

1.178 pacientes con glioma en ocho centros de Canadá, Francia, Alemania, Suecia y Estados Unidos y 2.493 controles de la población de sexo y edad comparables. Todos los centros menos uno describieron una asociación inversa, independiente y estadísticamente significativa entre los antecedentes de asma, eccema u otras alergias y el riesgo de glioma. La razón de posibilidades agrupada para todas las alergias combinadas fue de 0,59 (IC 95% = 0,49-0,71).

Dos estudios se centraron en las alergias a exposiciones específicas (p. ej., fármacos, alimentos) y describieron asociaciones inversas para la mayoría de los tipos de alergias (Brenner et al, 2002; Wiemels et al, 2002). En uno de estos estudios (Brenner et al, 2002), la auto-notificación de cualquier tipo de alergia se asoció con una reducción del 33% en el riesgo de glioma (OR = 0,67), y la OR de alergias individuales osciló entre 0,23 (alergia a productos químicos) y 0,97 (rinitis alérgica primaveral). En el otro estudio (Wiemels et al, 2002), se observó una relación dosis-respuesta entre números crecientes de alérgenos específicos y el riesgo de glioma, con una OR de 0,37 para cinco o más alérgenos descritos, en comparación con ninguno. Solo en un estudio de casos y controles (Cicuttini et al, 1997) no se ha observado ninguna asociación entre los antecedentes de alergia (asma o eccema) y el riesgo de glioma.

En un estudio de casos y controles (Wiemels et al, 2004), se midieron los marcadores biológicos de alergias para reducir el riesgo que puede surgir de la autonotificación en un estudio de casos y controles, y aumentar la especificidad de la evaluación de la exposición. En este estudio se obtuvieron muestras de suero de 226 casos de glioma de adultos y 289 controles equiparables en frecuencia con edad, sexo y etnicidad para medir la inmunoglobulina E (IgE), un marcador clínico de las alergias atópicas. En comparación con los niveles normales (< 25 kU/l), los individuos con niveles elevados de IgE (> 100 kU/l) tuvieron una OR de 0,37 (IC 95% = 0,22-0,64), y los individuos con niveles intermedios de IgE (25 a 100 kU/l) tuvieron una OR de 0,64 (IC 95% = 0,42-0,96) de riesgo de glioma. La quimioterapia, la radioterapia o la cirugía y el uso de fármacos (como antiinflamatorios no esteroideos, antialérgicos, corticoides y antibióticos) no alteraron los niveles de IgE en los casos o los controles. Estos hallazgos confirman las observaciones previas basadas principalmente en la autonotificación de alergias.

El alto grado de consistencia de todos los artículos, a pesar de las diferencias en el diseño de los estudios (hospital, amigos y controles de la población), el porcentaje de entrevistas a los familiares y la localización geográfica del estudio, sugieren la posible existencia de una base etiológica para las alergias. Además, el hecho de que las alergias no se relacionaran con el riesgo de meningioma en la mayoría de estudios (Brenner et al, 2002; Schlehofer et al, 1999) va en contra de un sesgo como causa de la asociación inversa con el riesgo de glioma.

Infecciones

La detección de virus y partículas similares a virus en muestras de tumores cerebrales ha llevado a especular que la infección vírica podría ser un factor de riesgo en el desarrollo de tumores cerebrales. El interés por el virus 40 del simio (SV40), un poliovirus, se estimuló por estudios animales con desarrollo de tumores cerebrales después de la inoculación intracerebral de SV40, y estudios humanos en los que se aisló SV40 de tejido tumoral cerebral. Entre 1955 y 1962 se produjo una contaminación accidental de la vacuna de la poliomielitis administrada con SV40. Los estudios de seguimiento de estos individuos vacunados no encontraron un aumento global del riesgo

de tumores cerebrales (Engels, 2005). Además, no se observó ninguna asociación significativa entre anticuerpos anti-SV40 (u otros dos poliovirus, virus JC y virus BK) y tumores primarios malignos del cerebro cuando se midieron directamente en el suero obtenido antes del diagnóstico del cáncer (Rollison et al, 2003).

Algunos estudios (Linnet et al, 1996; Linos et al, 1998) han sugerido que las infecciones víricas durante el embarazo aumentan el riesgo de tumores cerebrales infantiles en la descendencia. Sin embargo, estos hallazgos no se observaron en otros estudios.

Varios estudios han sugerido que algunas infecciones pueden reducir el riesgo de glioma en los adultos. En un estudio (Schlehofer et al, 1999), los sujetos con una historia de enfermedades infecciosas (p. ej., resfriados, gripe) tuvieron una reducción del 30% del riesgo (RR = 0,72; IC 95% = 0,61-0,85) en comparación con los que no tenían esta historia. Se observó un posible papel protector de infección previa por varicela (virus de la varicela-zóster) en dos estudios de casos y controles diferentes utilizando medidas de autonotificación y serológicas de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (Wrensch et al, 1997, 2001, 2005). En un análisis de 229 adultos con glioma y 289 controles, los individuos con antecedentes de varicela tuvieron un riesgo menor de glioma (OR = 0,59; IC 95% = 0,40-0,86), y los individuos con niveles más altos de inmunoglobulina contra el virus de la varicela-zóster tuvieron un menor riesgo de glioma (OR = 0,41; IC 95% = 0,24-0,70, en comparación con el cuartil más alto a más bajo de IgG serológica) (Wrensch et al, 2005). No se observaron asociaciones similares con otros tres herpesvirus (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus del herpes simple) (Wrensch et al, 2001, 2005).

La infección por *Toxoplasma gondii* se ha asociado con un riesgo aumentado de meningioma y astrocitoma en dos estudios de casos y controles. Sin embargo, a pesar de la propensión de este parásito de infectar el sistema nervioso, no se ha establecido como factor de riesgo de desarrollo de tumores cerebrales.

Actualmente, las pruebas epidemiológicas que involucran a los agentes infecciosos como factores importantes en la etiología de los tumores cerebrales no son concluyentes. Sin embargo, la historia de ciertas infecciones parece estar relacionada inversamente con el riesgo de tumor cerebral, y esta asociación puede, igual que las alergias, estar mediada por el sistema inmunitario.

Síndromes genéticos

Aproximadamente el 1-5% de los tumores cerebrales están causados por síndromes genéticos que aumentan el riesgo de tumores del sistema nervioso (Kleihues et al, 2000). Se produce neurofibromatosis de tipo I (NFI) en una de cada 4.000 personas, y está relacionada con un gen del cromosoma 17. Aproximadamente el 5-10% de las personas con NFI desarrollan tumores cerebrales, incluidos tumores malignos de la vaina nerviosa periférica, astrocitomas pilocíticos del nervio óptico y otros astrocitomas. La neurofibromatosis de tipo II (NF-II) se observa en uno de cada 40.000 recién nacidos, se define por la presencia de neuromas bilaterales del acústico y está ligado a un gen del cromosoma 22. Los individuos con NF II también presentan astrocitomas y otros tipos de tumores cerebrales.

El síndrome de Li-Fraumeni, un proceso autosómico dominante, puede comportar una mutación del gen supresor tumoral TP53, lo cual sugiere un riesgo aumentado de sarcomas de partes blandas, osteosarcomas, cáncer de mama y tumores cerebrales. Aproximadamente el 12% de los cánceres en familias con mutaciones de la línea germinal TP53 son tumores cerebrales; los astrocitomas son el tipo predo-

TABLA 56A.2 Síndromes genéticos asociados a tumores del sistema nervioso

SÍNDROME	CROMOSOMA O GEN	HERENCIA	TUMORES DEL SNC
NFI	17q1	Autosómica dominante	Astrocitomas pilocíticos del nervio óptico, otros gliomas, meningioma, tumores de la vaina nerviosa
NF II Li-Fraumeni	22q Mutaciones de línea germinal <i>TP53</i>	Autosómica dominante Autosómica dominante	Vaina nerviosa, glioma óptico, meningioma Glioma, meduloblastoma, tumores del plexo coroide, tumores de la vaina nerviosa, meningioma
Turcot	Mutaciones de línea germinal <i>APC</i> y <i>hMLH1/hPSM2</i>	Autosómica dominante	Meduloblastomas
Esclerosis tuberosa	9q32-34	Autosómica dominante	Ependimoma, astrocitoma, ganglioneuroma
Síndrome de von Hippel-Lindau	3p13-14	Autosómica dominante	Hemangioblastoma
Enfermedad de Sturge-Weber	3p25-26	Autosómica dominante	Papiloma del plexo coroide

minante (Kleihues et al, 1997). El síndrome de Turcot se asocia con pólipos adenomatosos y riesgo aumentado de meduloblastoma y glioblastoma. Las personas con carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin) y tumor de Wilms tienen un riesgo aumentado de meduloblastoma. En la Tabla 56A.2 se resumen los síndromes hereditarios asociados con un riesgo aumentado de tumores del sistema nervioso.

También se ha identificado la agrupación familiar de tumores cerebrales fuera de estos síndromes definidos. La probabilidad de tener un miembro de la familia con un tumor cerebral es dos veces más elevada en los pacientes adultos con tumores cerebrales (8%) que en los controles (4%). Esta agrupación familiar es incluso más pronunciada en los niños y en ciertos tipos histológicos de tumores cerebrales (meduloblastoma). Aunque los síndromes genéticos representan sólo una pequeña fracción de los tumores cerebrales en Estados Unidos, estudios posteriores de los genes afectados aportarán perspectivas sobre la patogenia molecular de los tumores cerebrales esporádicos.

Polimorfismos genéticos

En la patogenia de ciertos cánceres intervienen polimorfismos genéticos en enzimas metabólicas y de detoxificación específicas. A pesar de los resultados contradictorios del pequeño número de estudios (Kelsey et al, 1997; Trizna et al, 1998), existe una sólida justificación para seguir investigando en esta categoría de factores de riesgo potenciales. Además de la posible asociación entre NOC y gliomas, se ha observado que otros xenobióticos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, inducen tumores cerebrales en modelos animales. Estas asociaciones entre carcinógenos químicos y tumores cerebrales en modelos experimentales plantean la posibilidad de que la susceptibilidad puede estar relacionada con polimorfismos genéticos en locus que codifican el citocromo P450 (CYP450) en fase I y las enzimas glutatión S-transferasas en fase II. Diversos neurocarcinógenos potenciales (hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosoureas y metil haluro) son sustratos de estas enzimas. Diversos estudios de casos y controles de tumores cerebrales han evaluado otras enzimas polimórficas (GSTT1, GSTM1, GSTP1, CYP2D6, NAT2, HRAS1) que intervienen en la activación o detoxificación de neurocarcinógenos potenciales. El estudio de los polimorfismos genéticos en diferentes enzimas metabólicas y de detoxificación como potenciales

factores de riesgo de tumores cerebrales es un área de investigación nueva y prometedora.

En conclusión, los tumores cerebrales son una forma de cáncer infrecuente, pero especialmente mortal, cuya etiología sigue siendo en gran medida desconocida. El único factor de riesgo ambiental establecido, la radiación ionizante, explica sólo una pequeña fracción de casos casuales, y existe predisposición genética en sólo un pequeño porcentaje de casos. Varios factores complican el estudio de los tumores cerebrales, como el gran número de subtipos biológicos y la baja incidencia en comparación con otros cánceres. Se necesitan colaboraciones multicéntricas para obtener muestras de gran tamaño y examinar subtipos más infrecuentes de tumores cerebrales. La clasificación molecular, además de los criterios de la OMS, mejorará la definición de los casos y guiará el camino para conocer mejor la patogenia de diferentes tipos de tumores cerebrales primarios.

Actualmente, se están realizando estudios epidemiológicos de tumores cerebrales primarios para analizar más plenamente los papeles de alergias, las infecciones y el sistema inmunitario en el desarrollo de los tumores cerebrales. El Brain Tumor Epidemiological Consortium y los estudios prospectivos en curso aportarán respuestas más definitivas respecto al papel de alergias, exposiciones dietéticas, predisposición genética e interacciones gen-ambiente en el desarrollo de los gliomas. Otros estudios extensos y en curso de factores de riesgo de meningiomas y tumores cerebrales infantiles también deben conducir a un mejor conocimiento de la etiología de estos cánceres.

Bibliografía

Ahlbom, I. C., Cardis, E., Green, A., et al. 2001, Review of the epidemiologic literature on EMF and health, *Environ Health Perspect*, vol. 109, suppl. 6, pp. 911-933

American Cancer Society. 2005, *Cancer Facts & Figures 2005*, Atlanta, American Cancer Society

American Cancer Society. 2006, *Cancer Facts & Figures 2006*, Atlanta, American Cancer Society

Blowers, L., Preston-Martin, S., & Mack, W. J. 1997, Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA), *Cancer Causes Control*, vol. 8, pp. 5-12

Bondy, M. L., Wang, L. E., El-Zein, R., et al. 2001, Gamma-radiation sensitivity and risk of glioma, *J Natl Cancer Inst*, vol. 93, pp. 1553-1557

- Brenner, A. V., Linet, M. S., Fine, H. A., et al. 2002, History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults, *Int J Cancer*, vol. 99, pp. 252-259
- Carozza, S. E., Wrensch, M., & Miike, R. 2000, Occupation and adult gliomas, *Am J Epidemiol*, vol. 152, pp. 838-846
- Central Brain Tumor Registry of the United States. 2005, *Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002*, CBTRUS, Hinsdale, IL
- Chen, H., Ward, M. H., Tucker, K. L., et al. 2002, Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States, *Cancer Causes Control*, vol. 13, pp. 647-655
- Christensen, H. C., Schuz, J., Kosteljanetz, M., et al. 2004, Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma, *Am J Epidemiol*, vol. 159, pp. 277-283
- Christensen, H. C., Schuz, J., Kosteljanetz, M., et al. 2005, Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study, *Neurology*, vol. 64, pp. 1189-1195
- Cicuttini, E. M., Hurley, S. E., Forbes, A., et al. 1997, Association of adult glioma with medical conditions, family and reproductive history, *Int J Cancer*, vol. 71, pp. 203-207
- Dietrich, M., Block, G., Pogoda, J. M., et al. 2005, A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors, *Cancer Causes Control*, vol. 16, pp. 619-635
- Edwards, C. G., Schwartzbaum, J. A., Lonn, S., et al. 2006, Exposure to loud noise and risk of acoustic neuroma, *Am J Epidemiol*, vol. 163, pp. 327-333
- Engels, E. A. 2005, Cancer risk associated with receipt of vaccines contaminated with simian virus 40: epidemiologic research, *Expert Rev Vaccines*, vol. 4, pp. 197-206
- Filippini, G., Maisonneuve, P., McCredie, M., et al., for the Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans study. 2002, Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH international case-control study, *Int J Cancer*, vol. 100, pp. 206-213
- Fine, H. A., & Loeffler, J. S. 1999, *Primary Central Nervous System*, Philadelphia, WB Saunders, pp. 481-494
- Hu, J., Johnson, K. C., Mao, Y., et al. 1998, Risk factors for glioma in adults: a case-control study in northeast China, *Cancer Detect Prev*, vol. 22, pp. 100-108
- Hu, J., La Vecchia, C., Negri, E., et al. 1999, Diet and brain cancer in adults: a case-control study in northeast China, *Int J Cancer*, vol. 81, pp. 20-23
- Huncharek, M., Kupelnick, B., & Wheeler, L. 2003, Dietary cured meat and the risk of adult glioma: a meta-analysis of nine observational studies, *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, vol. 22, pp. 129-137
- Inskip, P. D., Mellemkjaer, L., Gridley, G., & Olsen, J. H. 1998, Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark), *Cancer Causes Control*, vol. 9, pp. 109-116
- Inskip, P. D., Tarone, R. E., Hatch, E. E., et al. 2001, Cellular-telephone use and brain tumors, *N Engl J Med*, vol. 344, pp. 79-86
- Johansen, C., Boice, J. Jr., McLaughlin, J., & Olsen, J. 2001, Cellular telephones and cancer—a nationwide cohort study in Denmark, *J Natl Cancer Inst*, vol. 93, pp. 203-207
- Jukich, P. J., McCarthy, B. J., Surawicz, T. S., et al. 2001, Trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1994, *Neuro-oncol*, vol. 3, pp. 141-151
- Kadan-Lottick, N. S., Skluzacek, M. C., & Gurney, J. G. 2002, Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma, *Cancer*, vol. 95, pp. 193-202
- Kaplan, S., Novikov, I., & Modan, B. 1997, Nutritional factors in the etiology of brain tumors: potential role of nitrosamines, fat, and cholesterol, *Am J Epidemiol*, vol. 146, pp. 832-841
- Kelsey, K. T., Wrensch, M., Zuo, Z. F., et al. 1997, A population-based case-control study of the CYP2D6 and GSTT1 polymorphisms and malignant brain tumors, *Pharmacogenetics*, vol. 7, pp. 463-468
- Khuder, S. A., Mutgi, A. B., & Schaub, E. A. 1998, Meta-analyses of brain cancer and farming, *Am J Ind Med*, vol. 34, pp. 252-260
- Kleihtues, P., Burger, P. C., Collins, V. P., et al. 2000, *Tumours of the Nervous System*, Lyon, France, IARC
- Kleihtues, P., Schauble, B., zur Hausen, A., et al. 1997, Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families, *Am J Pathol*, vol. 150, pp. 1-13
- La Vecchia, C., & Franceschi, S. 2000, Nutrition and gastric cancer, *Can J Gastroenterol*, vol. 14, suppl. D, pp. 51D-54D
- Lee, M., Wrensch, M., & Miike, R. 1997, Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA), *Cancer Causes Control*, vol. 8, pp. 13-24
- Lijinsky, W. 1999, N-Nitroso compounds in the diet, *Mutat Res*, vol. 443, pp. 129-138
- Linet, M. S., Gridley, G., Cnattingius, S., et al. 1996, Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden), *Cancer Causes Control*, vol. 7, pp. 437-448
- Linos, A., Kardara, M., Kosmidis, H., et al. 1998, Reported influenza in pregnancy and childhood tumour, *Eur J Epidemiol*, vol. 14, pp. 471-475
- Longstreth, W. T. Jr., Phillips, L. E., Drangsholt, M., et al. 2004, Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: a population-based case-control study, *Cancer*, vol. 100, pp. 1026-1034
- Lonn, S., Ahlbom, A., Hall, P., & Feychting, M. 2005, Long-term mobile phone use and brain tumor risk, *Am J Epidemiol*, vol. 161, pp. 526-535
- National Cancer Institute. 2006, *Overview of the SEER Program, 2006*, accessed at <http://seer.cancer.gov/about/>
- Neugut, A. I., Hayek, M., & Howe, G. 1996, Epidemiology of gastric cancer, *Semin Oncol*, vol. 23, pp. 281-291
- Norman, M. A., Holly, E. A., & Preston-Martin, S. 1996, Childhood brain tumors and exposure to tobacco smoke, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 5, pp. 85-91
- Nygren, C., Adami, J., Ye, W., et al. 2001, Primary brain tumors following traumatic brain injury—a population-based cohort study in Sweden, *Cancer Causes Control*, vol. 12, pp. 733-737
- Olson, J. E., Janney, C. A., Rao, R. D., et al. 2002, The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis, *Cancer*, vol. 95, pp. 1504-1510
- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. 2005, Global cancer statistics, 2002, *CA Cancer J Clin*, vol. 55, pp. 74-108
- Preston-Martin, S., Pogoda, J. M., Schlehofer, B., et al. 1998, An international case-control study of adult glioma and meningioma: the role of head trauma, *Int J Epidemiol*, vol. 27, pp. 579-586
- Ries, L., Eisner, M., Kosary, C., et al. 2006, *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000*, National Cancer Institute Bethesda, MD
- Rollison, D. E., Helzlsouer, K. J., Alberg, A. J., et al. 2003, Serum antibodies to JC virus, BK virus, simian virus 40, and the risk of incident adult astrocytic brain tumors, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 12, pp. 460-463
- Roman, G. C. 1998, Gene-environment interactions in the Italy-Argentina “Colombo 2000” project, *Funct Neurol*, vol. 13, pp. 249-252
- Rothman, K. J., Loughlin, J. E., Funch, D. P., & Dreyer, N. A. 1996, Overall mortality of cellular telephone customers, *Epidemiology*, vol. 7, pp. 303-305
- Sadetzki, S., Chetrit, A., Freedman, L., et al. 2005, Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis, *Radiat Res*, vol. 163, pp. 424-432
- Savitz, D. A. 1995, Overview of occupational exposure to electric and magnetic fields and cancer: advancements in exposure assessment, *Environ Health Perspect*, vol. 103, suppl. 2, pp. 69-74
- Savitz, D. A., Cai, J., van Wijngaarden, E., et al. 2000, Case-cohort analysis of brain cancer and leukemia in electric utility workers using a refined magnetic field job-exposure matrix, *Am J Ind Med*, vol. 38, pp. 417-425
- Savitz, D. A., & Loomis, D. P. 1995, Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers, *Am J Epidemiol*, vol. 141, pp. 123-134
- Schlehofer, B., Blettner, M., Preston-Martin, S., et al. 1999, Role of medical history in brain tumour development. Results from the International Adult Brain Tumour Study, *Int J Cancer*, vol. 82, pp. 155-160
- Schoemaker, M. J., Swerdlow, A. J., Ahlbom, A., et al. 2005, Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries, *Br J Cancer*, vol. 93, pp. 842-848
- Schwartzbaum, J., Jonsson, F., Ahlbom, A., et al. 2003, Cohort studies of association between self-reported allergic conditions, immune-related diagnoses and glioma and meningioma risk, *Int J Cancer*, vol. 106, pp. 423-428
- Trizna, Z., de Andrade, M., Kyritsis, A. P., et al. 1998, Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase mu and theta, N-acetyltransferase, and CYP1A1 and risk of gliomas, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 7, pp. 553-555

- U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004, *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General 2004*, DHHS, Washington, DC, pp. 302-303
- Wiemels, J. L., Wiencke, J. K., Patoka, J., et al. 2004, Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls, *Cancer Res*, vol. 64, pp. 8468-8473
- Wiemels, J. L., Wiencke, J. K., Sison, J. D., et al. 2002, History of allergies among adults with glioma and controls, *Int J Cancer*, vol. 98, pp. 609-615
- Wong, O., & Raabe, G. K. 2000, A critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,000 workers, *Regul Toxicol Pharmacol*, vol. 32, pp. 78-98
- Wrensch, M., Miike, R., Lee, M., & Neuhaus, J. 2000, Are prior head injuries or diagnostic X-rays associated with glioma in adults? The effects of control selection bias, *Neuroepidemiology*, vol. 19, pp. 234-244
- Wrensch, M., Weinberg, A., Wiencke, J., et al. 1997, Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma? *Am J Epidemiol*, vol. 145, pp. 594-597
- Wrensch, M., Weinberg, A., Wiencke, J., et al. 2001, Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls, *Am J Epidemiol*, vol. 15, pp. 161-165
- Wrensch, M., Weinberg, A., Wiencke, J., et al., 2005, History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls, *Am J Epidemiol*, vol. 161, pp. 929-938
- Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

www.medilibros.com

C A P Í T U L O 56 CÁNCER Y SISTEMA

NERVIOSO

PATOLOGÍA Y GENÉTICA MOLECULAR

David N. Louis, Arie Perry y Reid R. Heffner, Jr.

Principios generales de la biología de los tumores del sistema nervioso 1321

Historia de la clasificación de los tumores del sistema nervioso 1322

Características histopatológicas generales y técnicas 1322

Características histopatológicas generales 1322

Cortes por congelación e improntas/extensiones 1323

Microscopio electrónico (patología ultraestructural) 1324

Inmunohistoquímica 1325

Métodos para evaluar la proliferación celular 1325

Diagnóstico molecular 1326

Tumores neuroepiteliales primarios 1326

Astrocitoma difuso (OMS grado II) 1326

Astrocitoma anaplásico (OMS grado III) 1327

Glioblastoma (OMS grado IV) 1327

Astrocitomas circunscritos («pronóstico favorable») 1328

Oligodendroglioma (OMS grados II o III) 1330

Oligoastrocitoma (OMS grados II o III) 1330

Ependimoma (OMS grados II o III) 1331

Ependimoma mixopapilar (OMS grado I) 1331

Subependimoma (OMS grado I) 1331

Tumores del plexo coroideo 1331

Tumores neuronales/glioneuronales 1332

Neurocitoma central (OMS grado II) 1333

Tumores embrionarios/tumores neuroectodérmicos primitivos 1333

Tumores menígeos/extraaxiales 1335

Meningioma (OMS grado I) 1335

Meningioma atípico (OMS grado II) 1336

Meningioma anaplásico (OMS grado III) 1336

Hemangiopericitoma (OMS grados II o III) 1336

Tumores de la vaina nerviosa 1336

Schwannoma (neurilemoma) (OMS grado I) 1336

Neurofibroma (OMS grado I) 1337

Tumores diversos 1337

Linfoma del sistema nervioso central 1337

Tumores de células germinales 1338

Hemangioblastoma (OMS grado I) 1338

Craneofaringioma (OMS grado I) 1339

Quistes epidermoides y dermoides 1339

Quistes neuroentéricos, coloides y de la hendidura de Rathke 1339

Lipomas 1339

Tumores metastásicos 1340

PRINCIPIOS GENERALES DE LA BIOLOGÍA DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO

Los tumores del sistema nervioso, igual que otras neoplasias humanas, son proliferaciones clonales que se desarrollan como consecuencia de cambios en genes básicos reguladores del crecimiento. Estos genes pertenecen a diferentes clases: oncogenes promotores del crecimiento, anormalmente activados en los tumores; genes supresores tumorales de control del crecimiento, inactivados en los tumores; genes de muerte celular, alterados en los tumores, y genes de reparación del ADN, regulados de forma inadecuada en los tumores. Estos cambios genéticos combinados favorecen el crecimiento, permitiendo que las células proliferen, evolucionen y se diseminen (Louis, 2006).

Han empezado a descubrirse los genes concretos que se afectan en los tumores del sistema nervioso humano, y se explican en este capítulo con el tipo de tumor correspondiente. Es interesante destacar que la mayoría de estos genes también se hallan regulados anormalmente en otros tipos de cánceres humanos, y sigue sin esclarecerse cómo afecta la desregulación específicamente a las células del sistema nervioso. Probablemente, algunas células del sistema nervioso son más susceptibles de sufrir una transformación neoplásica que otras. Por ejemplo,

la mayor frecuencia de gliomas respecto a los tumores neuronales se ha atribuido a la mayor «vulnerabilidad neoplásica» de las células de la glía; debido a que la transformación oncogénica necesita la división celular, las células posmitóticas, como las neuronas, no deberían ser susceptibles a someterse a acontecimientos tumorigénicos. Sin embargo, es posible que los tumores del sistema nervioso aparezcan al producirse cambios oncogénicos en las células precursoras, más que en las células maduras de la glía o las neuronas; ahora se sabe que estos precursores se encuentran en el cerebro incluso en la vida adulta (Vescovi et al, 2006). En este sentido, la mayor frecuencia de gliomas puede relacionarse con vías concretas de diferenciación secundarias a cambios genéticos tumorigénicos específicos (en otras palabras, los progenitores neuroepiteliales transformados pueden tener que someterse a acontecimientos moleculares específicos para llegar a ser tumores, y estos mismos acontecimientos limitan esencialmente la diferenciación glial de las células).

Se desconoce la razón de que las células del sistema nervioso —más que otras células del cuerpo— se transformen en estos casos, porque sigue sin conocerse la etiología de los tumores cerebrales. Hasta ahora sólo se han involucrado claramente dos factores etiológicos —radiación y predisposición hereditaria— en la génesis de los tumores del sistema nervioso. Véase el Capítulo 56A para una expli-

ecación de la radiación ionizante como factor de riesgo de tipos específicos de tumores cerebrales. La predisposición hereditaria de los tumores cerebrales es infrecuente y se limita a síndromes específicos (p. ej., neurofibromatosis tipo 1 [NF1], neurofibromatosis tipo 2 [NF2], esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel-Lindau, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Turcot y síndrome de Gorlin). Estas patologías destacan los papeles críticos que desempeñan los genes específicos en la tumorigénesis cerebral.

HISTORIA DE LA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO

La primera clasificación global de los tumores del sistema nervioso, formulada por Percival Bailey y Harvey Cushing en 1926, se basó en los supuestos paralelos entre las células embriológicas y las neoplásicas. En gran parte, este modelo histogenético de la «célula de origen» sigue siendo la base de la nomenclatura actual. Recientemente, el interés por el papel de las vías congénitas de la tumorigénesis se ha renovado. En 1949, para mejorar la utilidad clínica de la gradación de los tumores, Kernohan proporcionó un sistema de clasificación de los tumores con el fin de evaluar el pronóstico de los pacientes. Russell y Rubinstein modificaron y actualizaron el sistema de Bailey y Cushing durante las décadas de 1960 a 1980. Se incorporaron nuevas actualizaciones a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), completada por primera vez en 1979, y revisada posteriormente en 1993 y 2007 (Louis et al. 2007). Aunque no aceptada universalmente, la clasificación de la OMS es actualmente la más utilizada por los neuropatólogos.

La OMS enumera actualmente más de 100 tipos de tumores del sistema nervioso y sus variantes (Louis et al. 2007). Este nivel de complejidad al principio es descorazonador, pero la consideración de las principales características clínicas y radiológicas suele limitar el diagnóstico diferencial a pocas posibilidades comunes (Tabla 56B.1). Por ejemplo, el diagnóstico diferencial varía sustancialmente entre supratentorial e infratentorial, pediátrico frente a adulto, y tumores realizados frente a no realizados.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS GENERALES Y TÉCNICAS

Características histopatológicas generales

El examen al microscopio óptico de cortes teñidos con hematoxilina-eosina es la base de la mayoría de los sistemas de clasificación y estadificación de los tumores del sistema nervioso. El abordaje de las neoplasias del sistema nervioso sigue el método estándar de clasificación de los tumores humanos de otras partes del cuerpo; por tanto, muchos de los términos neuropatológicos se toman prestados de la patología general. El siguiente léxico incluye los términos utilizados con mayor frecuencia en la práctica clínica.

Anaplasia

La anaplasia indica que las células tumorales han pasado de un estado más diferenciado a otro menos diferenciado. Se reconocen por su aspecto histológico, caracterizado por la ausencia de diferenciación citoplásmica, un alto cociente núcleo/citoplasma, el aumento del tamaño nuclear y un notable pleomorfismo.

Gradación tumoral

El concepto fundamental de la gradación tumoral es que el nivel de diferenciación tumoral predice el comportamiento biológico. En el esquema de la OMS, el grado I equivale a benigno; II es el maligno de bajo grado; III es el maligno de grado intermedio, asociado con frecuencia con el término «anaplásico», y IV es el maligno de alto grado. La gradación, que depende de la evaluación histológica, no debe confundirse con el estadio tumoral, que depende de las características macroscópicas y radiológicas, y del grado de diseminación tumoral. La estadificación de los tumores del sistema nervioso central (SNC) se ha definido y sistematizado principalmente para su uso en ensayos clínicos. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) han aumentado la precisión de la estadificación tumoral.

Empalizada y pseudoempalizada

La *empalizada* o revestimiento de células tumorales es característica de los schwannomas, en los que los grupos de núcleos en empalizada se conocen como *cuerpos de Verocay*. El término describe un grupo de células neoplásicas dispuestas en series paralelas o empalizadas. En una empalizada verdadera nunca se produce necrosis, pero las pseudoempalizadas constan de zonas serpiginosas de necrosis, recubiertas por núcleos tumorales hipercelulares viables. Con frecuencia, se encuentra necrosis en pseudoempalizada en el glioblastoma (Fig. 56B.1) y puede observarse raramente en otros tumores malignos del SNC.

Rosetas

El término *roseta* es confuso porque se ha aplicado a varias estructuras histológicas. Las dos rosetas que se encuentran con mayor frecuencia son las de Homer Wright y las perivasculares. Una roseta neuroblástica o de Homer Wright es un anillo celular que rodea el neurópilo (es decir, prolongaciones fibrilares discretas) y representa la formación de axones por elementos neuronales primitivos. Debido a que las rosetas de Wright son idénticas a las que se encuentran en neuroblastomas del sistema nervioso periférico, su presencia con frecuencia se considera un signo de diferenciación neuroblástica. Como hallazgo local, se asocian a tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP), como el meduloblastoma y el pineoblastoma, en los que son habitualmente un hallazgo focal. A veces, se aplican los términos *neuroblastomas centrales* o *cerebelosos* como referencia a tumores del SNC con rosetas extensas de Homer Wright y formación de neurópilo.

Las pseudorosetas perivasculares se caracterizan por un anillo periférico de núcleos tumorales que rodean un vaso sanguíneo central con una zona eosinofílica sin núcleos en medio (Fig. 56B.2). La zona libre de núcleos deriva de prolongaciones celulares estrechas que irradian desde las células tumorales hacia el vaso. Las rosetas perivasculares son características de los ependimomas, y las prolongaciones perivasculares se ponen de relieve por inmunotinción con proteína ácida gliofibrilar (GFAP). Ocasionalmente, pueden observarse estructuras axonales similares en los tumores neuronales, como neurocitomas centrales, pineocitomas y varias formas de TNEP.

Desmoplasia

La *desmoplasia* es una forma de fibrosis inducida por fibroblastos de regiones del SNC que habitualmente los alojan, como meninges y espacios perivasculares. La desmoplasia es un cambio más reactivo

TABLA 56B 1 Diagnósticos frecuentes de los tumores del sistema nervioso central por localización, edad y características de la imagen

LOCALIZACIÓN	NIÑO/ADULTO JOVEN	ADULTO MAYOR
Cerebral/supratentorial	Ganglioglioma (lóbulo temporal, quiste-NRM) TND (lóbulo temporal, nodúlos intracorticales) TNEP (sólido, R) TT/RA (lactante)	Glioma de grado II-III (NR) Glioblastoma (anillo R, mariposa) Metástasis (uniones gris-blancas, R) Linfoma (periventricular, R)
Cerebelosa/infratentorial	Astrocitoma pilocítico (quiste-NRM) Meduloblastoma (vermis, R) Ependimoma (cuarto ventrículo, R) Papiloma del plexo coroideo (cuarto ventrículo) TT/RA (lactante)	Metástasis (múltiple, R) Flemanglioblastoma (quiste-NRM) Papiloma del plexo coroideo (cuarto ventrículo)
Tronco encefálico	«Glioma de tronco» (protuberancia) Astrocitoma pilocítico (tronco encefálico dorsal)	Gliomatosis cerebral (multifocal)
Médula espinal (Intraaxial)	Ependimoma Astrocitoma pilocítico (quistico)	Ependimoma Astrocitoma difuso (mal definido) Paraganglioma (<i>filum terminale</i>)
Extraaxial/dural	Linfoma secundario/leucemia	Meningioma Metástasis Linfoma secundario/leucemia
Intraselar	Adenoma hipofisario Craneofaringioma Quiste de la hendidura de Rathke	Adenoma hipofisario Quiste de la hendidura de Rathke
Supraselar/hipotalámlca/vía óptica/ tercer ventrículo	Germinoma/tumor de células germinales Craneofaringioma Astrocitoma pilocítico	Quiste coloide (tercer ventrículo)
Pineal	Germinoma/tumor de células germinales Pineocitoma Pineoblastoma Quiste pineal	Pineocitoma Quiste pineal
Tálamo	Astrocitoma pilocítico Astrocitoma anaplásico/glioblastoma	Astrocitoma anaplásico/glioblastoma Linfoma
Ángulo pontocerebeloso	Schwannoma vestibular (NF2)	Schwannoma vestibular Meningioma
Ventrículo lateral	Neurocitoma central ASCG (esclerosis tuberosa) Papiloma del plexo coroideo Carcinoma del plexo coroideo (lactante)	Neurocitoma central ASCG (esclerosis tuberosa) Papiloma del plexo coroideo Subependimoma
Raíz nerviosa/paraespinal	Schwannoma (NF1) TMVNP (NF1)	Schwannoma Meningioma Linfoma secundario Neurofibroma (NF1) TMVNP

AA: astrocitoma anaplásico; ASCG: astrocitoma subependimario de células gigantes; NF1: neurofibromatosis de tipo 1; NF2: neurofibromatosis de tipo 2; NR: tumor no realizado; NRM: nódulo con realce mural; R: tumor realizado; TMVNP: tumor maligno de la vaina del nervio periférico; TND: tumor neuroepitelial disembríoplasico; TNEP: tumor neuroectodérmico primitivo; TT/RA: tumor teratoide/rabdoide atípico.

que neoplásico, y puede observarse, por ejemplo, en cualquier tumor a medida que infiltra en las leptomeninges. Sin embargo, también es una característica de ciertos tipos tumorales, como gangliogliomas desmoplásicos y meduloblastomas.

Proliferación microvascular

La proliferación microvascular (células endoteliales y periciticas/músculo liso) es una respuesta importante e interesante a factores angiogénicos asociados con tumor e hipoxia. Se encuentra en neoplasias benignas y malignas del SNC, aunque es más habitual en los tumores malignos. En el astrocitoma pilocítico, los nuevos vasos con frecuencia tienen una configuración glomeruloide, normalmente con un

revestimiento endotelial plano de una sola capa. En los tumores malignos, como el glioblastoma, estos vasos también son glomeruloides, pero además muestran múltiples capas de células endoteliales agrandadas o «hiperplásicas» (Fig. 56B.3). En cualquier caso, estas estructuras neovasculares carecen de las uniones herméticas que suelen intervenir en la barrera hematoencefálica. Por tanto, clásicamente pierden material de contraste intravascular; ello justifica el realce tumoral detectado radiológicamente.

Cortes por congelación e improntas/extensiones

Es más difícil interpretar los cortes por congelación intraoperatorios que los cortes de tejido fijo, aunque tienen como ventaja la rapidez,

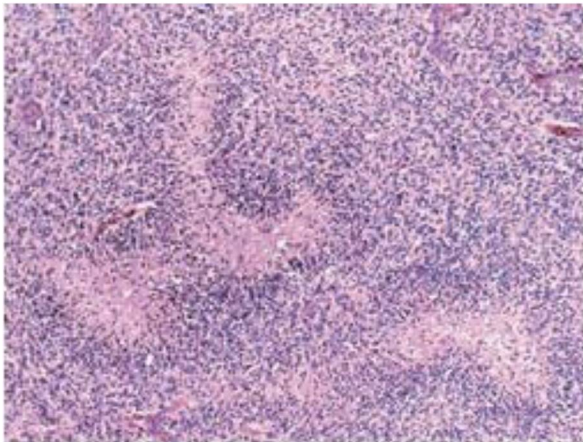


FIGURA 56B.1 Glioblastoma. Seudoempalizada nuclear que rodea focos de necrosis central (tinción con hematoxilina-eosina; X100).

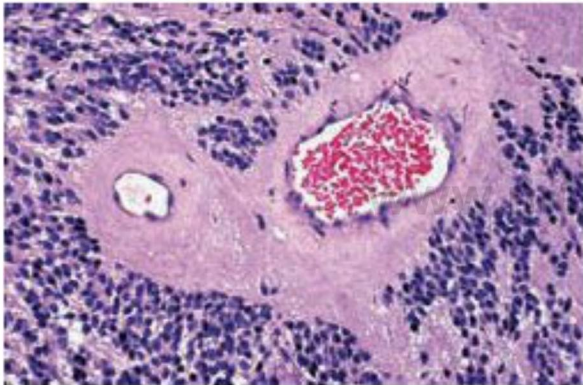


FIGURA 56B.2 Ependimoma. Seudorroseta perivascular característica con zona libre de núcleos perivascular fibrilar (tinción con hematoxilina-eosina; X200).

pues se preparan en sólo unos minutos. Se piden por diversas razones, como simple curiosidad y el deseo de dar una respuesta rápida a los pacientes y a sus familiares. Sin embargo, las razones más importantes para realizar esta técnica son garantizar que el patólogo obtiene una muestra representativa para cortes permanentes, y proporcionar información que puede afectar al procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, un neurocirujano puede detenerse por una biopsia limitada por sospecha de linfoma, resear enérgicamente un ependimoma o enviar material adicional al laboratorio microbiológico por un absceso. Debido a que el proceso de congelación tisular produce artefactos citológicos significativos, otra técnica popular es la preparación por improntas o extensiones de tejido fresco. Aunque se pierde la arquitectura subyacente, los requisitos de tejido son mínimos, y la conservación citológica es excelente (Fig. 56B.4). Esto puede ser crucial para diagnósticos basados principalmente en la citología nuclear, como la gliosis reactiva frente a un glioma difuso de bajo grado. También es importante observar que la técnica de cortes por congelación

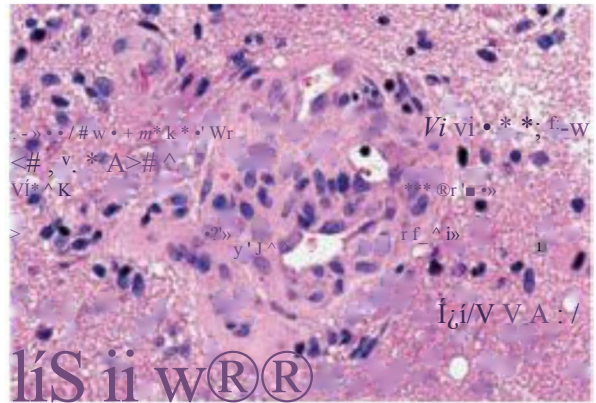


FIGURA 56B.3 Glioblastoma. Foco de hiperplasia endotelial con vasos glomeruloides, múltiples capas (tinción con hematoxilina-eosina; x400).

produce una pérdida sustancial de tejido y artefactos morfológicos en la muestra residual descongelada. Por tanto, es preferible omitirla en las biopsias limitadas con las que no se altera el procedimiento quirúrgico. En otras palabras, es fundamental guardar por lo menos una parte de tejido no congelado fijado óptimamente para el diagnóstico final en los cortes permanentes.

Microscopio electrónico (patología ultraestructural)

El uso del microscopio electrónico en el diagnóstico de los tumores es un trabajo intensivo, que requiere mucho tiempo, tiene un alto coste y la interpretación suele retrasarse 1-2 semanas. Por estas razo-

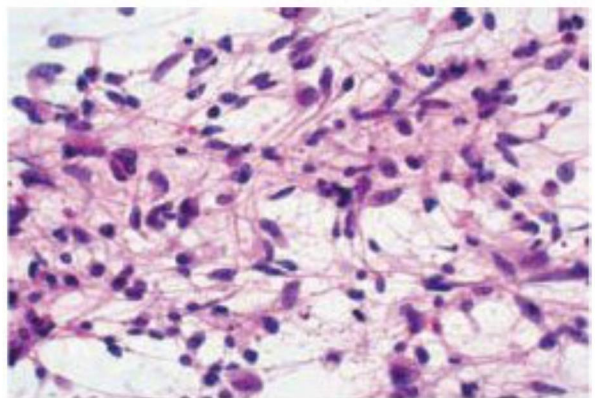


FIGURA 56B.4 Astrocitoma difuso en una extensión intraoperatoria. La conservación citológica es superior a la del corte típico por congelación, y es más fácil distinguir las prolongaciones citoplásmicas. Los núcleos de ovalados a fusiformes, hiper cromáticos, son característicos del astrocitoma difuso (tinción con hematoxilina-eosina; X400).

nes, el microscopio electrónico se ha sustituido por la inmunohistoquímica en la mayoría de laboratorios de patología. No obstante, es extremadamente valioso para el diagnóstico de ciertos tumores, y sigue siendo el método de diagnóstico estándar para algunos. Por ejemplo, es el único método capaz de demostrar una diferenciación ependimaria. La patología ultraestructural se utiliza para tener más perspectivas sobre formas de diferenciación, principalmente por visualización de organelas específicas y otros componentes citoplásmicos y de la superficie celular (filamentos intermedios, gránulos neurosecretorios, sinapsis, vesículas pinocitóticas, uniones intercelulares, cilios, microvellosidades, membrana basal, etc.) y, por tanto, es útil en el diagnóstico de neoplasias poco diferenciadas.

Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica es una técnica diagnóstica auxiliar para detectar la expresión de proteínas en núcleos, citoplasma y membranas celulares tumorales. Se utiliza con mayor frecuencia para determinar líneas de diferenciación celular, índices de proliferación, sobreexpresión de oncogenes o pérdidas de expresión supresora tumoral. La tecnología con anticuerpos monoclonales y los métodos de recuperación de antígenos recientemente mejorados han ampliado enormemente la versatilidad de esta técnica en el tejido incluido en parafina fijado con formalina de rutina. Sin embargo, siguen existiendo dificultades, y se necesita una experiencia considerable para realizar determinaciones precisas. Los anticuerpos comerciales varían enormemente en cuanto a sensibilidad, especificidad y también utilidades clínicas. La mayoría de los laboratorios utilizan la técnica de tinción con inmunoperoxidasa con peroxidasa de rábano y un colorante marrón de diaminobenzidina, porque la tinción es permanente y la reacción se visualiza en el microscopio óptico convencional. Habitualmente, se emplea la aplicación de varios anticuerpos para estudiar los tumores del SNC más habituales.

Marcadores de la glía

La inmunorreactividad para GFAP, un filamento intermedio, es bastante específica de la estirpe glial; aunque considerado habitualmente un marcador astrocítico, no diferencia de forma fiable la ontogenia astrocítica de la oligodendroglial o ependimaria. También puede encontrarse cierto grado de diferenciación glial y/o expresión de GFAP en los tumores del plexo coroideo, meduloblastoma/TNEP, gangliogliomas, e incluso tumores de la vaina nerviosa periférica y cartilaginosa. Por último, algunos astrocitomas se asocian con una síntesis mínima citoplásmica o de filamentos intermedios y, en consecuencia, pueden ser GFAP negativos. En estos casos, la proteína S100 es un marcador glial útil, aunque menos específico.

Marcadores neuronales

Los neurofilamentos son heteropolímeros formados por tres subunidades, con pesos moleculares de 68, 150 y 200 kDa, que son exclusivos de las neuronas y de sus prolongaciones axonales. Cada triplete proteico es inmunquímicamente distinto y el producto de un gen diferente. En las neuronas sanas y en los tumores neuronales maduros (p. ej., gangliogliomas), la tinción de proteína neurofilamentosa es positiva, aunque los tumores neuronales primitivos, como el meduloblastoma, con frecuencia son negativos. No obstante, la tinción de axones también es muy útil para destacar el patrón de crecimiento tumoral. Por ejemplo, los tumores aislados, como las metástasis y los

ependimomas, empujan el parénquima axonal hacia un lado, mientras que los gliomas difusos contienen axones atrapados positivos a neurofilamentos dentro de su sustancia.

Otro marcador de células neuronales utilizado con frecuencia es la sinaptofisina, un polipéptido glucosilado de 38 kDa, que es un componente de las membranas vesiculares presinápticas. Pensada como una proteína oligomérica que se une ávidamente al calcio en las vesículas neurotransmisoras, la sinaptofisina es importante en la secreción dependiente del calcio de las moléculas neurotransmisoras. Es un marcador relativamente fiable de diferenciación neuronal, y clásicamente, se encuentra incluso en los tumores neuronales más primitivos, como el meduloblastoma y el TNEP. Sin embargo, a veces la tinción característica del neurópilo por inmunohistoquímica con sinaptofisina impide descifrar si el neurópilo positivo a la sinaptofisina pertenece al tumor o es tejido no neoplásico atrapado. Este marcador, junto con la cromogranina, es útil para poner de relieve células ganglionares sanas y neoplásicas, además de tumores neuroendocrinos, como adenomas hipofisarios, carcinoides y paragangliomas. Por último, el NeuN, un marcador proteico de diferenciación neuronal relativamente madura, tiene la ventaja de marcar claramente los núcleos tumorales, más que el neurópilo circundante, pero también marca claramente las neuronas normales.

Marcadores epiteliales

Las citoqueratinas son una clase de filamentos intermedios con un peso molecular de 40-67 kDa, que se localizan principalmente en las células epiteliales. Los anticuerpos anticitoqueratina se utilizan con mayor frecuencia en el diagnóstico de carcinomas metastásicos, pero también pueden emplearse para identificar craneofaringiomas, cordomas y tumores del plexo coroideo. El antígeno epitelial de membrana (EMA) es una glucoproteína de células epiteliales normales y neoplásicas. En el SNC, el EMA es un marcador especialmente útil en los meningiomas que, a diferencia de los tumores epiteliales verdaderos, muestran una expresión mínima o ausente de citoqueratina en la mayoría de casos, salvo en el meningioma secretor.

Proteína S100

La proteína S100 es una proteína soluble de 21 kDa formada por tres porciones antigénicamente distintas. Es característica de las células neuroectodérmicas, como melanocitos, glía, células de Schwann, condrocitos y células sustentaculares en los tumores como el paraganglioma, feocromocitoma y neuroblastoma olfatorio. En menor grado, también tiñe tumores neuronales y meningiomas fibrosos. Por tanto, como marcador glial muestra clásicamente una mayor sensibilidad y una menor especificidad que la GFAP. La proteína S100 también es especialmente útil para mostrar la diferenciación de células de Schwann en los tumores benignos y malignos de la vaina nerviosa periférica.

Métodos para evaluar la proliferación celular

El método más simple y económico para calcular la proliferación celular es el índice mitótico, expresado habitualmente como el recuento máximo o promedio obtenido por 10 campos de gran aumento (CGA). Las dificultades se encuentran con núcleos picnóticos que semejan mitosis en muestras mal conservadas, aumentos variables de los campos entre microscopios y falta de métodos de recuento uniformes. El índice de proliferación con frecuencia también se subestima,

dado que las células en mitosis son sólo una pequeña fracción de las células del ciclo en un tumor.

La mayoría de los antígenos de proliferación son componentes nucleares que se manifiestan durante una o más fases proliferativas del ciclo celular, permitiendo la identificación de células en ciclo por inmunohistoquímica rutinaria. Estos marcadores ya son apreciados en el diagnóstico y tratamiento de los tumores cerebrales. El anticuerpo monoclonal murino Ki-67 se une a una proteína nuclear humana en la fracción de crecimiento (fases G₁, S, G₂ y M del ciclo celular), con expresión máxima en la fase M, pero no en la fase G₀. El MIB-1, una variante del Ki-67 que funciona en cortes parafinados, está ganando popularidad como marcador auxiliar de gradación tumoral (Giannini et al, 1999a). En la mayoría de tipos tumorales, el índice de mareaje con Ki-67 y MIB-1 aumenta con el grado de malignidad.

Diagnóstico molecular

Como se ha mencionado previamente, los tumores aparecen cuando se producen alteraciones en moléculas clave de la regulación del crecimiento. Se espera que la determinación de estas alteraciones moleculares cambiará la forma de clasificar los tumores. Los cambios moleculares pueden detectarse a nivel del ADN genómico, ARN mensajero (ARNm) y proteínas. Puede utilizarse la hibridación in situ para detectar ARNm relacionados con el tumor. Por ejemplo, en los adenomas hipofisarios se detectan elevaciones diagnósticas de ARNm específicos de hormonas, y las mismas técnicas podrían ser útiles en otros tumores del SNC. Otros productos génicos, como antígenos de proliferación, factores de crecimiento y sus receptores, se identifican de forma similar con sondas de ARN. Sin embargo, la degradación que se produce en el tejido parafinado hace que esta técnica sea algo desafiante en las muestras de tejidos archivadas o procesadas de forma rutinaria.

Las sondas de ADN molecular también están bien adaptadas al estudio de cromosomas y genes, cuyas alteraciones son básicas en el desarrollo de una neoplasia. Algunos tumores se asocian con anomalías citogenéticas características, como translocaciones y deleciones cromosómicas. Sin embargo, las anomalías a nivel submicroscópico o molecular, como reorganización de genes o defectos de un solo gen que pueden afectar a oncogenes o genes supresores tumorales, no pueden detectarse por cariotipado rutinario (citogenética convencional). Los métodos más habituales y prácticos para detectar deleciones de regiones cromosómicas o genes supresores tumorales específicos incluyen técnicas de pérdida de heterocigosidad (LOH), hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa. Para detectar la amplificación de oncogenes, las técnicas más prácticas son FISH y PCR cuantitativa. Hasta ahora, no se han asociado translocaciones específicas de transcritos de fusión a neoplasias primarias del SNC, como en tumores hematopoyéticos o de partes blandas.

Pocas pruebas diagnósticas moleculares se utilizan rutinariamente o son normas asistenciales en neurooncología. La más destacada es el uso de pruebas en los cromosomas 1p y 19q como herramienta de pronóstico/tratamiento en los pacientes con oligodendrogliomas. La FISH tiene como ventajas la simplicidad, la conservación morfológica, la necesidad mínima de tejido y pureza, y la no necesidad de microdissección o sangre compatible y tejido no neoplásico. Sin embargo, la interpretación precisa requiere experiencia, especialmente en los casos de poblaciones aneuploides de células tumorales. También utiliza sondas grandes (100-300 Kb) y no es sensible para deleciones

muy pequeñas. La LOH tiene la ventaja de la simplicidad, y las sondas son más pequeñas y aptas para detectar pérdidas incluso en presencia de recombinación mitótica (pérdida de alelo tipo salvaje y duplicación de alelo mutante), pero requiere ADN normal para comparar, y puede dar resultados falsos negativos si la muestra tumoral no es totalmente pura. Otras aplicaciones clínicas de la FISH incluyen amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para diferenciar el glioblastoma de células pequeñas del oligodendroglioma anaplásico, la deleción 22q para diferenciar tumores teratoides/rabdoides atípicos (TT/RA) de variantes de meduloblastoma. Es probable que los laboratorios de diagnóstico neuropatológico incorporen muchas más aplicaciones del diagnóstico molecular en un futuro próximo, pero también es importante observar que los ensayos inmunohistoquímicos específicos pueden ser «sustituídos» por métodos diagnósticos moleculares en ciertas situaciones. Por ejemplo, la ausencia inmunohistoquímica del producto del gen *INI 1* en el cromosoma 22q parece ser un marcador sensible y específico de TT/RA (Judson et al, 2004). Además, los anticuerpos fosfoespecíficos permiten evaluar actualmente la activación de la vía molecular directamente en cortes tisulares, como en el uso de la positividad p-Akt para detectar alteraciones de la vía de supresión tumoral PI3 cinasa-TNFP (Riemenschneider et al, 2006).

TUMORES NEUROEPITELIALES PRIMARIOS

Los tumores neuroepiteliales primarios son neoplasias del sistema nervioso que derivan de células primarias del sistema nervioso (es decir, glía, neuronas o sus precursores). Los gliomas forman el grupo mayor y más heterogéneo de tumores neuroepiteliales. El término *astrocitoma* se ha aplicado ampliamente, pero sólo cuatro tipos tienen importancia clínica: el astrocitoma difuso, astrocitoma pilocítico, xantastrocitoma pleomórfico (XAP) y el astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG). Cada uno tiene su topografía, histología e historia natural propias. El astrocitoma difuso (grado II), astrocitoma anaplásico (grado III) y glioblastoma (grado IV) forman un continuo de malignidad para el astrocitoma difuso, mientras que otras formas se consideran entidades separadas. El término *glioma difuso* también se utiliza habitualmente en neurooncología para englobar astrocitomas difusos, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas (OA) mixtos (grados II-IV), todos ellos gliomas infiltrantes con características clínicas, radiológicas e histológicas superpuestas.

Astrocitoma difuso (OMS grado II)

Denominado demasiado libremente como *bien diferenciado, de bajo grado, difuso, de grado II* o simplemente «astrocitoma», este tumor de crecimiento lento suele mostrar una evolución maligna hacia el astrocitoma anaplásico y GBM. Pueden esperarse supervivencias de 5-10 años, pero existe un amplio rango entre pacientes individuales. La media de edad de inicio es, aproximadamente, a los 35 años, y se considera que los pacientes jóvenes tienen un mejor pronóstico que los de más edad. Radiológicamente, estos tumores son masas cerebrales mal definidas, sin realce. Una proporción mucho menor de astrocitomas difusos se produce en la médula espinal, cerebelo o tronco encefálico. Los gliomas del tronco encefálico merecen una atención especial, porque estos tumores se presentan clásicamente en la infancia, se extienden hacia la protuberancia y tienen uniformemente un mal pronóstico, con independencia del grado histológico.

Los astrocitomas difusos están mal circunscritos y, aunque el parénquima del SNC puede expandirse, la anatomía global se altera mínimamente. Debido a su naturaleza difusa infiltrante y a la ausencia de formación de una masa sólida, grandes porciones de tumor pueden ser invisibles a simple vista (o por examen radiológico) (es decir, enfermedad microscópica). También este patrón de crecimiento infiltrante es un reto para el tratamiento, porque los focos microscópicos de la enfermedad no pueden tratarse adecuadamente con cirugía y radiación. La infiltración diseminada que afecta a lóbulos múltiples e incluso al tronco encefálico (*gliomatosis cerebral*) es infrecuente y de mal pronóstico, independientemente del grado histológico.

Microscópicamente, existe un aumento de leve a moderado de la celularidad, y la principal distinción de la astrocitosis reactiva se basa en el hallazgo de una atipia citológica. Las células del astrocitoma difuso pueden ser de diversos tipos morfológicos, como fibrilar, gemistocítico o protoplásmico. El tipo fibrilar es el más habitual, y consta de núcleos irregulares, elongados, hiper cromáticos, que aparecen «desnudos» en un fondo por lo demás fibrilar, o muestran prolongaciones citoplásmicas perceptibles (v. Fig. 56B.4). Estos últimos pueden resaltarse con inmunotinciones por GFAP, aunque no es ni absolutamente sensitivo ni específico, porque: 1) algunos astrocitomas contienen cantidades mínimas de citoplasma GFAP-positivo; 2) la interpretación puede ser difícil por la tinción de elementos astrocíticos no neoplásicos o un fondo alto en general, y 3) otros gliomas muestran inmunorreactividad a GFAP. Por definición, los astrocitomas de grado II carecen de actividad mitótica, proliferación microvascular y necrosis. La tinción auxiliar con MIB-1 (Ki-67) generalmente muestra también un bajo índice proliferativo.

Las pérdidas del cromosoma 17p y las mutaciones de *TP53* son eventos genéticos moleculares habituales en los astrocitomas difusos, y se observan aproximadamente en la mitad de los casos (Louis, 2006). Los que tienen mutaciones del gen *TP53* suelen mostrar una inmunotinción nuclear fuerte de proteína p53, aunque la asociación no es perfecta, porque la proteína puede estabilizarse por otros mecanismos, y muchos casos inmunopositivos carecen de mutaciones *TP53*. Los casos que evolucionan a glioblastoma (*glioblastoma secundario*) clásicamente conservan signos de mutación *TP53* e incluso pueden mostrar mutaciones adicionales del gen *TP53* o expansión clonal de las células tumorales con mutación (por otro lado, los glioblastomas primarios o de novo raramente muestran estas mutaciones). Otras alteraciones habituales incluyen la sobreexpresión de receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas en astrocitomas de todos los grados, y pérdidas del cromosoma 22. A parte de estos dos acontecimientos, se conoce poco sobre los cambios iniciales en estos gliomas de bajo grado, sus células progenitoras o la causa de la transformación. Cuando el paciente acude al médico por un astrocitoma difuso, es probable que el tumor haya estado creciendo durante años.

Astrocitoma anaplásico (OMS grado III)

La presentación clínica y las características radiológicas del astrocitoma anaplásico son similares a las del astrocitoma de grado II, salvo que la media de edad de presentación es aproximadamente una década después, y muchos casos muestran realce con contraste. La supervivencia promedio es de 3 años después del diagnóstico, con una gran variabilidad interindividual, donde la edad del paciente representa una de las variables pronosticadas más potentes.

Histológicamente, los astrocitomas anaplásicos son más celulares que los astrocitomas de grado II y muestran un mayor grado de pro-

liferación. Principalmente, se definen por la presencia de figuras mitóticas. Algunos casos muestran predominio endotelial o hipertrofia, pero carecen de la proliferación microvascular de múltiples capas y de la necrosis de los glioblastomas. El astrocitoma gemistocítico («célula rellena») es una variante del astrocitoma, que se presenta a nivel anaplásico o de grado III. Caracterizado por células positivas a GFAP con vientres excéntricos de citoplasma eosinofílico, este tipo de tumor tiene una alta incidencia de progresión a glioblastoma. Hay que destacar que el elemento proliferante está formado principalmente por los pequeños elementos celulares del astrocitoma de origen. Otra característica que puede ayudar a diferenciar los astrocitomas anaplásicos de los astrocitomas de grado II es un índice proliferativo Ki-67 o MIB-1 generalmente mayor en las inmunotinciones (Giannini et al, 1999a).

Los astrocitomas anaplásicos comparten la alta frecuencia de mutaciones *TP53* observadas en los astrocitomas de grado II. También es común la inactivación de la vía reguladora del ciclo celular *Rb*, y principalmente puede ser la responsable del aumento de proliferación observado histológicamente. La delección homocigota del gen *CDKN2A/p16* es el mecanismo más frecuente de alteración de esta vía, aunque las delecciones del gen *RB* y las amplificaciones *CDK4* son aberraciones alternativas (Louis, 2006). Las amplificaciones del gen *EGFR* y las pérdidas de fosfatidilinositol fosfato 3'-fosfatasa (*PTEN*) en lóq se producen con menor frecuencia en los astrocitomas anaplásicos que en los glioblastomas y, si existen, indican un peor pronóstico o la posibilidad de obtener un submuestreo o subgradación de un glioblastoma (Smith et al, 2001).

Glioblastoma (OMS grado IV)

El glioblastoma (previamente conocido como glioblastoma multiforme) es el tumor cerebral primario más frecuente en los adultos, y constituye aproximadamente el 50% de todos los gliomas. La edad máxima de inicio es a los 50-60 años, aproximadamente una década después que el astrocitoma anaplásico. Por desgracia, varias décadas de investigación básica y clínica han tenido poco impacto en los resultados clínicos asociados con el glioblastoma, y la supervivencia media es de 1-2 años con cirugía, radioterapia y quimioterapia.

El glioblastoma se produce más habitualmente en la sustancia blanca profunda, en los ganglios basales o en el tálamo, y raramente se encuentra en el cerebelo o la médula espinal. El aspecto macroscópico y microscópico es heterogéneo. Sustituyendo la porción afectada del cerebro hay una masa única que macroscópicamente puede parecer aparentemente bien delimitada, aunque microscópicamente es ampliamente infiltrante, y con frecuencia se disemina hacia el hemisferio contrario a través del cuerpo calloso («lesión en mariposa»). Pueden producirse tumores multifocales, y en la mayoría de casos probablemente son regiones separadas de transformación maligna dentro de un astrocitoma de bajo grado ampliamente diseminado, como la gliomatosis cerebral. En estadios avanzados, el tumor puede extenderse hacia las meninges o el ventrículo. La afectación del neuroeje como implantes múltiples en la superficie cerebral o ventricular es un patrón de crecimiento atípico, y las metástasis extracraniales son extremadamente infrecuentes.

La superficie de corte tiene un aspecto abigarrado (Fig. 56B.5), caracterizado por zonas centrales blancas o amarillas de necrosis y hemorragia, rodeadas de un anillo hiperémico (hiperplasia endotelial) y cerebro «edematoso» con grados diversos de edema, gliosis e infiltrados tumorales. Microscópicamente, el GBM presenta todas las características del astrocitoma anaplásico, además de hiperplasia

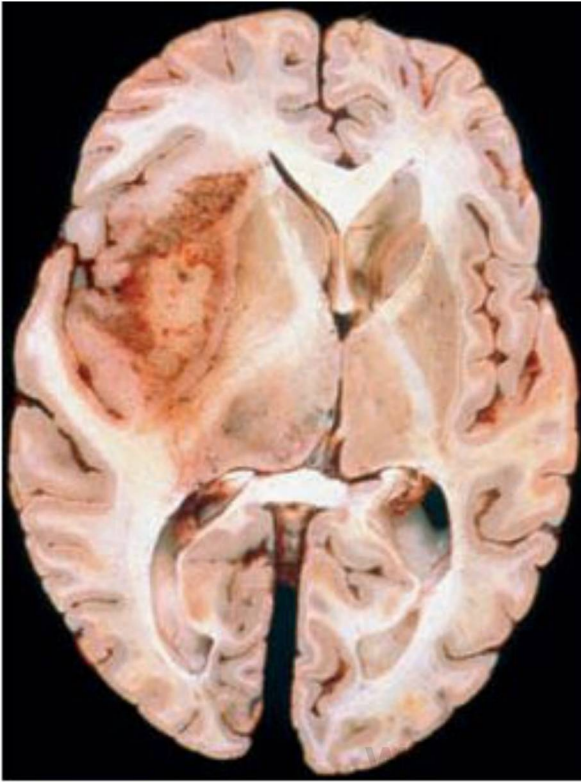


FIGURA 56B.5 Glioblastoma (sección en plano axial).

El glioblastoma hemisférico derecho de este paciente muestra necrosis central, un borde hiperémico aparentemente delimitado (hiperplasia endotelial) y un componente infiltrante que se extiende más allá de los bordes diferenciables macroscópicamente (obsérvese la expansión del tálamo derecho con borrado de las uniones de la sustancia gris/blanca).

endotelial o necrosis. La hiperplasia endotelial se define como vasos engrosados o glomeruloides con múltiples capas (v. Fig. 56B.3). Es una forma de angiogénesis inducida por el tumor y un posible objetivo de los nuevos tratamientos. La necrosis con frecuencia se asocia con una distribución serpiginosa característica y una pseudoempalizada nuclear (v. Fig. 56B.1). Se identifican diversas variantes histológicas, como glioblastoma de células gigantes, glioblastoma de células pequeñas y gliosarcoma. Este último se caracteriza por un elemento sarcomatoso que, habitualmente, se piensa que es debido a una metaplasia mesenquimatosa del glioblastoma. No se han identificado diferencias clínicas significativas en estas variantes en comparación con el glioblastoma convencional, aunque los gliosarcomas se observan con mayor frecuencia en los lóbulos temporales.

Los glioblastomas se encuentran entre los tumores del SNC mejor caracterizados genéticamente, y con frecuencia albergan numerosas aberraciones citogenéticas y genéticas moleculares (Louis, 2006). Las mutaciones de *TP53* son menos frecuentes que en los astrocitomas difusos o en los astrocitomas anaplásicos, y se observan principalmente en «glioblastomas secundarios» que aparecen en pacientes

más jóvenes, después de la transformación maligna de un precursor de menor grado (Louis et al, 2001). Por contraste, el 30-40% de los glioblastomas incluyen amplificaciones *EGFR*, con frecuencia asociadas con una mutación activadora esencial, y principalmente se encuentran en el glioblastoma «primario» o «de novo» (Louis et al, 2001). Este último se define por la falta de una lesión precursora, clásicamente en un paciente de mayor edad con un rápido inicio clínico. Dichas amplificaciones de los genes también son especialmente frecuentes (~ 70%) en la variante de células pequeñas del glioblastoma. Estos tumores están formados por células pequeñas redondas con citoplasma mínimo y un índice mitótico extraordinariamente rápido. Debido a los núcleos redondos, uniformes, a veces se realiza un diagnóstico erróneo de oligodendrogliomas anaplásicos, aunque comparten los signos demográficos y el mal pronóstico de los glioblastomas en general y no incluyen las deleciones *1p* y *19q* observadas en los oligodendrogliomas. Las alteraciones de la vía *pl6/CDK4/RB* son casi universales en el glioblastoma, y muchos casos incluyen pérdidas del cromosoma 10 (principalmente, glioblastomas primarios). El gen *PTEN* localizado en el cromosoma 10q23 muta en un subgrupo de estos tumores, y puede tener importancia pronóstica en ciertas poblaciones de pacientes. Los genes supresores tumorales adicionales en los brazos largo y corto del cromosoma 10 son sospechosos en el grupo restante de tumores de tipo *PTEN* salvaje con LOH demostrable. La lista de alteraciones asociadas al glioblastoma adicionales está creciendo rápidamente, y su exposición detallada está fuera del alcance de este texto. No obstante, las intensas investigaciones se centran en los mecanismos de invasión, migración celular, proliferación, angiogénesis, disregulación de la apoptosis y resistencia terapéutica (Louis, 2006).

Las primeras pruebas sugieren que el análisis molecular de los glioblastomas puede tener importancia pronóstica y predictiva. Por ejemplo, la metilación del promotor del gen *MGMT*, que conduce a una hiporregulación de la expresión de *MGMT*, parece pronóstica de una mejor supervivencia en pacientes con un glioblastoma tratado con el alquilante temozolomida (Hegi et al, 2005). Además, el análisis de las vías moleculares con ensayos inmunohistoquímicos, incluidos los anticuerpos fosfoespecíficos, puede aportar información predictiva como respuesta a terapias moleculares específicas. Esto se ha descrito para la activación de la señalización de *EGFR* en el caso de una vía *PI3* cinasa-TNIP intacta en glioblastomas de pacientes tratados con inhibidores de la tirosina cinasa *EGFR* (Haas-Kogan et al, 2005; Mellinshoff et al, 2005). Además, los enfoques moleculares a perfiles de expresión global pueden aportar potentes métodos para distinguir entre glioblastomas y otros gliomas malignos que siguen cursos clínicos distintos (Nutt et al, 2003).

Astrocitomas circunscritos («pronóstico favorable»)

El astrocitoma pilocítico, el XAP y el astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCO) son ejemplos de astrocitomas circunscritos o de «pronóstico favorable» que crecen lentamente, con demarcación relativamente diferenciada y un pronóstico significativamente mejor que los astrocitomas difusos. Estos tumores son más frecuentes en los niños y en los adultos jóvenes.

Astrocitoma pilocítico (OMS grado I)

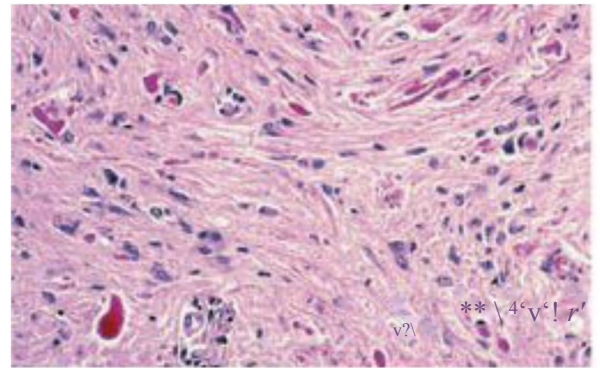
Los astrocitomas pilocíticos suelen estar bien circunscritos macroscópica y radiológicamente, aunque casi siempre se encuentran gra-

dos limitados de infiltración microscópica. Con mayor frecuencia, se encuentran en el cerebelo, hipotálamo, tercer ventrículo, nervio óptico, médula espinal y tronco encefálico dorsal, aunque también pueden afectar al cerebro. Términos clínicos no específicos como *astrocitoma cerebeloso*, *glioma de nervio óptico* y *glioma tectal* generalmente se refieren a los astrocitomas pilocíticos, pero deberían evitarse porque también pueden encontrarse gliomas difusos en estos lugares. De forma similar, el adjetivo *juvenil* añadido con frecuencia al astrocitoma pilocítico es erróneo, porque muchos casos de adultos son histológica y clínicamente indistinguibles de los de los niños. El pronóstico depende de la accesibilidad quirúrgica del tumor, pero suele ser excelente (supervivencia del 80% a los 20 años) y muchos pueden curarse sólo con cirugía. El aspecto macroscópico varía en función de la localización anatómica. Los tumores cerebelosos, con frecuencia hemisféricos, están formados clásicamente por un gran quiste líquido con un nódulo mural realzado. Los tumores hipotalámicos y del nervio óptico suelen ser sólidos. Los gliomas del nervio óptico aparecen como una tumefacción nerviosa segmentaria focal. Los gliomas del nervio óptico unilaterales y bilaterales son especialmente frecuentes en la NF1, contexto en el que la mayoría son poco activos y no requieren intervención quirúrgica.

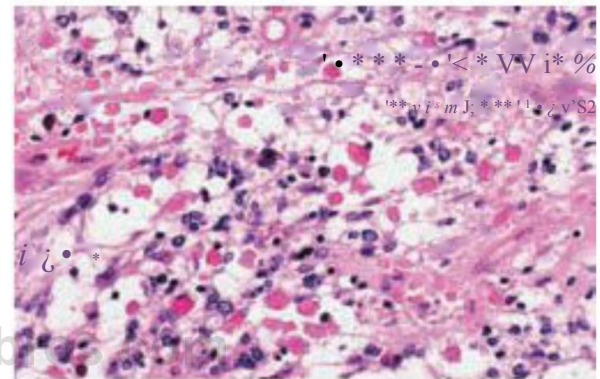
La característica histológica distintiva del astrocitoma pilocítico es un patrón bifásico con áreas pilocíticas compactas intercaladas con áreas microquísticas, esponjosas o sueltas (Fig. 56B.6). Las porciones densas contienen astrocitos bipolares o piloides (como pelo), con prolongaciones largas fusiformes. Son frecuentes las fibras de Rosenthal (FR), que son masas de filamentos astrocíticos intracelulares fusiformes o en forma de sacacorchos, de aspecto hialino (v. Fig. 56B.6A). Además, en la mayoría de casos también se encuentran cuerpos granulares eosinofílicos (CGE) en forma de mora (v. Fig. 56B.6B). Aunque no totalmente específicos, las FR y los CGE generalmente son signos de un proceso poco activo y claves diagnósticas importantes para distinguir entre astrocitomas pilocíticos y difusos. La inactivación del gen *NF1* se produce en astrocitomas pilocíticos asociados a NF1, pero no en casos esporádicos. Por lo demás, el conocimiento de la patología molecular de este tipo de tumor es limitado.

Xantoastrocitoma pleomórfico (OMS grados II o III)

El XAP es una forma infrecuente y característica de astrocitoma «favorable», que con frecuencia se diagnostica erróneamente como GBM. La edad diagnóstica promedio es de 26 años, y el diagnóstico suele ir precedido de una historia de crisis convulsivas (Giannini et al, 1999b). El XAP habitualmente afecta a la corteza cerebral y a las meninges suprayacentes, y se localiza predominantemente en el lóbulo temporal. Las características histológicas son hiper celularidad con numerosos astrocitos tumorales atípicos y pleomórficos. Existen células gigantes singulares, aunque las mitosis son infrecuentes. Probablemente, el hallazgo más útil sean los CGE, porque normalmente no se observan en los glioblastomas. A pesar del nombre, las células xantomatosas (astrocitos lipidizados) con citoplasma espumoso lipídico se encuentran sólo en aproximadamente la cuarta parte de los casos. El XAP (OMS grado II) tiene un pronóstico relativamente favorable, con tiempos de supervivencia postoperatoria promedio del 81% a los 5 años y del 70% a los 10 años. Sin embargo, se calcula que el 15-20% malignizan (OMS grado III) y/o siguen una evolución clínica agresiva. Se sabe poco de los acontecimientos tumorigénicos asociados con XAP, aunque parecen diferir de los de los astrocitomas difusos.



A



B

FIGURA 56B.6 Astrocitoma pilocítico. Los ejemplos clásicos son regiones bifásicas densas (**A**) y laxas (**B**). Son marcadores de ayuda las fibras de Rosenthal en forma de sacacorchos, de color rojo brillante (**A**) y los cuerpos granulares eosinofílicos en forma de mora (**B**) (tinción con hematoxilina-eosina; X200).

Astrocitoma subependimario de células gigantes (OMS grado I)

Muchos ASCG se asocian con esclerosis tuberosa, y la teoría es que los pacientes con ASCG que carecen de otros signos de esclerosis tuberosa tienen una forma frustrada de este trastorno. Es característico un aspecto macroscópico elongado, parecido a una salchicha, lobulado. Histológicamente, en los casos asociados con ET con frecuencia se observan masas idénticas más pequeñas, parecidas a canales de velas (gotas de cera de una vela encendida) en la pared del ventrículo lateral. Se produce hidrocefalia por obstrucción del agujero de Monro.

La rica vascularización del tumor confiere a las superficies de corte un aspecto rojo y fornido. La calcificación es una característica casi constante, y a veces es tan extensa que la masa se vuelve dura como una piedra. Los tumores son moderadamente celulares, formados por astrocitos muy apretados y con abundante citoplasma. Las células tumorales con frecuencia se disponen en fascículos amplios o alrededor de los vasos sanguíneos, de forma similar a las seudorrosetas

de los ependimomas. Algunos ASCG pueden tener una morfología fusiforme o parecida al gemistocito.

Algunas células tumorales tienen un origen claramente astrocítico, y el citoplasma está lleno de GFAP. Otras células tumorales parecen neuronas con nucléolos prominentes, y muchas tienen características intermedias, con un citoplasma similar al de los astrocitos y núcleos parecidos a las neuronas. La diferenciación neuronal también está señalada por la tinción inmunohistoquímica positiva a proteínas neurofilamentosas de 68 kDa. Las células tumorales pueden teñirse o no con marcadores neuronales y gliales, lo cual explica la preferencia de algunos neuropatólogos por el término *tumor subependimario* de células gigantes en vez de ASCG. Debido a que la ET se caracteriza por hamartomas en muchos órganos, los ASCG también podrían ser hamartomas, más que neoplasias. Ello es compatible con su comportamiento benigno.

Oligodendroglioma (OMS grados II o III)

A diferencia de los astrocitos, muchos de los cuales son de alto grado en el momento del diagnóstico, los oligodendrogliomas suelen presentarse en un estadio de grado II. Clásicamente, se observan en adultos jóvenes o de mediana edad, y son claramente infrecuentes en los niños, y en el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal. La mayoría son masas hemisféricas, localizadas con preferencia en el lóbulo frontal. El pronóstico de los oligodendrogliomas de grado II es significativamente mejor que el de los astrocitos de grado II, con un tiempo promedio de supervivencia de 10 años o más después del diagnóstico, y perfiles de quimiosensibilidad interindividuales mejorados. Igual que con los astrocitos, existe una variabilidad individual en cuanto a la progresión y la supervivencia global.

Las manifestaciones oligodendrogliales más clásicas y uniformemente aceptadas incluyen núcleos redondos uniformes, cromatina blanda, halos perinucleares claros con aspecto de «huevo frito», y una rica red capilar que recuerda una tela metálica (Fig. 56B.7).

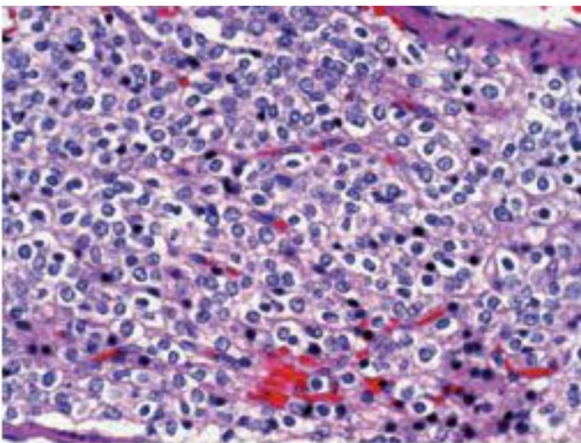


FIGURA 56B.7 Oligodendroglioma. Las células tienen núcleos redondos uniformes con cromatina blanda y un halo perinuclear claro, que producen un aspecto de huevo frito. La rica red capilar de ramificación se ha comparado con una tela metálica (tinción con hematoxilina-eosina; x200).

Son hallazgos menos específicos la afectación cortical, las microcalcificaciones, los espacios microquísticos ricos en mucina y la satellitosis perineuronal. Aunque útil para el diagnóstico, el aspecto de «huevo frito» es un artefacto de la fijación con formalina que no es necesario para el diagnóstico ni se encuentra en los cortes por congelación ni en las muestras fijadas rápidamente. El espectro morfológico incluye dos células firmemente positivas a GFAP: minigemistocitos o microgemistocitos y oligodendrocitos glifibrilares. Los primeros son células parecidas a gemistocitos, con pequeños vientres de núcleos redondos blandos en el citoplasma eosinofílico, parecidos a los núcleos clásicos del oligodendroglioma y sin prolongaciones citoplásmicas. Los segundos son histológicamente idénticos a las células clásicas del oligodendroglioma, pero con un borde perinuclear delgado de inmunorreactividad GFAP. Estos dos tipos celulares: 1) se encuentran habitualmente en oligodendrogliomas de aspecto por lo demás clásico; 2) recuerdan células precursoras oligodendrogliales normales GFAP positivas, y 3) no impactan negativamente en el pronóstico (aunque la presencia de numerosos microgemistocitos debería instar a realizar una búsqueda cuidadosa de características anaplásicas). La hipercelularidad, las numerosas mitosis y la proliferación microvascular definen al oligodendroglioma anaplásico (grado III). Algunos oligodendrogliomas tienen regiones histológicamente similares al astrocitoma difuso, que pueden plantear dificultades diagnósticas, porque no se dispone de marcadores específicos del oligodendroglioma.

La caracterización genética de los oligodendrogliomas ha proporcionado algunas de las claves más importantes para el diagnóstico y el tratamiento de los gliomas difusos. En el 50-80% de los casos, se encuentra una pérdida característica de los brazos cromosómicos 1p y 19q. Aún más importante, esta firma genética se asocia con una supervivencia prolongada y una respuesta favorable a la quimioterapia con procarbazona, cloroetilciclohexilnitrosourea, vincristina y/o radioterapia (Caimcross et al, 1998, 2006; Van den Bent et al, 2006). De acuerdo con estos hallazgos, con frecuencia médicos y pacientes solicitan pruebas auxiliares para analizar el estado de 1p y 19q, y algunos centros realizan actualmente las pruebas genéticas de forma rutinaria (Abrey et al, 2007). Las técnicas utilizadas con mayor frecuencia son FISH y LOH, con sus ventajas y desventajas (Fuller y Perry, 2005). En los oligodendrogliomas anaplásicos ocasionalmente se observan alteraciones adicionales asociadas con la progresión, como las que se observan habitualmente en los astrocitos, y suelen asociarse con un peor pronóstico.

Oligoastrocitoma (OMS grados II o III)

Como grupo, los pacientes con OA tienen tasas de supervivencia intermedia entre los astrocitos puros y los oligodendrogliomas, aunque existe una gran variabilidad. De todos los gliomas, los OA siguen siendo los más difíciles de definir y con mayor probabilidad reciben diagnósticos discordantes de neuropatólogos expertos. Sin embargo, la OMS identifica dos patrones básicos: una variante bifásica («compacta») en la que los dos elementos son espacialmente distintos, y una variante entremezclada («difusa») en la que los tipos celulares están intercalados (Louis et al, 2007). Aunque es más fácil aceptar y conceptualizar la forma bifásica, la variante entremezclada es más habitual. Los casos con mayor frecuencia se caracterizan por la presencia de algunos núcleos redondos (¿oligodendrogliales?), algunos núcleos hipercromáticos irregulares (¿astrocíticos?) y células de difícil definición con características intermedias o indeterminadas (es decir, morfológicamente ambiguas). El diagnóstico de «glioma difuso».

sin especificar» es adecuado en algunos de estos casos. Sin embargo, estos tumores suelen clasificarse y tratar de la misma forma que los oligodendrogliomas puros.

Los estudios genéticos de la variante bifásica, en la que la microdissección es viable (Maintz et al, 1997) han identificado las mismas alteraciones en ambos componentes, compatibles con un proceso monoclonal, más que un tumor de colisión (es decir, coexistencia de dos clones neoplásicos). Por tanto, la mayoría de oligoastrocitomas bifásicos genéticamente se parecen a un oligodendroglioma o astrocitoma puro, y sólo infrecuentes casos muestran patrones mixtos. Un estudio sugirió que los oligoastrocitomas de grado II y DI de la OMS con un genotipo de oligodendroglioma (es decir, pérdida 1p y 19q) siguen cursos clínicos similares a los de los oligodendrogliomas más característicos, mientras que los que tienen un genotipo astrocítico (es decir, pérdida 17p) tienen una conducta más similar al astrocitoma (Eoli et al, 2006).

Ependimoma (OMS grados II o III)

Los ependimomas constituyen el 4% de todos los tumores cerebrales, y son el tercer tumor del SNC más frecuente en los niños. Se producen a cualquier edad, pero en los niños son más frecuentes en la primera década. Los pacientes menores de 3 años tienen un pronóstico significativamente peor. El 90% de los tumores se encuentran en el cerebro, la localización infratentorial es dos veces más frecuente que la supratentorial, y el 10% se encuentra en la médula espinal, con frecuencia en los adultos. El ependimoma infratentorial clásico ocupa el cuarto ventrículo. La hidrocefalia no comunicante se desarrolla cuando los tumores son bastante grandes como para obstruir el flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR). Por otro lado, estos tumores pueden ser periventriculares o pueden no tener una asociación evidente con el ependimo natural (p. ej., médula espinal o hemisferios cerebrales).

Los ependimomas son masas notablemente bien circunscritas que tienden a comprimir más que infiltrar el parénquima adyacente. Como tales, algunos tumores pueden ser quirúrgicamente curables, y el grado de resección es una variable pronóstica mucho más importante en los ependimomas que en los gliomas difusos. Es más probable encontrar tumores quísticos en el cerebro. Los ependimomas en contacto con las vías del LCR pueden sembrar espacios subaracnoides y producir metástasis aproximadamente en el 5% de los casos, un trastorno que se asocia con un mal pronóstico. Los ependimomas se caracterizan por láminas de células interrumpidas por rosetas perivasculares, y por zonas libres de núcleos que rodean un vaso sanguíneo central (v. Fig. 56B.2). Las rosetas ependimarias verdaderas (es decir, que contienen una luz central) y los conductos (es decir, estructuras parecidas a una hendidura que semejan pequeños ventrículos) son más específicas, pero sólo se encuentran en aproximadamente el 10% de casos. El ependimoma es uno de los pocos tumores en el que el diagnóstico en casos morfológicamente ambiguos puede comprobarse sólo por examen ultraestructural. El microscopio electrónico muestra un aspecto combinado glial y parecido a epitelio con filamentos intermedios (GFAP), microvellosidades, uniones intercelulares tipo cremallera, luces intracelulares, cilios y sus apéndices basales conocidos como *cuerpos basales* o *blefaroplastos*. La inmunohistoquímica con GFAP puede ser especialmente útil para mostrar las prolongaciones delgadas que irradian hacia los vasos enseudorosetas. Establecer el diagnóstico del ependimoma anaplásico (grado III) requiere hiperplasia celular, aumento de actividad mitótica y proliferación microvascular. Las regiones de necrosis parecidas a in-

farto son bastante frecuentes en los tumores que, por lo demás, parecen de bajo grado, y esto no es un criterio de gradación fiable. De hecho, el valor predictivo del grado histológico de los ependimomas es cuestionable, porque tiene importancia pronóstica en la mayoría de series, pero no en otras.

Los ependimomas con frecuencia son aneuploides con alteraciones complejas, aunque no específicas. Las deleciones del cromosoma 22q se encuentran entre las más habituales, con mutaciones *NF2* asociadas limitadas principalmente a ejemplos medulares, un hecho que coincide con la localización medular de la mayoría de ependimomas en los pacientes con *NF2* (Singh et al, 2002). Son probables otros supresores tumorales 22q, y se espera la existencia de muchos genes adicionales asociados con ependimomas. Datos recientes sugieren que los ependimomas pueden surgir de células gigantes radiales (Taylor et al, 2005).

Ependimoma mixopapilar (OMS grado I)

El ependimoma mixopapilar es una variante distinta prácticamente limitada al *filum terminale*. Estos tumores también pueden producirse en el tejido blando presacro. Los ependimomas mixopapilares son más frecuentes en los adultos que en los niños, tienden a ser rojos por su rica vascularidad y, a veces, presentan un aspecto macroscópico hemorrágico y gelatinoso. Habitualmente, el tumor está rodeado por una fina cápsula colagenosa. Estos tumores tienen una arquitectura papilar variable, con numerosos vasos hialinizados, rodeados por mucina, y una capa externa de células tumorales. El pronóstico es excelente, especialmente cuando la cápsula tumoral colágena se halla intacta intraoperatoriamente. Los tumores extirpados en pedazos y con vertido de mucina tienen una mayor probabilidad de recidivar. Los ependimomas mixopapilares de partes blandas pueden metastatizar a los pulmones y a otros lugares, a pesar de su aspecto benigno.

Subependimoma (OMS grado I)

Los subependimomas son tumores de crecimiento lento que se detectan cada vez más por RM en ausencia de manifestaciones clínicas. Entre los subependimomas, el 90% se producen en adultos, en quienes son pequeños e incidentes. Los subependimomas aparecen como protuberancias brillantes, de color blanco perla, lobuladas, intraventriculares, con mayor frecuencia en el cuarto ventrículo. Los tumores grandes pueden obstruir el ventrículo y causar hidrocefalia no comunicante. Microscópicamente, estos tumores se caracterizan por grupos de núcleos redondos, blandos, incrustados en una matriz fibrilar con microquistes y focos de calcificación. El índice proliferativo es clásicamente bajo. En casos infrecuentes, contienen focos de ependimoma clásico y se conocen como *ependimoma/subependimoma mixto*. Estos casos se clasifican y tratan según el componente del ependimoma más agresivo. La histogénesis de los subependimomas sigue siendo controvertida, y los candidatos incluyen glía subependimaria, astrocitos, células ependimarias o una mezcla. Se desconocen en gran parte los cambios genéticos.

Tumores del plexo coroideo

Papiloma del plexo coroideo (OMS grado I)

Los papilomas del plexo coroideo forman sólo el 0,5% de los tumores intracraneales. Como norma, están confinados en la porción del