



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

**TUMORES GLIALES:  
CORRELACIÓN ENTRE LA CODELECIÓN 1P19Q, SITIO Y PATRÓN DE  
REFORZAMIENTO POR RESONANCIA MAGNÉTICA (RM).**

**TESIS**

para optar por el grado de:  
Médico Especialista en Neurorradiología.

Presenta:

**Dra. Elizabeth Varela Blanco**

Tutor de tesis:

**Dr. Alberto González Aguilar**

Asesor externo:

**Dr. Fernando Robles Ramírez.**

**México, Distrito Federal, Julio del 2015**



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. PABLO LEÓN ORTÍZ**  
Director de Enseñanza.  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

**DR. JESÚS TABOADA BARAJAS**  
Profesor titular del curso de Neurorradiología.  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

**DR. ALBERTO GONZÁLEZ AGUILAR**  
Tutor de Tesis.  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

**DR. FERNANDO ROBLES RAMÍREZ**  
Asesor externo.  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

	<i>Página</i>
Lista de figuras.....	IV
Lista de tablas.....	IV
Lista de gráficas.....	IV
Glosario.....	V
Resumen... ..	1
Summary.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	4
Biología molecular de los gliomas.....	7
Codeleción 1p19q .....	9
Hibridación in situ fluorescente (FISH).....	11
Plantamiento del problema .....	13
Hipótesis... ..	14
Objetivos .....	15
Justificación... ..	16
Material y métodos .....	17
Selección de casos.....	17
Adquisición del tejido tumoral. ....	17
Histopatología.....	17
Genética molecular .....	18
Análisis por la imagen.....	18
Consideraciones éticas .....	19
Análisis estadístico... ..	19
Resultados.....	20
Discusión... ..	24
Conclusiones. ....	26
Referencias .....	27

### ***Lista de figuras.***

	<i>Página</i>
Figura 1. Teoría celular de las células madres neuronales y progenitoras en el desarrollo de gliomas.....	3
Figura 2. Tumores de tejido neuroepitelial.....	5
Figura 3. Vías genéticas en la progresión de glioma.....	8
Figura 4. Sondas frente a puntos clave en los cromosomas 1 y 19.....	12
Figura 5. Hallazgos por resonancia magnética en relación con topografía anatómica y realce al paso de contraste.....	22

### ***Lista de tablas.***

	<i>Página</i>
Tabla 1. Características clínico-moleculares relevantes de los 29 pacientes.....	20
Tabla 2. Estirpe histológica, grado de malignidad y positividad para la codeleción 1p19q..	20
Tabla 3. Hallazgos radiológicos y moleculares..	21

### ***Lista de gráficas.***

	<i>Página</i>
Gráfica 1. Anatomía topográfica...	22
Gráfica 2. Contraste.....	23

**Tumor.** Masa de células transformadas, con crecimiento y multiplicación anormales.

**Glia.** Perteneciente o relativo a la glía. Conjunto de células provistas de largas prolongaciones ramificadas, que están situadas entre las células y fibras nerviosas, tanto en la sustancia gris como en la blanca, y que, al parecer, desempeñan una función trófica.

**Codelección.** Mutación genética que consiste en la pérdida de uno o más nucleótidos de la secuencia del ADN.

**Cromosoma.** Filamento condensado de ácido desoxirribonucleico, visible en el núcleo de las células durante la mitosis. Su número es constante para cada especie animal o vegetal.

**Locus.** En latín, lugar; el plural es loci, pronunciado *Loki*, es una posición fija en un cromosoma, como la posición de un gen o de un marcador genético. El locus cromosómico de un gen podría ser anotado, por ejemplo, como "1p13".

La posición está sobre el brazo corto del cromosoma (p de petit en francés); q (de queue) indica el brazo largo.

**Gen.** Partícula de material genético que, junto con otras, se halla dispuesta en un orden fijo a lo largo de un cromosoma, y que determina la aparición de los caracteres hereditarios en los seres vivos.

**Mutación.** Alteración repentina y permanente de la estructura genética o cromosómica de la célula de un ser vivo que se transmite a sus descendientes por herencia.

**Resonancia magnética.** Modalidad de diagnóstico radiológico en la que los núcleos de los átomos de hidrógeno de un paciente se alinean en un campo magnético potente y uniforme, absorben energía de impulsos afinados de radiofrecuencia y luego emiten señales de radiofrecuencia. Estas señales se convierten en imágenes del cuerpo del paciente.

**Material de contraste.** Sustancias que cambian temporalmente la forma en que los rayos X u otras herramientas interactúan con el cuerpo. Ayudan a distinguir o "contrastar" las áreas del cuerpo seleccionadas de los tejidos circundantes.

**Gadolinio.** Elemento químico de número atómico 64, masa atómica 157,25 y símbolo Gd ; es un metal sólido de las tierras raras, de color blanco plateado, que se encuentra en algunos minerales junto con otros elementos de los lantánidos; se usa como componente en las varillas de control de los reactores nucleares, en mecanismos electrónicos, en aleaciones, en hornos de alta temperatura, en aparatos magnéticos para refrigeración, etc.

**Células madres neuronales.** Células con capacidad de autorrenovarse indefinidamente, multipotentes, con el potencial de diferenciarse a fenotipos celulares maduros, neuronas y dos tipos de células gliales, astrocitos y oligodendrocitos.

**Progenitores neurales.** Células neurales con capacidad más limitada de autorrenovación y expansión, y con potencialidad para diferenciarse a pocos tipos neurales, a veces unipotentes.

Son progenitores neuronales y progenitores gliales las células comprometidas a diferenciarse sólo a neuronas o a la glía, respectivamente. Los progenitores neuronales determinados a un tipo de neurona concreto, serían la herramienta de sustitución ideal para tratar el SNC lesionado.

**Neurona.** Célula del sistema nervioso formada por un núcleo y una serie de prolongaciones, una de las cuales es más larga que las demás.

**Astrocito.** Los astrocitos son las principales y más numerosas células gliales, sobre todo en los organismos más complejos. Se trata de células de linaje neuroectodérmico que asumen un elevado número de funciones clave para la realización de la actividad nerviosa. Derivan de las células encargadas de dirigir la migración de precursores durante el desarrollo (glía radial) y se originan en las primeras etapas del desarrollo del sistema nervioso central (SNC).

**Oligodendrocito.** Tipo de células de la macroglia. Estas, son más pequeñas que los astrocitos y con pocas prolongaciones. Además de la función de sostén y unión, los oligodendrocitos desempeñan otra importante función, que es la de formar la vaina de mielina en el sistema nervioso central y exterior (SNC). Se han identificado dos tipos, los oligodendrocitos interfasciculares y los oligodendrocitos satelitales.

**Estirpe histológica y grado de malignidad.** Tumores neuroepiteliales de origen astrocitario, oligodendrogliar y mixto, que acorde a sus características histológicas se categorizan en grados del I al IV.

**Anatomía topográfica.** Localización en donde reside la mayor parte de la masa tumoral.

**Bordes tumorales.** Aspecto periférico tumoral.

**Estudio de cohorte.** Son aquellos estudios cuyo grupo de investigación se realiza en función de la exposición al factor de estudio. Los estudios de cohorte retrospectivo son aquellos en donde se selecciona los grupos de sujetos expuestos y no expuestos, y se reconstruye la historia de la enfermedad a partir de registros ya existentes, generalmente las historias clínicas.

**Valor P, o valor de probabilidad.** Es la probabilidad de obtener un valor estadístico de prueba que sea al menos tan extremo como el que representa a los datos muestrales, suponiendo que la hipótesis nula es verdadera. La hipótesis nula se rechaza sí el valor P es muy pequeño, tanto como 0.05 o menos. El valor de significancia es  $\alpha$ . Nivel de significancia para nuestra población es de 0.05, es decir  $p < 0.05$  la hipótesis nula se rechaza.

**Intervalo de confianza.** El rango de valores que da un nivel de confianza del 95% (o 0.95), nos ofrece la tasa de éxito del procedimiento. El nivel de confianza suele expresarse como la probabilidad o área  $1 - \alpha$ , donde  $\alpha$  es el complemento del nivel de confianza. Para un nivel de confianza del 95%  $\alpha = 0.05$ , para un nivel de confianza del 99%,  $\alpha = 0.01$ .

Los gliomas son los tumores primarios del sistema nervioso central más comunes<sup>1</sup>, el tratamiento representa uno de los mayores desafíos para los médicos tratantes así como el pronóstico sigue siendo pobre.

Las causas, por las que las perspectivas no fructifican son multifactoriales, pero podemos ubicar el fracaso al tratamiento, la progresión de la enfermedad y la recurrencia, como parte de la biología fundamental de los gliomas, desafiando al médico en la comprensión de las aberraciones genéticas y mecanismos celulares que determinan el comportamiento del tumor, siendo estos obstáculos que nos impidan proporcionar mejores herramientas de diagnóstico y nuevas terapias biológicamente dirigidas.

La prevalencia de codeleción *1p/19q*, independiente del grado histológico presenta un resultado favorable a la quimioterapia PCV, corroborando así la necesidad de un perfil genético para guiar el manejo clínico de estos pacientes.<sup>2</sup>

En este estudio la investigación se dirigió a identificar características radiológicas asociadas a la codeleción *1p19q* utilizando la resonancia magnética (RM), la cual permitió la caracterización no invasiva de la localización y patrón de reforzamiento al paso del medio de contraste en estos tumores, obteniendo predilección por el lóbulo frontal así como nulo realce al paso del medio de contraste.



Gliomas are the most common primary tumors of the central nervous system<sup>1</sup>, treatment represents one of the greatest challenges to treating physicians and the prognosis remains poor.

The causes, why not fructify prospects are multifactorial, but can locate the failure to treatment, disease progression and recurrence, as part of the fundamental biology of gliomas, challenging the physician in understanding the genetic aberrations and cellular mechanisms that determine the behavior of the tumor, these being obstacles that prevent us provide better diagnostic tools and new biologically targeted therapies.

The prevalence of co-deletion *1p/19q*, independent of the histological grade shows a favorable result PCV chemotherapy, corroborating the need for a genetic profile to guide the clinical management of these patients.<sup>2</sup>

In this study, research was directed at identifying radiological characteristics associated with co-deletion *1p19q* using magnetic resonance imaging (MRI), which allowed the noninvasive characterization of the location and contrast enhancement pattern in these tumors, obtaining predilection the frontal lobe and no enhancement.

La codeleción *1p19q* es un marcador pronóstico en todos los gliomas, independientemente de su grado.<sup>1</sup> La investigación dirigida a identificar características radiológicas asociadas a la codeleción *1p19q* ha despertado gran interés en los últimos años.<sup>3</sup>

Con múltiples trabajos descritos, en donde se identifica predilección por áreas específicas dentro de la topografía anatómica cerebral, características determinadas al paso del medio de contraste endovenoso, bordes tumorales, heterogeneidad en la secuencia potenciada en T2 y volumen tumoral, se intenta fundamentar la asociación genético- radiológica, misma que continúa siendo desconocida, especulando dos hipótesis.<sup>3</sup> En primer lugar, se ha relacionado con aspectos del medio extracelular, de forma que factores de crecimiento secretados por áreas concretas del cerebro facilitarían el desarrollo específico de determinadas células neoplásicas; por ejemplo, aquellas con codeleción *1p19q*. La segunda posibilidad es que la diferenciación de la extirpe oligodendroglial se produzca de manera muy precoz durante el desarrollo embrionario, de manera que se originen distintas subpoblaciones de oligodendrocitos que adoptarán diferentes vías de migración colonizando de manera dirigida áreas cerebrales específicas.<sup>3,4</sup> Fig.1.<sup>4</sup>

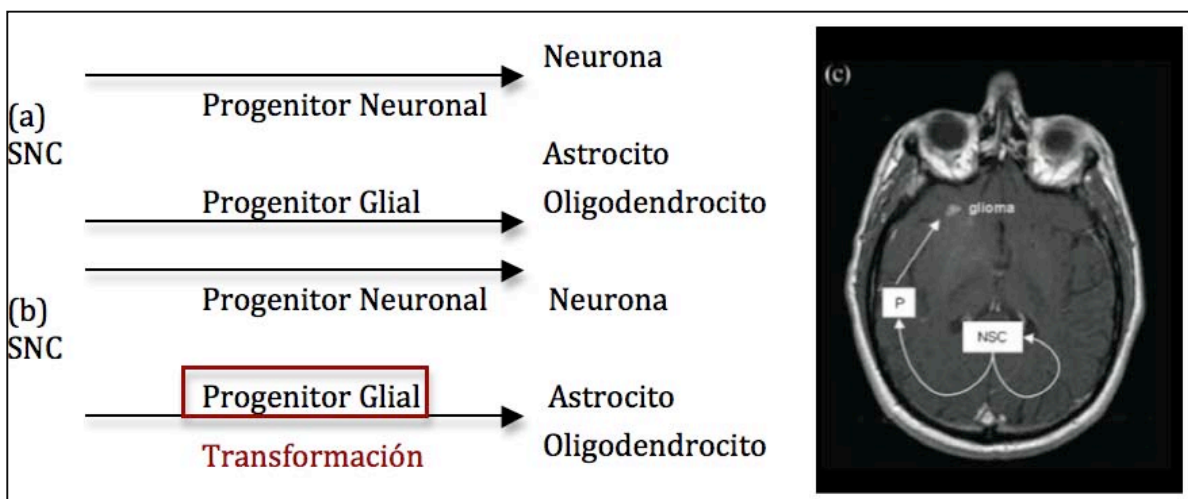


Figura. 1 Teoría celular de las células madres neuronales y progenitoras en el desarrollo de gliomas. (a) Desarrollo celular normal. (b) Posible transformación neoplásica de las células gliales progenitoras, fenotípicamente semejantes a las células normales, que desarrollan astrocitomas, oligodendrogliomas y otros tipos de gliomas. (c) División asimétrica de las células madres neuronales resultando en una población celular, con restos de origen germinal, y una población celular de tipo progenitora que migra y prolifera causando un glioma a distancia. (adaptado de Walker et al [ 4 ]). SNC: Células madres neuronales P: Células progenitoras.

La relación de la migración de distintas subpoblaciones de oligodendrocitos se relacionaría con las mutaciones genéticas, uno de los primeros pasos para el desarrollo de los oligodendrogliomas es la mutación del isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) o 2 (IDH2), mutación reconocida también en los gliomas grado IV. La mutación en IDH1 o IDH2 es seguida de una translocación en desbalance, resultando en la pérdida del brazo corto (p) del cromosoma 1 y el brazo largo (q) del cromosoma 19. Esta translocación inactiva una copia del gen represor de transcripción Capicua (CIC) y del gen de la proteína 1 de unión al elemento upstream Far (FUBP1); esta mutación ocurren en el 52% de los oligodendrogliomas grado 2 y en 84% de los oligodendrogliomas anaplásicos.<sup>1</sup> Aunque predomina en los oligodendrogliomas, es posible identificarla en los gliomas de tipo astrocitario (Glioblastoma) y mixto.<sup>4</sup>

El propósito de este estudio, es poder correlacionar la mutación genética mediante pruebas diagnósticas no invasivas, como lo es la resonancia magnética (RM), comparando factores moleculares con sitio tumoral anatómico selectivo así como por características al realce con Gadolinio (Gd), lo anterior, para tener conocimiento de la biología molecular desde el primer momento en que el paciente acude a una valoración, con la finalidad de ayudar al clínico a poder planear, seleccionar y pronosticar de una forma más precisa el abordaje o inclusive, iniciar un tratamiento más certero y efectivo.

Los gliomas son los tumores primarios del sistema nervioso central más comunes.<sup>1,4</sup> Engloban aproximadamente el 70% de todos los tumores cerebrales, siendo el glioblastoma el tipo histológico más frecuente y maligno.<sup>5</sup>

El diagnóstico patológico depende de las similitudes de las células tumorales con aquellas células gliales maduras no neoplásicas. Acorde a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007 los gliomas han sido clasificados en base a su apariencia histológica en tres tipos y cuatro grados, los cuales son astrocitomas (incluidos los glioblastomas), oligodendrogliomas y gliomas mixtos,<sup>1,6,7</sup> algunos autores incluyen a los ependimomas dentro de la clasificación.<sup>6,7</sup>

El grado de malignidad de los tumores gliales otorgado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) depende de los hallazgos histológicos encontrados: celularidad, actividad mitótica, atipia nuclear, vascularidad y necrosis; entre mayor sea la anaplasia mayor será la categoría.<sup>4,7</sup> Fig. 2.

**Figura.2**

Tumores de tejido neuroepitelial.

Tumores astrocitarios:

- Astrocitoma Pilocítico. [Grado I]
- Astrocitoma Difuso. [Grado II]
- Astrocitoma anaplásico. [Grado III]
- Glioblastoma. [Grado IV]

Tumores oligodendrogliales:

- Oligodendroglioma. [Grado II]
- Oligodendroglioma anaplásico. [Grado III]

Gliomas mixtos:

- Oligoastrocitoma. [Grado II]
- Oligoastrocitoma anaplásico. [Grado III]

El astrocitoma pilocítico, corresponde al grado I de la OMS y ocurre alrededor del 5-6% de todos los gliomas, principalmente en niños y adultos jóvenes, suelen ser predominantemente quísticos, circunscritos y de crecimiento lento, con realce al paso del medio de contraste en resonancia magnética (RM); con una predilección

por el cerebelo, hipotálamo y tercer ventrículo. Los gliomas comunes que emergen de los hemisferios cerebrales con una alta predilección por infiltrar el parénquima cerebral subyacente, son llamados difusos e incluyen a los gliomas de II, III y IV grado.<sup>4</sup>

Los astrocitomas grado II de la OMS, representan el 10 al 15% de todos los tumores astrocitarios, con un pico de incidencia entre los 30 y 40 años, con predominio del sexo masculino, de localización predominantemente supratentorial raros en fosa posterior. Por RM se aprecian hipointensos en las ponderaciones T1 e hiperintensos en las secuencias potenciadas en T2, raramente realzan al paso del medio de contraste endovenoso.<sup>4,8,9</sup> Los gliomas grado I y II son considerados de bajo grado, con una inherente tendencia a transformarse en grados más agresivos debido a la pérdida del control del ciclo celular con incremento de la angiogénesis.<sup>4</sup>

Los astrocitomas grado III de la OMS, muestran incremento de la celularidad, actividad mitótica y atipia nuclear, haciéndose más atípicos según progresa la anaplasia.<sup>4,9</sup> Los astrocitomas anaplásicos son propensos a presentar realce parchado en los estudios de RM o tomografía computada (TC) en relación con ruptura de la barrera hematoencefálica asociado a proliferación celular.<sup>4,9</sup>

Los glioblastomas, clasificación IV acorde a la OMS, son los tumores astrocíticos más comunes, presentándose en un 60 a 75% de todos los tumores astrocitarios, afectando predominantemente a adultos con un pico de incidencia entre los 45 a 75 años, ocurriendo comúnmente en la sustancia blanca subcortical de los hemisferios cerebrales.<sup>4</sup>

El glioblastoma es un glioma celular anaplásico con células astrocitarias pleomórficas, remarcada atipia celular y altos índices de mitosis. El rápido crecimiento tumoral resulta en la necrosis espontánea aunado a una pseudobarrera de células tumorales con crecimiento rápido de un núcleo necrótico tumoral. Los hallazgos diagnósticos esenciales para distinguir entre un glioblastoma de los gliomas de grados menores, es la

proliferación endotelial prominente formando multicapas de vasos y/o necrosis.<sup>4,9</sup> En neuroimagen, los glioblastomas comúnmente muestran edema peritumoral extenso con marcado realce periférico postcontraste.<sup>4</sup> Se conocen cuatro variantes de glioblastoma, el de células gigantes, el de células pequeñas, el gliosarcoma y el glioblastoma con componentes oligodendrogliales.<sup>4,9</sup> Morfológicamente, los glioblastomas primarios y secundarios son idénticos, la diferencia reside en que los primarios surgen *en novo* con un curso clínico corto (< 3 meses); en contraste, los glioblastomas secundarios son menos frecuentes, emergen de una lesión astrocitaria de menor grado sobre un periodo de tiempo más largo, con predilección sobre pacientes más jóvenes.<sup>4</sup>

Los tumores oligodendrogliales incluyen a los oligodendrogliomas y oligoastrocitomas, la OMS les otorga grado de malignidad tipo II y III, presentan un curso clínico indolente así como quimiosensibilidad. Se presentan del 5 al 18% de todos los gliomas.<sup>2,4,10</sup>

### ***Biología molecular de los gliomas.***

Ya sea que los gliomas se produzcan esporádicamente o en tasas bajas en algunas enfermedades genéticas, como la enfermedad de Li-Fraumeni, Neurofibromatosis tipo 1 y 2, enfermedad de Turcot tipo 1 o en la esclerosis tuberosa,<sup>5,7</sup> al igual que otros tipos de cáncer, son enfermedades causadas por una expresión genética anormal, quitando la radioterapia, la causa de eventos genéticos esporádicos es indeterminada.<sup>7</sup>

Tomando en cuenta lo anterior, y analizando a la células madres neuronales, es debido saber que son fenotípicamente similares a las células madre cancerígenas y comparten su habilidad de proliferar, de autorrenovarse y de proporcionar células diferenciadas. En las células madre no tumorales existen varios mecanismos que regulan su proliferación y diferenciación; sin embargo, en las células madre tumorales estos mecanismos no funcionan adecuadamente, resultando en una proliferación tumoral incontrolada y en una diferenciación incompleta.<sup>11</sup>

Atendiendo el párrafo anterior, los oncogenes alterados y genes supresores de tumores implicados en los gliomas no son específicos, pero su combinación y acumulación son características (Figura 3). En astrocitomas de bajo grado, las primeras alteraciones incluyen la sobreexpresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) ligandos y receptores que causan un factor de estimulación autocrina así como la inactivación del gen TP53.<sup>4</sup>

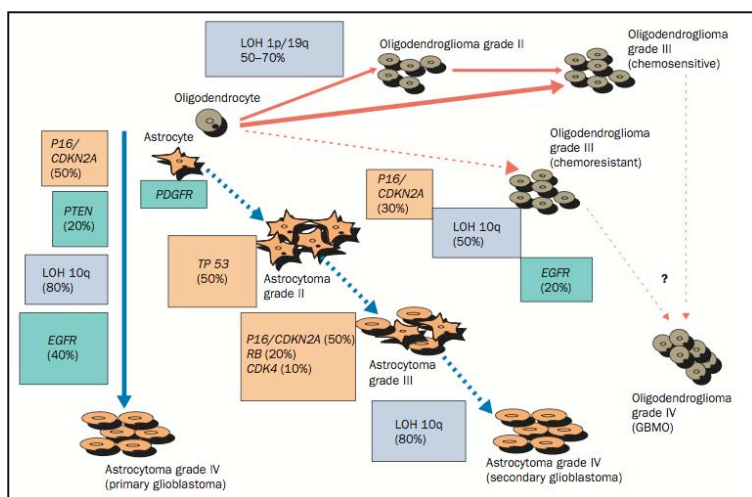


Figura 3. Vías genéticas en la progresión de glioma. LOH: Pérdida de heterocigosidad; GBM: Glioblastoma multiforme; GBMO: Glioblastoma multiforme con componente oligodendroglial. Los cuadros naranjos corresponden a las alteraciones genéticas del control del ciclo celular. TP53=mutación; RB=mutación; P16/CDKN2A=delección homocigoto; CDK4=amplificación. Los cuadros verdes corresponden a alteraciones genéticas afectando las vías de señal de transducción. EGFR=amplificación; PDGFR=sobreexpresión; PTEN=mutación. Los cuadros azules corresponden a la pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 1p/19q o 10q. (Adaptado de Behin et al [ 7])

El receptor de PDGF es un receptor tirosina-quinasa cuya activación conduce a múltiples vías de transducción de señales que inducen la proliferación celular y probablemente a la migración y la dispersión de células de los gliomas. Dado que la función principal del gen TP53 es inducir la detención del ciclo celular (en los puntos de transición G1 / S y G2 / M), la reparación del ADN, la apoptosis o una combinación de éstos en respuesta a estrés genotóxico, su inactivación promueve división celular anormal, simulando facilitar la transformación anaplásica a través de la inestabilidad genómica.<sup>4</sup>

Además de la mutación TP53, los tumores han acumulado otras alteraciones genéticas, particularmente los implicados en la vía de regulación del ciclo celular mediada por retinoblastoma, llevando eventualmente a una progresión incontrolada del ciclo celular de la G1 a la fase S.<sup>4</sup>

Los astrocitomas malignos primarios ocurren con frecuencia en novo, en pacientes mayores de edad sin antecedentes de tumores de bajo grado. Una característica de estos tumores, especialmente glioblastomas, es su amplificación (40%) y la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), mientras que las mutaciones TP53 son raras, siendo mutuamente exclusivos; además, el gen del receptor de EGF se reordena con frecuencia, codificando un receptor truncado y constitucionalmente activado con actividad de tirosina-quinasa llamada EGFRvIII.

En los oligodendrogliomas, la alteración genética más característica es la pérdida de los cromosomas 1p y 19q. Su presencia tiene importantes consecuencias pronósticas y terapéuticas.<sup>4,12</sup> Hasta el momento, los genes supresores de tumores específicos en 1p y 19q son desconocidos. Actualmente no se considera un factor predictivo de respuesta a un tipo específico de terapia, sino que mejora la respuesta terapéutica en general, al margen de su tipo.<sup>13</sup>

Es interesante observar que, aunque la mayoría de los neuro-oncólogos utiliza el estatus de *1p19q* para sus decisiones terapéuticas, su enfoque para el manejo del paciente varía ampliamente. Se usan diversas técnicas para esta determinación, pero la más extendida es la de FISH, por ser muy fiable si se toman algunas precauciones que tengan en cuenta la posibilidad de falsos positivos técnicos.<sup>13</sup>

### **Codeleción 1p19q.**

Los tumores oligodendrogliales presentan frecuentemente pérdida de heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 1 (1p) y el brazo largo del cromosoma 19 (19q), representando la codeleción *1p19q* con pérdida del brazo completo, un marcador genético de la mayoría de estos tumores. Dada la alta especificidad de este patrón de codeleción, resulta útil como marcador diagnóstico y puede ayudar a diferenciar éstas de otras neoplasias morfológicamente parecidas.<sup>2,14,15</sup>



Las pérdidas de 1p y 19q se detectan en hasta el 90 % de los oligodendrogliomas y 50-70 % de oligodendrogliomas anaplásicos, mientras que en el 30-50% de oligoastrocitomas, 20-30 % de gliomas anaplásicos GIII, y menos de 10 % de los gliomas astrocíticos difusos , incluyendo el glioblastoma multiforme.<sup>1.</sup>

12,14,16

Otros estudios establecen que la codelección *1p19q*, cuando está presente, es un acontecimiento precoz en la génesis del glioma y se ve en la mayoría de las células tumorales, incluso en aquellas de aspecto astrocitario de los oligoastrocitomas; sin embargo, es mucho más frecuente en los tumores con morfología clásica oligodendroglioma (86%). Así pues, existe una asociación fuerte, pero imperfecta, entre morfología y genética. En el grupo de los gliomas pediátricos, la delección *1p/19q* es muy infrecuente y carece de las mismas implicaciones pronósticas que en los adultos.<sup>13</sup>

Los oligoastrocitomas son tumores clonales, groseramente subdivididos en aquellos con mutaciones en TP53, por lo tanto, relacionados con los astrocitomas y con oligodendrogliomas con 1p y 19q, lo que sugiere al menos dos subconjuntos. Por lo tanto, la gliomagénesis y la progresión tumoral están estrechamente asociados con la pérdida de control del ciclo celular (a través de la desregulación del TP53 y las vías del retinoblastoma-dependiente) y el aumento de la señalización de tirosina-quinasa.<sup>4</sup>

Una asociación entre el perfil genético y la ubicación de los tumores oligodendrogliomas anaplásicos, plantea la hipótesis de que los diferentes tipos de oligodendrogliomas pueden surgir de diferentes células precursoras específicas de la región.

Varios estudios clínicos, han informado que pacientes con tumores oligodendrogliales y codelección *1p19q*, independientemente del grado tumoral, demuestran mejor pronóstico y respuesta al tratamiento con quimio-radioterapia que los pacientes con alelos intactos *1p19q*. Además, los pacientes con codelección *1p19q* exhiben una supervivencia libre de progresión prolongada y una total supervivencia subsecuente a la quimioterapia. Por lo

tanto, la diferenciación entre los 2 genotipos , antes de iniciar el tratamiento, es de suma importancia porque la estrategia de tratamiento es diferente.<sup>2,17</sup>

En contraste con los oligodendrogliomas, la frecuencia de codeleciones *1p19q* entre los glioblastomas es baja, y cualquier asociación con el resultado a las terapias es complejo.<sup>14</sup>

Se usan diversas técnicas para determinar la pérdida de *1p19q*, la más extendida en la actualidad es la hibridación in situ fluorescente (FISH), la cual es una tecnología que utiliza sondas de DNA marcadas con un fluoróforo para detectar o confirmar anomalías génicas o cromosómicas que generalmente están más allá de la capacidad de resolución de la citogenética de rutina.<sup>18</sup>

#### ***Hibridación in situ fluorescente (FISH).***

En primer lugar, la muestra de DNA en cromosomas metafásicos o núcleos en interfase se desnaturaliza, proceso que separa las hebras complementarias de la estructura en doble hélice del DNA.<sup>18</sup>

A la muestra desnaturalizada se le añade entonces la sonda de interés, marcada con un fluoróforo, que se asociará al DNA de la muestra en el sitio diana, la hibridación, donde se vuelve a formar una doble hélice. La señal emitida por la sonda se observa mediante un microscopio de fluorescencia, clasificándose la muestra de DNA según la presencia o ausencia de la señal.

La FISH, puede ser utilizada como complemento de la citogenética convencional, ya que ambas pueden ser de utilidad diagnóstica y pronóstica, sobre todo en el estudio de las neoplasias hematológicas.

Es importante destacar que tanto la FISH como la citogenética presentan limitaciones y ventajas: la citogenética requiere que las células tumorales se encuentren en división, y si las células no tienen buena calidad, la

interpretación de los resultados es dudosa; además se pueden analizar pocas células, y el sistema presenta una baja sensibilidad; por otra parte, la FISH puede utilizarse tanto en núcleos en interfase como en células en metafase, pudiendo analizarse más células que con la citogenética, siendo además una técnica con mayor sensibilidad que varía desde  $10^{-2}$  a  $10^{-5}$ , es decir, detecta una célula tumoral entre 100 a 100.000 células normales. Figura 4.<sup>18</sup>

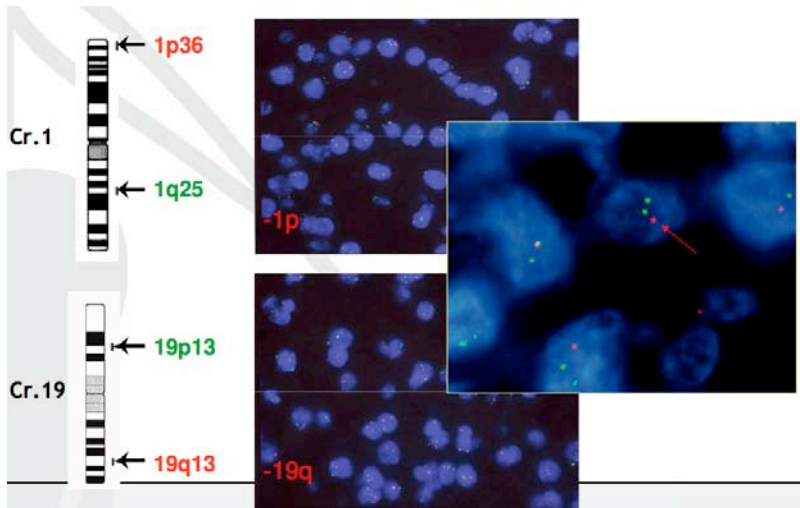


Figura 4. Sondas frente a puntos clave en los cromosomas 1 y 19. (Adaptado de Ribalta et al [ 19])

Un alto porcentaje de los tumores gliales, principalmente los oligodendrogliales y los tumores astrocitarios difusos, muestran pérdida de los alelos *1p19q*. La presencia de ésta delección, particularmente la de *1p*, les confiere mayor quimiosensibilidad y mejor pronóstico en relación con otros gliomas; sin embargo, la clasificación histopatológica actual sigue basándose en criterios morfológicos, por lo que resulta compleja en ocasiones además de insuficiente, predecir la respuesta al tratamiento o el pronóstico de los pacientes.

La investigación dirigida a la identificación de características radiológicas asociadas a *1p19q* y que, por tanto, permitan predecir el comportamiento biológico del tumor, ha despertado un gran interés en los últimos años.<sup>3</sup> El fundamento científico sobre el que se sustenta esta relación genético-radiológica es el hecho de que la codelección *1p19q* podría traducir una menor capacidad invasiva e infiltrativa de aquellos tumores que la poseen, y condicionar así su aspecto radiológico, localización y extensión en el cerebro.

Por lo tanto, en este trabajo nos hacemos la siguiente pregunta, ¿Es posible identificar la codelección *1p/19q* mediante sitio y patrón de reforzamiento por resonancia magnética en los tumores gliales?.

### **Hipótesis Nula:**

Los pacientes con tumores gliales que presentan codeleción *1p19q*, evidencian predilección por el lóbulo frontal además de escaso o nulo realce al paso del medio de contraste en estudios valorados por resonancia magnética.

### **Hipótesis alternativa:**

Los pacientes con tumores gliales que presentan codeleción *1p19q*, no evidencian predilección en la topografía anatómica cerebral ni presentan captación de contraste específico en estudios valorados por resonancia magnética.

### Objetivo general:

- Correlacionar características por resonancia magnética, en relación con sitio y patrón de reforzamiento al paso del medio de contraste, con las características moleculares, particularmente *1p19q*, de los tumores gliales de segundo, tercer y cuarto grado.

### Objetivos específicos:

- Identificar el rol de la resonancia magnética como herramienta no-invasiva en la detección de posible codeleción *1p19q* mediante localización y patrón de realce al paso del medio de contraste endovenoso.
- Valorar imágenes preoperatorias por resonancia magnética con diagnóstico histológico de tumor glial y codeleción *1p19q* para determinar similitud entre sitio y patrón de reforzamiento.
- Analizar archivos radiológicos con codeleción *1p19q* vs., archivos sin codeleción y sus características por resonancia magnética.
- Examinar el valor pronóstico entre la asociación del perfil genético y determinadas características radiológicas.

La codeleción *1p19q* es una prueba de múltiple utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectados por glioma, su pronóstico es sombrío a pesar del tratamiento con radio y quimioterapia. La edad de afección de estos pacientes suele estar arriba de los 40 años de edad y particularmente los pacientes con tumores de alto grado tienen en promedio de edad > 50 años al momento de su abordaje, por lo que resulta difícil tomar decisiones.

La codeleción *1p19q* es uno de los factores pronósticos más importantes en los gliomas. El propósito de este estudio es poder correlacionar la mutación genética mediante pruebas diagnósticas no invasivas, como lo es la resonancia magnética, comparando factores moleculares con sitio tumoral anatómico selectivo así como por características al realce con Gadolinio (Gd), lo anterior, para tener conocimiento de la biología molecular desde el primer momento en que el paciente acude a una valoración, con la finalidad de ayudar al clínico a poder planear, seleccionar y pronosticar de una forma más precisa el abordaje o inclusive, iniciar un tratamiento más certero y efectivo.

Tomando en cuenta lo anterior, el poder identificar el estatus molecular con la localización topográfica anatómica así como por las características radiológicas específicas por resonancia magnética, permitiría planificar el mejor tratamiento para cada paciente, así como conocer su pronóstico y quimiosensibilidad.

### **Selección de casos.**

Los casos de estudio se seleccionaron de una cohorte de expedientes radiológicos con diagnósticos de tumores gliales primarios y recurrentes que acudieron al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNyNMVS) entre octubre del 2010 a octubre del 2013.

Los criterios de elegibilidad incluyeron (i) imágenes de expedientes radiológicos, (ii) con diagnóstico histológico de tumor neuroepitelial de tipo astrocítico, oligodendroglioma y mixto de segundo, tercero y cuarto grado de malignidad acorde a la clasificación de la OMS (Kleihues, 2007), con ingreso al servicio de Neurorradiología del INNyNMVS en el periodo de octubre del 2010 a octubre del 2013; así como (iii) características genéticas moleculares conocidas, con codeleción de los cromosomas 1p36 y 19q13 o alelos intactos 1p36 y 19q13.

### **Adquisición del tejido tumoral.**

El tejido para el diagnóstico de patología se obtuvo mediante biopsia estereotáctica en serie, biopsia guiada por imagen o resección. Se tomaron muestras para el análisis a nivel intraoperatorio y se enviaron para análisis histopatológico de rutina.

### **Histopatología.**

El diagnóstico histopatológico para cada caso se hizo de acuerdo con las directrices actuales de la OMS (Kleihues, 2007) basado en el examen de todos los tejidos procesados de manera rutinaria, mismos que fueron tomados por biopsia estereotáctica o cirugía abierta. Las muestras, acorde a los expedientes clínicos fueron revisadas por el servicio de anatomía patológica del INNyNMVS, donde se evaluó el grado de malignidad de las piezas tumorales acorde a su celularidad, actividad mitótica, atipia nuclear, vascularidad y necrosis.<sup>4,7</sup>



Clasificándolas en tumores neuroepiteliales astrocitarios, oligodendrogliales y mixtos de segundo, tercero y cuarto grado.

### **Genética molecular.**

TECNICA FISH 1p19q:

Mediante tejido de parafina con técnica interfásica se utilizaron 2 sondas para identificar las pérdidas cromosómicas y se analizaron 100 células. Los resultados positivos: nuc ish (TP73x1-4, ANGPTL1x2-4)[41/50], (ZNF44x2-4, GLTSCR1, GLTSCR2x 1-3)[44/50] 1p/1q ratio: 0.6 19q/19p ratio: 0.6, considerando positivo la presencia de la alteración en >80% de las interfaces analizadas.

### **Análisis por imagen.**

Se observaron imágenes obtenidas con el equipo de resonancia magnética de 1.5-Tesla (General Electric Medical Systems Signa Excite HDxt 1.5T) con número de serie 2884783MR y 3-Tesla (General Electric Medical Systems Signa HDxt 3.0T) con número de serie 5606MRS3T en secuencias potenciadas en SPGR [Spoiled Gradient Recalled] con contraste (Multihance ® -Gadobenato de dimeglumina 529 mg = 1 ml.), T2 y FLAIR.

Acorde a métodos previos (M. D. Jenkinson *et al.*, 2006, Brell *et al.*, 2011, Reyes-Botero *et al.*, 2013), los expedientes radiológicos fueron evaluados en paralelo a los siguientes hallazgos: (i) topografía anatómica: frontal, temporal, parietal, insular, occipital, cuerpo calloso y tálamo; (ii) patrón de realce al paso del medio de contraste endovenoso: nulo, difuso, nodular y anular; (iii) extensión tumoral: uni-topográfico o multi-topográfico, determinado como aquella imagen con ubicación en una cantidad determinada de espacio, expresada en uno o más espacios como se expresó en el apartado de topografía anatómica; (iv) bordes tumorales: definidos/indefinidos; (v) volumen tumoral, calculado por segmentación manual (software OsiriX v4.1.2 32-bit ).

### ***Consideraciones éticas:***

De acuerdo con los artículos 96, 100, 102 y 103 de la Ley General de Salud,<sup>20</sup> mismos que rigen al INNyNMVS, este estudio no presentó riesgo para el paciente, ya que no involucró procedimientos que pongan en peligro su salud ni su integridad física, debido a que la unidad de investigación fueron los expedientes radiológicos.

La actitud de los investigadores fue respetar la individualidad y confidencialidad de los datos obtenidos, a su vez éstos fueron presentados sólo con fines académicos y a nivel estadístico, identificando a los expedientes radiológicos del estudio con una numeración asignada.

### ***Análisis estadístico:***

Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 22.0 para Mac OS X (IBM SPSS Products: Statistics Common Copyright IBM Corp. Reino Unido 1989, 2013). Se efectuó  $X^2$  de Pearson con medidas que tomaron valores entre 0 y 1, para determinar la importancia de las asociaciones. Los valores de probabilidad ( $P$ )  $< 0.05$  se consideraron significativos.

29 casos fueron seleccionados para este estudio, los hallazgos clínico-moleculares se detallan en la *Tabla 1*, así como las características histológico-moleculares en la *Tabla 2* y los hallazgos radiológicos se cuantifican en la *Tabla 3*.

**Tabla 1.** Características clínico-moleculares relevantes de los 29 pacientes.

	n	%
Mediana de edad	40 años	
Mínimo	28 años	
Máximo	73 años	
Sexo		
Femenino	n=13	44.80%
Masculino	n=16	55.20%
Codeleción 1p19q		
Presente	n=12	41.40%
Ausente	n=17	58.60%

De los 29 casos presentados 13 correspondieron al sexo femenino (44.8%) y 16 al sexo masculino (55.2%), con una mediana de edad de 40 años. Se analizaron 10 casos con tumor glial con grado de malignidad II (OMS), 9 casos con grado de malignidad III y 10 casos grado IV de malignidad acorde a la OMS; de los cuales 12 (41.4%) casos presentaron codeleción positiva para los alelos 1p36 y 19q13, obtenidas previamente con técnica de *FISH*.

La estirpe histológica con mayor casos codeletados fueron los oligoastrocitomas grado II con 5 casos (41.6%), le siguieron los oligodendrogliomas anaplásicos grado III con 3 casos (25%) y 2 casos (16.6%) de oligodendrogliomas grado II, cabe mencionar que la codeleción 1p19q se presentó en 1 caso de oligoastrocitoma anaplásico (8.3%) grado III y glioblastoma (8.3%) grado IV, el grado histológico se tomó acorde a las directrices de la OMS.

**Tabla 2.** Estirpe histológica, grado de malignidad y positividad para la codeleción 1p19q.

	Total, n	OSM	Codeleción 1p19q (+)
Astrocitoma difuso	3	II	-
Oligodendroglioma	2	II	2
Oligoastrocitoma	5	II	5
Astrocitoma anaplásico	-	III	-
Oligodendroglioma anaplásico	5	III	3
Oligoastrocitoma anaplásico	4	III	1
Glioblastoma	10	IV	1
	<u>n=29</u>		<u>n=12</u>

En relación a la topografía anatómica, se encontraron doce casos (41.4%) uni-topográficos y diecisiete casos (58.6%) multi-topográficos, de los cuales el lóbulo temporal obtuvo la mayoría con diecisiete casos - cinco codeletados (58.6%-29.4%  $p: 0.119$ ), le siguió el lóbulo frontal con diez casos - siete codeletados (34.5% - 70%  $p: 0.023$ ) infiriendo predilección significativa por este lóbulo; el cuerpo caloso también presentó un número considerable de casos, siendo ocho - tres codeletados (27.6% - 37.5%  $p: 0.793$ ), el lóbulo parietal y de la ínsula se contabilizaron con cinco casos cada uno (17.2% c/u) de los cuales, el lóbulo parietal presentó dos codeletados (40%  $p: .945$ ) y el lóbulo de la ínsula un codeletado (20%  $p: 0.286$ ), a nivel occipital y talámico se observaron cuatro casos (13.8%), objetivando sólo tres codeletados a nivel occipital (75%  $p: 0.141$ ), a nivel talámico no se encontraron casos codeletados. Lo anterior se evidencia en la *Tabla 3*, de características radiológicas y moleculares.

**Tabla 3.** Hallazgos radiológicos y moleculares.

Total de pacientes	29				
	<i>n</i>	%	Codeleción 1p19q (+)	%	<i>p</i>
<b>Topografía anatómica</b>					
Frontal	10	34.5%	7	70%	0.023
Temporal	17	58.6%	5	29.4%	0.119
Parietal	5	17.2%	2	40%	0.945
Insular	5	17.2%	1	20%	0.286
Occipital	4	13.8%	3	75%	0.141
Cuerpo caloso	8	27.6%	3	37.5%	0.793
Tálamo	4	13.8%	-	-	-
<b>Extensión</b>					
Uni-topográfico	12	41.4%	6	50%	0.428
Multi-topográfico	17	58.6%	6	35.2%	0.428
<b>Realce al contraste</b>					
Nulo	8	27.6%	6	75%	0.023
Difuso	15	51.7%	6	40%	0.428
Nodular	4	13.8%	2	50%	0.653
Anular	2	6.9%	-	-	-
<b>Bordes tumorales</b>					
Definidos	6	20.7%	3	50%	0.630
Indefinidos	23	79.3%	9	39.1%	0.630
<b>Otros</b>					
Mediana de volumen (cm <sup>3</sup> )	56				

En la *Figura 5*, se objetiva un ejemplo representativo de los hallazgos por resonancia magnética observados en algunos de los 29 pacientes, en las primeras dos líneas se muestra la topografía anatómica y en la última el tipo de realce al paso del medio de contraste endovenoso (Gd).

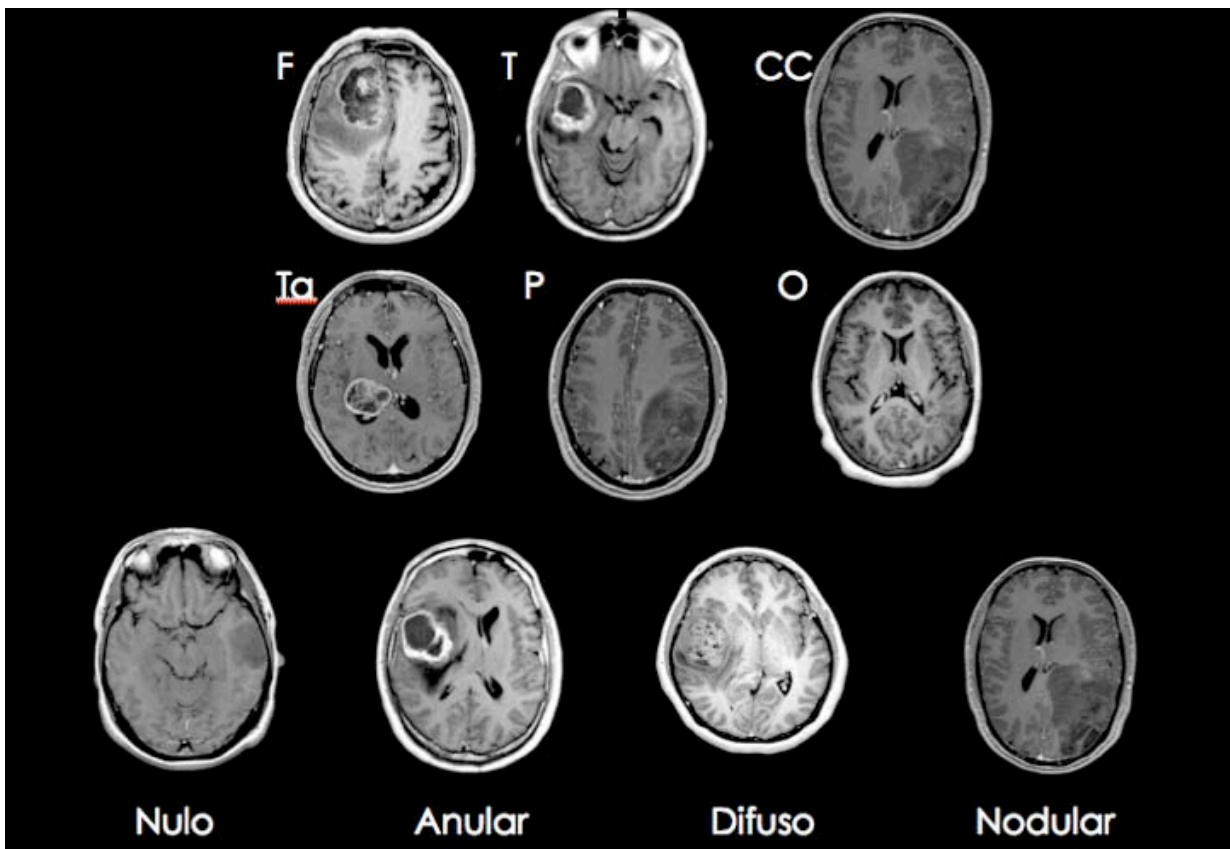
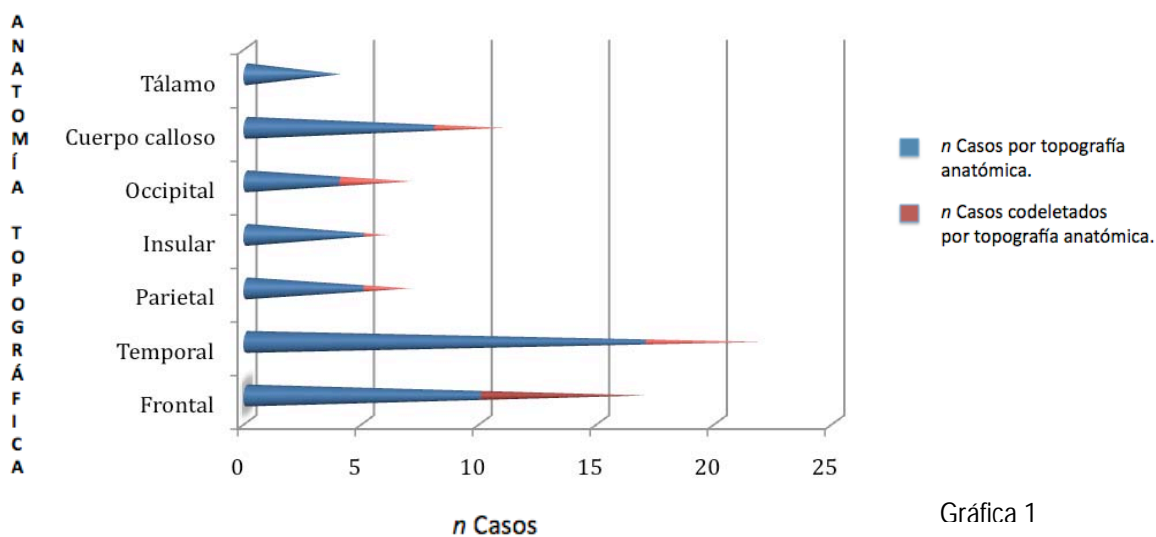


Fig. 5 Hallazgos por resonancia magnética en relación con topografía anatómica y realce al paso de contraste. F: frontal, T: temporal, CC: Cuerpo calloso, Ta: tálamo, P: parietal y O: occipital.

En la siguiente gráfica se identifican los números de casos acorde a topografía anatómica y las codelecciones presentadas para cada uno (*Gráfica 1*).

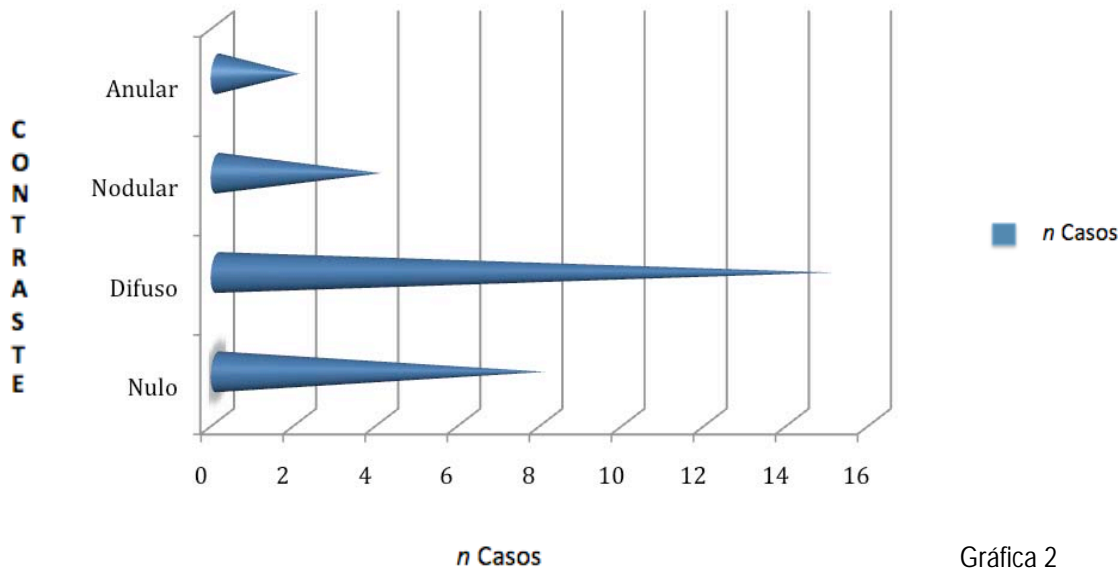


Gráfica 1

En relación a la extensión tumoral, misma que se expresó en uni-topográfico o multi-topográfico, se obtuvieron 12 casos para el primero (41.4%) y 17 casos (58.6%) para el segundo respectivamente, 6 casos fueron codeletados para cada uno, con un porcentaje de 50% ( $p: 0.428$ ) para los uni-topográficos y 35.2% ( $p: 0.428$ ) para los multi-topográficos.

Se observó una  $p$  estadísticamente significativa en los pacientes con nulo realce al paso del medio de contraste endovenoso, siendo 8 casos – 6 codeletados (27.6% - 75%  $p: 0.23$ ), en relación a aquellos que presentaron realce difuso, nodular y anular (Gráfica 2).

No se evidenció significancia estadística en relación a los bordes tumorales, encontrando 6 casos con bordes definidos y 23 con bordes indefinidos (20.7% - 79.3%), de los cuales 3 presentaron codeleción 1p19q y bordes definidos (50%  $p: 0.630$ ) y 9 codeleción 1p19 así como bordes indefinidos (39.1%  $p: 0.630$ ).



Gráfica 2

En este estudio probamos la validez de la hipótesis nula planteada, observando una predilección por el lóbulo frontal así como nulo realce al paso del medio de contraste endovenoso, hallazgos visibles en la RM efectuada previa al tratamiento quirúrgico de los casos presentados, dichos resultados se han presentado en numerosos trabajos, ejemplos de esto se documentó en las investigaciones que realizaron M. D. Jenkinson *et al.*, en el año 2006, Brell *et al.*, hicieron lo propio en el 2011 así como Reyes-Botero *et al.*, en el 2013, encontrando similitudes en cuestión de localización topográfica anatómica y patrones de realce al paso del medio de contraste endovenoso con gadolinio.

Nuestra muestra constó de 29 casos, de los cuales 12 mostraron codelección  $1p19q$ , esta codelección mostró dominancia en los gliomas mixtos, obteniendo 6 casos codeletados, de los cuales cinco fueron oligastrocitomas grado II y uno, oligastrocitoma anaplásico grado III, cabe mencionar que el total de casos estudiados de oligastrocitomas grado II presentaron la codelección; con mínima diferencia de un caso se presentaron los tumores oligodendrogiales, obteniendo 7 en total con 5 codeletados, subdividiéndose en dos casos codeletados de tipo oligodendrogial grado II y tres casos codeletados de tipo oligodendrogial anaplásico grado III; por lo que observamos una predilección por los gliomas de estirpe mixta y de tipo oligodendrogial en nuestro trabajo, situación recurrente en la literatura relacionada con el tema, en donde se aprecia dominancia de la estirpe oligodendrogial y mixta con porcentajes mayores de codelección  $1p19q$ , en comparación con series que evalúan tumores gliales de estirpe astrocitaria.<sup>2,6,12,17, 21,22</sup>

Las muestras poblacionales para estudiar la relación de los tumores gliales con la codelección  $1p19q$  de manera individual o en conjunto con las características encontradas en estudios de imagen, es variable y bastante amplia, en algunos casos encontramos poblaciones pequeñas, como la que presenta Meli *et al.*, (2011) con 11 pacientes y cuatro casos codeletados o la investigación de Gil-Salú *et al.*, (2007) con 45 pacientes y diez casos

codeletados, estudios en donde se comprobó la relación de la codelección con un grupo específico de tumores gliales así como su relación con características radiológicas; lo que intentamos explicar, es que aunque nuestra muestra poblacional es pequeña, sí se obtuvo significancia estadística entre la correlación de las características moleculares con características por imagen en resonancia magnética, puntualizando predilección de la codelección *1p19q* por el lóbulo frontal, apartado que se ha observado en múltiples estudios con muestras poblacionales mayores, siendo específicos, Ross *et al.*, (2014) presentó un estudio con 89 pacientes, de los cuales cuarenta y nueve estaban codeletados, con resultados similares a los nuestros, el mismo escenario se presentó en el trabajo de Reyes –Botero *et al.*, (2013), en donde se estudiaron a 50 pacientes, presentando codelección *1p19q* en treinta y nueve, éstos estudios precedieron lo que ya habían reportado Brell M, Castañer S, Pujol-Farré T, Boluda S, Ribalta T, Bruja J *et al.*, en el 2011, con treinta y un casos codeletados de 54 pacientes, evidenciando una predilección por el lóbulo frontal.

En esta ocasión, se utilizaron solo dos secuencias potenciadas en resonancia magnética para obtener las variables a estudiar, las cuales fueron SPGR con contraste (Gd) y T2, objetivando relación estadísticamente significativa entre aquellos casos codeletados y nulo realce al paso del medio de contraste, cabe señalar que es posible que existan otras técnicas de resonancia magnética que puedan ser útiles para la identificación de características específicamente asociadas con la codelección *1p19q*.<sup>21</sup> Varios estudios han sugerido que las secuencias potenciadas en difusión, perfusión y espectroscopía<sup>2,16,17</sup> también pueden ayudar a identificar de forma no invasiva la codelección *1p19q*.



Este estudio tiene varias limitaciones, además de su carácter retrospectivo, se basa solo en el análisis de imágenes por resonancia magnética convencional, sin embargo muestra que la correlación patológica, radiológica y molecular es una estrategia interesante para la identificación de alteraciones moleculares asociadas con la biología de los tumores gliales así como una prueba de múltiple utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectados por gliomas.

El objetivo de clasificar los gliomas es definir subgrupos de pacientes con un pronóstico y respuesta al tratamiento similares. Para ello, además del análisis histológico, el estudio genético proporciona información muy valiosa.

Nuestros resultados confirman que la codeleción *1p19q* es más frecuente en los tumores oligodendrogiales puros y mixtos que asientan en el lóbulo frontal. Además, estas características radiológicas poseen *per se* influencia pronóstica; sin embargo, la asociación genético-radiológica adolece de algunas excepciones, por lo que resulta improbable que pueda llegar a predecirse el estado de *1p19q* tomando como base exclusivamente aspectos radiológicos.

1. Cohen A. L., Colman H. **Glioma Biology and Molecular Markers**. Springer International Publishing Switzerland 2015; J. Raizer and A. Parsa (eds.), **Current Understanding and Treatment of Gliomas**, *Cancer Treatment and Research* 163, DOI 10.1007/978-3-319-12048-5\_2
2. Chawla S, Krejza J, Vossough A, Zhang Y, Kapoor GS, Wang S, O'Rourke DM, Melhem, ER, Poptani H. **Differentiation between Oligodendroglioma Genotypes Using Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion-Weighted Imaging and Proton MR Spectroscopy**. *Am J Neuroradiol* Aug 2013 34:1542– 49.
3. Brell M, Castañer S, Pujol-Farre T, Boluda S, Ribalta T, Bruna J, Martínez M, Verger E, Villà S, Viñolas N, Gil M, Graus F, Tortosa-Moreno A. **Implicación del patrón radiológico en el pronóstico de los tumores oligodendrogiales: correlación con el perfil genético**. *Rev Neurol* 2011; 52 (8): 465-471.
4. Walker C, Baborie A, Crooks D, Wilkins S, Jenkinson. MD. **Biology, genetics and imaging of glial cell tumours**. *The British Journal of Radiology*, 84 (2011), S90–S106 .
5. Ohgaki H, Kleihues P. **Epidemiology and etiology of gliomas**. *Acta Neuropathol* (2005) 109: 93–108.
6. Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN. **Molecular Subtypes of Anaplastic Oligodendroglioma: Implications for Patient Management at Diagnosis**. *Clinical Cancer Research* April 2001. Vol. 7, 839–845.
7. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. **Primary brain tumours in adults**. *Lancet* 2003; 361: 323–31.
8. Jenkinson MD, Du Plessis DG, Walker C, Smith TS. **Advanced MRI in the management of adult gliomas**. *Br J Neurosurg* 2007;21:550–61.
9. Louis DN, Ohgaki H, Wjstler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. **The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System**. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug; 114(2): 97–109.
10. Jenkinson MD, Du Plessis DG, Smith TS, Joyce KA, Warnke PC, Walker C. **Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: correlation with MRI features**. *Brain* (2006), 129, 1884–1891.
11. Matos Rojas I.A., Bertholdo D, Castillo M. **Células madre: implicaciones en el desarrollo de tumores cerebrales**. *Radiología*. 2012;54(3):221-230 doi:10.1016/j.rx.2011.05.014.
12. Robert Brown R, Zlatescu M, Sijben A, Roldan G, Easaw J, Forsyth P, Parney I, Sevick R, Yan E, Demetrick D, Schiff D, Cairncross G, Mitchell R. **The Use of Magnetic Resonance Imaging to Noninvasively Detect Genetic Signatures in Oligodendroglioma**. *Clin Cancer Res* 2008;14(8). doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1964.
13. Ortega-Aznar A, Jiménez-León P, Martínez E, Romero-Vidal FJ. **Aspectos clinicopatológicos y moleculares de valor diagnóstico y pronóstico en gliomas**. *Rev Neurol* 2013; 56: 161-70.
14. Berrocal A. **Codelección de 1p/19q. Se debe determinar la codelección de 1p/19q en todos los tumores de origen oligodendroglial ya sea en el momento del diagnóstico o en la recidiva [en línea]: documenting electronic sources on the Internet**. 2015 [Fecha de consulta: 20 de mayo 2015]. Disponible en: <

[http://www.oncobyg.com/MarcadoresMoleculares/tumores\\_del\\_sistema\\_nervioso\\_central/rutinarios/32/#info\\_marcador](http://www.oncobyg.com/MarcadoresMoleculares/tumores_del_sistema_nervioso_central/rutinarios/32/#info_marcador).

15. Gil-Salú JL, Nieto A, Rodríguez-Gutiérrez JF, Almarcha J. **Análisis de la presencia de mutaciones por pérdida de heterocigocidad de 1p/19q en tumores cerebrales de estirpe glial.** *Neurocirugía* 2007; 18: 285-293.
16. Meli FJ, Ingui J, Badano F, Martinetto H, Sevlever G, Muggeri A, Diez B. **Tumores oligodendrogliales: correlación entre el genotipo tumoral e imágenes de perfusión por RM.** *RAR* 2011- Volumen 75 - Número 1.
17. Fellah S, Caudal D, De Paula AM, Dory-Lautrec P, Figarella-Branger D, Chinot O, Metellus P, Cozzone PJ, Confort-Gouny S, Ghattas B, Callot V, Girard N. **Multimodal MR Imaging (Diffusion, Perfusion, and Spectroscopy): Is It Possible to Distinguish Oligodendroglial Tumor Grade and 1p/19q Codeletion in the Pretherapeutic Diagnosis?.** *AJNR Am J Neuroradiol* Jul 2013 34:1326 –33.
18. Arvelo F. **Micrometástasis: estrategias para su detección.** *Investigación Clin* 2013, 54(2): 206 – 225.
19. Ribalta T. **Patología molecular de los tumores del S.N.C.** Hospital Clínic, Univ. de Barcelona, IDIBAPS.
20. Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud, Secretaría de Salud, 14 de junio de 1992.
21. Reyes-Botero G, Dehais C, Idbaih A, Martin-Duverneuil N, Lahutte M, Carpentier C, Letouze E, Chinot O, Loiseau H, Honnorat J, Ramirez C, Moyal E, Figarella-Branger D, Ducray F, and POLA Network. **Contrast enhancement in 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendrogliomas is associated with 9p loss, genomic instability, and angiogenic gene expresión.** *Neuro-Oncology* 2013; 00, 1–9, doi:10.1093/neuonc/not235.
22. Ross DA, Tao S, Gultekin S, Ross AM. **Lobar Distribution of Low Grade Oligodendroglioma: Distribution, Molecular Characteristics, and Survival Based upon Location.** *Journal of Cancer Therapy*, 2014, 5, 1249-1258. <http://dx.doi.org/10.4236/jct.2014.513126>.