [1]. Igualmente se ha descrito la presencia de antígeno CD34, sin embargo su utilidad no ha sido descrita [4].

Radiológicamente se caracterizan por el hallazgo de un tumor supratentorial (98 % de los casos), cortical con imagen sugerente de “cola” dural con reforzamiento, y

que puede ofrecer la presencia de un quiste con nódulo mural con reforzamiento en el 50 - 60% de los casos. Su localización puede ser periférica en el hemisferio, involucrando corteza y meninges, frecuentemente en el lóbulo temporal, y por orden de frecuencia se puede apreciar igualmente en lóbulo parietal, occipital y frontal. Al efectuarse un estudio de tomografía axial computada en fase simple se aprecia una masa quística/sólida, hipodensa, con nódulo de densidad mixta; o bien una masa sólida de densidad variable. Típicamente muestra mínimo ó nulo edema, y en raras ocasiones muestran calcificaciones, hemorragia o erosión ósea craneal. En la fase contrastada se aprecia un fuerte reforzamiento del nódulo mural, a veces heterogéneo. En los estudios de resonancia magnética nuclear en



secuencia T1 se observa una masa hipointensa ó isointensa en la sustancia gris, que puede mostrar intensidad de señal mixta, con la porción quística isointensa, y que al suministrarse medio de contraste ofrece reforzamiento bien delineado, usualmente de moderado a fuerte, con reforzamiento de las meninges adyacente siendo común la "cola" dural, y cuyo nódulo ofrece reforzamiento, colindando con la superficie pial (Fig. 10). En la secuencia T2 se observa como una lesión hiperintensa ó con intensidad de señal mixta, con la porción quística isointensa, siendo raro el

edema perilesional. Finalmente en la secuencia FLAIR el tumor se muestra hiperintenso ó con intensidad de señal mixta y con su porción quística isointensa[4].

### 5.6 Astrocitoma anaplásico.

A partir de ésta sección se inicia con la descripción de aquellos tumores que genéricamente se han denominado con "astrocitomas malignos" [5]. Como previamente se mencionó, el astrocitoma anaplásico forma parte de un estadio en la evolución de los astrocitomas difusos, en su camino hacia el grado de mayor malignidad: el glioblastoma multiforme.

Los astrocitomas anaplásicos, considerados tumores grado III de la OMS, son tumores cerebrales primarios, que se pueden originar de astrocitomas de bajo grado que sufren un proceso de desdiferenciación (hasta en 75 % de los casos [4]), o bien pueden originarse como neoplasias de novo [5]. Se les ha encontrado en pacientes pediátricos, aunque menos comúnmente, que en los adultos [1]. Su rango de presentación es entre los 40 y los 50 años de edad, con un pico referido entre los 41 [5] y los 45 años de edad [3], con una discreta predominancia en el género masculino, siendo la relación hombre:mujer de 1.8:1 [4].

Cuentan con un porcentaje de presentación de 17.8 % del total de los astrocitomas, teniendo una relación de 3:5 con respecto a los glioblastomas multiformes [5]. Por tanto, es el segundo astrocitoma más frecuente en la edad adulta. Se le ha asociado, al igual que a los glioblastomas, con una pérdida del gen p16 y genes relacionados con la vía reguladora del retinoblastoma [1]. La

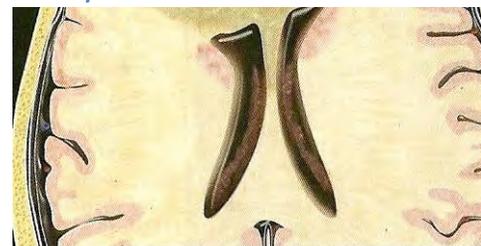
serie de hallazgos genéticos encontrados en éstos tumores son: alta frecuencia de mutaciones en el gen P53 (hasta en > 70 % de los casos), delección del gen p19ARF, amplificación del CDK4, mutaciones en los genes PTEN/MMAC1, pérdida de heterocigosidad en los cromosomas 10q, 19q, 22q, así como delección del cromosoma 6 en el 30 % de los casos [4].

Potencialmente pueden ocurrir en cualquier sitio del sistema nervioso central, siendo más comunes en los hemisferios cerebrales (con epicentro en la sustancia blanca y diseminación hacia la corteza, o bien, hacia los ganglios basales hacia la profundidad) en los adultos, y en los hemisferios ó tallo cerebral en los niños (Fig. 11). Son particularmente infrecuentes en el cerebelo, hipotálamo, nervios ópticos y quiasma, así como, por lo menos en niños, en médula espinal (representando el 9 % de los tumores intramedulares en la Universidad de New York) [3].

Éstos tumores, en comparación con los glioblastomas multiformes tienen menor celularidad y pleomorfismo, menor grado de mitosis y ausencia de necrosis [5]. Por otro lado, son más celulares que los astrocitomas de bajo grado, ofreciendo más pleomorfismo celular que en éstos últimos, teniendo más hiper cromatismo nuclear. Los grados de atipia nuclear coinciden totalmente con los glioblastomas. Las figuras mitóticas son numerosas, y los índices de proliferación celular son mucho mayores que en los astrocitomas de bajo grado. Son igualmente comunes los cambios por hiperplasia vascular; sin embargo la presencia de necrosis no es un hallazgo que se presente en los astrocitomas anaplásicos, y cuando ésta es encontrada se debe catalogar como un tumor grado IV [3]. Los hallazgos inmunohistoquímicos se correlacionan con los encontrados en los astrocitomas con un patrón difuso de crecimiento, incluyendo al glioblastoma multiforme, tales como:



Figura 11. Representación esquemática de un Astrocitoma anaplásico, mostrando su ubicación lobar con epicentro en la sustancia blanca y diseminación hacia la corteza.

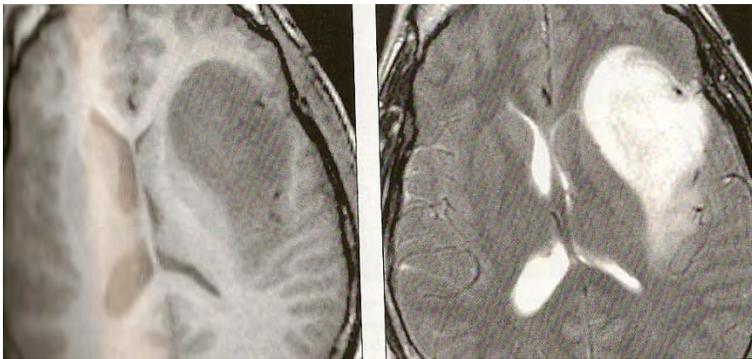


Positividad a PAFG, S100 (menos específica, pero más sensible que PAFG en tumores de linaje glial), negatividad a citoqueratinas, antígeno de membrana epitelial, HMB-45, melan A, y antígeno común leucocitario; llaman la atención los neurofilamentos atrapando axones, lo cual es compatible con un patrón de crecimiento infiltrativo. Se encuentra positividad a proteína p53 en más de la mitad de los casos, así como un elevado índice de marcaje MIB-1 (Ki-67)[1].

Del mismo modo, sus características clínicas dependerán del sitio anatómico sobre el cual se asienten, así como de la velocidad de crecimiento, misma que es inherentemente rápida, con un promedio de asentamiento de los síntomas hasta que se establece el diagnóstico de 5.4 meses [5].

Aunque son importantes para establecer la causa de los síntomas clínicos, los estudios de neuroimagen no establecen el diagnóstico histológico y no pueden determinar el grado histológico. Los estudios del flujo sanguíneo cerebral, que miden volúmenes sanguíneos cerebrales relativos y la resonancia magnética con espectroscopia están demostrando ser muy útiles en la predicción de neoplasias malignas y podrían predecir la histología tumoral [15]. Los hallazgos que se pretenden encontrar en los estudios de

neuroimágen son la presencia de una masa infiltrante que involucra predominantemente la sustancia blanca, con un patrón variable de reforzamiento, focal o en parches, aunque típicamente no muestran reforzamiento. Por tomografía simple se aprecian como tumores hipodensos y mal definidos, raramente con hemorragia o calcificaciones; ante el medio de contraste la mayoría de las veces no muestra reforzamiento, o si lo muestra es heterogéneo. En caso de mostrar reforzamiento anular, se debe sospechar la existencia de un glioblastoma multiforme. La resonancia magnética revela en la secuencia T1 simple una lesión mixta en la sustancia blanca, isointensa a hipointensa, raramente con quistes o hemorragia, y que puede involucrar y expandir la corteza suprayacente; en el T1 contrastado usualmente no refuerza. En secuencia T2 se muestran hiperintensos, aunque de manera heterogénea, al igual que en la secuencia FLAIR, donde se puede apreciar discreta infiltración del parénquima



adyacente (Fig. 12). Al efectuarse espectroscopía se aprecia una proporción Colina/Creatina elevada, mientras el N-acetil aspartato se encuentra disminuido, así como una proporción mioinositol/creatina más baja que en los astrocitomas de bajo grado

(0.33+/- 0.16) [4].

### 5.7 Glioblastoma multiforme.

El término glioblastoma está reservado para los tumores más agresivos de entre las neoplasias de tipo astrocítico fibrilar difuso [3], teniendo así una gradación de tipo IV según la clasificación de la OMS [2].

Es el tumor cerebral primario más frecuente, representando por lo menos una cuarta parte de los gliomas ocurridos en población adulta [3], con rango de edad de presentación de entre los 50 a 60 años, con pico máximo entre los 53 [5] a 55 años. Su frecuencia de presentación es de 65.5 % con respecto al resto de los tumores astrocíticos, y cerca del 15 % de los gliomas pediátricos [3].

Histológicamente, los glioblastomas muestran extensas coincidencias con los astrocitomas anaplásicos, y si bien sus principales características distintivas son la presencia de uno o más focos de necrosis (Fig. 13) [3], ésta no es un hallazgo imprescindible para la designación de éstos tumores [5]. Como con muchos astrocitomas anaplásicos, algunos glioblastomas ocurren en un fondo de baja densidad celular, menos pleomorfismo y otras características de tumores de



Figura 13. Glioblastoma multiforme con su distintivo centro necrótico.

bajo grado como microquistes, calcificaciones, fibras de Rosenthal o incluso cuerpos granulares [3], incluso sin necrosis [5]. En dichos casos, hay nuevamente fuertes indicios de que dicho tumor de alto grado creció en un tumor preexistente de bajo grado. Muchos ejemplos de glioblastomas carecen de dichos hallazgos, sin embargo, pueden representar vías genéticas moleculares de novo (y aun peores) para el fenotipo del glioblastoma [3], siendo éste tipo el más frecuentemente encontrado en pacientes añosos [16].

En los adultos, la mayoría son encontradas lesiones cerebrales hemisféricas, que suelen centrarse aparentemente en la sustancia blanca. En niños son relativamente poco comunes, excepto en el tallo cerebral. Un glioblastoma cerebeloso no es común en ningún grupo de edad [3]. Sin embargo en la experiencia de la Universidad de Nueva York, el glioblastoma en niños fue encontrado con ubicación intramedular en solo el 5 % de los astrocitomas a éste nivel, mientras que en adultos es de alguna manera más común [3]. El glioblastoma cerebeloso primario es un tumor raro en adultos, y representa el 1 % de todos los glioblastomas multiformes. La razón de ésta rareza aún no está completamente entendida. Hay una predominancia por el género masculino y aproximadamente dos tercios de los casos ocurren en el rango de edad adulta, mostrando un pico en la 6ª década de la vida, y el segundo pico en la 1ª década de la vida [17].

Se piensa que muchos glioblastomas surgen por transformaciones genéticas de un subtipo celular de un astrocitoma de bajo grado o bien un astrocitoma anaplásico. Éstos tumores parecen acumular progresivamente defectos genéticos, moleculares y citogenéticos, relativamente consistentes, pérdida notable de heterocigosidad en los cromosomas 10 y 17 (incluso monosomía 10 ó deleciones 10q [1]), pérdida del gen p16, pérdida de un alelo supresor de tumor p53, mutación de un gen p53 (hasta en 40 – 50 % de los casos de glioblastomas secundarios [1]), o amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (en 30 – 40 % de los glioblastomas primarios, y hasta en 70 – 80 % de los glioblastomas de células pequeñas [1]), con sobreexpresión de la proteína receptora (> 60 % de los glioblastomas primarios [16]). Tales hallazgos se correlacionan en glioblastomas de pacientes con larga evolución clínica, evidencia en estudios previos de TAC o RMN de tumores no reforzantes y de lento crecimiento, incluso con evidencia histopatológica previa de un astrocitoma de bajo grado o un astrocitoma anaplásico. Por otro lado, existe una gran proporción de pacientes con evolución clínica corta, sin evidencia previa neurorradiológica de tumor y sin evidencia histológica de un componente astrocítico de bajo grado en el interior o alrededor del glioblastoma. Éstos pacientes suelen mostrar pérdida en el cromosoma 10 sin tendencia alguna asociada con anomalías del p53, gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, o del cromosoma 17. Ambos subtipos de glioblastomas característicamente expresan altos niveles de factor de crecimiento derivado de fibroblastos, neovascularización exuberante e hiperplasia vascular. Hay también una expresión considerable de factores autocrinos y de crecimiento angiogénicos similares, especialmente factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento vascular endotelial [3, 16]. Además, algunos o muchos glioblastomas secretan citocinas, incluyendo interleucina 1, que están asociadas con infiltrados linfocitarios, constituidos por células T supresoras, con

escases de células T citotóxicas y cooperadoras. Esto ha conducido al concepto de inmunosupresión dentro y alrededor del glioblastoma. La presencia de esos cúmulos linfocitarios es una observación común en la periferia y en el interior de los glioblastomas escindidos [3]. Otras citocinas que se han encontrado incrementadas en pacientes con glioblastomas multiformes son IL – 6 , y los subtipos de IL – 1 $\alpha$  e IL – 1 $\beta$ , que inducen la producción de GM – CSF y G –CSF, que a su vez puede condicionar elevación en el recuento plaquetario, así como un aumento en su capacidad de angiogénesis de manera secundaria [18]. La teoría del glioblastoma multiforme originado de células embrionarias cambió por la proposición de la progresión anaplásica de astrocitos maduros, planteándose como posibilidad alterna la transformación maligna de células tumorales preexistentes sometidas a tratamiento local con radioterapia. De una u otra forma, existe controversia sobre el origen primario o el cambio anaplásico de astrocitomas difusos hacia glioblastomas multiformes cerebelosos [17]. Por inmunohistoquímica los hallazgos que se pueden encontrar se comentaron previamente con respecto a los astrocitomas anaplásicos, siendo éstos positividad a PAFG, proteína S100, negatividad a citoqueratinas, antígeno de membrana epitelial, HMB-45, melan A, y antígeno común leucocitario; con un elevado índice de marcaje MIB-1 (Ki-67). Otros anticuerpos de subtipos de tumores astrocíticos se describen, algunos de éstos también pueden reaccionar con otros tipos de células gliales, tal como con las células del oligodendroglioma, en particular el anticuerpo A2B5 y el marcador linfocitario natural-killer Leu-7/HNK1 [3].

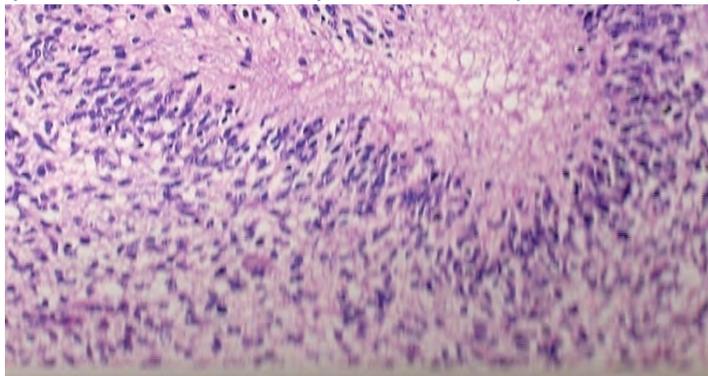
Los patrones de diseminación de los glioblastomas multiformes consisten en invasión a través de la sustancia blanca, a nivel del cuerpo caloso, en el que se la diseminación es a través de la rodilla del cuerpo caloso condiciona compromiso bilateral del lóbulo frontal con el clásico patrón en “alas de mariposa”, mientras que la diseminación por el rodete del cuerpo caloso condiciona compromiso bilateral del lóbulo parietal. Cuando la invasión es a través de los pedúnculos cerebrales la estructura más comprometida es el mesencéfalo, por otro lado los tumores alejados en los núcleos basales invaden el centro semioval. Cuando la diseminación se da a través del fascículo uncinado se da un compromiso simultáneo del lóbulo temporal y frontal. Los gliomas talámicos bilaterales se explican cuando la diseminación se da a través de la comisura intertalámica. La siembra subaracnoidea de los glioblastomas multiformes por diseminación de los mismos a través del líquido cefalorraquídeo ocurre con una frecuencia de entre el 10 y 25 %, dando implantes meníngeos e intraventriculares [5].

A través de la historia de las series del libro azul de la OMS, las variantes histológicas tumorales se han introducido si se tiene evidencia de que un patrón morfológico particular esta asociado con un comportamiento biológico o clínico diferente. Sin embargo los tumores suelen mostrar heterogeneidad histopatológica significativa, mostrando así patrones de diferenciación divergente. Si bien no todos se consideran como variante con tal designación, ya que ciertos patrones no cuentan con características clínicas o genéticas distintivas [2]. En el caso de los glioblastomas multiformes se considera a los Glioblastomas de células gigantes y al Gliosarcoma como sus principales variantes, mientras el Glioblastoma de células pequeñas se considera un patrón de diferenciación distintivo.

El Glioblastoma de células gigantes es una variante rara del glioblastoma multiforme, representando 5 % de los casos y el 0.8 % de los tumores cerebrales [19]. Se le llegó a considerar como variante del astrocitoma anaplásico [1, 3] cuyas características principales son la presencia de células gigantes mononucleadas y multinucleadas, con abundante citoplasma y núcleo raro, así como suelen tener una apariencia bien circunscrita [1]. Microscópicamente, células gigantes con núcleos de número, tamaño y formas variables son el hallazgo característico. Estas células pueden alcanzar hasta 500 µm. La lesión es altamente celular. En ciertos casos abundantes fibras estromales de reticulina pueden ser encontradas. Nucléolos prominentes, figuras mitóticas típicas y atípicas, así como fragmentos de cromatina irregularmente distribuidos pueden ser encontrados. La necrosis está presente, denominada en seudo empalizada ó en grandes formas isquémicas (Fig. 14). La acumulación de células tumorales alrededor de vasos sanguíneos puede originar la formación en seudo rosetas. Pueden mostrar acumulación lipídica en las células tumorales gigantes, así como abundante microcalcificaciones. Puede haber una prominente infiltración del tumor por células pertenecientes al sistema inmune, como leucocitos mononucleares, así como granulocitos eosinofílicos. También se pueden encontrar espirales celulares en el tumor. La inmunohistoquímica muestra la presencia de células positivas a PAFG, vimentina, proteína S-100 y alfa 1 anti quimotripsina [19]. Anteriormente se les llamaba “glioblastomas monstruocelulares”, ó “sarcomas monstruocelulares” [1, 19], sin embargo la presencia de PAFG hace clara la relación con componentes astrogliales, más que con un origen mesenquimatoso. Un importante diagnóstico diferencial debe establecerse con el Xantoastrocitoma pleomorfo, aunque más aún con el Xantoastrocitoma pleomorfo anaplásico. Los criterios clínicos e histológicos que ayudan en la diferenciación entre el glioblastoma de células gigantes y el xantoastrocitoma pleomorfo son: la evolución más rápida de las convulsiones, numerosas células gigantes de gran tamaño, numerosas mitosis, mitosis atípicas y



Figura 14. Fotomicrografía de un Glioblastoma multiforme donde se aprecia un foco de necrosis con patrón de seudo empalizada.



necrosis con seudo empalizadas, hablan a favor de un glioblastoma. Las diferencias inmunohistoquímicas radican en los antígenos neuronales (beta tubulina clase III, antígeno nuclear neuronal, proteína de neurofilamento, sinaptofisina, PAFG y gen p53. La principal diferenciación entre el glioblastoma de células gigantes y el xantoastrocitoma

pleomorfo anaplásico radica en el índice de marcaje por el número de mitosis, siendo más alto en el primero. Se ha visto una relación positiva entre la longitud de la supervivencia de los pacientes con glioblastomas y la presencia de la variedad de células gigantes [19, 20]. La infiltración del tumor por leucocitos se ha visto como un buen factor pronóstico en vista de que puede representar un

reforzamiento de la respuesta inmune del organismo, ante la presencia de las células gigantes como magnificadores del estímulo antigénico. La presencia de un estroma fibroso en el glioblastoma de células gigantes puede contribuir a una delimitación precisa del tumor, toda vez que puede facilitar una resección quirúrgica radical, un factor que puede tener cierta asociación con una supervivencia prolongada [19].

El Gliosarcoma ó tumor de Feigin es un tumor grado IV con componentes astrocítico y sarcomatoso, el cual se piensa que representa una forma de metaplasia mesenquimatosa en los gliomas, análogo al carcinosarcoma que crece en tejidos epiteliales. Los elementos sarcomatosos son fibrosarcoma o histiocitoma fibroso maligno, que puede mostrar diferenciación de hueso, cartílago o músculo. Suelen ser superficiales y aparentan estar bien circunscritos [1].

El Glioblastoma de células pequeñas está compuesto predominantemente ó exclusivamente por éste tipo de células, las cuales son una población monomórfica caracterizada por ser pequeñas, redondas o discretamente elongadas, en grupos celulares densamente empaquetados con núcleo moderadamente hiper cromático, con una proporción núcleo:citoplasma alta y sólo poca atipia. La proliferación microvascular, necrosis e inmunorreactividad a PAFG pueden ser mínimos, mientras que existe una típica y marcada actividad proliferativa. Éste fenotipo frecuentemente muestra amplificación del receptor al factor de crecimiento epidérmico, delección homocigota del p16INK4a, mutaciones de los genes PTEN y LOH en el cromosoma 10q. Éstos tumores expresan más comúnmente el receptor del factor de crecimiento epidérmico y la variante VIII de éste comparativamente con los glioblastomas de células no pequeños (83 vs 35 % y 50 vs 21 % respectivamente. Parece tener un pronóstico pobre, sin embargo no se han demostrado diferencias con los glioblastomas de células no pequeñas [2].

Como es de esperarse en tumores difusos, con una amplia gama de sitios de asentamiento y con efectos de masa tan marcados, las manifestaciones clínicas dependen de la región anatómica implicada, abarcando déficit neurológicos focales, incremento en la presión intracraneal y convulsiones [5]. Incluso, se han reportado casos de ataques de risa patológica cuando éstos tumores se asientan en el área estriatocapsular [21]. En éste sentido la sintomatología no se diferencia mucho de la que puede manifestar cualquier otra lesión expansiva a nivel intracraneal, incluso de la que puede dar cualquier otro tipo de astrocitoma. Sin embargo el rasgo distintivo del glioblastoma multiforme es la velocidad de instauración de los síntomas, la cual es de rápida evolución, condicionando una duración media de los síntomas de 5.4 meses, antes del tratamiento quirúrgico [5]. Durante la investigación diagnóstica de los gliomas de alto grado, se han reportado detecciones falsas negativas en estadios iniciales del padecimiento, tanto por TAC como por RMN, lo cual se debe a dimensiones pequeñas del tumor y baja densidad celular del mismo, lesiones tumorales isodensas/isointensas respectivamente, ausencia de cambios adquiridos en la barrera hematoencefálica que dificulten la detección en estudios contrastados, así como pobre resolución de rastreo. La apariencia temprana de los gliomas de alto grado por RMN, puede manifestarse como áreas pequeñas hiperintensas mínimamente anormales en secuencia T2, que pueden ser malinterpretadas como cambios isquémicos, detectando cambios malignos sólo varios meses

Figura 15. RMN en secuencia T1 con gadolinio de un Glioblastoma multiforme donde se aprecia el típico reforzamiento anular y el patrón de distribución en "alas de mariposa" a través del cuerpo calloso.



después. A éste respecto, el estudio de áreas epileptogénicas removidas quirúrgicamente de pacientes con hallazgos negativos por estudios de RMN, identificaron pequeños nódulos de apariencia tumoral. Algunos de estos nódulos mostraron evidencia histológica temprana de transformación neoplásico, sugiriendo su posible participación en el desarrollo de un glioma a futuro. Los pacientes pueden desarrollar gliomas de alto grado posteriormente con pobre respuesta a tratamiento, aún cuando los hallazgos iniciales por TAC ó RMN sean negativos [22]. Lo que se busca en los estudios de neuroimagen

generalmente es una lesión tumoral, de ubicación supratentorial preferentemente en población adulta, mientras que en niños se puede ubicar en tallo y cerebelo, que muestra una corteza delgada, con reforzamiento irregular de la misma, que rodea un centro necrótico. Por tomografía axial computada en fase simple se aprecia una masa isodensa o hipodensa irregular, con hipodensidad central que representa el área de necrosis, con marcado efecto de masa y edema e infiltración perilesionales, siendo raras la presencia de hemorragia y calcificaciones en su interior; de haber éstas últimas se puede sospechar que el glioblastoma se originó de un tumor previo de bajo grado. Con medio de contraste, hasta el 95 % muestran un fuerte reforzamiento anular (Fig. 15). Los gliomas no identificados inicialmente por RMN se caracterizan por manifestarse inicialmente por convulsiones, posiblemente relacionadas con la ubicación más frecuente que es en lóbulo temporal, intervalo de tiempo corto de solo 5 meses antes de la progresión del tumor y alta probabilidad de progresión maligna. La vigilancia por RMN debe continuarse a intervalos de tiempo corto en pacientes adultos que presentan crisis convulsivas de novo y hallazgos normales o mínimamente anormales en la RMN de inicio, con la finalidad de identificar y otorgar manejo a un glioma de alto grado en la etapa más temprana posible [22]. La resonancia magnética en fase T1 simple muestra una lesión en la sustancia blanca, irregular, de isointensa a hipointensa, comúnmente con necrosis, quistes y un margen delgado e irregular, llegándose a apreciar incluso indicios de hemorragia subaguda; con la administración de medio de contraste se puede apreciar el patrón de reforzamiento anular ya descrito, o bien, reforzamiento sólido, nodular o en parches. En fase T2 y en secuencia FLAIR se observan heterogéneos, principalmente hiperintensos con infiltración tumoral y edema vasogénico adyacentes, con extensión del tumor más allá de los sitios de cambio de señal, así como necrosis, quistes, hemorragia o áreas de ausencia de señal, lo cual es compatible con neovascularización. Ante la espectroscopía se aprecian disminuidos el n-acetil aspartato y el mioinositol, con picos elevados de colina y lactato/lípidos (1.33 ppm)[4]. Dicho estudio muestra una reducción significativa de n-acetil aspartato debido a pérdida de elementos neuronales, y una elevación de colina que puede reflejar la síntesis de membrana incrementada. La presencia de un pico de lactato se correlaciona con el alto grado de malignidad comúnmente observado en el glioblastoma multiforme[17]. Algunas

herramientas y métodos más sensibles pueden ser necesarios para la identificación de lesiones neoplásicas o no neoplásicas. La fase de difusión por RMN es un método muy adecuado para el diagnóstico temprano de un glioma maligno. Otros métodos son la centellografía con Tc<sup>99</sup>, sonografía transcraneal y el PET con FDG[22]. Al ser efectuada una angiografía cerebral con sustracción digital se identifica una masa hipervascular con llenado tumoral prominente, cortocircuitos arteriovenosos y drenaje venoso temprano, aunque raramente puede imitar una MAV. Con respecto al PET, éstos tumores tienen un consumo elevado de glucosa, por lo que la FDG se acumula ávidamente, con una captación similar o que excede al de la sustancia gris [4].

### 5.8 Gliomatosis *cerebri*.

El término de gliomatosis *cerebri* fue utilizado por primera vez por Nevin en 1938 para describir a tres pacientes que presentaron una tumoración de estirpe glial con infiltración difusa y relativa conservación de las estructuras subyacentes. La Organización Mundial de la Salud la define como un tumor neuroepitelial de origen desconocido que afecta al menos a dos lóbulos formado por células gliales atípicas de varios subtipos histológicos (astrocitos, oligodendrocitos o mixto). Presenta una infiltración difusa y frecuentemente bilateral con extensión hacia estructuras infra tentoriales e incluso medula espinal. Su reconocimiento como entidad específica ha sido motivo de controversia. Se han descrito unos 200 casos en la literatura, aunque su frecuencia puede estar subestimada. Esta infiltración difusa sin alteración de estructuras subyacentes hace que la sintomatología al inicio sea sutil e inespecífica. La clínica de presentación más frecuente son las crisis convulsivas y la cefalea, aunque la más característica son cambios de comportamiento. No hay diferencias en cuanto al sexo. Generalmente aparece entre la tercera y quinta décadas de la vida, aunque se han descrito casos en recién nacidos y en mayores de 80 años. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es muy variable, desde semanas a varias décadas, aunque lo normal es que sea algo inferior a un año. El diagnóstico en vida se basa en los hallazgos de la biopsia y las imágenes de resonancia magnética cerebral. Las secuencias potenciadas en T1 son poco expresivas, viéndose una infiltración difusa hipointensa tenue que no produce efecto masa ni capta contraste, mientras que en las secuencias T2 y FLAIR se identifican hiperintensidades evidentes que afectan a la sustancia blanca cerebral y centros semiovoides con extensión a cuerpo calloso, ganglios basales y tálamo. Pese al tratamiento con radioterapia y quimioterapia utilizado en algunos casos, el pronóstico suele ser infausto, con el fallecimiento del paciente en el primer año del diagnóstico. La gliomatosis *cerebri* se clasifica en primaria y secundaria. La primaria se subdivide en dos formas: tipo I cuando existe una infiltración difusa sin lesiones circunscritas y tipo II cuando a la infiltración se asocia una masa tumoral. La secundaria se define como una infiltración difusa que aparece contigua o remota a un glioma diagnosticado previamente. No se conoce la etiología de este proceso, pero una revisión con gran cantidad de casos de gliomatosis *cerebri* evidenció que casi el 10% tenían neurofibromatosis tipo 1, por lo que siempre se debe sospechar en pacientes con esta facomatosis que tengan una infiltración difusa cerebral de la sustancia blanca. También se ha publicado un caso que apareció 6 años después de recibir quimioterapia y radioterapia por un tumor de células germinales. La biopsia cerebral

puede acompañarse de deterioro clínico. Los cambios de comportamiento se han asociado con la afectación de los lóbulos temporales y diencefalo. Existen diversas teorías acerca del origen de esta enfermedad. Se ha propuesto que la naturaleza difusa de la lesión es debida al desarrollo de células tumorales procedentes de restos embriológicos; es la denominada malformación blastomatosas. Otra propuesta es que la gliomatosis *cerebri* es una neoplasia con transformación multicéntrica y desdiferenciación astrocitaria con la consiguiente extensión difusa. También se ha expuesto esta entidad como una variante extrema de gliomas infiltrantes sin darle una entidad propia. Por último, se ha mencionado la posibilidad de ser una desmielinización con rápida extensión por una sustancia química desconocida. Respecto a los casos en los que se desarrolla un tumor glial de alto grado sobre la base de una gliomatosis *cerebri* se ha postulado una propagación de células gliales que experimentan un proceso de conversión tumoral. Desde principios del siglo XX se conoce la aparición de glioblastomas multiformes en el seno de la gliomatosis *cerebri*. Revisiones más recientes han demostrado que no es un hecho excepcional y que normalmente se acompaña de un deterioro clínico del paciente. Se ha implicado a la radioterapia como la responsable de esta transformación maligna con un periodo de latencia variable de meses a años. Sin embargo, hay casos en los que no existe constancia de que los pacientes hayan sido radiados. La presencia en la RM cerebral de una masa que capta contraste en los casos de gliomatosis *cerebri* se ha asociado con la aparición de una tumoración de alto grado. El diagnóstico diferencial de la gliomatosis *cerebri* es extenso con enfermedades como la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, aunque en estas no suele haber tanta afectación del cuerpo calloso. Otras como la encefalitis herpética, MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica e ictus), enfermedad de Whipple, sífilis, panencefalitis esclerosante subaguda sarampionosa, leuco distrofias, neurosarcoidosis tienen pruebas específicas que nos permiten diferenciarlas. Por último, en la diferenciación con otros procesos tumorales cerebrales como oligodendroglioma, glioma de bajo grado, glioblastoma multiforme o linfoma primario cerebral, aunque los hallazgos de la RM cerebral son bastante orientativos, normalmente tenemos que recurrir al estudio anatomopatológico [23].

## 6. Tratamiento.

Debido a la heterogeneidad del perfil de agresividad de estos tumores, así como a la amplia disponibilidad de opciones terapéuticas, el tratamiento de los mismos se tiene que individualizar según sea el caso. A continuación se hace una descripción detallada de las modalidades de tratamiento actualmente disponibles para el manejo de este tipo de lesiones.

### 6.1 Tratamiento expectante.

Puesto que los astrocitomas de bajo grado infiltrantes crecen con lentitud, mientras no se demuestre en los estudios imagenológicos que se ha producido un avance en la enfermedad o se observe degeneración maligna, es probable que las posibilidades de mejoría no disminuyan si no se instituye ningún tratamiento[5]. La observación es una buena estrategia en adultos de bajo riesgo con gliomas supratentoriales de bajo grado. El estándar actual es el manejo expectante para los gliomas de bajo grado con datos de bajo riesgo, mientras que la radiación focal adyuvante con quimioterapia están siendo investigadas para los gliomas de bajo grado con hallazgos de alto riesgo [13]. En algunos pacientes la confirmación tisular del diagnóstico de glioma maligno puede no ser apropiada. Ésta cohorte incluye pacientes en quienes la historia del déficit neurológico progresivo, los estudios de neurorradiología que muestran hallazgos sugestivos de glioblastoma, y el examen clínico revelan un mayor déficit neurológico o cognitivo y discapacidad. Aunque muchos de esos pacientes serán añosos, la edad biológica y las opiniones del paciente y sus familiares deben ser consideradas y las razones para un manejo no intervencionista deberán ser explicadas. El razonamiento para éste abordaje nihilista pero pragmático está basado en un pronóstico muy pobre, tanto para la esperanza de vida como para el desempeño funcional aún después de una terapia multimodal, asociada con el glioblastoma en pacientes añosos (de más de 60 años), quienes presentan un pobre estado funcional. Una buena práctica médica inicial y el uso de servicios de enfermería en el hogar y asilos pueden proveer el mejor manejo para muchos de éstos pacientes [24].

### 6.2 Tratamiento médico.

Los síntomas mas frecuentes de las neoplasias cerebrales incluyen cefalea, crisis convulsivas, alteración del nivel de conciencia, náuseas y vómitos. La cefalea en los tumores cerebrales suele responder bien a los analgésicos habituales y suele ceder tras la cirugía o la radioterapia. Los pacientes en los que se asocia un edema significativo suelen responder a la administración de corticoides 2-4 veces al día, siendo recomendable emplear la mínima dosis necesaria para el control de los síntomas. Los pacientes que han recibido corticoides durante al menos 6 semanas tienen un mayor riesgo de des-

arrollar una neumonía por *Pneumocystis carinii* deben recibir antibióticos de forma profiláctica [15].

Aproximadamente el 30% de los tumores gliales malignos se presentan en forma de crisis convulsivas, siendo la presencia de crisis en el momento del diagnóstico un importante marcador predictivo de actividad epileptiforme, independientemente de la medicación antiepiléptica empleada. Solo se debe administrar medicación antiepiléptica a los pacientes que hayan presentado crisis en algún momento. No existen datos prospectivos que apoyen el uso profiláctico de fármacos antiepilépticos (FAE) en pacientes que no hayan presentado crisis. Tampoco está demostrado que la administración profiláctica de FAE sea efectiva en pacientes con lesiones multifocales o hemorrágicas (a pesar de tener un mayor riesgo de crisis) [15].

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son dos causas frecuentes de morbilidad postoperatoria, especialmente en la población oncológica que suele presentar alteraciones en la hemostasia. Los pacientes con tumores gliales de alto grado tienen una incidencia de tromboembolismo del orden del 19 - 38%. A pesar de que aún no se conozca una coagulopatía específica, no resulta sorprendente que haya una mayor incidencia de trombosis venosas profundas postquirúrgicas en aquellos que se han sometido a una craneotomía por un tumor glial. Aunque no resulta del todo efectivo, la profilaxis mecánica con medias de compresión graduada o con compresión neumática externa intermitente en las pantorrillas ha demostrado disminuir la incidencia de trombosis venosa profunda en los pacientes de riesgo y presenta muy pocas contraindicaciones. Asimismo, la profilaxis farmacológica con bajas dosis de heparina no fraccionada es parcialmente efectiva en la reducción del riesgo de trombosis y no se ha asociado con un riesgo significativo de hemorragia en los pacientes neuroquirúrgicos. Las heparinas de bajo peso molecular y las medias de compresión son el tratamiento de elección de los pacientes neuroquirúrgicos durante el postoperatorio. No aumentan el riesgo de hemorragia [15].

En contraste con las células cerebrales normales, que pueden metabolizar tanto glucosa como cuerpos cetónicos para la obtención de energía, los tumores cerebrales tienen una capacidad reducida para metabolizarlos cuerpos cetónicos, y dependen principalmente de la de la glucólisis para satisfacer sus necesidades energéticas. Es por eso, que las terapias que pueden explotar las diferencias en el metabolismo energético entre las células cerebrales normales y las células tumorales cerebrales pueden ser efectivas para el manejo y tratamiento del tumor. La dieta cetogénica alta en grasa y baja en carbohidratos tiene efectos antiepilépticos, anticonvulsivantes y otros efectos neuroprotectores en modelos roedores de enfermedad y en humanos. Se piensa que una reducción de los niveles circulantes de glucosa, asociada a una elevación de los niveles circulantes de cetonas pueden tener efectos terapéuticos subyacentes. Estudios en niños y en modelos experimentales de tumores cerebrales mostraron que una dieta cetogénica administrada en cantidades limitadas o restringidas es efectiva en el manejo del crecimiento tumoral y en la extensión de la supervivencia del huésped. El análogo no metabolizable de glucosa, la 2-desoxi-D-glucosa (2-DG) es un potente inhibidor glucolítico que puede replicar los efectos de una privación de glucosa en células normales y tumorales, tanto *in vitro* como *in vivo*. El mecanismo se explica partiendo de que la 2-DG es rápidamente transportada al interior de las células y fosforilada por hexoquinasas, pero no puede ser metabolizada y por lo tanto se acumula en las células. Esto conduce a una depleción del ATP y a la

inducción de la muerte celular. Los reportes de que una dieta cetogénica puede tener un efecto neuroprotector contra el daño condicionado por la hipoglucemia, así como la posible inhibición del crecimiento tumoral, sugieren que la combinación de una dieta cetogénica restringida con bajas dosis de 2-DG, pueden mejorar la eficacia de la dieta como terapia anti cancerosa. Tal régimen dietético se ha suministrado en modelos experimentales a ratones con tumores ortotópicos y los resultados ha mostrado que el crecimiento de los astrocitomas se redujo más en ratones con dieta cetogénica y 2-DG asociadas, que en ratones que recibieron cada una por separado, indicando la interacción sinérgica entre el fármaco y la dieta. Esto sugiere que el manejo de los astrocitomas malignos con dietas cetogénicas restringidas puede ser reforzado cuando se combina con fármacos que inhiben la glucólisis. Sin embargo, aún faltan estudios que avalen dichos resultados en humanos, evaluando los efectos adversos de dichos regímenes dietéticos [25].

### 6.3 Tratamiento quirúrgico.

La cirugía sigue siendo el tratamiento más importante en el manejo de los gliomas. Provee los medios necesarios para obtener el diagnóstico histopatológico preciso y el mapeo de los márgenes del tumor, otorga citorreducción mecánica, así como sirve de guía para manejo con radiación ionizante dirigida con braquiterapia o radiocirugía. Sin embargo, la resección de un parénquima intacto, funcionalmente elocuente que está infiltrado por células tumorales es peligroso, así como puede resultar en déficit neurológico. La citorreducción mecánica es más segura dentro de las regiones sólidas del tejido tumoral. La resección quirúrgica de tejido tumoral sólido es la modalidad de tratamiento menos afectada por factores a considerar como heterogeneidad celular, tensión de oxígeno, aporte capilar y cinética del ciclo celular [26].

El procedimiento quirúrgico inicia con la decisión de efectuar la cirugía y la selección de un abordaje que sea el más apropiado para un paciente en particular y el tumor del que sea portador. En general, los pacientes seleccionados para craneotomía deben tener lesiones solitarias, que estén bien definidas por estudios contrastados de TAC ó RMN y cuyo estado funcional o situación socioeconómica sean suficientes para soportar la terapia subsecuente. Los tumores gliales raramente son curados mediante cirugía sola, a menos de que sean de un grado extremadamente bajo, y preferiblemente dentro de la solidez del cerebro [27]. Para la mayoría de los subtipos histológicos favorables de gliomas de bajo grado como el Astrocitoma pilocítico, Xantoastrocitoma pleomorfo de bajo grado, y Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes, la resección quirúrgica total sola es suficiente para el paciente asintomático [13]. Los índices de sobrevida libre de recurrencia y de sobrevida total de 95 % a 25 años se han reportado en pacientes con astrocitomas cerebelosos que se sometieron a resección quirúrgica macroscópica completa, lo cual puede compararse con la sobrevida libre de recurrencia a 5 años de 35.2 % y una sobrevida total a 25 años del 60 % de los pacientes sometidos a resección quirúrgica parcial. De manera similar se han reportado resultados en pacientes con astrocitomas pilocíticos cerebelosos. La extirpación de lesiones similares a nivel hemisférico cerebral tanto en adultos como en niños es el tratamiento de elección, lo cual resulta en sobrevida mucho mayor a 10 años, con una calidad de sobrevida mucho mayor. Los datos obtenidos con respecto a los astrocitomas fibrilares son de alguna manera más equívocos [27]. Sin embargo, la resección quirúrgica

total de astrocitomas grado II bien limitados parece estar asociada con una mayor supervivencia en comparación con la biopsia estereotáctica o la resección parcial. Ya que la mayoría de los astrocitomas grado II recurren como tumores de mayor malignidad, es ciertamente razonable sugerir que se procure alcanzar el intento máximo de cura al momento de la presentación inicial [27]. La resección quirúrgica está indicada en los gliomas de bajo grado debido a que no existen alternativas concretas, dada su resistencia biológica a la quimioterapia y su limitada sensibilidad a la radioterapia [28]. Otras indicaciones para el manejo quirúrgico en el caso de los gliomas de bajo grado son si existe el riesgo de herniaciones a partir de tumores grandes o quistes tumorales, si el tumor obstruye el flujo de LCR, y en el caso de que este tratamiento pueda controlar las convulsiones en caso de resistencia a manejo farmacológico [5].

En el caso de astrocitomas malignos, siempre que sea posible se debe realizar una resección total. De esta forma se obtiene abundante tejido para el diagnóstico histológico, se reduce la presión intracraneal y se logra una citorreducción máxima, que facilita su tratamiento posterior; así como retrasar el desarrollo de nuevos signos y síntomas e incrementar la supervivencia [15, 29]. Además también permite reducir la dosis de corticoides. Se acepta que los pacientes que se han sometido a una resección total tienen una mayor supervivencia que aquellos a los que solo se les ha realizado una biopsia [15]. En un estudio se evaluó la relación entre la extensión de la resección tumoral y la supervivencia libre de progresión, la supervivencia total, y la calidad de vida de manera retrospectiva en 105 pacientes con glioblastomas multiformes hemisféricos sin involucro primario de ganglios basales, tálamo o hipotálamo. Todos los pacientes se sometieron a tratamiento multidisciplinario mediante remoción quirúrgica y terapia adyuvante posoperatoria a través de quimioterapia. Para determinar la extensión de la resección se utilizó RMN pre y posoperatoria. La resección quirúrgica total se alcanzó en 35 pacientes (33 %), la resección parcial en 57 pacientes (54 %) y la toma de biopsia únicamente en 13 pacientes (12 %). Si bien las diferencias en cuanto a la mejoría del Karnofsky no fueron estadísticamente significativas, el tiempo medio de supervivencia libre de progresión tumoral fue de 10.3 meses para el grupo con resección total, 5.2 meses para el grupo de resección parcial y de 3.6 meses para el grupo de biopsia. La supervivencia total fue significativamente mayor en el grupo de resección total (20 meses), que en el grupo de resección parcial (14.2 meses) y que en el grupo de biopsia (8.3 meses). En su investigación concluyen que la citorreducción mediante cirugía es eficaz en muchos pacientes con glioblastomas multiformes, debido a que mejora sus síntomas y les otorga la oportunidad de suministro de radioterapia y quimioterapia. Teóricamente éstos pacientes pueden ser curados mediante la remoción del 99 % del tumor y con el auxilio de terapia adyuvante. Sin embargo, alcanzar el 99 % de resección es muy difícil o imposible debido a la naturaleza invasiva del tumor, así mientras más tumor se pueda remover es más probable prolongar la supervivencia y obtener su cura eventualmente [30].

La resección de los tumores gliales no solo puede resultar en una cura o en la prolongación de la supervivencia, sino también puede mejorar la función neurológica y su estado de rendimiento. La disminución quirúrgica del efecto de masa a veces promueve la mejoría neurológica cuando los déficits moderados son secundarios a la proximidad del edema peritumoral y no debidos directamente a invasión del tumor. La mejoría en el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo de la glucosa pueden ocurrir en sitios distantes a la craneotomía, a veces incluso en

el hemisferio contralateral. La probabilidad de recuperación funcional se puede ver reforzada a través del uso de mapeo transoperatorio de las áreas elocuentes involucradas. La cirugía también puede ser usada para potenciar el efecto de otras terapias, especialmente mediante disminución de la carga tumoral encontrada por agentes particulares o por los propios mecanismos de defensa del huésped. Es sabido que los pacientes gliomas se encuentran inmunocomprometidos, y estudios de laboratorio han mostrado que la cirugía puede potenciar el efecto de la inmunoterapia. En adición a la disminución del número de células clonogénicas, la cirugía altera la permeabilidad vascular y puede remover algunos de los elementos de bloqueo producidos por el tumor. Algunos de éstos mecanismos pueden ayudar a explicar la demostración experimental de la potenciación de la quimioterapia por manipulación quirúrgica. En adición a la mejoría de acceso vascular, la cirugía remueve muchas de las células que son inherentemente resistentes a la radioterapia y a la quimioterapia, especialmente células en las porciones más centrales del tumor con pobre aporte sanguíneo, baja tensión de oxígeno y estados mitóticos o metabólicos bajos. Una disminución en la densidad de población celular y la remoción de tejido resistente puede estimular a células no reproducibles a entrar en el ciclo celular, y con ello, llegar a ser más sensibles a la radiación y a la quimioterapia. Así mismo, la craneotomía puede ser usada para implementar inmediatamente fototerapia, radiación intersticial, quimioterapia o inmunoterapia posterior a la resección durante el mismo procedimiento [27].

En el caso de la Gliomatosis cerebri hay descrita mejoría a corto plazo con el uso de corticoides. Las lesiones son muy extensas e infiltrantes, por lo que no son susceptibles de intervención quirúrgica. La mejoría referida con quimioterapia y radioterapia son de cuestionable beneficio, ya que son datos de casos aislados, algunos sin confirmación histológica. Algunos de los estudios están sesgados, ya que tratan a los pacientes más jóvenes y con menor afectación clínica [23].

La cirugía estereotáctica, debido a su menor riesgo, alto rendimiento, y mayor costo – beneficio, ha reemplazado la forma práctica de efectuar la craneotomía para toma de biopsia [26]. Antes del advenimiento de las técnicas de biopsia guiada por estereotaxia la cirugía diagnóstica solía asociarse con niveles inaceptables de morbilidad, mortalidad y falla en la realización de un diagnóstico patológico definitivo. Hoy en día con los sistemas de guía por TAC ó RMN la morbilidad de la biopsia por estereotaxia de lesiones ubicadas en cualquier parte del cerebro, aún en los pacientes ancianos y débiles, es usualmente de menos del 5 % y la mortalidad de menos del 1 % [24].

Los pacientes que son candidatos ideales para cirugía estereotáctica son aquellos neurológicamente íntegros, con tumores pequeños, mal definidos y en ubicaciones críticas. Los tumores pequeños o no reforzantes al contraste, con bordes mal definidos o difusos en TAC o RMN que son difíciles de distinguir del cerebro normal circundante ante cirugía abierta, y que los riesgos de intentar la resección en localizaciones profundas o críticas claramente pesan más que los beneficios potenciales. Por otro lado, los tumores reforzantes con el contraste ubicados profundamente, casi siempre degeneran en gliomas en astrocitomas de alto grado, y la resección completa por técnicas computarizadas no parecen influenciar en la sobrevida más allá de la obtenida por biopsia estereotáctica y

radiación. Algunos tumores con grandes quistes pueden ser tratados por aspiración estereotáctica e instilación de radiofármacos. Las técnicas estereotácticas también pueden ser usadas para implementar una amplia variedad de terapias adyuvantes como braquiterapia, hipertermia y quimioterapia fotoactivada, así como radiocirugía estereotáctica [27].

#### 6.4 Quimioterapia.

El uso de quimioterapia adyuvante en los gliomas malignos es controvertido, dado que los resultados con la quimioterapia estándar por separado o combinada sólo han demostrado una discreta mejoría en la supervivencia. En los gliomas malignos, los estudios que evalúan el uso de la mayoría de las quimioterapias citotóxicas hablan de una tasa de respuesta media del 5 - 15%. A pesar de estos resultados sombríos, un metanálisis sobre la efectividad de la quimioterapia que incluía los datos de 12 ensayos clínicos con 3.004 pacientes hablaba a favor del uso de la quimioterapia. El análisis demostró que los pacientes que recibían quimioterapia tenían un riesgo relativo de fallecimiento un 15% menor y una supervivencia media 2 meses mayor. Había una mejoría del 40% en la supervivencia al año y del 15% en la supervivencia a los 2 años. Un metanálisis sobre únicamente astrocitomas anaplásicos también sugería un posible beneficio con la quimioterapia adyuvante [15].

En 1976, el Grupo de Estudio de Tumores Cerebrales concluyó estudios clínicos de fase III que establecían la terapia óptima para gliomas malignos, combinando cirugía, teleradioterapia y quimioterapia con Carmustina. Ésta combinación incrementó la sobrevida media de 40 a 50 semanas, el número de sobrevivientes más allá de 18 meses del 4 % al 24 - 27 %, y mantuvo una buena calidad de vida para éstos pacientes. Por lo tanto, éste protocolo ha llegado a ser el estándar de cuidado contra el cual otras terapias deben ser comparadas. La quimioterapia con nitrosoureas también ha probado ser efectivo en cerca del 40 % de los pacientes con recaídas tardías. Cuando son expuestos a dosis subterapéuticas de Carmustina, los cultivos de gliomas humanos desarrollan rápidamente líneas celulares resistentes a Carmustina. En un esfuerzo por prevenir el desarrollo de resistencia, los investigadores han desarrollado muchos abordajes experimentales para liberar concentraciones más altas de quimioterapéuticos hacia los tumores cerebrales. Éstos abordajes incluyen infusiones intrarteriales, altas dosis de quimioterapéuticos con rescate de médula ósea autóloga, y disrupción yatrógena de la barrera hematoencefálica. Desafortunadamente, estas modalidades están acompañadas de un incremento en su neurotoxicidad [26].

Las nitrosoureas son atractivas debido a su liposolubilidad, que las separa de otros agentes quimioterapéuticos. La Lomustina y la Metil-lomustina son tal vez menos efectivas que la Carmustina, pero tienen la ventaja de que pueden ser proporcionados por vía oral. Sin embargo la Lomustina es atractiva por su uso en niños. La Cloroetilhidroxietilurea se ha podido otorgar intra arterialmente. En pruebas de quimiosensibilidad de células tumorales cerebrales cultivadas la Cloroetilhidroxietilurea, Ranimustina, y Nimustina parecen no ofrecer ventaja sobre la Carmustina. El Melfalan administrado por vía oral ha reportado tener poca eficacia en el tratamiento de los gliomas malignos. El Aziridinilbenzoquinona ha mostrado estabilizar la enfermedad en aproximadamente el 50 % de los pacientes con gliomas malignos recurrentes; de los

pacientes que respondieron, el tiempo medio de progresión después del tratamiento fue de 18 semanas [26].

La Procarbazina ha sido usada por algunos médicos para manejo de pacientes con enfermedad recurrente. Como agente único, la Procarbazina ha mostrado tener un promedio de respuesta del 27 % para glioblastoma y astrocitoma anaplásico. Éste agente ofrece a los pacientes una razonable calidad de vida por un periodo de tiempo más largo. Éste modo de tratamiento bien tolerado es particularmente atractivo para pacientes que han fallado con otros tipos de quimioterapia, pero que desean continuar con tratamiento. El Cisplatino ha sido usado como agente único para adultos con éxito limitado. Si bien se puede suministrar en pacientes externos como la Carmustina, se sugiere su administración intrahospitalaria en pacientes que tienen incremento en la presión intracraneal y efecto de masa, debido a la posibilidad de edema cerebral y herniación [26].

La incorporación reciente de la Temozolomida al tratamiento de los tumores cerebrales ha confirmado que la quimioterapia puede ser eficaz en el tratamiento de los gliomas. Éste es un fármaco alquilante de segunda generación que ha demostrado una actividad antitumoral de amplio espectro. Es un análogo de la Mitozolomida, un profármaco que se convierte espontáneamente en el suero a pH fisiológico en su metabolito activo, la monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). No requiere ningún metabolismo hepático o renal, por lo que los niveles del metabolito activo no se ven alterados por los antiepilépticos u otros fármacos inductores enzimáticos. Otras ventajas de la Temozolomida son su biodisponibilidad oral del 100%, con una absorción rápida en 1 – 2.5 h y su favorable perfil de toxicidad no acumulable. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderados y auto limitados y que responden bien a la medicación antiemética. Produce una mielodepresión dependiente de dosis, que se recupera en 1 o 2 semanas y no hay evidencia de mielodepresión acumulativa. La Temozolomida atraviesa la barrera hematoencefálica rápidamente y no hay acumulación intratecal con dosis repetidas [15]. Se ha reportado que su índice de concentración en LCR con respecto al plasma es mayor al 40 % [31]. Además se sabe que la Temozolomida puede superar la resistencia intrínseca de las células neoplásicas frente a los fármacos que dañan el ADN [15].

En la Unión Europea la Temozolomida está autorizada para el tratamiento de astrocitomas anaplásicos recurrentes desde 1999. La posología aprobada es de 150 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 28 días. Esta dosis está basada en los resultados de varios ensayos clínicos. Gracias a su perfil de toxicidad relativamente reducido y a su administración oral, la mayoría de los neurooncólogos comenzaron a utilizar la Temozolomida tras su aprobación en lugar de los fármacos estándares habituales como la Carmustina (BCNU), la Lomustina (CCNU) o la Procarbazina. Los beneficios de la Temozolomida sobre la Procarbazina y probablemente sobre el BCNU o el CCNU se deben a su farmacocinética y a su perfil muy seguro. Aunque la indicación aprobada por la Unión Europea inicialmente se limitaba al astrocitoma anaplásico recurrente, también se empezó a utilizar la Temozolomida en pacientes con GBM recurrente y se estudió como tratamiento inicial en los pacientes con astrocitoma y glioblastoma multiforme. Los datos sugieren que la Temozolomida es al menos tan efectiva como los antiguos fármacos y menos tóxica. Incluso hay estudios que sugieren la utilidad de la Temozolomida en la fase inicial del tratamiento de los gliomas malignos y no solo en los tumores recurrentes [15].

Basándose en la eficacia percibida de la Temozolomida como tratamiento inicial en los pacientes con glioblastoma multiforme y en los estudios *in vitro* que sugieren que el tratamiento del glioma con radiación y Temozolomida aumenta la muerte celular de forma aditiva o sinérgica, el siguiente paso fue el uso de la Temozolomida junto con radioterapia. Los resultados de los ensayos clínicos efectuados han llevado al uso de este régimen para el tratamiento inicial del glioblastoma multiforme y a la incorporación de la Temozolomida y de la radioterapia como tratamiento inicial estándar de base, y posteriormente como tratamiento de mantenimiento. Uno de los efectos adversos relacionados con dicho régimen de tratamiento consisten en leve leucopenia, lo cual asociado al tratamiento con corticoides durante la radioterapia, hacen necesario el suministro profiláctico Cotrimoxazol o de Pentamidina [15]. Incluso existen ensayos clínicos en los que se han visto buenos resultados en cuanto al promedio de supervivencia total empleando quimiorradioterapia (radioterapia convencional fraccionada a dosis de 2 Gy por fracción diaria, 5 días a la semana por 6 semanas (dosis total de 60 Gy); concomitante con Temozolomida a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> diarios, por 7 días), seguido de tratamiento con Temozolomida a dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> diarios una semana después de la quimiorradioterapia [32].

Otra consideración a tener en cuenta con respecto al uso diario de Temozolomida durante aproximadamente las 6 semanas de radioterapia es su costo. Es decir, que aunque la Temozolomida sea relativamente efectiva, es un tratamiento adyuvante costoso, por lo que hay que tener en cuenta la relación costo – efectividad [15].

La Temozolomida tiene una actividad frente al cáncer dependiente de su posología, con una mayor citotoxicidad en las pautas que emplean un mayor número de dosis frente a las que emplean menor número de tomas. El tratamiento actual autorizado de Temozolomida es de 150 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 4 semanas [15]. Regímenes de tratamiento diferentes han sido investigados. Éstos incluyen Temozolomida diaria por 7 días con 7 días de descanso, diariamente por 3 semanas y 1 semana de descanso, y diariamente por 6 – 7 semanas seguido de 4 semanas de descanso. Éstos esquemas resultan en una exposición al medicamento de 2.1 a 2.8 veces más que con el régimen estándar de una dosis diaria [31]. No obstante, algunos datos recientes sugieren tasas de respuesta comparables si se administra Temozolomida siguiendo una pauta prolongada en dosis bajas, de 75 a 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 6 semanas [15].

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la actividad de la Temozolomida frente al cáncer dependiente de la pauta y su eficacia en dosis bajas administradas de forma crónica es que los tratamientos con Temozolomida crónica producen una inactivación acumulada y mantenida de la 06-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT). MGMT es una enzima reparadora de ADN que elimina el ADN dañado de forma natural debido a la metilación y a la alquilación en la posición 06 de la guanina. A través de esta actividad, la MGMT confiere una resistencia celular frente a la quimioterapia que actúa fundamentalmente sobre la posición 06 de la guanina, incluyendo varios de los tratamientos estándares del glioma, como los alquilantes Carmustina (BCNU), Lomustina (CCNU) y los metiladores Procarbazona y Temozolomida. En su proceso de reparación, la proteína MGMT se inactiva de forma irreversible, teniendo que sintetizarse una nueva proteína para que la célula recupere la función de la MGMT. La hipótesis es que la administración de fármacos metiladores como la Temozolomida con una pauta más frecuente o prolongada produce una inactivación mantenida de la MGMT, lo cual potencia su actividad citotóxica reduciendo la capacidad de la célula de reparar el ADN

[15]. Incluso, se ha demostrado que la Temozolomida incrementa la sensibilidad a la radioterapia más efectivamente en glioblastomas multiformes negativos a MGMT mediante un incremento del daño inducido por radiación a la doble cadena de ADN celular. Por otro lado, parte de la citotoxicidad apreciada en el glioblastoma multiforme es ejercida a través de procesos protoautofágicos y apoptóticos. Esto se ejerce a través de inhibición de moléculas que participan en las vías de señalización de la matriz extracelular condicionantes de angiogénesis, tales como NF- $\kappa$ B, que es consecutivamente activada en el glioblastoma multiforme y contribuye a su resistencia a los fármacos citotóxicos y a la radioterapia. Ello, asociado a los efectos mostrados en otras moléculas de superficie como lo es la supresión de Akt, activación de Chk2 y arresto de G2, son efectos que participan en su citotoxicidad. Esto también se ha sugerido como parte que los efectos de la Temozolomida contra el glioblastoma multiforme, y que éstos contribuyan a su efecto antiangiogénico [33].

Otras pautas de dosificación alternantes de Temozolomida que se están probando son: 1 semana con el tratamiento (150 mg/m<sup>2</sup>/día) alternando con 1 semana sin tratamiento, 3 semanas con tratamiento alternando con 1 semana sin tratamiento (85-100 mg/m<sup>2</sup>/día), 6 semanas con tratamiento y 4 semanas sin tratamiento (75 mg/m<sup>2</sup>/día). Dependiendo de la dosis total diaria, algunas de estas pautas permiten una exposición mucho mayor al fármaco que las pautas convencionales con 5 días de tratamiento. Los resultados preliminares de estos pequeños ensayos clínicos han demostrado que una mayor exposición al fármaco produce una mayor toxicidad (especialmente leucopenia) y por el momento no se ha objetivado un aumento en su eficacia [15].

Como se ha comentado previamente, un mecanismo de resistencia de las células del glioma a la quimioterapia se debe a la enzima reparadora del ADN, MGMT que se expresa abundantemente en los gliomas malignos. Varios estudios muestran una correlación entre el pronóstico de los pacientes tratados con BCNU y el nivel de MGMT en el tumor. Estos datos sugieren que saber si un tumor posee niveles elevados de MGMT activa podría ser un factor predictivo de la respuesta a la quimioterapia. La metilación del promotor es un medio a través del cual las células inactivan los genes y esto suele suceder en las neoplasias durante la transformación maligna. Cuando el promotor de MGMT esta metilado, se pierde la función MGMT en esa célula. Varios estudios preliminares sugieren que, de hecho, la metilación del promotor de MGMT en las células tumorales predice un buen pronóstico en los pacientes con gliomas malignos tratados con agentes alquilantes. No obstante, estos estudios preliminares incluyen grupos heterogéneos de pacientes con astrocitomas anaplásicos o con glioblastomas multiformes tratados con diferentes regímenes terapéuticos, e incluso con elevadas dosis de quimioterapia y con trasplante autólogo de medula ósea [15].

Mientras no existan otros tratamientos más eficaces, las quimioterapias citotóxicas seguirán teniendo un papel importante en el tratamiento de los gliomas malignos. Dada su baja toxicidad y la evidencia de un efecto terapéutico, probablemente la Temozolomida se mantenga en la mayoría de los regímenes terapéuticos y se incorpore en la mayoría de nuevos ensayos clínicos. Varios estudios están evaluando el papel de la Temozolomida en el tratamiento de los gliomas de bajo grado para los que las estrategias terapéuticas siguen siendo controvertidas [13, 15].

La angiogénesis, es un mecanismo esencial en el crecimiento tumoral. La interacción de las células endoteliales con la matriz extracelular circundante se encuentra mediada por integrinas, los cuales son receptores transmembrana

compuestos por dos subunidades que unen la matriz extracelular con las proteínas de base de las membranas. La unión mediada por integrinas adhiere las estructuras circundantes y regulan la supervivencia celular, crecimiento y movilidad. Se ha desarrollado toda una variedad de agentes y anticuerpos que se dirigen a las integrinas para la terapia antiangiogénica. La Cilengitida, un pentapéptido que semeja al sitio de unión Arg-Gly-Asp (RGD), fue identificado como un potente y selectivo antagonista de integrinas, inhibiendo la unión con los componentes de la matriz extracelular. Inhibe la proliferación y diferenciación de las células progenitoras endoteliales, jugando un papel importante en la neoangiogénesis en el cáncer. En modelos preclínicos tuvo un efecto sinérgico con la radioinmunoterapia en el cáncer de mama y modelos ortotópicos de tumores cerebrales. La expresión de las integrinas no se restringe a las células endoteliales activadas. Especialmente los tumores cerebrales se sabe que expresan ampliamente esta familia de integrinas en las células tumorales. Anticuerpos marcados contra integrinas se han usado para imagenología de gliomas *in vivo* y la Cilengitida, al igual que otros inhibidores han sido exitosamente probados en modelos preclínicos de gliomas. Se ha visto actividad aditiva de la Cilengitida asociada a Temozolomida solo en pacientes con el promotor metilado MGMT, ya conocido como marcador predictivo de la terapia con Temozolomida. La combinación de Cilengitida y Temozolomida conducen a un incremento en la separación de las células del glioma y de los grupos celulares, siendo más pronunciada después de 48 hrs. Cuando la Cilengitida fue combinada con Temozolomida, la inhibición de la proliferación fue ligeramente pronunciada en ambas líneas celulares. La cuantificación de la inhibición de la proliferación por Cilengitida o Temozolomida por separado, comparada con la combinación de ambos compuestos sugirió los efectos aditivos de la Cilengitida y la Temozolomida. La Cilengitida inhibe la señalización dependiente de integrinas, causando desensamblaje del citoesqueleto, separación celular e inducción de apoptosis en las células del glioma y del endotelio. Ya sea que el efecto *in vivo* de la Cilengitida está restringido a las células gliómicas o a las células endoteliales y tumorales, esto aún no es claro y deberá ser posteriormente investigado para entender la actividad de la Cilengitida en el glioma maligno y ayudar en el tratamiento de ésta entidad [34].

Del mismo modo, se han efectuado estudios en los que la asociación de la Temozolomida con Bevacizumab (un anticuerpo monoclonal contra factor de crecimiento vascular endotelial, y que puede tener actividad en gliomas malignos recurrentes) incrementan los beneficios terapéuticos de la Temozolomida ante el glioblastoma multiforme, comparativamente con el suministro de cada uno de manera individual. Sin embargo aún siguen en fase experimental [33]. Algunos agentes citotóxicos pueden mejorar significativamente su acción mediante tecnología de distribución del fármaco o su formulación. Con tal objetivo se han hecho estudios experimentales en los que se ha reforzado la potencia farmacológica del medicamento con reducción simultánea de las reacciones adversas no deseadas, como en el caso de la Temozolomida. La unión de la Temozolomida con moléculas transportadoras, que son secuencias de péptidos de localización nuclear (Temozolomida bioreforzada) ha resultado en un efecto

farmacológico mucho mayor en líneas celulares gliómicas, mientras se usan dosis reducidas del fármaco [35].

La hipótesis de que la interrupción del aporte sanguíneo hacia el tumor conducirá a una regresión o letargo del tumor ha conducido al desarrollo de muchos fármacos que apuntan a múltiples pasos de la angiogénesis tumoral. Actualmente tres abordajes están en estados avanzados de pruebas clínicas y que apuntan como objetivo al factor de crecimiento vascular endotelial y a su receptor, como son: anticuerpos monoclonales contra éstos; pequeñas moléculas inhibitoras del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial tipo 2 con actividad de tirosina cinasa, y receptores señuelos solubles del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial tipo 1 que inhiben selectivamente al factor de crecimiento vascular endotelial. Un cuarto objetivo de abordaje son los receptores a integrinas  $\alpha V\beta 3$  y  $\alpha V\beta 5$  en las células endoteliales, que se encuentran también en estudios clínicos iniciales como terapia antiangiogénica contra glioblastoma multiforme [36]. Datos recientes sugieren que la detección de protein cinasa B fosforilada (Akt) en especímenes tumorales puede predecir la falta de respuesta a los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Estudios con inhibidores duales de tirosina cinasa están en proceso [16].

En el empleo de altas dosis de agentes quimioterapéuticos, la toxicidad limitante por las dosis de quimioterapia reside en daño a la médula ósea. EL trasplante autólogo de médula ósea provee los medios para burlar ésta limitación mediante reconstrucción de la competencia de la médula después de dosis supraletales de quimioterapia intravenosa. Éste procedimiento ha sido usado para neoplasias sistémicas y recientemente se ha evaluado en gliomas malignos, con resultados muy modestos y una alta frecuencia de efectos colaterales [26].

La disrupción de la barrera hematoencefálica de forma yatrógena se puede conseguir mediante el empleo de infusiones intrarteriales de Manitol hiperosmolar. Cuando esto se sigue de la infusión rápida de agentes quimioterapéuticos, ha desencadenado ocasionalmente respuestas dramáticas. Sin embargo se requiere de más investigación respecto a la utilidad de éste modo de terapia, debido a la naturaleza rigurosa de del protocolo de tratamiento, la alta incidencia de complicaciones y el éxito limitado hasta la fecha. El concepto de quimioterapia intersticial es atractivo, como en el caso del suministro intratecal de Metotrexate, la infusión intratumoral de Cisplatino, o el implante intratumoral de polímeros biodegradables con Carmustina, sin embargo aún tienen que elaborarse metodologías más seguras y agentes eficaces para tal finalidad [26].

Los corticoesteroides son centrales en el cuidado de todos los pacientes con tumores cerebrales malignos. Aunque los corticoesteroides son efectivos en el control del edema cerebral, no hay evidencia definitiva de que sean citotóxicos para gliomas malignos a las dosis comúnmente usadas. La administración local de Dexametasona puede alcanzar concentraciones locales que resulten en oncólisis de los gliomas malignos, así como reducción del edema peritumoral. La significancia clínica de éste hallazgo dependerá de la tolerancia del parénquima cerebral normal a dosis muy altas de Dexametasona [26].

Otros fármacos que han sido utilizados son la Ciclofosfamida a altas dosis y el Ácido retinoico. Con respecto a la Ciclofosfamida ha habido resultados preliminares alentadores en niños y adultos que son portadores de gliomas

malignos. En el caso del Ácido retinoico, éste se ha usado experimentalmente como un agente de diferenciación biológica que induce la reversión de células gliales malignas hacia un fenotipo más normal con crecimiento modulado y actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico [26]. En estudios recientes, la monoterapia con Talidomida ha sido investigada para el tratamiento del glioblastoma multiforme debido a sus efectos antiangiogénicos. Sin embargo, los resultados sugieren que la Talidomida sola tiene solo una actividad antitumoral moderada en pacientes con gliomas recurrentes de alto grado. No obstante, la combinación de Talidomida y quimioterapia parece ser más activa en pacientes con gliomas recurrentes cualquier agente solo. Fármacos en vías de investigación, según estudios en fase II incluyen: liberación intraarterial de plásmidos de DNA con actividad antiangiogénica e inhibidores de proteasomas y deacetilasa de histonas [16].

### 6.5 Radioterapia.

Hoy en día se sabe ampliamente que la terapia adyuvante más efectiva después de la cirugía es la radiación [24, 26]. Los pulsos de radioterapia externa fraccionada (radioterapia, teleterapia, teleradioterapia) duplican el tiempo de supervivencia para los pacientes con gliomas y son parte de virtualmente todos los protocolos de tratamiento [26].

Varios estudios han confirmado que dosis de 5.000 - 6.000 cGy administrados en el lecho tumoral aproximadamente duplican la supervivencia tras la cirugía [15]. El beneficio de dosis más altas para gliomas de bajo grado no está justificado, a diferencia de los gliomas de grados mayores, como el astrocitoma anaplásico o el glioblastoma multiforme [13]. Dado que la radiación es el tratamiento adyuvante más eficaz para los tumores cerebrales primarios, varios estudios se han centrado en mejorar su eficacia, disminuyendo los efectos adversos a largo plazo. Los primeros intentos fueron optimizar la dosis total, modificar el fraccionamiento y usar diferentes partículas energéticas. Aunque un aumento de la radiación de más de 5.000 cGy prolonga la supervivencia a corto plazo (incrementando el número de pacientes que sobreviven 1 año), la supervivencia media a los 2 años no parece mejorar. Si bien la teleterapia hiperfraccionada asocia un incremento en la tolerancia del sistema nervioso central a dosis totales de radiación más altas, y presuntamente más tumorocidas, debido al mayor número de dosis repartidas en pequeñas fracciones diarias [26], algunos estudios han demostrado que un hiperfraccionamiento y un fraccionamiento acelerado no ofrecen ventajas en la supervivencia sobre la radioterapia convencional de 6.000 cGy administrados en 30 fracciones durante 6 semanas [15].

Dado que los gliomas infiltran el cerebro circundante, los primeros protocolos de radioterapia empleaban la irradiación de todo el cerebro, lo cual se asociaba a un importante deterioro cognitivo. Se replanteó la necesidad de una irradiación cerebral total cuando se demostró que el 90% de las recurrencias se producen en la proximidad de la localización inicial. Este hecho, junto con una mejor localización mediante tomografía computarizada (TC) y RM han llevado a una reducción de los campos de irradiación al lecho tumoral con 2-3 cm de margen en la mayoría de los centros. Un paso posterior fue el desarrollo de la radioterapia tridimensional conformada que administra una dosis de radiación en un campo basándose en la configuración tridimensional del tumor, aunque

el contorno del tumor sea irregular. Otros avances incluyen el uso de los colimadores multiláminas que permiten variaciones en la intensidad de la dosis en cada campo del tratamiento y la administración de una dosis más homogénea en todo el lecho tumoral. El uso de estas técnicas más avanzadas ha logrado una marcada reducción en el deterioro cognitivo inducido por la radiación [15].

La radioterapia como tratamiento para los gliomas recurrentes es controversial. Comúnmente se han aplicado altas dosis de radiación posoperatoriamente después del diagnóstico inicial, y la reirradiación está asociada a un mayor riesgo de radionecrosis, cuya toxicidad tiene un mayor peso que los beneficios que ofrece [37].

Las células tumorales hipóxicas son más sensibles a partículas subatómicas que son más pesadas que los electrones (protones, neutrones, iones de helio) es por ello que a la transferencia de la mayor energía resultante hacia el tejido a lo largo del pulso de energía se le denomina radiación por transferencia de energía lineal elevada [26]. Desde 1950, la terapia con captación de neutrones de boro sea usado en gliomas de alto grado, aunque los resultados no han sido satisfactorios. La terapia con captación de neutrones de boro (TCNB) se ha desarrollado esperando alcanzar un Adelanto en el tratamiento del glioblastoma multiforme. La TCNB, una forma de radiación con partículas selectivas a tumores, comprende un abordaje binario. Primero, un compuesto marcado con  $B^{10}$  libera altas concentraciones de boro radioactivo en el tumor en cuestión y hacia los tejidos normales circundantes. Esto es seguido por radiación de neutrones térmicos. Cuando los neutrones chocan con los átomos de  $B^{10}$ , la reacción de captura de neutrones de  $B^{10}$  ( $n, \alpha$ ) y de  $Li^7$  libera partículas alfa y de  $Li^7$ . Estas partículas tienen características de elevada efectividad biológica y alta transferencia lineal de energía. En suma, las partículas tienen trazos extremadamente pequeños (5 – 9 micrómetros), lo cual resulta en destrucción relativamente selectiva de células tumorales, sin daño significativo al tejido cerebral normal adyacente. Por lo tanto, si concentraciones suficientes de compuestos de boro pueden ser acumuladas selectivamente en los tejidos tumorales, la terapia con captación de neutrones de boro puede ser una radioterapia ideal. Sin embargo, dicha terapia se ha modificado de muchas formas para resolver los problemas previamente detectados para su aplicación en gliomas malignos, los cambios implementados han sido: utilizar un pulso epitérmico para mejorar la distribución de los neutrones térmicos en sitios profundos; la utilización de dos compuestos borados que actualmente se encuentran disponibles a nivel mundial, como lo son el borocaptato de sodio ( que no se distribuye dentro del cerebro normal a través de la barrera hematoencefálica y su concentración en tejidos tumorales se relaciona con su vasculatura y su concentración sanguínea) y la borofenilalanina que se acumula preferencialmente en subpoblaciones celulares de proliferación activa), los cuales alcanzan diferentes subpoblaciones de células tumorales y se acumulan en ellas de diferentes maneras. No obstante, cierta cantidad de compuesto se acumula inevitablemente en el tejido normal. Por lo tanto, el uso simultáneo de ambos compuestos elimina las desventajas de cada uno por separado. Finalmente, el uso de tomografía por emisión de positrones para borofenilalanina –  $F^{18}$  para estimar las concentraciones de borofenilalanina en los tejidos, como implemento adicional que ha ayudado en la instauración de ésta terapia, incluso

sin craneotomía y con una estimación precisa de la dosis absorbida de boro. A éste respecto se efectuó un trabajo para analizar la sobrevida en pacientes con glioblastomas recientemente diagnosticados, tratados con TCNB. Para reducir los heterogéneos efectos antitumorales y consecuentemente mejorar la sobrevida, se combinaron la TCNB con radioterapia con rayos X no selectivos, y por otro lado se utilizó la TCNB sola en otro grupo de pacientes. Los pacientes tratados con TCNB sola, mostraron una prolongación significativa de la sobrevida comparada con los controles históricos dentro de la institución donde se llevó a cabo la investigación, con resultados igualmente favorables comparativamente con el Grupo de Oncología de Radioterapéutica y la Organización Europea de Investigación y Tratamiento contra el Cáncer. El tiempo de sobrevida medio fue de 15.6 meses para ambos grupos, mientras que en el caso de los pacientes con TCNB + radioterapia con rayos X, el tiempo de sobrevida media fue de 23.5 meses. Las principales causas de muerte fueron la diseminación a través del líquido cefalorraquídeo, así como la recurrencia local. En cualquier caso, la TCNB no ha sido clínicamente evaluada cuando se da secuencial o concomitantemente con quimioterapia, que probablemente se beneficie del tratamiento combinado con Temozolomida, sin embargo dichas combinaciones se deberán investigar posteriormente [38].

La realización de radioterapia craneoespinal es una decisión razonable si se considera diseminación de un glioblastoma multiforme cerebeloso como en el caso de los niños, quienes parecen tener mayores posibilidades de que ésta ocurra más que en los adultos. Hay una tendencia para una radioterapia limitada en la fosa posterior. La diseminación a través del neuroeje generalmente se encuentra cuando ocurre recurrencia tumoral local. Éste hecho se ha usado para propugnar dosis altas de radioterapia X de alrededor de 5 Gy limitados a la fosa posterior [17].

Las células tumorales gliales dentro de un tejido tumoral sólido necrótico e hipóxico pueden, por tal situación, ser relativamente radioresistentes. Los esfuerzos para compensar esta radioresistencia con agentes radiosensibilizantes incluyen Metronidazol, Misonidazol, y pirimidinas halogenadas como Bromodeoxiuridina e Iododeoxiuridina, sin embargo han fallado significativamente en la mejoría de la sobrevida. Se ha reportado que el medicamento antiestrogénico Tamoxifeno inhibe la proliferación de ciertas líneas celulares negativas a receptores estrogénicos, incluyendo gliomas malignos *in vitro* [26].

## 6.6 Braquiterapia.

La braquiterapia se ha mostrado como una opción terapéutica efectiva para ciertos gliomas malignos recurrentes bien circunscritos, y es un refuerzo inicial para la radiación tumoral inmediatamente después de la teleterapia convencional. Además de la radiación externa, algunos datos sugieren que la braquiterapia con implante de  $^{192}\text{Ir}$  ó de  $^{125}\text{I}$  ofrece algunas ventajas sobre la supervivencia, especialmente en los pacientes con tumores recurrentes [15]. Las lesiones típicamente consideradas como candidatas para manejo con braquiterapia son gliomas malignos histológicamente verificados, unilaterales, que miden menos de 6 cm en cualquiera de sus dimensiones y, en promedio, por debajo de 4 cm en todas sus dimensiones, que demuestran márgenes bien definidos en el reforzamiento al

realizar TAC, que son recurrentes [26], y en pacientes con un estado funcional razonable (Karnofsky de por lo menos de 60) y buena función mental [39]. Las lesiones que no se consideran candidatas para braquiterapia incluyen tumores que involucran los núcleos grises centrales, que cruzan la línea media, que son multifocales, que demuestran diseminación subependimaria extensa, que son difusamente infiltrantes sin márgenes claros y que ocurren en pacientes con un bajo estado funcional. La braquiterapia intenta repartir altas dosis de radiación hacia el tumor (6000 cGy), mientras minimiza la dosis al cerebro normal adyacente. La reducción exponencial de la dosis lejos de la fuente de isótopos respeta el cerebro normal. Comparando a la dosis promedio de 100 – 200 cGy/min de la teleterapia, la dosis promedio de la braquiterapia es de 0.67 – 2 cGy/min. Ésta dosis promedio más baja tiene la ventaja teórica radiobiológica de permitir una menor oportunidad de reparación después del daño subletal a las células tumorales hipóxicas. Los pacientes pueden deteriorarse subsecuentemente debido a la lesión a la masa tumoral identificada en estudios de TAC post implantación, por lo que una segunda cirugía está indicada en vista de los hallazgos del PET y los hallazgos histológicos en ése momento [26]. La tasa de supervivencia a 18 meses varía de menos del 10% hasta aproximadamente 30 % con tal modalidad de tratamiento [39].

Algunos de estos pacientes desarrollan una radionecrosis focal que requiere una nueva cirugía [15], ello debido a que los pacientes desarrollan síntomas de elevación de la presión intracraneal secundario a efecto de masa en cerca de 6 a 12 meses posteriores a la implantación [26].

La instilación estereotáctica de  $P^{32}$  coloide beta emisor dentro de tumores quísticos tiene cierta aplicación en astrocitomas malignos seleccionados con quistes recurrentes. La repartición de 20 – 40 cGy con cerca de cuatro a cinco vidas medias y la aspiración subsecuente del contenido quístico puede ser una maniobra paliativa útil. Debido a que las instilaciones coloidales repetidas y las aspiraciones del quiste son ocasionalmente necesarias, algunos investigadores han empleado catéteres posicionados por estereotaxia a permanencia conectados a reservorios de Omayá subcutáneos [26].

La hipertermia pretratamiento potencia la radiación empleada a dosis promedio por debajo de 100 cGy/hora. El empleo simultáneo de hipertermia potencia la quimioterapia con nitrosureas y compuestos de platino. La mayor desventaja de la hipertermia como terapia adyuvante es el estrecho índice terapéutico, con menos de 1 grado centígrado separando los efectos terapéuticos de los efectos tóxicos. El umbral para daño térmico al cerebro es una elevación de temperatura de 42.5°C por cerca de 60 minutos. Las complicaciones reportadas de la hipertermia incluyen síntomas de elevación de la presión intracraneal, y un tipo de polineuropatía similar a Guillain-Barré postcalentamiento. La terapia intersticial por microondas ofrece un mayor grado de control selectivo sobre la hipertermia, debido a la limitada penetración de la energía por microondas. Ésta penetración está basada en la resistencia del campo, la constante dieléctrica del tejido (flujo pasivo de calor), y el flujo sanguíneo cerebral regional (convección activa). La antena de selección para microondas o hipertermia con radiofrecuencia son implantados junto los catéteres de braquiterapia posicionados estereotácticamente [26].

## 6.7 Radiocirugía.

La radioterapia externa estereotáctica es un medio no invasivo de liberación de radiación localizada. Puede ser aplicada en fracciones únicas como radiocirugía estereotáctica, o como radioterapia estereotáctica fraccionada. La radioterapia estereotáctica fraccionada ha mostrado ser efectiva y bien tolerada en pacientes con gliomas de bajo y alto grado recurrentes. Sin embargo, el tiempo de tratamiento es de cerca de 4 semanas, mientras que la radiocirugía estereotáctica puede ser aplicada en una fracción única, limitando los tiempos de tratamiento y hospitalización. Recientemente la radiocirugía estereotáctica ha sido aplicada efectivamente en el tratamiento de tumores cerebrales primarios malignos así como metástasis cerebrales, neurinomas acústicos y pacientes seleccionados con meningiomas. En la radiocirugía estereotáctica la radiación se aplica a un blanco definido mientras se respeta el tejido cerebral sano y otros órganos de riesgo [37]. Representa otro método para administrar una única dosis elevada de radioterapia, pero solo es útil en el tratamiento de tumores relativamente pequeños (normalmente < 4 cm) y suele ser el tratamiento de elección en metástasis cerebrales [15]. El volumen tumoral tratado durante la radiocirugía estereotáctica recibe una gran dosis de radiación con una rápida reducción de sus márgenes. Ésta administración de alguna manera es análoga a la distribución de la dosis alcanzada por la braquiterapia intersticial, aunque con un promedio de dosis mucho mayor, y sin el riesgo de la morbilidad operatoria [26, 37].

El papel de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de los gliomas malignos ha sido extensamente estudiado con el paso de los años [37]. Un amplio estudio del Grupo de Oncología Radioterapéutica (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG 9305) evaluó a 203 pacientes con glioblastoma multiforme que recibieron 60 Gy de radiación externa junto con quimioterapia (Carmustina, una nitrosourea alquilante) con o sin radiocirugía estereotáctica (de 15 a 24 Gy). Tras un seguimiento medio de 44 meses no se encontró una diferencia en la supervivencia media entre los dos grupos, hecho que sugería que la radiocirugía adicional no prolonga la supervivencia en pacientes con glioblastoma multiforme [15].

Ciertos estudios han mostrado que la reirradiación estereotáctica fraccionada puede ser aplicada con seguridad, con buenos resultados en el tratamiento en pacientes con recurrencia de gliomas alto grado. Con la radioterapia estereotáctica fraccionada, dosis efectivas de radioterapia pueden ser aplicadas a un blanco definido mientras se explotan los efectos radiobiológicos del fraccionamiento. Esto probablemente reduce el riesgo de toxicidad inducida por radiación a largo plazo, especialmente en el cuidado de grandes áreas corporales reirradiadas, u órganos en riesgo en cercana vecindad, como el tallo cerebral o el quiasma óptico. Los tiempos de sobrevida después de la reirradiación de 23 y 8 meses, respectivamente, pueden ser alcanzados mediante la reirradiación guiada por estereotaxia en los gliomas de bajo grado y los glioblastomas [37]. Así mismo se ha investigado la utilidad de la radiocirugía estereotáctica ante su suministro posoperatorio inmediato, o bien al momento de la recurrencia en el caso del glioblastoma multiforme, sin embargo los efectos de uno y otro procedimiento no

presentan diferencias en la sobrevida, por lo que el tratamiento para cada paciente deberá ser individualizado [40].

## 6.8 Inmunoterapia.

Los pacientes con tumores cerebrales tienen sistemas inmunes alterados, que involucran los mecanismos celulares y humorales. El efecto promisorio de la inmunoterapia para los gliomas es la destrucción tumor específica con limitación del daño del cerebro normal [26].

La inmunización activa supone la administración de compuestos que son antigénicamente similares a un sistema tumoral específico, como células tumorales autólogas irradiadas no viables, líneas celulares de gliomas humanos, extractos tumorales u otras sustancias que posean antígenos tumorales específicos. De ésta manera, el huésped puede sensibilizarse a antígenos del tumor que le permitan establecer una respuesta citotóxica efectiva [26]. Los pacientes inmunizados desarrollan una respuesta específica de células T al antígeno, otorgándoles beneficio en la sobrevida y un incremento en la respuesta a la quimioterapia [28]. Hay cierto riesgo de encefalomiелitis alérgica experimental que puede ser insignificante si se utilizan células cultivadas de gliomas. Los ensayos de inmunoterapia activa han mostrado un efecto positivo mínimo, además han sido asociados con complicaciones de encefalopatía y desmielinización del sistema nervioso central [26].

La seroterapia pasiva/inmunoterapia es otra modalidad de tratamiento a través de mecanismos inmunológicos. Se han hecho intentos para superar la supresión inmunológica generalizada que se encuentra en pacientes con tumores cerebrales. Éstos intentos utilizan sustancias que no tienen relación antigénica directa con el sistema tumoral en cuestión. En su lugar, la inmunoestimulación inespecífica es usada para aumentar la inmunidad celular y generalmente para reforzar la competencia de la respuesta inmune. Las sustancias empleadas incluyen el BCG (Bacilo de Calmette – Guérin), *Corynebacterium parvum*, Levamisol y otros químicos inductores de interferón. La inoculación de bacterias en el interior de la cavidad de una resección tumoral y el uso de inyecciones subcutáneas de vesículas de membrana de *Serratia marcescens* (Imuvert) teóricamente incrementan la eficiencia del cuerpo en el ataque contra células de glioma. Sólo cerca del 10 % de los pacientes responden a ésta terapia. Los efectos colaterales son principalmente malestar y fiebre dentro de las primeras 24 hrs después de la inyección. Éstos síntomas no fueron limitados por muchos pacientes. Serios obstáculos prácticos interfieren con los esfuerzos de transferir anticuerpos antitumorales producidos por investigación de anticuerpos monoclonales que son conjugados con radioisótopos o toxinas biológicas. Los principales factores actualmente limitantes del uso generalizado para ésta técnica incluye la dificultad de producir dichos anticuerpos relativamente específicos contra el tumor, la heterogeneidad antigénica de las células de gliomas malignos tanto entre pacientes como dentro del tumor de un paciente individual, las dificultades en la liberación de macromoléculas en los tumores cerebrales, y los costos asociados y la limitada disponibilidad de ésta tecnología [26]. Se han utilizado modelos singénicos de tumores cerebrales que demuestran que es

posible estimular una respuesta inmune sistémica antitumoral mediante modificación del microambiente tumoral cerebral a través del reclutamiento de células dendríticas hacia el entorno tumoral en combinación con destrucción de células tumorales. Se ha sabido que la estimulación del sistema inmune innato es necesaria para alcanzar la activación de una respuesta inmune adaptativa sistémica, sin embargo el que esto ocurra sin activadores exógenos del receptor Toll de señalización sigue sin aclararse. Clínicamente, los paradigmas de la inmunización tumoral han intentado proveer una estimulación inmune innata a través de la administración de vacunas con activadores conocidos del receptor Toll como el CpG. En un estudio se demostró que el tratamiento de los tumores cerebrales con adenovirus recombinante del virus herpes simple tipo I, del serotipo 5, variantes Ad-TK y Ad-FIT3L inyectados directamente dentro del microambiente tumoral estimulan una respuesta inmune adaptativa sistémica antiglioma. Se mostró además que éste tratamiento es estrictamente dependiente de la activación de la señalización del receptor Toll en células dendríticas de médula ósea que infiltran el tumor. Se identificó al Paquete de Alta Movilidad 1 (PAM1), una proteína de alarma derivada del glioma cuando ocurre destrucción celular tumoral, como el ligando endógeno del receptor Toll 2, cuya señalización es necesaria para provocar una regresión sistémica adaptable del glioblastoma multiforme y una memoria inmunológica a largo plazo en un modelo de glioma intracraneal. El tejido lesionado puede disparar repuestas inmunes inflamatorias y autoinmunes debido a la liberación de moléculas endógenas que activan cascadas de señalización que median la activación de células dendríticas y la expansión clonal de células T. Muchas moléculas asociadas a la lesión han sido identificadas recientemente que median sus efectos por señalización a través de receptores Toll. Muchos de estos ligandos endógenos como el PAM1 son expresados por las células tumorales. En dicho estudio se demostró que las células muertas del glioma liberan PAM1, como resultado de la infección y muerte por Ad-TK; el PAM1 a su vez estimula la señalización del plásmido NF $\kappa$ B dependiente del receptor Toll 2 y la activación de células dendríticas. Esto sugiere fuertemente que el PAM1 es el principal, sino el único, activador endógeno de señalización del receptor Toll 2 y que es necesario en la activación inmune innata [41].

Los modificadores de la respuesta biológica como los interferones (alfa, beta, gama) son productos linfocitarios o recombinantes de DNA con actividad demostrada contra células neoplásicas *in vitro*. Para mostrar un efecto citotóxico directo en las células de glioma, los interferones tienen teóricamente otro beneficio como la inmunomodulación humoral. El interferón alfa ha producido promedios de respuesta favorables hasta del 30 % en pacientes con gliomas malignos recurrentes. Los interferones beta y gama tienen menos resultados promisorios [26].

La inmunoterapia adoptada es la administración de componentes celulares del sistema inmune en espera de que se refuerce la inmunocompetencia del huésped. Consiste en la transferencia de inmunidad mediante la infusión de linfocitos histocompatibles directamente en el lecho tumoral o de un paciente a otro mediante infusión intravenosa. Los métodos actuales incluyen la sensibilización *in vitro* de linfocitos T citotóxicos específicos y la subsecuente reinfusión de éstas

células. Usando los linfocitos del propio paciente, el médico puede aumentar la citotoxicidad significativamente cuando se combina la infusión celular pretratada con interleucina – 2. Esto genera células linfocitarias asesinas activadas inespecíficas que pueden ser inyectadas intravenosamente, intratecalmente, o directamente en el tumor. Mientras el interferón y las células linfocitarias asesinas activadas pueden ser efectivas para ciertas neoplasias sistémicas, ni la administración sistémica ni intratumoral han probado estimular una respuesta inmune en el caso de los gliomas, ni prolongar la sobrevida del paciente. También, los efectos colaterales de éste tratamiento han sido más severos que los encontrados en muchos tipos de quimioterapia convencional [26].

## 7. Pronóstico.

En términos generales, si se realiza el tratamiento considerado como “óptimo”, la supervivencia de los distintos grados de astrocitomas es de 8 a 10 años para astrocitomas grado I, 7 a 8 años para astrocitomas grado II, cerca de 2 años para los grado III y menos de 1 año para los grado IV [5]. Si bien el pronóstico de los pacientes con astrocitomas grado I es bueno en términos generales, no hay diferencias obvias en la respuesta clínica entre aquellos pacientes que fueron tratados mediante cirugía sola y aquellos tratados con cirugía más radioterapia en el caso del Xantastrocitoma pleomorfo. El valor de la radioterapia por lo tanto permanece poco claro y la inclinación es restringir la radioterapia posoperatoria a aquellos casos de Xantastrocitoma pleomorfo que histológicamente presenten datos de un glioma maligno[14].

Si bien hay algunos reportes que muestran a la extensión de la resección o la radioterapia como factores que afectan la respuesta en los gliomas de bajo grado, no hay consenso general sobre el tratamiento óptimo de estos tumores. En un estudio se apreció que el tipo de tumor (astrocitoma grado II), la edad joven y el Karnofsky preoperatorio entre 80 y 100 son los únicos factores estadísticamente significativos que intervienen como factores pronósticos en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la extensión de la resección quirúrgica llegó a ser un factor pronóstico significativo cuando se toma en consideración en conjunto con las demás variables. Esto puede sugerir que la cirugía puede ser un adecuado primer paso en el tratamiento de los astrocitomas de bajo grado [10]. El tamaño del tumor y la extensión de la resección quirúrgica han sido implicados como variables importantes. Un estudio reciente de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento contra el Cáncer identificó como factores de pobre pronóstico la edad mayor de 40 años, subtipo histológico de astrocitoma, diámetro tumoral de 6 cm o más, tumor que cruza la línea media y presencia de déficits neurológicos antes de la cirugía. La presencia de menos de 3 de éstos factores fue identificada como de bajo riesgo con un tiempo de supervivencia media total de 7.7 años, mientras que tres o más factores fueron identificados como de alto riesgo con un tiempo de supervivencia media total de 3.2 años [13]. Otros datos implicados en el pronóstico favorable de pacientes con éste tumor son la ausencia de necrosis extensa, y la presencia de un pequeño tumor residual posterior a la resección quirúrgica [16]. Muchos de los datos que soportan que el tamaño tumoral y la extensión de la resección quirúrgica son factores relevantes se derivan de análisis retrospectivos con errores metodológicos. La significancia del tamaño del tumor y la resección quirúrgica están pendientes de ser confirmados [42].

Los avances tecnológicos han mejorado el diagnóstico y tratamiento de los tumores cerebrales primarios. A pesar de estos avances, la morbilidad y mortalidad siguen siendo elevadas, con una supervivencia media en pacientes con glioblastoma multiforme de 9 a 12 meses [15]. Sin embargo una pequeña fracción de pacientes con glioblastoma sobrevive por más de 36 meses. Éstos pacientes son referidos como sobrevivientes a largo plazo. En éstos pacientes no se ha encontrado asociación entre los factores socioeconómicos, ambientales y ocupacionales y la supervivencia a largo plazo. Existen datos que hablan a favor de que

la máxima resección tumoral y una menor edad son importantes factores pronósticos en el glioblastoma multiforme [15, 20, 43], asociado a ello un buen estado clínico al momento del diagnóstico [20, 43] y el estado de hipermetilación del promotor de la MGMT están igualmente asociados a una sobrevida prolongada libre de progresión y sobrevida total mayor en pacientes con glioblastomas. Existe aún controversia sobre el papel que juegan en la longitud de la sobrevida la amplificación del receptor del factor de crecimiento endotelial, la mutación del gen TP-53 y las deleciones 1p/19q [20]. Sin embargo hay estudios que apoyan la posibilidad de que la máxima resección tumoral sea efectiva aún en pacientes de edad avanzada, siempre y cuando su estado funcional al momento del diagnóstico sea bueno. El papel claro de la extensión de la resección quirúrgica en la sobrevida sigue en debate, con hallazgos que no muestran relación con la sobrevida [43]. La trombocitosis, se ha encontrado como un factor predictor independiente de una sobrevida más corta en varios tumores. En un estudio se revisaron los registros de 153 pacientes con diagnóstico confirmado de glioblastoma multiforme, considerando el conteo de plaquetas y otros parámetros clínicos y hematológicos, en orden de evaluar la significancia pronóstica de la trombocitosis preoperatoria en dichos pacientes. La relación entre trombocitosis y sobrevida fue analizada inicialmente en todos los pacientes independientemente de la terapia ulterior a instaurarse. El tiempo de sobrevida media de 29 pacientes con trombocitosis preoperatoria (19 %) fue significativamente más corto (4 meses) comparado con 124 pacientes con conteos normales de plaquetas (11 meses). Por análisis multivariado se confirmó que el conteo de plaquetas, la edad y el tiempo de protrombina eran factores pronósticos de sobrevida. En un subgrupo de pacientes (solo los pacientes operados, con terapia de radiación con o sin quimioterapia adyuvante), la sobrevida fue también significativamente más corta cuando se diagnosticó trombocitosis preoperatoria (6 meses) comparada con los pacientes con conteos plaquetarios normales (13 meses). Las conclusiones de dicho estudio demostraron que la trombocitosis preoperatoria es un factor pronóstico asociado con una sobrevida más corta en pacientes con glioblastoma [18].

El pronóstico de los pacientes con tumores cerebrales malignos siempre ha sido sombrío y hasta hace relativamente poco la quimioterapia no había demostrado ninguna eficacia [15], sin embargo con los esquemas actualmente empleados la mejoría en la sobrevida libre de progresión, y la sobrevida total han mejorado considerablemente.

## 8. Justificación.

Los astrocitomas son tumores con comportamiento biológico heterogéneo, adquiriendo con ello una gama de desenlaces diversa, así como estadios de gravedad que varían de acuerdo a la estirpe histológica, tamaño, ubicación y cuadro clínico, características que se encuentran en estrecha comunión con las peculiaridades del paciente que se ve afectado por dicha entidad. Por lo tanto, es necesario efectuar un diagnóstico oportuno, preciso, y con una orientación terapéutica que le permita al paciente alcanzar la curación, prolongar su expectativa de vida o mejorar sus condiciones de calidad de vida según sea el caso.

La población atendida en el Hospital General de México es variada en cuanto a lugares de origen, condiciones culturales y niveles socioeconómicos, constituyéndose así en un centro de concentración y referencia por excelencia en nuestro país, mismo en el que son captados pacientes con variantes tumorales distintas y en estadios de evolución diversos, que en la gran mayoría de los casos representan un reto médico y quirúrgico en la búsqueda del mayor beneficio para el paciente. Es por ello que es indispensable conocer las características generales del comportamiento de los astrocitomas en la población de pacientes que acuden al servicio de Neurocirugía del Hospital General de México, así como los resultados experimentados en el manejo de dichos pacientes, a modo de comprender la evolución y en su caso mejorarla, de acuerdo al tratamiento instaurado.

9. Objetivos.

- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes afectados.
- Describir las características clínicas de la población afectada.
- Identificar el orden de frecuencia de las variantes histológicas tumorales de origen astrogliar.
- Evaluar la respuesta ante el tratamiento instaurado y determinar su valor terapéutico.
- Determinar ante escalas objetivas funcionales, el estado clínico y funcional del pre y pos tratamiento.
- Identificar la mortalidad y morbilidad quirúrgica de los tumores astrogliales.

## 10. Material y Métodos.

10.1 Tipo de estudio  
Retrospectivo y descriptivo.

10.2 Universo de estudio  
Pacientes con cualquiera de las variantes de tumores astrogiales, ingresados, intervenidos y corroborados consecutivamente en el servicio de Neurocirugía adultos del Hospital General de México O.D., en el periodo cronológico comprendido entre los años 2002 – 2007.

10.3 Criterios de selección de la muestra.

- Pacientes ingresados en el servicio de Neurocirugía del Hospital General de México, O.D., durante el periodo comprendido entre los años 2002 – 2007.
- Pacientes con límite de edad de 18 años o más.
- Pacientes con diagnósticos de variante tumoral astrogial corroborados por análisis histopatológico y constados en el expediente clínico.
- Pacientes que hayan recibido, por lo menos, una variante de tratamiento al interior de nuestro servicio en el periodo cronológico señalado.

10.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes de menos de 18 años de edad.
- Pacientes en los que no se haya efectuado corroboración del diagnóstico por estudio histopatológico.
- Pacientes sin reporte histopatológico en su expediente clínico.
- Pacientes en quienes por el estado de gravedad se haya efectuado su egreso voluntario o por máximo beneficio sin comprobación de diagnóstico presuntivo.

10.5 Variables.

- Edad
- Género
- Variante histológica
- Síntomas de presentación
- Paraclínicos de apoyo diagnóstico imagenológicos
- Lateralidad del tumor
- Localización anatómica
- Tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico
- Reinternamientos por el mismo diagnóstico
- Karnofsky pre y post tratamiento
- Modalidad terapéutica empleada
- Mortalidad

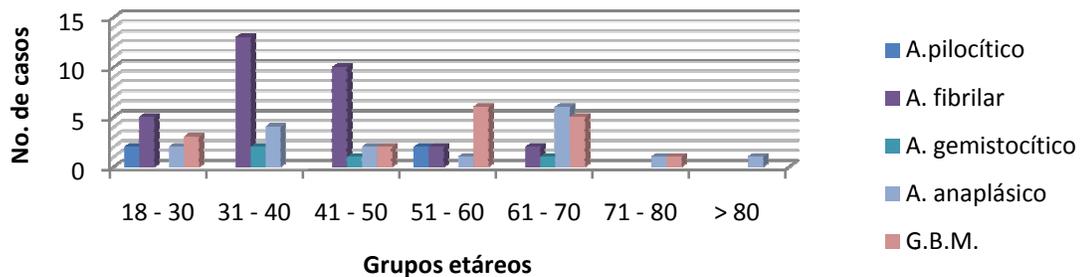
- Sobrevida
- Tiempo de desdiferenciación (cuando ésta se documentó)

## 11. Resultados.

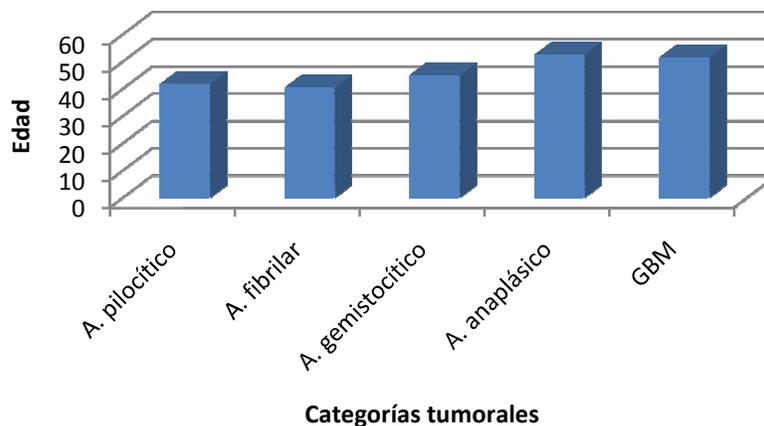
De los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, y tras la exhaustiva revisión de expedientes clínicos en el periodo de tiempo referido, se contó con un universo poblacional de 74 pacientes con diagnóstico de astrocitoma en alguna de sus variantes, de los cuales se extrajeron los siguientes datos:

11.1 *Edad.* El grupo de edad más frecuentemente afectado dependió de la variante histopatológica tumoral. En el caso del astrocitoma pilocítico se ubicaron dos picos de presentación, entre los 18 – 30 años y los 51 – 60 años. El resto de las variables mostraron una franca predilección por grupo etéreo: astrocitoma fibrilar 31 – 40 años, astrocitoma gemistocítico 31 – 40 años, astrocitoma anaplásico 61 – 70 años y glioblastoma multiforme 51 – 60 años. La edad promedio de presentación fue para el astrocitoma pilocítico de 41.75 años, para el astrocitoma fibrilar 40.5 años, del astrocitoma gemistocítico 45 años, astrocitoma anaplásico 52.47 años y del glioblastoma multiforme 51.47 años.

### Grupos etéreos de presentación según tipo histológico

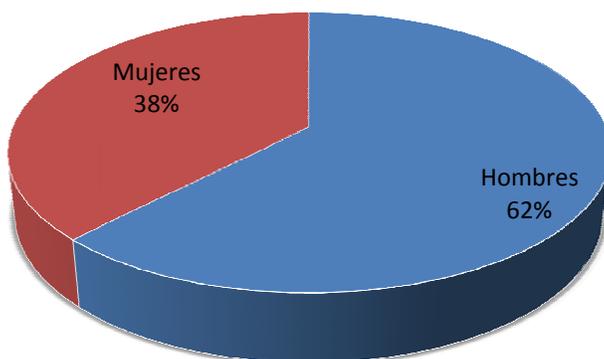


### Edad promedio de presentación



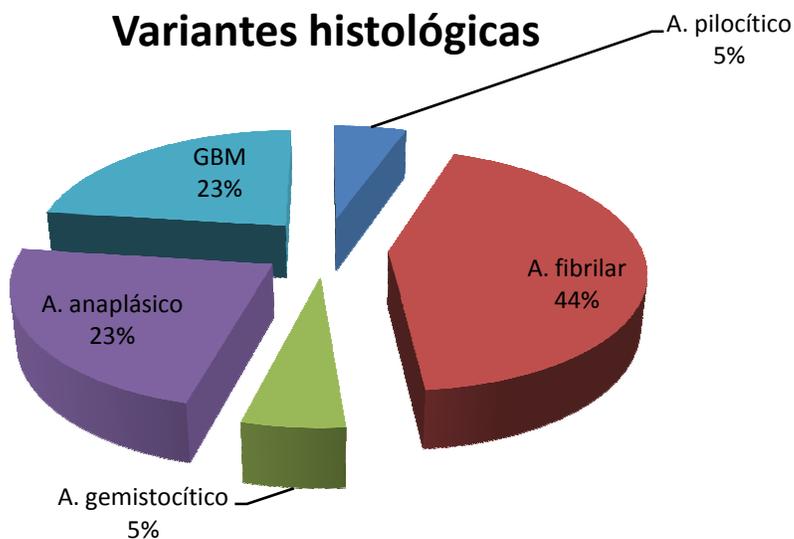
11.2 *Género*. El género mas afectado fue el masculino, con una relación Hombre:Mujer de 1.6:1 .

### Género



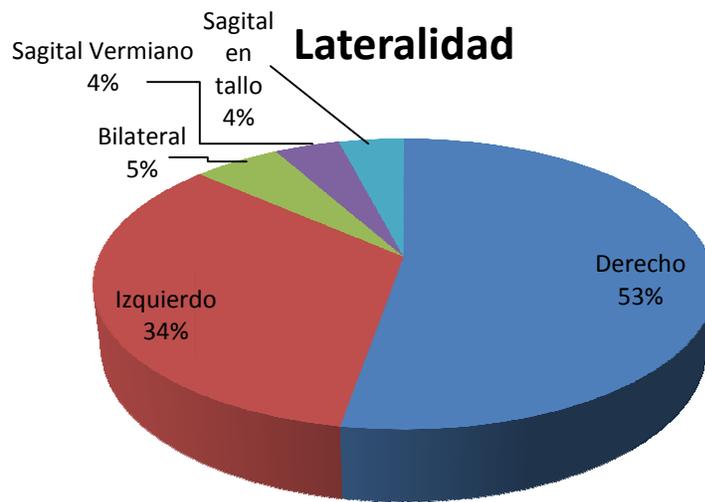
11.3 *Variantes histológicas*. Las variantes histológicas encontradas en nuestra población de estudio comprendieron al astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso subtipos fibrilar y gemistocítico, astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme. La variante más frecuentemente encontrada correspondió al astrocitoma fibrilar en el 44 % de los casos.

### Variantes histológicas



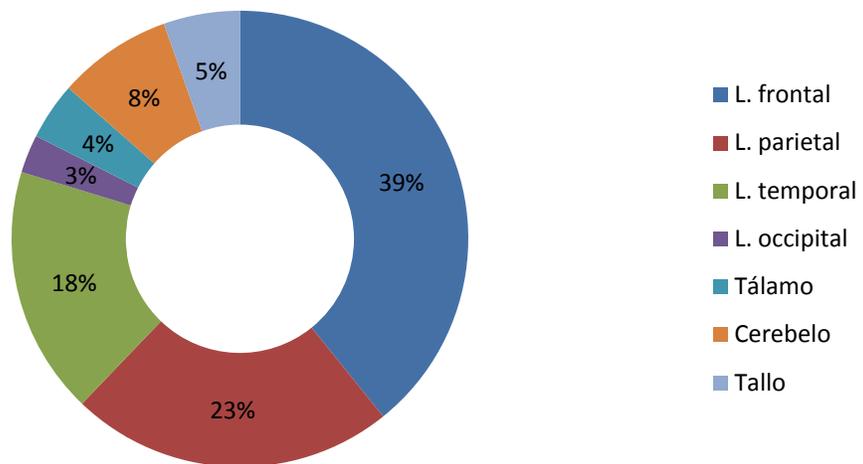


11.6 *Lateralidad*. La enorme mayoría de los tumores se ubicaron con lateralidad derecha, hasta en el 53 % de los casos.



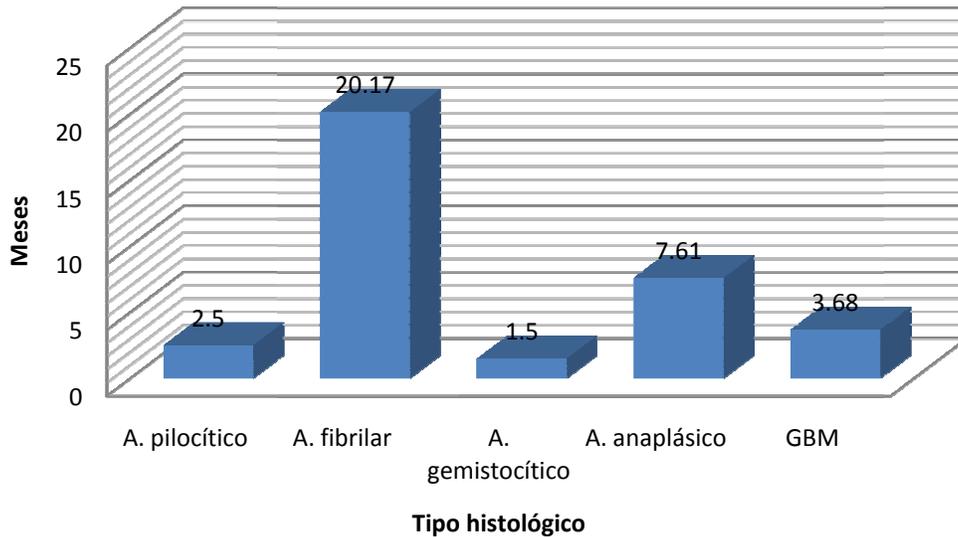
11.7 *Ubicación anatómica*. Predominantemente los astrocitomas tuvieron predilección por el lóbulo frontal hasta en el 39 % de los casos.

### Ubicación anatómica



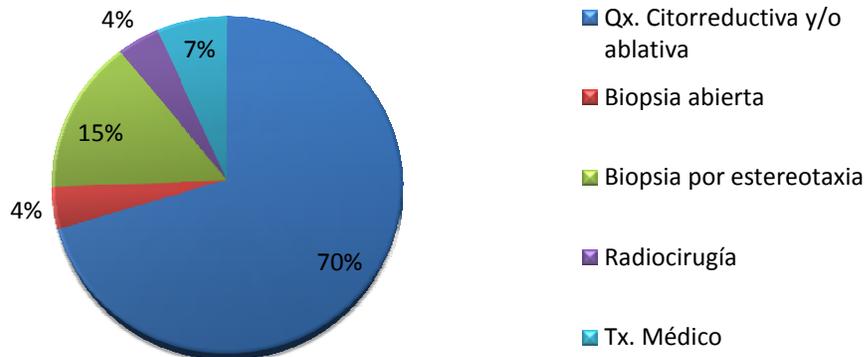
11.8 *Tiempo de evolución promedio.* El tiempo de evolución promedio, entre el inicio de los síntomas hasta el establecimiento del diagnóstico fue, el más corto para el astrocitoma gemistocítico con 1.5 meses, y el más largo para el astrocitoma fibrilar de 20.17 meses.

### Tiempo promedio de evolución

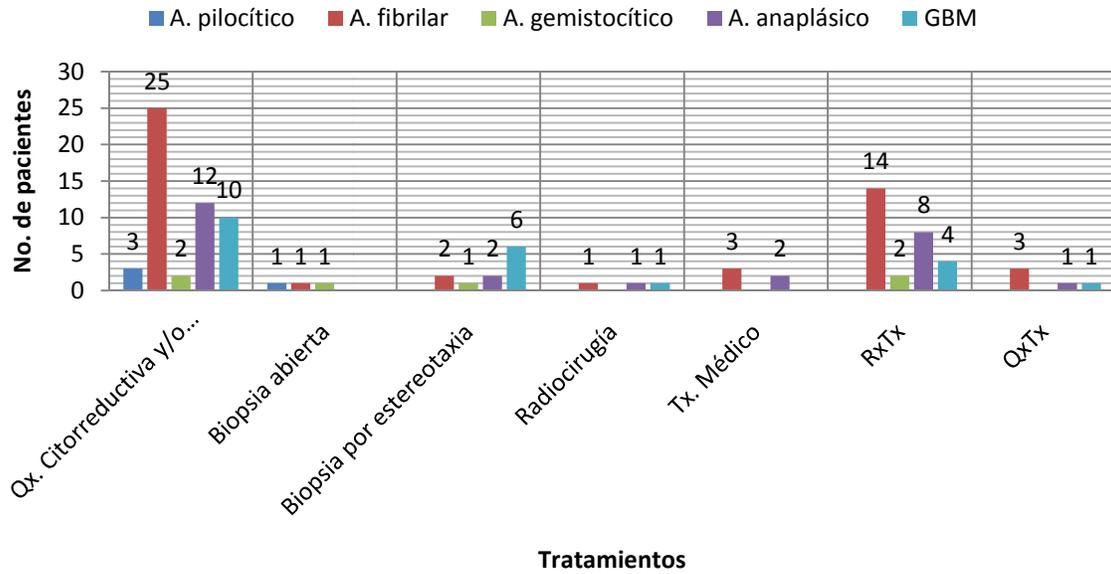


11.9 *Modalidades de tratamiento.* De las modalidades de tratamiento empleadas la cirugía citorrreductiva o ablativa fue la más frecuentemente empleada, hasta en el 70 % de los casos. La tendencia a emplear la cirugía citorrreductiva o ablativa como tratamiento primordial se mantuvo al evaluar los tratamientos instaurados por variante histológica tumoral. De los tratamientos adyuvantes, la radioterapia fue la más empleada, contando en el 85 % de los pacientes que requirieron de tratamiento complementario. Solo en un paciente se documentó el uso de Temozolomida.

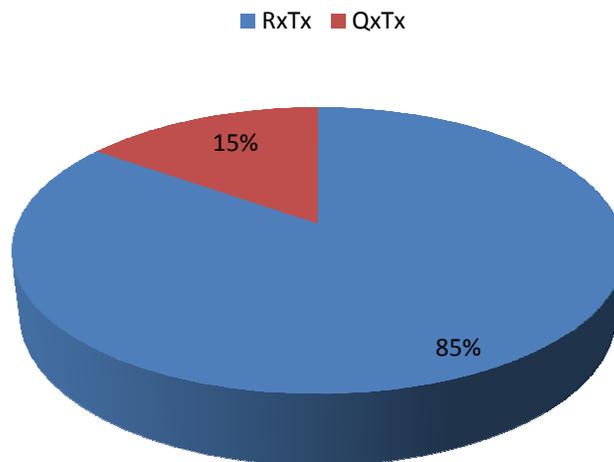
### Tipos de tratamiento



## Tratamientos instaurados por variante histológica

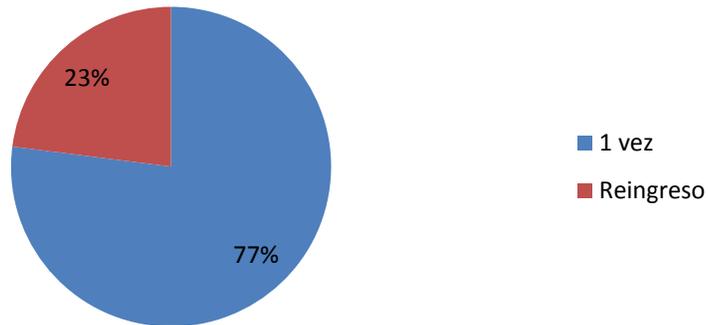


## Tratamientos adyuvantes



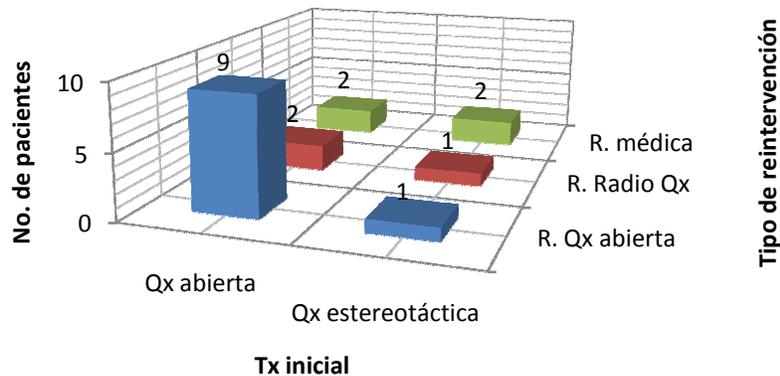
11.10 *Tipo de reintervención.* De los 74 pacientes ingresados con diagnóstico de astrocitoma (corroborados ulteriormente por patología), 17 pacientes (23 %) se reingresaron por el mismo diagnóstico, siendo 10 (59%) astrocitomas fibrilares, 4 (23.5%) astrocitomas anaplásicos y 3 (17.5%) glioblastomas multiformes. De éstos 17 pacientes, 13 (76.4 %) se habían sometido inicialmente a cirugía abierta y 4 (23.6 %) a biopsia por estereotaxia.

### Tipo de internamiento según el diagnóstico



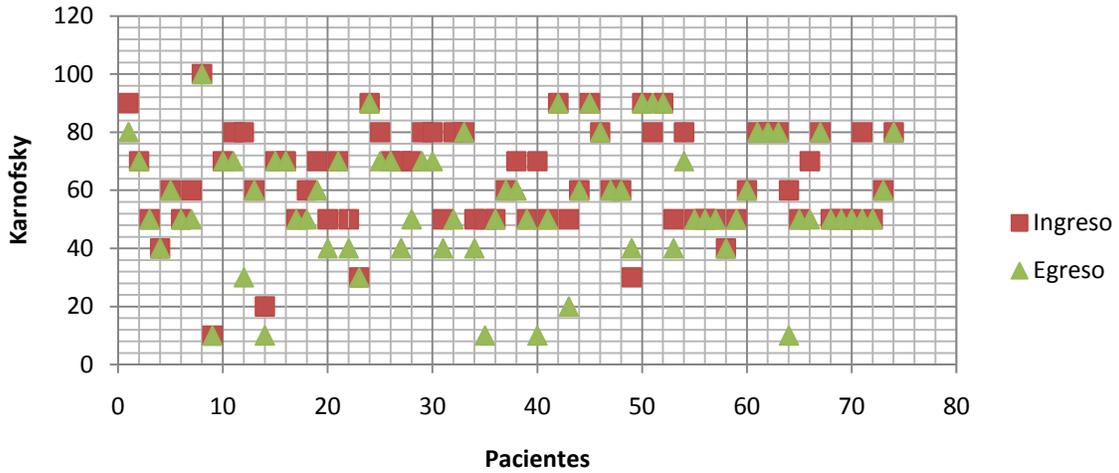
De los 13 pacientes sometidos inicialmente a cirugía abierta, 9 (69.2 %) se sometieron a reintervención quirúrgica citorreductiva y/o ablativa en su nuevo ingreso, 2 (15.4 %) a radiocirugía estereotáctica y 2 (15.4 %) a manejo médico. Mientras tanto, de los 4 pacientes que recibieron inicialmente biopsia por estereotaxia, 1 (25 %) se sometió a manejo quirúrgico abierto citorreductivo y/o ablativo en su reingreso, 1 (25 %) a radiocirugía estereotáctica y 2 (50 %) a manejo médico.

### Tipo de reintervención respecto al Tx inicial

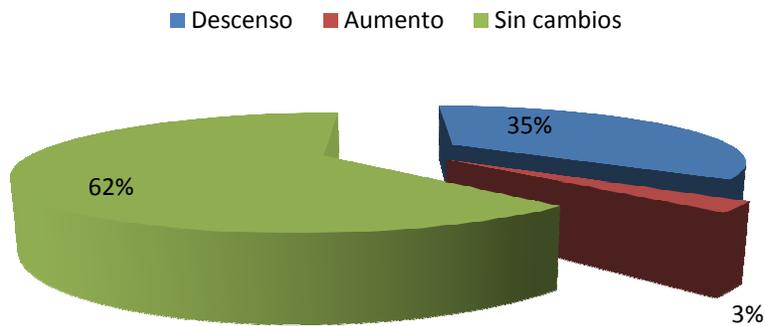


11.11 *Karnofsky pre y post tratamiento*. El puntaje en la escala de Karnofsky varió en un amplio margen. La puntuación más alta pre y post tratamiento fue de 100 respectivamente, mientras que el puntaje mas bajo pre y post tratamiento fue de 10 respectivamente.

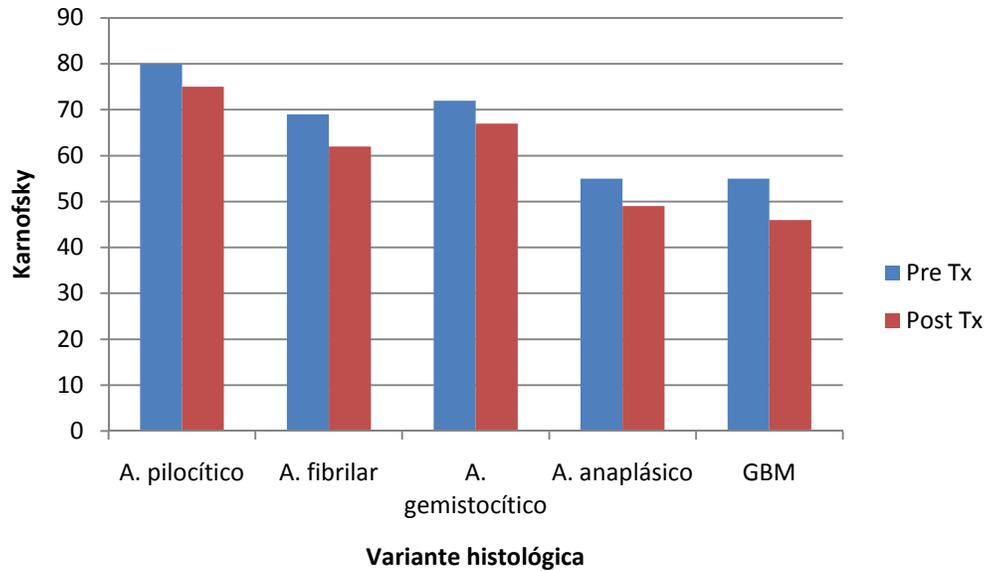
### Karnofsky pre y post tratamiento



### Tendencia global del Karnofsky post tratamiento



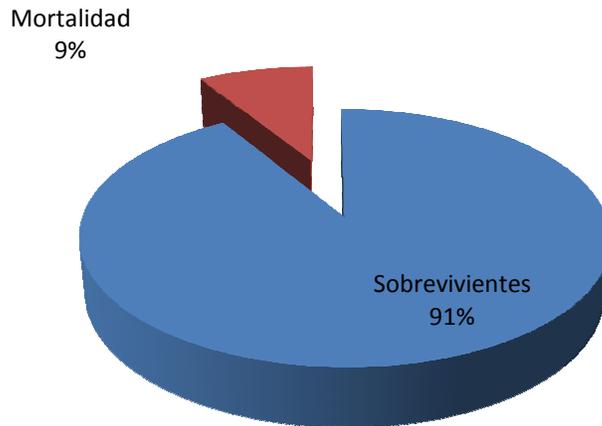
## Karnofsky promedio por variante histológica pre y post tratamiento



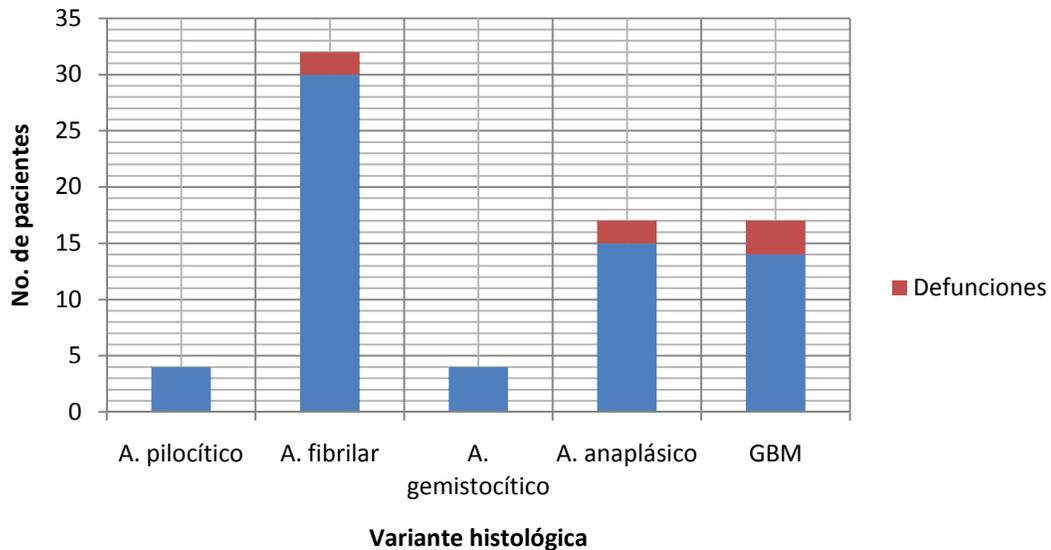
De manera global en el 62 % de los casos el Karnofsky no mostró cambios con el tratamiento instaurado, independientemente de la variante histológica, identificándose un descenso en el mismo en 35 % de los casos, y un aumento en él en 3 % de los casos. Tomando en consideración el Karnofsky promedio según cada variante histológica, se apreció una franca tendencia a la baja en relación a antes y después del tratamiento, encontrándose una relación inversamente proporcional entre el grado histológico del tumor y el puntaje promedio de Karnofsky.

11.12 *Mortalidad*. La mortalidad global en el periodo de tiempo estudiado fue del 9 %, mientras que las variantes histológicas en que se reportaron defunciones fueron astrocitoma fibrilar, anaplásico y glioblastoma multiforme, con 2,2 y 3 defunciones respectivamente. Con ello, la tasa de mortalidad por variante tumoral para tales categorías fueron del 6.7, 13.3 y 21.4 % respectivamente. Las causas de defunción reportadas fueron edema de tallo cerebral, choque séptico, muerte cerebral, neumotórax a tensión, sangrado de tubo digestivo alto y hemorragia intraventricular.

### Mortalidad global

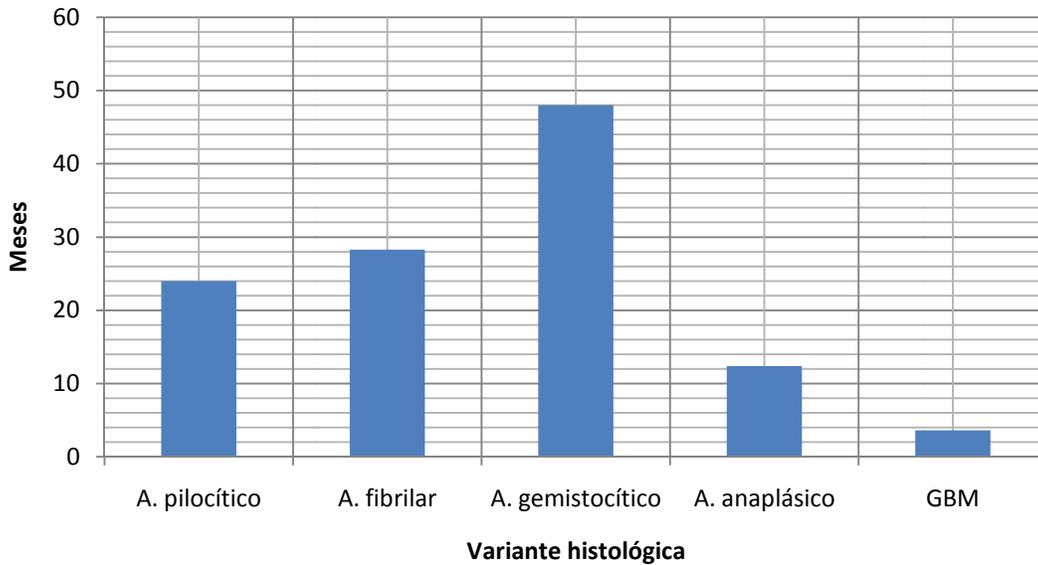


### Defunciones por variante tumoral



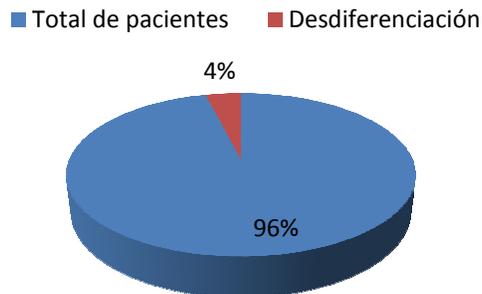
11.13 *Sobrevida*. La sobrevida promedio encontrada, según los registros de seguimiento, fue mas prolongada en el astrocitoma gemistocítico (48 meses), mientras que la más baja se encontró en el glioblastoma multiforme (3.6 meses).

### Sobrevida promedio por variante histológica



11.14 *Desdiferenciación*. De los expedientes evaluados, únicamente en 3 de ellos (4% del total) se registró fenómeno de desdiferenciación. De ellos un caso correspondió a un astrocitoma anaplásico que progresó a glioblastoma multiforme en un periodo de 12 meses, mientras que los dos restantes correspondieron a astrocitomas fibrilares que progresaron ambos a astrocitomas anaplásicos en un periodo de 36 meses, respectivamente.

### Casos reportados de desdiferenciación



## 12. Discusión.

Los astrocitomas, como género de tumores, cuentan con un amplio margen de presentación con relación a la edad, lo cual va en íntima relación con la variante histológica. Así entonces el astrocitoma pilocítico tiene un pico de incidencia entre los 5 – 15 años de edad, reportándose que hasta más del 80 % se presentan por debajo de los 20 años de edad, los astrocitomas difusos entre los 20 – 45 años, el astrocitoma anaplásico entre los 40 – 50 años y el glioblastoma multiforme entre los 45 – 75 años de edad [4]. En nuestra población de estudio los patrones de distribución de edad no difieren en gran medida de lo reportado en la literatura, sin embargo vale la pena hacer algunas observaciones al respecto. El astrocitoma pilocítico presentó dos picos de presentación: entre los 18 – 30 años y entre los 51 – 60 años. Si bien el primer pico de incidencia se aproxima al reportado en la literatura, el segundo sale, por mucho, de dicho rango. Sin embargo hay que recordar que dicha variante histológica se presentó en nuestra serie en un número escaso (apenas 4 pacientes), además de que es una variante que tiene mayor presencia en infancia y adolescencia [3, 5, 7, 8], situación que hace que su tasa de presentación sea más baja en nuestra población, por el hecho de que únicamente se contemplaron pacientes mayores de 18 años. Por otro lado en nuestros pacientes el astrocitoma anaplásico apareció en una edad promedio más alta (52 años) que lo reportado en la literatura, ya que se indica que dicha edad promedio es de 41 años [5].

Los hallazgos con respecto al género se acoplan a la discreta predominancia existente en hombres según la literatura, más aún si se considera que las variantes infiltrantes fueron más frecuentes. A éste respecto se ha mencionado que la relación H:M para el astrocitoma anaplásico es de 1.8:1 y para el glioblastoma multiforme es de 3:2 [4].

La frecuencia de aparición de los grados tumorales, según una serie de 287 astrocitomas, fue grado I = 0.7%, grado II = 16%, grado III = 17.8% y grado IV = 65.5% [5]. Contrariamente a ello, la variante más frecuente en nuestra población correspondió a los astrocitomas difusos (fibrilar y gemistocítico) que en conjunto constituyeron el 49 % del total de tumores, mostrando en segundo lugar a los tumores grados III y IV con 23 % cada uno, y finalmente al astrocitoma pilocítico, representando a los astrocitomas grado I con una presencia del 5% del total.

La cefalea, el síntoma más frecuentemente encontrado hasta en el 70 % de los casos, se sucedió de náusea y vómito hasta en el 35 % de los casos, repuntando a los síntomas constituyentes del síndrome de hipertensión intracraneal como los principales hallazgos clínicos en los pacientes con tumores astrogliales o lesiones expansivas intracraneales [3, 5, 28]. Las crisis convulsivas se presentaron únicamente en el 25 % de los casos, en conjunto con otros síntomas, lo cual les resta la posibilidad de considerarse como factores de buen pronóstico según los hallazgos de Durmaz [10].

Con los avances en las técnicas actuales de los estudios de neuroimagen, así como la mejora en cuanto a accesibilidad a ellos, la mayoría de los pacientes (65 %) contó con estudios de TAC y RMN a su ingreso, lo cual se ha descrito que permite la detección en estadios más tempranos de la evolución, así como permite una mejora en cuanto a las respuestas a los tratamientos instaurados [22].

El hecho de que más de la mitad de los tumores detectados (53 %) se ubicaran con lateralidad derecha, se correlaciona con los bajos porcentajes de presentación de síntomas de afectación de hemisferio dominante como la afasia (6.7 %) y la disfasia (1.3 %). Por otro lado, la hemiparesia y la monoparesia, como datos de focalización, mostraron frecuencias de presentación relativamente bajas (35 % y 1.3 % respectivamente).

Se apreció una concordancia entre la ubicación anatómica más frecuente a nivel del lóbulo frontal (39 % de los casos) con reportes existentes en la literatura sajona [4].

Es ampliamente conocido que el grado histológico tumoral tiene una relación inversamente proporcional con el tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y el establecimiento del diagnóstico. Así entonces, a menor grado histológico mayor tiempo de evolución, mientras que a mayor grado histológico menor tiempo de evolución [3-5, 28]. Con respecto a los astrocitomas difusamente infiltrantes en el parénquima cerebral en nuestra población de estudio se conservó esta relación, siendo de mayor a menor tiempo de evolución astrocitomas difusos (fibrilar y gemistocítico), astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme. Sin embargo llama la atención que el astrocitoma pilocítico contó con uno de los tiempos de evolución más cortos (2.5 meses promedio), pese a ello se puede atribuir al escaso número de pacientes adultos con dicha variante.

La cirugía citorreductiva o ablativa se mantuvo como la principal modalidad terapéutica empleada de inicio, así como el manejo más importante en casos de recaídas, en concordancia con lo recomendado actualmente para el tratamiento inicial de los astrocitomas [5, 10, 15, 20, 24, 27, 29, 30, 43], situación que en el análisis por variante tumoral se mantuvo, seguida de la biopsia por estereotaxia y la biopsia abierta con 15 % y 4 % respectivamente, tomando en consideración sólo las modalidades quirúrgicas de tratamiento. El tratamiento médico, utilizado en el 7 % de los casos, se empleó en pacientes con diagnósticos de variantes difusamente infiltrantes ya establecidos por procedimientos quirúrgicos previos, con Karnofsky máximo de 60 y mínimo de 10, así como la radiocirugía en el 4 % del total de casos, cuyos pacientes contaron con puntajes de Karnofsky máximo de 100 y mínimo de 50. La radioterapia se recomienda como la modalidad primordial de terapia adyuvante [13, 15, 16, 26, 39], misma que se instauró con tal finalidad en el 85 % de los casos que así se requirió. La quimioterapia se empleó en un porcentaje menor, sin embargo en la gran mayoría de los casos no se refiere en los registros de expedientes médicos los agentes quimioterapéuticos empleados, salvo en un caso donde se menciona el manejo con Temozolomida, aunque sin especificarse ciclos totales de tratamiento.

Uno de los factores de buen pronóstico, incluso asociado con una prolongación de la sobrevida en astrocitomas grados II – IV ha sido un buen estado clínico al inicio del manejo, según la puntuación en la escala de Karnofsky [5, 10, 20, 43]. Las puntuaciones promedio de Karnofsky tuvieron una relación inversamente proporcional con el grado histológico tumoral, tanto antes como después del tratamiento instaurado, siendo para los astrocitomas difusos de alrededor de 70, y para astrocitomas de alto grado de cerca de 55. Considerando lo anterior, y sabiendo el importante papel que juegan la edad del paciente al momento del diagnóstico así como la amplitud de la resección quirúrgica en el impacto al

pronóstico [3, 5, 10, 43], el elemento más importante del que se puede valer el neurocirujano en nuestro medio para mejorar dicho pronóstico es justamente la amplitud de la resección quirúrgica, puesto que las características socioeconómicas de la población que acude a éste hospital, su idiosincrasia, el Karnofsky a su ingreso y su edad no son factores factibles de manipulación o modificación. El que la tendencia global del Karnofsky post tratamiento no haya mostrado modificaciones con respecto al ingreso del paciente en el 62 % de los casos pudiese tener relación con que la mayoría de los tumores tratados corresponden a astrocitomas difusamente infiltrantes en el parénquima, lo cual es un factor determinante en la dificultad o imposibilidad para alcanzar una resección total. El papel que juegan la edad, la presencia de comorbilidades, así como la extensión de la resección quirúrgica y su impacto en el Karnofsky post tratamiento deberán investigarse posteriormente con base en los datos aportados por ésta investigación.

La sobrevida y la mortalidad tienen una relación muy estrecha. La sobrevida media para los tumores grado I es de 8 – 10 años, grado II de 4 años, grado III de 1.6 años y grado IV 0.7 años (8.5 meses) [5], hallazgos que se reflejan con gran semejanza en nuestra población. Sin embargo, nuevamente en el caso del astrocitoma pilocítico los hallazgos no compaginan con los reportes a nivel mundial, pudiéndose atribuir nuevamente tal situación a la escasa representatividad que tuvo dicha variante en los pacientes estudiados. Se encontró un enorme sesgo relacionado con la pérdida de seguimiento de una enorme proporción de pacientes, fenómeno que se presentó hasta en el 43 % de los casos, y que, a pesar de que los hallazgos en cuanto al promedio de sobrevida se apegan a lo reportado en la literatura, tales lagunas en la información no se pueden omitir para contar con resultados más apegados a la realidad. La mortalidad reportada se apegó al pronóstico esperado según el grado histológico tumoral.

La desdiferenciación, capacidad tumoral de adquirir mayor grado de agresividad, se ha reportado de 44.2 +/- 17 meses para pacientes diagnosticados antes de los 45 años de edad, y de 7.5 +/- 5.7 meses para pacientes diagnosticados posteriormente a los 45 años de edad [5] en pacientes con gliomas difusamente infiltrantes. Los dos casos de astrocitomas fibrilares que progresaron a astrocitomas anaplásicos en 36 meses correspondieron a individuos de 30 años, mientras el único caso de astrocitoma anaplásico que progresó a glioblastoma multiforme en un periodo de 12 meses correspondió a un individuo de 47 años de edad, nuevamente con hallazgos que se apegan a reportes de la literatura.

### 13. Conclusión.

Los astrocitomas son un grupo de tumores con un rango de comportamientos clínico – biológicos que dependen de manera importante de las características propias del paciente que los padece, del tipo o variante histológica, su ubicación anatómica, el tamaño de la lesión, así como del deterioro clínico condicionado por dicha lesión en el paciente. Con base en cada uno de éstos puntos, el tratamiento a elegirse deberá ofrecer al paciente la mayor ventaja para conservar, hasta donde sea posible, un estado neurológico funcional, con la mayor sobrevida que sea posible o bien la mejor calidad de vida, si es el caso. Si los hallazgos iniciales demuestran la presencia de un tumor de bajo grado, el tratamiento instaurado deberá tener como meta la eliminación de la totalidad de la lesión, a fin de asegurar la curación del padecimiento o la menor posibilidad de recidivas. Si los hallazgos sugieren la presencia de un tumor de alto grado, el tratamiento requiere por necesidad tomar en cuenta el costo – beneficio de las medidas terapéuticas a instaurarse, a fin de condicionar el menor daño posible en vista de una mejor calidad de vida, en contra de la prolongación innecesaria de una vida mermada por la enfermedad de base.

#### 14. Referencias bibliográficas

1. Perry, A., *Glial and Neuroglial Tumors*, in *Neuropathology*, R. Prayson, Editor. 2005, Elsevier Churchill Livingstone: Philadelphia. p. 421 - 488.
2. Louis, D., Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvett A, *The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. *Acta Neuropathol*, 2007. **114**(1): p. 97 - 109.
3. Miller, D., *Pathology of Gliomas Including Tumors of Neuronal Origin*, in *The Practice of Neurosurgery*, G. Tindall, Cooper PR, Barrow, DL, Editor. 1996, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 601 - 635.
4. Osborn, A., in *Diagnostic Imaging Brain*. 2004, Amirsys: Salt Lake City, Utah. p. 8 - 11, 30 - 41.
5. Greenberg, M., *Tumores Cerebrales Primarios*, in *Manual de Neurocirugía*, Journal, Editor. 2004: Buenos Aires, Argentina. p. 698 - 726.
6. Hon, S., Wong GKC, Zhu XL, Ng HK, Sin NC, Poon WS, *Surgical treatment of a neonate with refractory seizures secondary to congenital giant cell astrocytoma: case report and literature review*. *Hong Kong Med J*, 2006. **12**(1): p. 222 - 224.
7. Hao-Ming, L., Shu-Shong H, Jyh-Seng W, Mei-Jui W, Jui-Hsun F, Clement Kuen-Huang C, et al., *Cerebral Pilocytic Astrocytoma with Spontaneous Intracranial Hemorrhage in Adults*. *J Chin Med Assoc*, 2008. **71**(11): p. 587 - 593.
8. Oka, F., Yamashita Y, Kumabe T, Tominaga T, *Total resection of a hemorrhagic tectal pilocytic astrocytoma*. *Neurol Med Chir (Tokio)*, 2007. **47**(1): p. 219 - 221.
9. Stüer, C., Vilz B, Majores M, Becker A, Schramm J, Simon M, *Frequent Recurrence and Progression in Pilocytic Astrocytoma in Adults*. *Cancer*, 2007. **110**(12): p. 2799 - 2808.
10. Durmaz, R., Vural M, Ildi EI, Cofian E, Özkara E, Bal C, et al., *Efficacy of Prognostic Factors on Survival in Patients with Low Grade Glioma*. *Turkish Neurosurgery*, 2008. **18**(4): p. 336 - 344.
11. Perry, A., *Pathology of low-grade gliomas: An update of emerging concepts*. *Neuro-Oncology*, 2003: p. 168 - 178.
12. Porto-Rondinelli, P., Martinez-Osório CA, Pécora-Cohen M, Ribeiro-Santos-Novaes PE, *Unusual dissemination patterns of low-grade astrocytomas in childhood*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008. **66**(1): p. 45 - 49.
13. Khan, M., Hunter GK, Vogelbaum M, Suh JH, Chao ST, *Evidence-based adjuvant therapy for gliomas: current concepts and newer developments*. *Indian Journal of Cancer*, 2009. **46**(2): p. 96 - 107.
14. Van-Roost, D., Kristof R, Zentner J, Wolf, HK Schramm J, *Clinical, radiological, and therapeutic features of pleomorphic xanthoastrocytoma. Report of 3 patients and review of literature*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. **60**(1): p. 690 - 692.
15. Pilo de la Fuente, B., Dalmau J, Rosenfeld M, *Actualización del tratamiento de los gliomas*. *Neurología*, 2007. **22**(3): p. 159 - 169.

16. Reardon, D., Wen PY, *Therapeutic Advances in the Treatment of Glioblastoma: Rationale and Potential Role of Targeted Agents*. The Oncologist, 2006. **11**(1): p. 152 - 164.
17. Mattos, J., Marenco HA, Campos JM, Vasconcellos-Faria A, Souza-Queiroz L, Borges G, et al., *Cerebellar Glioblastoma Multiforme in an adult*. Arq Neuropsiquiatr, 2006. **64**(1): p. 132 - 135.
18. Brockmann, M., Giese A, Mueller K, Kaba FJ, Lohr F, Weiss C, et al., *Preoperative thrombocytosis predicts poor survival in patients with glioblastoma*. Neuro-Oncology, 2007: p. 335 - 342.
19. Valle-Folgueral, J., Mascarenhas L, Costa JA, Vieira F, Soares-Fernandes J, Beleza P, et al., *Giant cell glioblastoma: review of the literature and illustrated case*. Neurocirugía, 2008. **19**(1): p. 343 - 349.
20. Krex, D., Klink B, Hartmann C, Von Deimling A, Pietsch T, Simon M, et al., *Long-term survival with glioblastoma multiforme*. Brain, 2007. **130**(1): p. 2596 - 2606.
21. Tsutsumi, S., Yasumoto Y, Ito M, *Pathological laughter caused by frontal glioblastoma*. Neurol Med Chir (Tokio), 2008. **48**(1): p. 307 - 310.
22. Nishi, N., Kawai S, Yonezawa T, Fujimoto K, Masui K, *Early appearance of high grade glioma on Magnetic Resonance Imaging*. Neurol Med Chir (Tokio), 2009. **49**(1): p. 8 - 12.
23. Jiménez-Caballero, P., Mollejo-Villanueva M, Marsal-Alonso C, *Gliomatosis cerebri: evolución a glioblastoma multiforme*. Neurología, 2007. **22**(6): p. 395 - 398.
24. Whittle, I., *Management of primary malignant brain tumours*. J Neurol Neurosur Psychiatry, 1996. **60**(1): p. 2 - 5.
25. Marsh, J., Mukherjee P, Seyfried TN, *Drug/diet synergy for managing malignant astrocytoma in mice: 2-deoxy-D-glucose and the restricted ketogenic diet*. Nutrition & Metabolism, 2008. **5**(33): p. 1 - 5.
26. Maciunas, R., *Adjunctive Management of Gliomas*, in *The Practice of Neurosurgery*, G. Tindall, Cooper PR, Barrow, DL, Editor. 1996, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 671 - 682.
27. Salcman, M., *The Surgical Management of Gliomas*, in *The Practice of Neurosurgery*, G. Tindall, Cooper PR, Barrow, DL, Editor. 1996, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 649 - 670.
28. Schmidek, H., Roberts DW, *Operative Neurosurgical Techniques. Indications, Methods, and Results*. 5a ed. 2006, Philadelphia: Saunders Elsevier. 2337.
29. Rock, J., Rosenblum ML, *The surgical management of High-Grade Astrocytomas.*, in *Atlas of neurosurgical techniques. Brain.*, L. Sekhar, Fessler RG, Editor. 2006, Thieme: New York. p. 1074.
30. Ushio, Y., Kochi M, Hamada J, Kai Y, Nakamura H, *Effect of surgical removal on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastoma*. Neurol Med Chir (Tokio), 2005. **45**(1): p. 454 - 461.
31. Balmaceda, C., Peereboom D, Pannullo S, Cheung YKK, Fisher PG, Alavi J, *Multi-Institutional Phase II Study of Temozolomide Administered Twice Daily in the Treatment of Recurrent High-Grade Gliomas*. Cancer, 2008. **112**(5): p. 1139 - 1146.

32. Choi, J., Lee MM, Kim IA, Kim JH, Choe G, Kim CY, *The Outcomes of Concomitant Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy with Temozolomide for Newly Diagnosed High Grade Gliomas : The Preliminary Results of Single Center Prospective Study*. J Korean Neurosurg Soc, 2008. **44**(1): p. 222 - 227.
33. Mathieu, V., De Nève N, Le Mercier M, Dewelle J, Gaussin JF, Dehoux M, et al., *Combining Bevacizumab with Temozolomide Increases the Antitumor Efficacy of Temozolomide in a Human Glioblastoma Orthotopic Xenograft Model*. Neoplasia, 2008. **10**(12): p. 1382 - 1392.
34. Oliveira-Ferrer, L., Hauschild J, Fiedler W, Bokemeyer C, Nippgen J, Celik I, et al., *Cilengitide induces cellular detachment and apoptosis in endothelial and glioma cells mediated by inhibition of FAK/src/AKT pathway*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2008. **27**(86): p. 1 - 13.
35. Waldeck, W., Wiessler M, Ehemann V, Pipkorn R, Spring H, Debus J, et al., *TMZ-BioShuttle – a reformulated Temozolomide*. Int J Med Sci, 2008. **5**(5): p. 273 - 284.
36. Furnari, F., Fenton T, Bachoo RM, *Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment*. Genes Dev., 2007. **21**(1): p. 2683 - 2710.
37. Combs, S., Widmer V, Thilmann C, Hof H, Debus J, Schulz-Ertner D, *Stereotactic Radiosurgery (SRS).Treatment Option for Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM)*. Cancer, 2005. **104**(10): p. 2165 - 2173.
38. Kawabata, S., Miyatake S - I, Kuroiwa T, Yokoyama K, Doi A, Iida K, et al., *Boron neutron capture for newly diagnosed glioblastoma*. J. Radiat. Res., 2009. **50**(1): p. 51 - 60.
39. Chin, H., Lefkowitz DM, Eisenberg RL, *Treatment options in high-grade brain tumors. Brain brachytherapy*. RadioGraphics, 1992. **12**(4): p. 721 - 729.
40. Biswas, T., Okunieff P, Schell MC, Smudzin T, Pilcher WH, Bakos RS, et al, *Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: retrospective analysis*. Radiation Oncology, 2009. **4**(11): p. 1 - 9.
41. Curtin, J., Liu N, Candolfi M, Xiong W, Assi H, Yagiz K, et al., *HMGB1 Mediates Endogenous TLR2 Activation and Brain Tumor Regression*. PLoS MEDICINE, 2009. **6**(1): p. 83 - 104.
42. Byrne, T., Piepmeier JM, Yoshida D, *Imaging and Clinical Features of Gliomas*, in *The Practice of Neurosurgery*, G. Tindall, Cooper PR, Barrow, DL, Editor. 1996, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 637 - 647.
43. Filippini, G., Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldiroli D, et al., *Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma*. Neuro-Oncology, 2008: p. 79 - 87.