

REVISTA MÉDICA

CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 28 Nº 3 / MAYO 2017 / ISSN: 0716-8640

TEMA CENTRAL: TUMORES CEREBRALES

- EPIDEMIOLOGÍA de tumores cerebrales
- CLASIFICACIÓN de los tumores cerebrales
- CLINICAL Relevance of molecular markers in gliomas
- NEUROPATOLOGÍA: Diagnóstico con biología molecular
- EVALUACIÓN de Gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética
- TUMORES de la fosa posterior en pediatría
- MANEJO de los tumores cerebrales Astrocíticos y Oligodendrogiales
- NUEVAS terapias en el manejo de los gliomas de alto grado
- MANEJO de los tumores de hipófisis
- TUMORES cerebrales asociados a epilepsia
- ECOGRAFIA Intraoperatoria en cirugía oncológica cerebral y espinal
- METÁSTASIS cerebrales: una mirada biológica y clínica
- PSICOONCOLOGÍA en el hospital general. Alcances en depresión y cáncer

REVISIÓN COCHRANE

- CIRUGÍA guiada por imágenes para la resección de tumores cerebrales
- TERAPIA antiangiogénica para el glioma de alto grado
- CIRUGÍA o radiocirugía más radioterapia cerebral total versus cirugía o radiocirugía sola para las metástasis cerebrales
- RADIOTERAPIA posoperatoria temprana versus tardía para el tratamiento de los gliomas de bajo grado

VIÑETA HISTÓRICA

- 1939. Un año para recordar. La primera neurocirugía realizada en Chile por el Dr. Alfonso Asenjo
- PORTADA: "La Creación de Adán", Miguelangelo Buonarroti





HELICO



Medtronic

ÍNDICE

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 28 n° 3 / Mayo 2017

TEMA CENTRAL: TUMORES CEREBRALES

EDITORIAL Dr. Enrique Concha - Editor invitado ...331/331

ARTÍCULOS

EPIDEMIOLOGÍA de tumores cerebrales - Dr. Luis Enrique Contreras	...332/338
CLASIFICACIÓN de los tumores cerebrales - Dra. Mariana Sinning	...339/342
CLINICAL Relevance of molecular markers in gliomas - Varun Monga, MBBS, et al.	...343/351
NEUROPATOLOGÍA: Diagnóstico con biología molecular - Dr. Facundo Las Heras MD PhD y col.	...352/359
EVALUACIÓN de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética - Dra. Cecilia Okuma MD PhD y cols.	...360/377
TUMORES de la fosa posterior en pediatría - Dr. Felipe Otayza	...378/391
MANEJO de los tumores cerebrales Astrocíticos y Oligodendrogiales - Dr. Enrique Concha y cols.	...392/400
NUEVAS terapias en el manejo de los gliomas de alto grado - Dr. Raúl Valenzuela	...401/408
MANEJO de los tumores de hipófisis - Dr. David Rojas	...409/419
TUMORES cerebrales asociados a epilepsia - Dr. Manuel G. Campos	...420/428
ECOGRAFÍA Intraoperatoria en cirugía oncológica cerebral y espinal - Dr. Francisco Mena	...429/436
METÁSTASIS cerebrales: una mirada biológica y clínica - Dr. Manuel Álvarez y cols.	...437/449
PSICOONCOLOGÍA en el hospital general. Alcances en depresión y cáncer - Dr. Octavio Rojas y cols.	...450/459

REVISIÓN COCHRANE

CIRUGÍA guiada por imágenes para la resección de tumores cerebrales	...460/462
TERAPIA antiangiogénica para el glioma de alto grado	...463/465
CIRUGÍA o radiocirugía más radioterapia cerebral total versus cirugía o radiocirugía sola para las metástasis cerebrales	...466/467
RADIOTERAPIA posoperatoria temprana versus tardía para el tratamiento de los gliomas de bajo grado	...468/470

VIÑETA HISTÓRICA

1939. Un año para recordar. La primera neurocirugía realizada en Chile por el Dr. Alfonso Asenjo - Dr. Juan Pablo Álvarez	...471/475
---	------------

COMENTARIO PORTADA

"La Creación de Adán" - Michelangelo Buonarroti	...476/476
---	------------

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

...477/478

DIRECCIÓN ACADÉMICA
Clínica Las Condes

Revista disponible en Elsevier:
www.elsevier.es/revistamedicaclinicalascondes
www.sciencedirect.com



Revista Médica Clínica Las Condes - Bimestral - Circulación restringida a los profesionales de la Salud. Distribución Gratuita. Prohibida su venta.

"El contenido de los artículos publicados en esta revista no representa necesariamente la visión y política de Clínica Las Condes y por lo tanto, es de exclusiva responsabilidad de sus autores".

REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

EDITOR GENERAL/

Dr. Jaime Arriagada S. Clínica Las Condes
Email: jarriagada@clc.cl

EDITORA CIENTÍFICA/EJECUTIVA

EM. Magdalena Castro C., MSc Epidemiología, Clínica Las Condes
Email: editorejecutivorm@clc.cl

CO-EDITORES/

Dr. Patricio Burdiles P. Director Académico Campus Clínica Las Condes, Facultad de Medicina Universidad de Chile.
Dr. Armando Ortiz P. Presidente Comité de Ética Clínica Las Condes

EDITORES ASOCIADOS/

Cirugía y Medicina basada en la Evidencia:

Dr. Carlos Manterola D. PhD. Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

Medicina Interna e Infectología:

Dr. Guillermo Acuña L. Hospital del Trabajador, Santiago, Chile.

Medicina Interna y Diabetología:

Dr. Jorge Sapunar Z. MSc. Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

Gastroenterología:

Dr. Javier Brahm B. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Nefrología:

Dr. Rodrigo Tagle V. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Neurología:

Dr. Juan Carlos Kase S., Boston University, Boston, EE.UU.

Pediatría e Investigación:

Dr. Miguel O’Ryan G. Director Relaciones Internacionales, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Anestesiología y Dolor:

Dr. Ricardo Bustamante. Hospital de Urgencia, Asistencia Pública de Santiago, Chile.

Anestesiología e Historia de la Medicina:

Dr. Juan Pablo Álvarez A. Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Otorrinolaringología:

Dr. Carlos Suárez N. Fundación de investigación e innovación de Asturias. Universidad de Oviedo, España.

Dr. Gonzalo Nazar M. Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Obstetricia y Ginecología:

Dr. Enrique Oyarzún E. Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Objetivos de la Revista Médica de Clínica Las Condes: (aims & scopes)

Revista Médica de Clínica Las Condes (RMCLC) es el órgano de difusión científica de Clínica Las Condes, hospital privado chileno de alta complejidad, asociado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y acreditado por la *Joint Commission International*. Esta revista, de edición bimestral, publica revisiones bibliográficas de la literatura biomédica, actualizaciones, experiencias clínicas derivadas de la práctica médica y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud. Cada número se estructura en torno a un tema central, el cual es organizado por un editor invitado especialista en ese ámbito de la medicina. Los artículos desarrollan este tema central en detalle, considerando sus diferentes perspectivas y son escritos por autores altamente calificados, provenientes de diferentes instituciones de salud, tanto chilenas como extranjeras. Todos los artículos son sometidos a un proceso de revisión por pares. El objetivo de RMCLC es ofrecer una instancia de actualización de primer nivel para los profesionales de la salud, además de constituir una herramienta de apoyo para la docencia y de servir como material de estudio para los alumnos de medicina de pre- y postgrado.

Revista Médica Clínica Las Condes is the scientific journal of Clínica las Condes, a Chilean private hospital of high complexity, associated to the Faculty of Medicine of the Universidad de Chile, and recognized by The Joint Commission International. This is a review's biomedical journal and is published every two months. Also brings out clinical cases, in all the medical specialties.

Each edition has a main topic, planned by the editorial board with an invited editor, who is specialist in it. The several different articles are developed in detail among the principal issue, and written by highly qualified authors, from different Chilean or foreign health institutions. All the articles are submitted to peer review.

The aim of Revista Médica Clínica Las Condes is to offer a high level of update knowledge for health professionals, and also to be a teaching tool for undergraduates and graduates medical students.

REPRESENTANTE LEGAL

Sr. Gonzalo Grebe N.

COORDINADORA DE VENTAS DE PUBLICIDAD

Sra. Vida Antezana U.
Email: revistamedicac@clinalascondes.cl
Fono: (+562) 2 610 32 54

SECRETARIA EJECUTIVA

Sra. Pamela Araya V.
Email: paraya@clinalascondes.cl
Fono: (+562) 2 610 32 79

DIRECCIÓN ACADÉMICA

Lo Fontecilla 441, Las Condes, Santiago-Chile
Fono: (+562) 2 610 32 55
Email: da@clc.cl
<http://www.clinicalascondes.cl>

PRODUCCIÓN

Story Land Comunicaciones
Edición: Ana María Baraona C.
Diseño: Macarena Márquez A.
Fono: (+562) 2 899 14 06
www.storyland.cl

IMPRESIÓN

Sistemas Gráficos Quilicura S.A.
Santiago- Chile

EDITORIAL

DR. ENRIQUE CONCHA

Departamento de Neurocirugía, Clínica Las Condes

Editor Invitado

Los tumores cerebrales representan un desafío de múltiples caras para los médicos que están involucrados en su diagnóstico y tratamiento. Constituyen un problema frecuente tanto por la incidencia de los tumores primarios del sistema nervioso central, como por las metástasis. De acuerdo a estadísticas nacionales, los tumores malignos cerebrales han aumentado su tasa de mortalidad desde 1.2/100000 habitantes en 1997 a 2.4/100000 habitantes en 2013. Este dato es preocupante ya que sólo muestra un antecedente de esta compleja enfermedad.

El diagnóstico se realiza sobre la base del cuadro clínico, los exámenes de imágenes y el estudio histopatológico. El diagnóstico define el pronóstico y el tratamiento a seguir. La OMS ha clasificado los tumores primarios del sistema nervioso central en 4 grupos. Los tumores grado I tienen un buen pronóstico cuando son extirpados. En el otro extremo, el Glioblastoma Multiforme, que es clasificado como grado IV, evoluciona con recidiva precoz y sobrevida corta, a pesar de la cirugía ablativa, radioterapia y quimioterapia. En este número de Revista Médica Clínica Las Condes, se analizan modelos de tratamiento de los tumores cerebrales, basados sobre el diagnóstico y las condiciones clínicas del paciente. Además se presentan conceptos fundamentales en la elección del tratamiento como las áreas de importancia funcional, las estrate-

gias para evitar efectos adversos sobre las funciones cerebrales y la neuroplasticidad.

El manejo de los pacientes con tumores cerebrales debe ser planificado y vigilado por un equipo multidisciplinario de salud. Ello debe incluir neurólogos, neuroradiólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas, neuropatólogos, neurocirujanos, especialistas en rehabilitación, enfermeras, kinesiólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales, psicólogos y psiquiatras. Este enfrentamiento multidisciplinario debe ser conocido por los médicos generales y de las especialidades básicas, ya que de ellos depende su diagnóstico precoz y las primeras medidas de tratamiento.

El objetivo fundamental del tratamiento de estas neoplasias es la curación, pero resulta esencial procurar también una buena calidad de vida para el paciente y su familia. En especial, cuando se trata de un tumor de alto grado, que se asocia a daño neurológico progresivo y sobrevida corta, adquiere preponderancia el tratamiento bajo la perspectiva paliativa psico-oncológica.

Este número constituye un esfuerzo notable de los autores para dar una perspectiva amplia, actualizada y profunda sobre el tema, por lo que agradezco a todos los autores por participar y espero que sea de utilidad a nuestro público lector.

EPIDEMIOLOGÍA DE TUMORES CEREBRALES

BRAIN TUMOR EPIDEMIOLOGY

DR. LUIS ENRIQUE CONTRERAS (1)(2)

(1) Departamento de Neurocirugía, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

(2) Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile.

Email: contrerass@clc.cl

RESUMEN

Los tumores cerebrales son un grupo heterogéneo de tumores de distintas líneas celulares. Pueden ser primarios o secundarios, según si se originan en tejido del sistema nervioso central o en otro sitio del cuerpo. Los tumores primarios más frecuentes son el meningioma y glioblastoma, mientras las metástasis más frecuentes son de pulmón, mama y piel. No existe un registro nacional de tumores cerebrales, por lo que su incidencia real es desconocida y está basada en egresos hospitalarios y datos de mortalidad.

Palabras clave: Tumor cerebral, epidemiología, mortalidad.

SUMMARY

Brain tumors are a heterogeneous group of tumors. They may be primary or secondary depending on whether they originate, from the central nervous system tissue or elsewhere in the body. The most frequent primary tumors are Meningioma and Glioblastoma while the most frequent metastases are from lung, breast and skin cancer. There is no national data of the real incidence of

brain tumors, so it is based on hospital discharges and mortality registers.

Key words: Brain tumor, epidemiology, mortality.

INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales son un grupo heterogéneo dada las diferentes líneas celulares que los originan. Pueden ser divididos en dos grandes grupos; lesiones primarias, que se originan de células que pertenecen al sistema nervioso central y lesiones secundarias, que se originan en otros sitios del cuerpo y se implantan como metástasis en el cerebro. Los tumores primarios más frecuentes son el meningioma y el glioblastoma, en tanto, las metástasis más frecuentes son de cáncer pulmonar, mama y piel. Los tumores cerebrales primarios se clasifican en cuatro grados según la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo considerados de "bajo grado" tumores con clasificación I y II, y de "alto grado" las clasificadas como III y IV. Esta clasificación permite establecer un pronóstico en cuanto a mortalidad teniendo, en general, los grado I mayor sobrevida y los grado IV, menor sobrevida (1). En la población pediátrica los tumores del sistema nervioso central representan la segunda causa de mortalidad por cáncer, luego de

la leucemia, y en población adulta el glioblastoma es el tumor de alto grado más frecuente, con una sobrevida al año y 5 años de 39.3% y 5.5% respectivamente. Los tumores primarios del sistema nervioso central tienen una incidencia de 21.42 por 10000 habitantes (hab) y los tumores secundarios de 10 por 10000 habitantes. Sin embargo, si se analizan los datos por grupos histológicos, las metástasis cerebrales son los tumores más frecuentes con la incidencia recién mencionada, seguida por los meningiomas (7.79-8.05 por 100000 hab) y glioblastoma (2.42 -3.26 por 100000 hab) (2,3).

Esta revisión busca describir la epidemiología de los tumores cerebrales y describir los factores de riesgos conocidos para su aparición.

TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS

La OMS clasificó a los tumores del sistema nervioso central en grado I, II, III y IV según el grado de malignidad dada por la histología del tumor. Los tumores grado I y II son definidos como de "bajo grado" o "benignos". Los tumores grado I tienen bajo potencial proliferativo y tienen posibilidad de cura al ser resecados quirúrgicamente. Los tumores grado II son tumores infiltrantes, pero de baja actividad proliferativa celular, tienden a recurrir y en algunos casos, como los gliomas, a progresar a grados superiores (III y IV). Los tumores grado III son lesiones con evidencia histológica de malignidad y los grado IV tienen evidencia de malignidad citológica con predisposición a necrosis y están relacionados con una evolución rápida y fatal de la enfermedad, como lo es el glioblastoma. Estos tumores grado III y IV son denominados de "alto grado" o "malignos" (1).

Según su histología la OMS clasifica a los tumores primarios en tumores de origen astrocitario, oligodendrogial, ependimario, de plexo coroide, neuroepiteliales de otro origen, neuronal, pineal, embrionarios, de nervios craneales y paraspinales, meníngeos y de la región selar (1).

La incidencia total de tumores cerebrales primarios corresponde a 21.42 por 100000 habitantes, siendo de 5.42 por 100000 habitantes en pacientes entre 0 y 19 años y de 27.85 por 100000 en pacientes de 20 años y más (3).

La mayor parte de los tumores son benignos (66%), sin embargo, muchos tumores benignos no fueron histológicamente confirmados por lo que la incidencia de tumores malignos podría ser mayor al 44% descrito. La mayor parte de los tumores malignos son diagnosticados en hombres (55%) y la mayor parte de los tumores benignos en mujeres (64%) (3).

Los tumores cerebrales malignos más frecuentes son el glioblastoma (3.2 por 100000 hab.), astrocitoma grado

3 (0.51 por 100000 hab.) y el linfoma (0.43 por 100000 hab.). Los tumores cerebrales benignos más frecuentes son el meningioma (7.93 por 100000 hab.), adenoma hipofisario (3.65 por 100000 hab.) y el Schwannoma (1.81 por 100000 hab.) (3).

La localización más frecuente de los tumores cerebrales son las meninges (36.1%) dado por la alta incidencia de meningiomas. De los tumores intra-axiales la localización más frecuente es el lobo frontal (8.6%), seguida por el lobo temporal (6.4%), parietal (4%) y occipital (1.1%). En cuanto a otras ubicaciones destacan la región hipofisaria y del ducto cráneo-cervical (16.2%), pares craneales (6.7%), cerebelo (2.6%), tronco cerebral (1.5%), sistema ventricular (1.1%) y glándula pineal (0.5%) (3).

Al comparar por edad, la incidencia total de tumores cerebrales es mayor en pacientes mayores de 85 años (81.16 por 100000 hab.) y menor en niños de 0 a 14 años (5.26 por 100000 hab.). Los astrocitomas pilocíticos, tumores de células germinales y tumores embrionarios son más frecuentes en los grupos de menor edad y su incidencia disminuye en grupos de mayor edad, al contrario de los meningiomas, cuya incidencia aumenta con la edad (3). La tabla 1 y el gráfico 1 enumeran y grafican los tumores más frecuentes según rango etario.

Los tumores más frecuentes en niños (0-14 años) son el astrocitoma pilocítico (15.4%), tumores germinales y gliomas malignos comprometiendo principalmente cerebelo y tronco cerebral. En la adolescencia (14-19 años) los tumores más frecuentes son tumores hipofisarios (25.4%) y astrocitoma pilocítico (10.1%), siendo la localización más frecuente de estos la región y hipofisaria (29.8%) y lobos cerebrales (21%) (3). El gráfico 2 muestra la incidencia de distintos tumores en la niñez y adolescencia según rango etario.

Según sexo, los gliomas, tumores de células germinales, linfomas y tumores embrionarios son más frecuentes en hombres, mientras los meningiomas y tumores de hipófisis son más frecuentes en mujeres (3).

Al evaluar la sobrevida, esta es diferente según la histología y el grado de malignidad de estos. El tumor con peor sobrevida es el glioblastoma (OMS IV) con una sobrevida al año y 3 años de 39.3 y 5.5% respectivamente. Distinto es el caso del astrocitoma pilocítico (OMS I) cuya sobrevida al año y 3 años es de 98 y 94.2% (3). En Europa la sobrevida a 5 años en tumores malignos del sistema nervioso central es de 20% y de 10% en mayores de 65 años (4). Las tasas de sobrevida de los tumores primarios más frecuentes se detallan en la tabla 2.

TABLA 1. TUMORES CEREBRALES MÁS COMUNES SEGÚN RANGO ETARIO

Edad	HISTOLOGÍA MÁS COMÚN		SEGUNDA HISTOLOGÍA MÁS COMÚN		TERCERA HISTOLOGÍA MÁS COMÚN		CUARTA HISTOLOGÍA MÁS COMÚN	
	HISTOLOGÍA	INCIDENCIA*	HISTOLOGÍA	INCIDENCIA*	HISTOLOGÍA	INCIDENCIA*	HISTOLOGÍA	INCIDENCIA*
0-4	Tumor Embrionario	1.24	Astrocitoma Pilocítico	1.03	Glioma Maligno	0.93	Tumor ependimario	0.48
5-9	Astrocitoma Pilocítico	1.01	Glioma Maligno	0.88	Tumor Embrionario	0.72	Tumor mixto glioneural	0.31
10-14	Astrocitoma Pilocítico	0.85	Glioma Maligno	0.51	Tumor pituitario	0.49	Tumor mixto glioneural	0.47
15-19	Tumor pituitario	1.66	Astrocitoma Pilocítico	0.6	Tumor mixto glioneural	0.48	Schwannoma	0.35
20-34	Tumor pituitario	3.11	Meningioma	1.39	Schwannoma	0.83	Astrocitoma G II	0.49
35-44	Meningioma	4.82	Tumor pituitario	4.36	Schwannoma	1.81	Glioblastoma	1.21
45-54	Meningioma	9.02	Tumor pituitario	4.64	Glioblastoma	3.54	Schwannoma	2.85
55-64	Meningioma	14.77	Glioblastoma	8.08	Tumor pituitario	5.37	Schwannoma	4.01
65-75	Meningioma	25.96	Glioblastoma	13.05	Tumor pituitario	7.30	Schwannoma	4.55
75-84	Meningioma	38.7	Glioblastoma	15.24	Tumor pituitario	7.32	Neoplasia no especificada	4.58
84 y más	Meningioma	51.31	Neoplasia no especificada	10.91	Glioblastoma	9.12	Tumor pituitario	4.69
Total	Meningioma	7.86	Tumor pituitario	3.49	Glioblastoma	3.20	Schwannoma	1.76

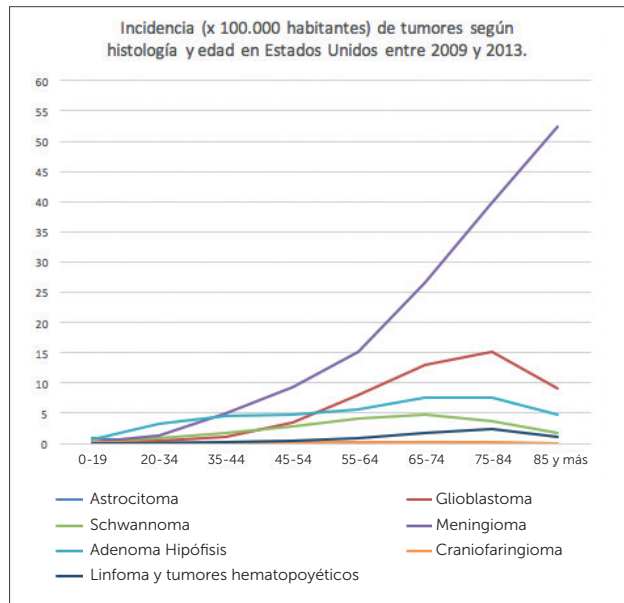
CBTRUS 2009-2013. Adaptado de Quinn T. Ostrom, Haley Gittleman, Jordan XI, Courtney Kromer, Yingli Wolinsky, Carol Krinchko, and Jill S. Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013, Neuro Oncol (2016) 18 (suppl 5) v1-v75.

* por 100000 hab.

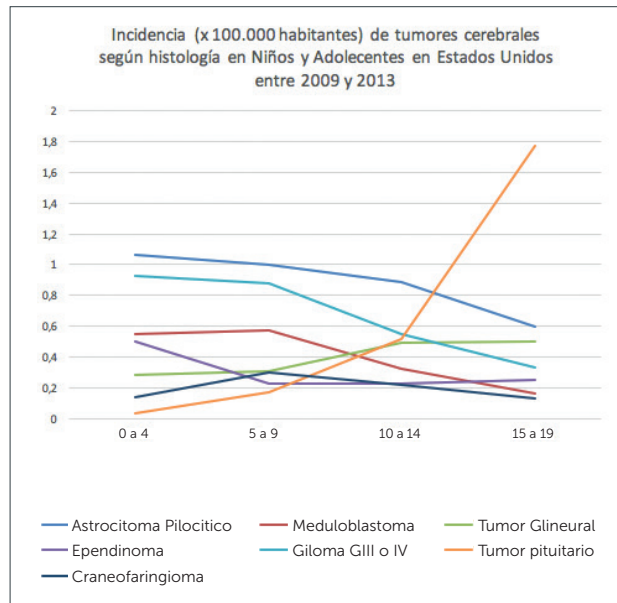
TABLA 2. TASAS DE SOBREVIVENCIA SEGÚN HISTOLOGÍA DE TUMOR CEREBRAL 1-5 A 10 AÑOS

HISTOLOGÍA	1 AÑO (%)	5 AÑOS (%)	10 AÑOS (%)
Glioblastoma	39.3	5.5	2.9
Astrocitoma GII	74.4	49.7	39.3
Oligodendroglioma GII	94.3	80.9	65.0
Astrocitoma GIII	64.4	29.7	20.9
Oligodendroglioma GIII	83.7	56.7	42.5
Astrocitoma Pilocítico	98.0	94.2	92.0
Meningioma	81.7	64.0	57.1
Linfoma	52.2	33.0	25.6
Méduloblastoma	89.1	73.0	64.7

CBTRUS 2009-2013. Adaptado de Quinn T. Ostrom, Haley Gittleman, Jordan XI, Courtney Kromer, Yingli Wolinsky, Carol Krinchko, and Jill S. Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013, Neuro Oncol (2016) 18 (suppl 5) v1-v75.

GRÁFICO 1. INCIDENCIA DE TUMORES SEGÚN HISTOLOGÍA Y EDAD

CBTRUS 2009-2013. Adaptado de Quinn T. Ostrom, Haley Gitterman, Jordan XI, Courtney Kromer, Yongli Wolinsky, carol Krinchko, and Jill S. Barholtz-Sloan, CBTRUS Stadiical Report: primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. Neuro Oncol (2016)18 (suppl5) v1-v75.

GRÁFICO 2. INCIDENCIA DE TUMORES CEREBRALES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SEGÚN HISTOLOGÍA

CBTRUS 2009-2013. Adaptado de Quinn T. Ostrom, Haley Gitterman, Jordan XI, Courtney Kromer, Yongli Wolinsky, carol Krinchko, and Jill S. Barholtz-Sloan, CBTRUS Stadiical Report: primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. Neuro Oncol (2016)18 (suppl5) v1-v75.

FACTORES DE RIESGO PARA TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS

Existen muchos factores de riesgo estudiados y relacionados con la aparición de tumores cerebrales, sin embargo, sólo en algunos de ellos se ha podido establecer una relación real como lo son la radiación ionizante, susceptibilidad genética y alergias (5).

Radiación ionizante:

En relación a la radiación ionizante existe una relación causal bien descrita. Estudios de seguimiento a poblaciones expuestas a radiación por motivos médicos durante la niñez (tinea capitis, hemangiomas cutáneos, hipertrofia amigdaliana, linfoma, leucemia u otros tumores cerebrales) han demostrado estar relacionada con la aparición de tumores cerebrales años posteriores a la radioterapia (6-13). Los tumores radio-inducidos más frecuentes son los meningiomas, gliomas y schwannomas (6,11,12). El tiempo entre la exposición y la aparición de un glioma o meningioma radio-inducido son de 9 a 18 años y 17 a 23 años respectivamente (11-13). Existe además una relación entre la dosis aplicada y el riesgo, siendo de 0.079 a 0.56 por Gy de radiación para gliomas y 0.64 a 5.1 por Gy para meningiomas (14). El riesgo es mayor de desarrollar un meningioma radioinducido que el de desarrollar un glioma radioinducido (13).

Susceptibilidad genética:

Si bien es cierto la gran mayoría de los tumores cerebrales son esporádicos, existen riesgos genéticos para su aparición. El mejor ejemplo son los pacientes con neurofibromatosis tipo I que se relaciona con gliomas de nervio óptico en un 15% y gliomas de tronco y hemisféricos en 3% (16). (16) La neurofibromatosis tipo II se relaciona con la aparición de schwannomas vestibulares bilaterales y la aparición de meningiomas múltiples (14). También pueden desarrollar schwannomas en otras ubicaciones y se relaciona con la aparición de ependimomas (15).

Alergias y relaciones inmuno-mediadas:

Existe evidencia de que las alergias y condiciones autoinmunes están inversamente relacionadas con el riesgo de aparición de gliomas. Pacientes con asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica tienen menos riesgo en la aparición de gliomas (16-20).

METÁSTASIS CEREBRALES

Son lesiones originadas en tejidos fuera del cerebro que se implantan en el tejido cerebral. La incidencia estimada varía entre 2.8 y 11.1 por 100000 habitantes (20-23). Son las lesiones cerebrales más frecuentes en los adultos (21-25). Su mayor de incidencia es entre los 50 y 80 años. Pueden

implantarse en el hueso craneal, meninges o parénquima cerebral. Se estima que entre un 20 y 25% de los pacientes con cáncer tendría metástasis cerebrales de realizarse una autopsia (26-28).

Las fuentes más frecuentes de metástasis cerebrales en adultos son secundarias a cáncer de pulmón, mama y piel (melanoma) y en niños leucemia seguido por linfoma (27,29,30).

Si uno considera la habilidad de un cáncer para diseminarse hacia una metástasis cerebral, el melanoma (que representa el 4% de los cánceres) tiene la mayor propensión, seguido por cáncer de pulmón y mama (29).

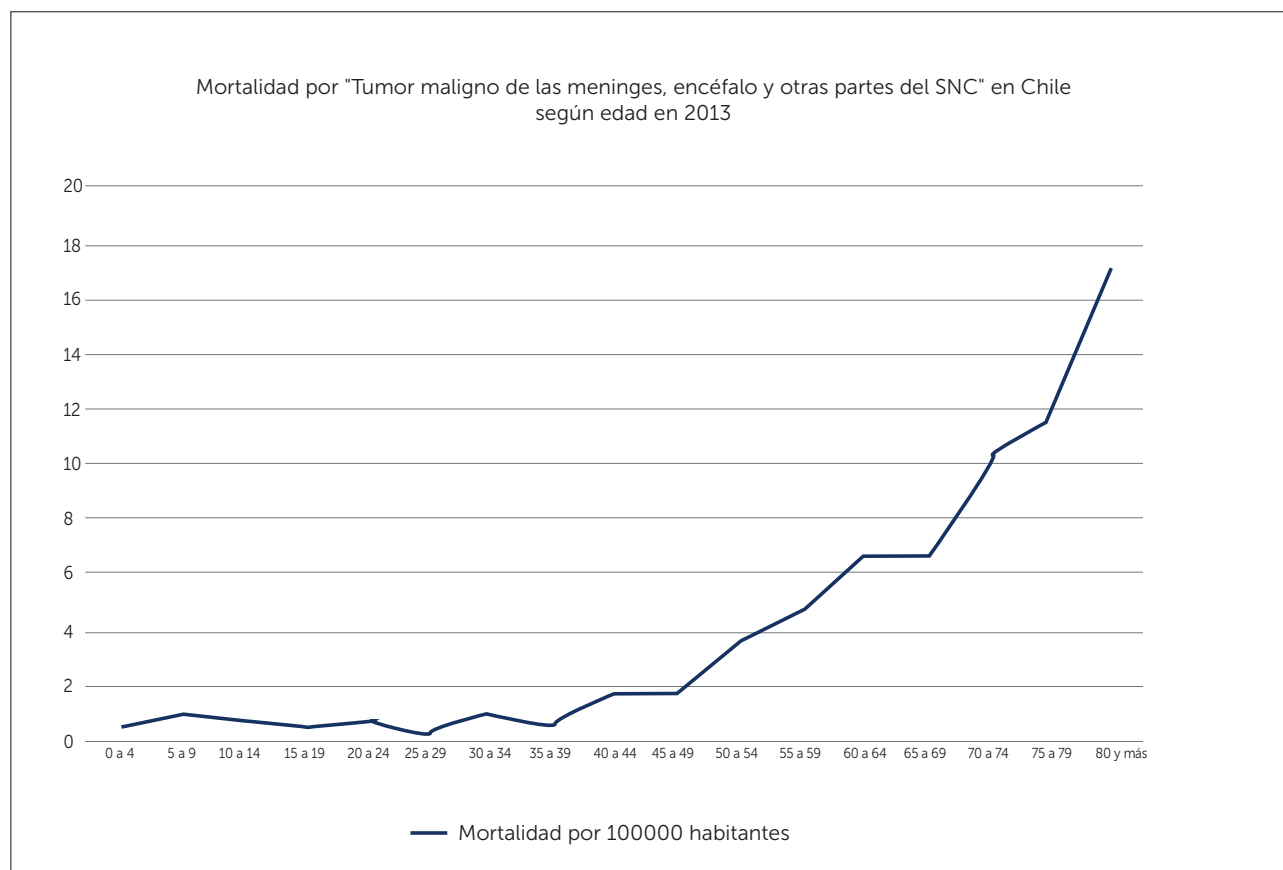
La supervivencia dependerá de factores como la etiología del tumor y la condición del paciente dado por su estado funcional, cantidad de metástasis intra o extra craneales y características genéticas del cáncer. Es así como la supervivencia puede variar en promedio entre 3 meses en el peor de los escenarios y 16 meses en el mejor de estos (31).

REALIDAD NACIONAL

Lamentablemente no existe un registro nacional de tumores cerebrales, por lo que la incidencia real de estos, es imposible de conocer. Éstos se basan en datos de egresos hospitalarios y de mortalidad. La mortalidad por "tumor maligno de las meninges, encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central" en el año 2013 fue de 2.6 por 100000 habitantes, siendo la segunda mayor causa en Chile por mortalidad infantil por cáncer luego de la leucemia, con una mortalidad de 0.6 por 100000. La mortalidad por este diagnóstico aumenta con la edad hasta ser de 17.2 por 100000 en pacientes de 80 años y más (Gráfico 3) (32).

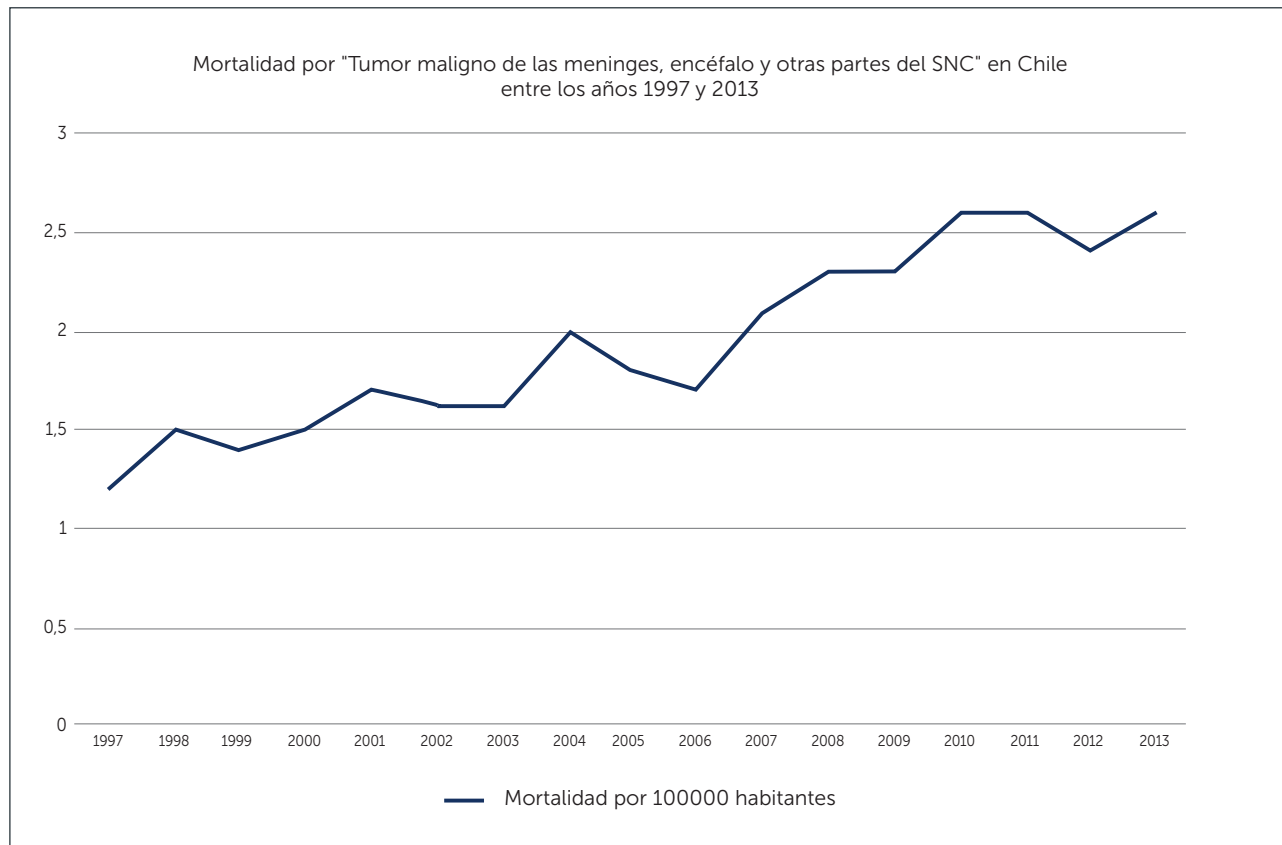
La mortalidad ha ido en aumento desde el año 1997, cuando era de 1.2 por 100000 habitantes (32,33) (Gráfico 4). Sin embargo, no necesariamente puede corresponder a una mayor incidencia real si no, a un mayor diagnóstico de la patología dado el mejor acceso a las neuro imágenes. Otro factor a considerar es el envejecimiento de la población, con la consecuente mayor incidencia de tumores cerebrales, como ya se ha mencionado en este artículo.

GRÁFICO 3. MORTALIDAD POR TUMOR DE LAS MENINGES, ENCÉFALO Y OTRAS PARTES DEL SNC EN CHILE SEGÚN EDAD EN 2013



Ref. 32

GRÁFICO 4. MORTALIDAD POR TUMOR DE LAS MENINGES, ENCÉFALO Y OTRAS PARTES DEL SNC EN CHILE ENTRE LOS AÑOS 1997 Y 2013



Ref. 32,33

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cavenee WK, Louis DN, Ohgaki H et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO Regional Office Europe; 2007.
2. Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl 4):S192-202.
3. Quinn T, Ostrom, Haley Gittleman, Jordan XI, Courtney Kromer, Yingli Wolinsky, Carol Krinchko, and Jill S. Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013, *Neuro Oncol* (2016) 18 (suppl 5) v1-v75.
4. Visser O, Ardanaz E, Botta L, et al. Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;
5. Mcneill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2016;34(4):981-998.
6. Shore RE, Moseson M, Harley N, et al. Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (*Tinea capitis*). *Health Phys* 2003;85(4):404-8.
7. Sadezki S, Chetrit A, Freedman L, et al. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 2005;163(4):424-32.
8. Karlsson P, Holmberg E, Lundberg LM, et al. Intracranial tumors after radium treatment for skin hemangioma during infancy—a cohort and case-control study. *Radiat Res* 1997;148(2):161-7.
9. Lindberg S, Karlsson P, Arvidsson B, et al. Cancer incidence after radiotherapy for skin haemangioma during infancy. *Acta Oncol* 1995;34(6):735-40.
10. Yeh H, Matanoski GM, Wang Ny, et al. Cancer incidence after childhood nasopharyngeal radium irradiation: a follow-up study in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 2001;153(8):749-56.

11. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1528-37.
12. Little MP, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Risks of brain tumour following treatment for cancer in childhood: modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy. *Int J Cancer* 1998;78(3):269-75.
13. Walter AW, Hancock ML, Pui CH, et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3761-7.
14. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, et al. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol* 2012;14(11):1316-24.
15. Hottinger AF, Khakoo Y. Neurooncology of familial cancer syndromes. *J Child Neurol* 2009;24(12):1526-35.
16. Brenner AV, Linet MS, Fine HA, et al. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer* 2002;99(2):252-9.
17. Wiemels JL, Wiencke JK, Sison JD, et al. History of allergies among adults with glioma and controls. *Int J Cancer* 2002;98(4):609-15.
18. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, et al. History of allergies and risk of glioma in adults. *Int J Cancer* 2006;119(9):2165-72.
19. Schwartzbaum J, Jonsson F, Ahlbom A, et al. Cohort studies of association between self-reported allergic conditions, immune-related diagnoses and glioma and meningioma risk. *Int J Cancer* 2003;106(3):423-8.
20. Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, et al. Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study. *Int J Cancer* 1999;82(2):155-60.
21. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD: Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*. 35:219-226 1985
22. Guomundsson KR: A survey of tumors of the central nervous system in Iceland during the 10-year period 1954-1963. *Acta Neurol Scand*. 46:538-552 1970
23. Percy AK, Elveback LR, Okazaki H, et al.: Neoplasms of the central nervous system. Epidemiologic considerations. *Neurology*. 22:40-48 1972
24. Fogelholm R, Uutela T, Murros K: Epidemiology of central nervous system neoplasms: a regional survey in central Finland. *Acta Neurol Scand*. 69:129-136 1984
25. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin*. 45:8-30 1995
26. Posner JB, Chernik NL: Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 19:579-592 1978
27. Takakura K, Sano K, Hojo S, et al.: *Metastatic Tumors of the Central Nervous System*. 1982 Igaku-Shoin New York
28. Cairncross JG, Posner JB: *The management of brain metastases*. Walker MD *Oncology of the Nervous System*. 1983 Martinus Nijhof Boston 341-377
29. Youmans JR. *Neurological Surgery, A Comprehensive Reference Guide to the Diagnosis and Management of Neurosurgical Problems*. Saunders; 1973. Vol 2 pag 1410
30. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48-54.
31. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2(3):210-25.
32. Serie de defunciones por tumores malignos según edad Chile 1997-2013.
33. Díaz T Violeta, Y n ez L Alfredo, Ponce O Carolina, Villegas Rodrigo, Past n Juan A. Tendencia de la mortalidad por tumores cerebrales malignos en Chile: Análisis de tasas. *Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]*. 2006 Dic [citado 2017 Mar 26]; 44(4): 263-270

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES

BRAIN TUMOR CLASSIFICATION

DRA. MARIANA SINNING (1)

(1) Servicio de Neurología. Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

Email: msinning@alemana.cl

RESUMEN

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en Chile; si bien los tumores malignos de encéfalo constituyen el 1.2% del cáncer en Chile, presentan alto impacto social por su mal pronóstico. En los últimos 20 años se ha desarrollado abundante investigación que ha llevado a dilucidar importantes mecanismos genéticos y epigenéticos de los tumores cerebrales. La nueva edición del año 2016 de la "Clasificación de tumores primarios del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud (OMS)" incorpora por primera vez la necesidad de contar con marcadores de biología molecular para la correcta clasificación de tumores astrocíticos, oligodendrogiales y meduloblastoma. Esperamos que la iniciativa de estructurar esta enfermedad en entidades con mecanismos biológicos comunes, nos permita un desarrollo futuro de terapias dirigidas o terapia personalizada con mayor efectividad para esta devastadora enfermedad.

Palabras clave: Tumor cerebral, glioma, clasificación OMS de tumores cerebrales.

SUMMARY

Cancer is the second mortality cause in Chile; despite the malignant brain tumors are the 1.2% of cancer in Chile, they cause large social burden because of the poor prognosis. The profuse study of genetic and epigenetic mechanisms

for the past 20 years have lead to a new understanding of this disease. The 2016 "WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System" incorporates for the first time the use of molecular markers for the classification of astrocytic, oligodendroglial tumors and Medulloblastoma. We hope the concept of order brain tumors in categories with a common biological mechanism can lead to a new personalized and more effective therapeutic in this devastating disease.

Key words: Brain tumor, glioma, WHO classification of tumor of Central Nervous System.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el cáncer es una de las principales causas de mortalidad, responsable de 8.2 millones de muertes el año 2012. Se prevé que el número de casos nuevos aumentará en un 70% en 20 años (1). En Chile el cáncer constituye la segunda causa de mortalidad con una tasa de 129.5 por 100000 habitantes el año 2007. El plan piloto de registro de cáncer para el quinquenio 2003-2007 presenta una tasa ajustada de incidencia para cáncer de encéfalo (CIE-0 70-72) de 4.3 en hombres y 2.9 por 100000 habitantes en mujeres, correspondiendo al 1.2% de las neoplasias malignas en nuestro país. Cabe destacar la baja tasa de verificación histológica expuesta en el plan piloto de registro llevado a cabo en las regiones de Antofagasta, los Ríos y la provincia del Bio-Bío, la que alcanza

sólo el 50% de los pacientes (2). Las tasas de incidencia en Chile construidas a través de derivación a GES de tumores cerebrales benignos son 1.21 por 100000 habitantes para meningioma y 1.39 para 100000 habitantes para adenoma de hipófisis (3). Dentro de los **tumores primarios del sistema nervioso central (TPSNC)** destacan por su mayor presencia en adultos los meningiomas 36.4%, tumores neuroepiteliales 25.2%, entre ellos el glioblastoma y tumores pituitarios 15.5 % (4). En niños y adolescentes existe una mayor presencia de tumores embrionarios 11.4% principalmente meduloblastoma, astrocitoma pilocítico 15.5% y tumores ependimarios 5.2%. Numerosos factores nutricionales y ocupacionales, así como la exposición a productos químicos e infecciones virales han sido estudiados como posibles factores de riesgo para TPSNC. Entre ellos, solamente las radiaciones ionizantes han mostrado evidencia consistente como factor de riesgo para tumores cerebrales.

En el seguimiento a largo plazo de niños expuestos a dosis bajas de radioterapia sobre el cuero cabelludo para el tratamiento de tinea capitis y hemangiomas cutáneos, se observó un riesgo relativo de 18 veces la población general para el desarrollo de tumores de la vaina nerviosa, 10 veces para meningioma y 3 veces para gliomas. En niños portadores de leucemia linfoblástica aguda tratados con quimioterapia y radioterapia encefálica profiláctica se ha mostrado también, una mayor incidencia de meningiomas y gliomas (5). Existen algunos síndromes genéticos determinados por la presencia familiar de un oncogen específico que determinan una mayor tendencia a desarrollar TPSNC. Estos son la neurofibromatosis 1 (NF1) y 2 (NF2), la esclerosis tuberosa (TSC1, TSC2), síndrome de von Hippel - Lindau (VHL), síndrome de Li-Fraumeni (p53), el síndrome de Turcot (APC, hMLH1, hMSH2, PMS2) síndrome de Gorlin (PTCH1) y el síndrome de Cowden o hamartoma múltiple (PTEN). Fuera de dichos síndromes genéticos, los estudios realizados en familiares de pacientes con gliomas, muestran una gran variabilidad de resultados. Si bien, aparentemente existe una leve mayor incidencia de glioma en familiares de primer grado con preponderancia en hombres, el patrón de herencia que los estudios reportan, son poco consistentes con un patrón hereditario claro (5).

A partir de 1979, la Organización Mundial de la Salud desarrolló un sistema de clasificación de los TPSNC basado en la célula de origen del proceso tumoral y características morfológicas asociadas al pronóstico. Considerando estos fenómenos los TPSNC se estratifican entre tumores(6):

OMS Grado I: Tumores circunscritos, de lento crecimiento y bajo potencial de conversión a un tumor de mayor malignidad.

OMS Grado II: Tumores de borde difuso, lento crecimiento y, algunos, con tendencia a progresar a tumores de mayor

malignidad.

OMS Grado III: Tumores infiltrantes con células atípicas o anaplásicas y mayor número de mitosis.

OMS Grado IV: Tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica, pudiendo presentar vasos de neoformación y áreas de necrosis.

La clasificación OMS presenta una implicancia terapéutica, pues las lesiones OMS grado I, es decir, circunscritas o de borde neto pueden ser removidas en su totalidad a través de la neurocirugía; las lesiones infiltrantes OMS II, III y IV, al presentar un borde difuso su exéresis suele ser incompleta, por lo que requieren seguimiento imagenológico y, especialmente en lesiones OMS III y IV tratamiento de carácter oncológico como radioterapia y quimioterapia.

En las últimas dos décadas a través de intensa investigación en el campo de la tumorigénesis y desarrollo tumoral de distintos TPSNC, se han pesquisado alteraciones genéticas y epigenéticas que determinan subgrupos de tumores con diferente evolución (marcadores moleculares pronósticos) y subgrupos con diferente respuesta a tratamientos (marcadores moleculares predictivos). Como resultado, la clasificación de tumores del sistema nervioso central OMS versión 2016 (7) introduce por primera vez la necesidad de contar con la realización de estudios de biología molecular en algunos TPSNC como son la mutación IDH 1 y IDH 2 y co-delección 1p19q para la correcta clasificación en tumores oligodendrogliales o WNT, SHH y p53 para clasificar meduloblastoma (6) (Tabla1).

La introducción de marcadores moleculares en términos diagnósticos, permite contar con elementos objetivos, reduciendo así la variabilidad interobservador habitual e incluso entre patólogos entrenados. Se organizan categorías que comparten características biológicas comunes, permitiendo así tomar mejores decisiones terapéuticas; el mejor pronóstico observado en meduloblastoma WNT ha llevado a plantear la evaluación de un tratamiento más conservador y con menor toxicidad. Los oligodendrogliomas grado II y III IDH mutado y 1p19q codeletado han mostrado una mejor respuesta a tratamientos combinados de radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, el proceso continúa, a través de iniciativas multicéntricas como es *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) que estudiaron 500 muestras de glioblastoma pre-tratamiento con análisis de ADN (número de copias, secuenciamiento y metilación), de ARNm (perfil de expresión genómica) y micro ARN (regulación de la expresión) se ha determinado que bajo la categoría histológica de glioblastoma subyacen 4 entidades con un perfil molecular diferenciado: proneural, neural, clásico y mesenquimal (7). El glioblastoma proneural es la variante más frecuente en

TABLA 1. EXTRACTO CLASIFICACIÓN DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, OMS AÑO 2016

GLIOMAS DE BAJO GRADO	DIAGNÓSTICO OMS 2016	GRADO OMS
Astrocitoma difuso	Astrocitoma difuso IDH mutado	Grado II
	Astrocitoma difuso IDH nativo	Grado II
	Astrocitoma difuso NOS	Grado II
Oligodendroglioma	Oligodendroglioma IDH mutado y 1p19q codeletado	Grado II
	Oligodendroglioma NOS	Grado II
Oligoastrocitoma	Oligoastrocitoma NOS	Grado II
GLIOMAS ALTO GRADO		
Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma anaplásico IDH mutado	Grado III
	Astrocitoma anaplásico IDH nativo	Grado III
	Astrocitoma anaplásico NOS	Grado III
Oligodendroglioma anaplásico	Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado y 1p/19q codeletado	Grado III
	Oligodendroglioma anaplásico NOS	Grado III
Oligoastrocitoma anaplásico	Oligoastrocitoma NOS	Grado III
Glioblastoma	Glioblastoma IDH mutado	Grado IV
	Glioblastoma IDH nativo	Grado IV
	Glioblastoma NOS	Grado IV
MEDULOBLASTOMA		
Meduloblastoma genéticamente definido	Meduloblastoma SHH activado y p53 mutado	Grado IV
	Meduloblastoma SHH activado y p53 nativo	Grado IV
	Meduloblastoma no WNT no SHH	Grado IV
Meduloblastoma histológicamente definido	Meduloblastoma clásico	Grado IV
	Meduloblastoma desmoplástico/nodular	Grado IV
	Meduloblastoma con nodularidad extensa	Grado IV
	Meduloblastoma de células grandes/anaplásico	Grado IV
	Meduloblastoma NOS	Grado IV

NOS: no especificado, se utiliza en aquellos casos en los que el estudio molecular no se ha realizado.

glioblastomas secundarios, es decir, aquellos que provienen de gliomas OMS grado II y III. Su alteración más frecuente es la mutación del IDH1 e IDH2 y PDGFRA. Es la variante de mejor pronóstico.

El glioblastoma neural presenta marcadores de expresión neuronal como el NEFL, GABRA1, SYT1, and SLC12A5.

El glioblastoma clásico presenta amplificación del cromosoma 7

y pérdida del cromosoma 10, así como amplificación del EGFR en el 97% de ellos.

El glioblastoma mesenquimal presenta delección 17q11.2, región que codifica en gen NF1, así como marcadores mesenquimales. Es el subtipo de peor pronóstico (7).

Así el devastador glioblastoma se diagnostica hoy como glioblastoma IDH mutado (sobrevida global 31 meses), glioblastoma IDH nativo (sobrevida global 15 meses) (6),

pero se reconocen con estudios moleculares avanzados cuatro categorías distintas. Esta transición actual desde una clasificación de carácter estructural a una basada en biología molecular que reconoce los distintos mecanismos de iniciación y desarrollo de la enfermedad, busca subdi-

vidirlas en entidades biológicamente más homogéneas. Esto permitirá el estudio de nuevas terapias dirigidas a blancos específicos y esperamos en un futuro acercarnos a una terapia personalizada y altamente efectiva para nuestros pacientes.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe mundial sobre el cáncer 2014, IARC .
2. Primer informe de registros poblacionales de cáncer en Chile Quinquenio 2003-2007 <http://maquetas.ciinet.cl/elgg/file/download/5596>.
3. Guía Clínica AUGE Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central en personas de 15 años y más. Series guías clínicas Minsal año 2012.
4. Ostrom QT et al. CBRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015; suppl 4: iv1-iv6.
5. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2002; 4: 278-299.
6. Louis DN, Ohgaki H and Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. ISBN-13 978-92-832-4492-9.
7. Verhaak RG et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. *Cancer Cell* 2010; 17: 98-110.

CLINICAL RELEVANCE OF MOLECULAR MARKERS IN GLIOMAS

VARUN MONGA, MBBS (1), KARRA JONES, M.D., PH.D. (2), SUSAN CHANG, MD. (3)

(1) Clinical Assistant Professor. Division of Hematology/Oncology & BMT. Department of Internal Medicine, University of Iowa, Iowa City, Unites States.

(2) Clinical Assistant Professor, Neuropathology, Department of Pathology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City. Unites States.

(3) Professor in Residence and Vice Chair of Neurological Surgery. Director, Division of Neuro-Oncology. Department of Neurological Surgery, University of California, San Francisco. United States.

Email: varun-monga@uiowa.edu

SUMMARY

Molecular markers are increasingly being utilized in diagnosing, prognosticating and predicting response to therapy of gliomas. The 4th edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Central Nervous System (CNS) was updated in 2016 and incorporates multiple molecular markers in combination with histology to arrive at an integrated pathological diagnosis (1). Newer entities were defined and some were removed based on biological and clinical relevance. Clinical trials have retrospectively incorporated molecular markers and reported patient outcomes based on them, which have showed significant survival differences for specific subtypes of gliomas. Challenges with respect to interobserver variability in diagnosis based on histology alone or availability of minimal diagnostic brain tissue can now be addressed with the use of molecular markers.

Key words: Brain tumor, glioma, molecular markers.

BRIEF OVERVIEW OF CHANGES

The WHO 2016 classification integrated genotypic and phenotypic parameters that add to diagnostic accuracy of CNS tumors. This in turn will facilitate more accurate determination of prognosis and development of targeted treatments. An algorithm beginning with histology and followed by addition of molecular testing for diagnosing different

subtypes of gliomas has been suggested. Isocitrate dehydrogenase (*IDH*) mutation testing either by immunohistochemistry or sequencing will now be part of routine testing and will classify gliomas as *IDH*-mutant or -wildtype. As shown in several studies, *IDH*-mutant gliomas are generally associated with good response to treatment and a better prognosis (2,3). Oligoastrocytoma grade II or III as a diagnosis has been a subject of high interobserver variability (4,5), which can now be better designated as either oligodendroglioma or astrocytoma with the use of molecular markers *IDH*, *ATRX*, and chromosomes 1p and 19q. However, given the chance of discordant results and the non-availability of molecular testing, these diagnostic entities are kept in the new classification system as oligoastrocytoma and anaplastic oligoastrocytoma NOS (not otherwise specified), although in general this diagnosis is being discouraged. The NOS designation has also been added as a possibility to grades II and III oligodendrogliomas and astrocytomas and grade IV glioblastomas. The use of NOS is to be used in two situations: if molecular testing has not been performed or if molecular testing was not conclusive. Gliomatosis cerebri, an entity that was defined in the original WHO 4th edition from 2007 (6), has now been deleted from the 2016 classification as it indicates a pattern of spread better defined on imaging. It is reportedly seen in *IDH*-mutant astrocytoma and oligodendroglioma as well as *IDH*-wildtype glioblastoma (7,8). Two diffuse astrocytoma variants, namely protoplasmic and fibrillary astrocytomas have also been deleted from the new

classification; however, gemistocytic astrocytoma has kept its defined place, but only as an *IDH*-mutant subtype. This once again shows the importance of associated molecular component in making the diagnosis. Diffuse midline glioma characterized by a K27M mutation in the histone H3 genes H3F3A or HIST1H3B/C is a newly defined entity. These tumors have a diffuse growth pattern, have midline location, occur in both children and adults, and are associated with a very poor prognosis¹. Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) is considered a part of this new entity. This molecular definition will facilitate development of therapies directed against this mutation. Other molecular markers in non-glioma tumors that have now been incorporated in the new WHO classification include *RELA* fusion-positive supratentorial ependymoma, mostly occurring in children; C19MC-altered embryonal tumors with multilayered rosettes; and restructuring of medulloblastomas based on *WNT*, *SHH* (sonic hedgehog), and *TP53* mutations. For the purpose of this review we will focus on molecular markers in diffuse gliomas only (Table 1).

SUMMARY OF MOLECULAR MARKERS ISOCITRATE DEHYDROGENASE (*IDH*) MUTATIONS

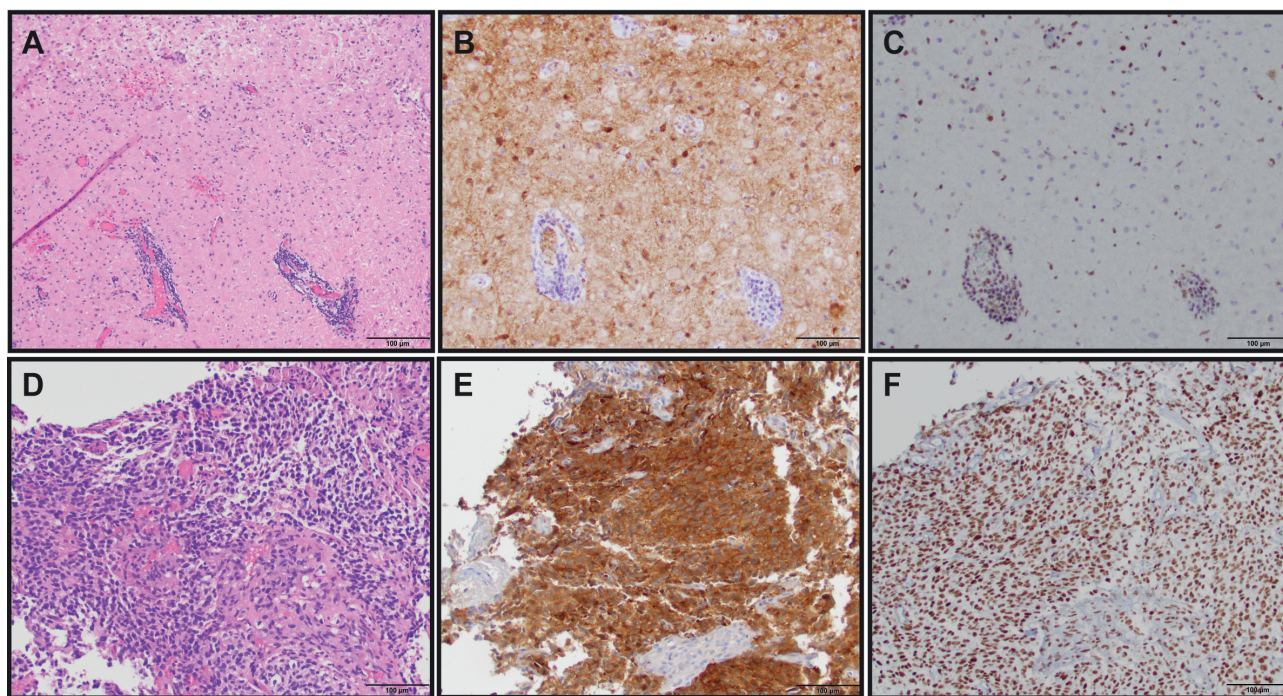
IDH is a cytosolic enzyme that catalyzes the oxidative decarboxylation of isocitrate into alpha-ketoglutarate and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) in normal cells (9). The most common mutation involves amino acid 132 of *IDH1* (R132H) in more than 70% of WHO grade II and III astrocytomas, oligodendrogliomas, and in secondary glioblastomas. As a surrogate to molecular genetic testing, a mutation-specific antibody can be used clinically to identify R132H mutations in glioma tumor tissue by immunohistochemistry (Figure 1). *IDH2* (functions in the mitochondria) mutations noted in R172 amino acid are much less common (~3%) and associated with oligodendroglial histology (2,10). The mutated *IDH* enzymes convert isocitrate to 2-hydroxyglutarate, which is believed to function as an oncometabolite and cause tumorigenesis. Although the exact mechanisms of this process remain to be elucidated, epigenetic mechanisms causing development of hypermethylated phenotype, thereby

TABLE 1. CHANGES IN CLASSIFICATION OF GLIOMAS BETWEEN 2007 AND 2016 WHO CLASSIFICATION SYSTEMS

WHO 2007	WHO 2016
Diffuse astrocytoma	Diffuse astrocytoma, <i>IDH</i> -mutant
	Gemistocytic astrocytoma, <i>IDH</i> -mutant
	Diffuse astrocytoma, <i>IDH</i> -wildtype
	Diffuse astrocytoma, NOS
Anaplastic astrocytoma	Anaplastic astrocytoma, <i>IDH</i> -mutant
	Anaplastic astrocytoma, <i>IDH</i> -wildtype
	Anaplastic astrocytoma, NOS
Glioblastoma	Glioblastoma, <i>IDH</i> -wildtype
	Glioblastoma, <i>IDH</i> -mutant
	Glioblastoma, NOS
Oligodendroglioma	Oligodendroglioma, <i>IDH</i> -mutant and 1p/19q-codeleted
	Oligodendroglioma, NOS
Anaplastic oligodendroglioma	Anaplastic oligodendroglioma, <i>IDH</i> -mutant and 1p/19q-codeleted
	Anaplastic oligodendroglioma, NOS
Oligoastrocytoma	Oligoastrocytoma, NOS
Anaplastic oligoastrocytoma	Anaplastic oligoastrocytoma, NOS
<i>Did not exist</i>	^{New} Diffuse midline glioma H3 K27M-mutant
Gliomatosis cerebri	Deleted
Protoplasmic astrocytoma Fibrillary astrocytoma	Deleted

NOS: Not otherwise specified

FIGURE 1. THE USE OF MOLECULAR MARKER IMMUNOHISTOCHEMISTRY TO DIAGNOSE GLIOMAS



(A) Diffuse astrocytoma (gemistocytic variant), WHO grade II (H&E, 200X original magnification). (B) IDH1 R132H immunostain showing tumor cell positivity (IDH1 R132H, 200X original magnification). (C) ATRX immunostain showing endothelial cell and lymphocyte positivity as internal positive controls with tumor cells being negative (ATRX, 200X original magnification). Overall, the IDH and ATRX immunostains confirm the integrated diagnosis for images from A-C of diffuse astrocytoma, IDH-mutant with a likely concomitant ATRX inactivating mutation. (D) Anaplastic oligodendroglioma, WHO grade III with vascular proliferation (H&E, 200X original magnification). (E) IDH1 R132H immunostain showing tumor cell positivity (IDH1 R132H, 200X original magnification). (F) ATRX immunostain showing diffuse tumor cell positivity along with endothelial cell positivity as an internal positive control. In contrast to the astrocytoma, this oligodendroglioma did not show immunohistochemical evidence of an ATRX mutation; however, 1p/19q status by FISH confirmed the presence of 1p/19q-codeletion (image not shown). Therefore, the integrated diagnosis for images from D-F is anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q-codeleted.

impairing differentiation has been hypothesized (11,12). Retrospective analyses of tissues from multiple clinical trials have indicated *IDH* mutation to be a favorable prognostic marker in adult low and high grade gliomas (10,13,14). The long-term data of RTOG 9802 trial3, which included high risk grade II glioma patients, reported outcomes stratified by *IDH* molecular status. Patients with tumoral *IDH1* R132H mutations had significantly longer progression-free survival than did those without the mutation ($p=0.003$) and among those with the *IDH1* R132H mutation, patients receiving procarbazine, CCNU and vincristine plus radiation did better than those receiving radiation therapy alone. EORTC 22033 also released their short-term follow up data in similar high risk grade II glioma patients (15). This is an open label, randomized, phase III study to receive conformal radiation therapy versus dose-dense temozolomide 75mg/m² daily for 21 out of 28 days repeated for 12 cycles. The patients were stratified by *IDH* and 1p/19q-codeletion status prior to randomization, making this a first-of-its-kind prospective study utilizing molecular markers in low-grade glioma. The results showed an improvement in progression-free survival (PFS) in patients

with *IDH*-mutant and 1p/19q-intact tumors treated with radiation therapy than those treated with temozolomide and no differences in PFS in the *IDH*-mutant/1p/19q-codeleted and *IDH*-wildtype tumors. Median overall survival was not reached, and future data may help understand the predictive effect on different molecular subtypes of the two treatments. An orally available inhibitor of both *IDH1/2* mutations is currently being tested in clinical trials in gliomas, acute myeloid leukemias and other solid tumors such as chondrosarcomas, and cholangiocarcinomas (NCT02746081, NCT02632708, NCT02987010 and NCT02577406). Inhibition of this enzyme is proposed to block the production of 2-hydroxyglutarate (2-HG) thereby impairing proliferation and promoting differentiation. Another potential target being explored is inhibition of glutamine synthesis, which in turn inhibits the conversion of glutamine to alpha keto glutarate (16). Non-invasive metabolic imaging such as magnetic resonance (MR) spectroscopy can detect 2-hydroxy glutarate (HG) oncometabolite in tumors and help monitor treatment response (17), but in some early studies such imaging has shown to be associated with false-negative results (18,19).

1P/19Q CODELETION

Combined loss of the short arm of chromosome 1 and the long of chromosome 19 is a hallmark genetic feature of oligodendrogliomas (20). 1p and 19q codeleted tumors carry a much better prognosis in comparison to similar grade tumors without codeletion. A single deletion of either 1p or 19q does not carry the same prognostic significance and may in fact represent poorer prognosis. Histological evidence of an oligodendroglioma is almost always coexistent with *IDH1/2* mutations (21). Cairncross et al. in 1998 reported 1p/19q-codeletion status to be a predictive biomarker and prognostic with longer overall survival in anaplastic oligodendroglioma patients (22). RTOG 9402 (23) (neoadjuvant chemotherapy) and EORTC 26951 (24) (post-radiation chemotherapy) both utilizing combination chemotherapy of procarbazine, CCNU and vincristine showed doubling of survival in patients treated with initial chemoradiation versus radiation therapy alone, thereby confirming the predictive role of this molecular marker. RTOG 9802 (3) using a similar approach in high-risk grade II tumors did not have a sufficiently large enough sample size to measure the differential effect, although the European study EORTC 22033 did report best outcomes in *IDH*-mutant and 1p/19q-codeleted tumors (15). Less responsiveness of the *IDH*-mutant non-codeleted tumor patients to chemotherapy alone highly suggests the predictive role of this biomarker. 1p/19q-codeletion testing can be done either by fluorescent in-situ hybridization, polymerase chain reaction (PCR)-based microsatellite analysis, or the use of newer methods such as microarrays, all of which require sufficient time and are usually not available at the time of diagnosis. A newer biomarker, mutated *ATRX*, is almost always mutually exclusive of 1p/19q-codeletion (25) and can be interrogated quickly through immunohistochemistry testing (IHC loss indicating presence of the inactivating mutation). This testing is increasingly becoming part of the diagnostic algorithm, as indicated in the updated 2016 WHO classification (Figure 1).

MGMT PROMOTER METHYLATION

Epigenetic silencing of the *MGMT* (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) gene by promoter methylation has been associated with longer overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma treated with alkylator chemotherapy, especially in the elderly population (26,27), which resulted in *MGMT* testing as standard of care in this patient population. In the exploratory analysis of patients with anaplastic astrocytoma in the NOA-4 trial, *MGMT* promoter methylation predicted benefit to alkylator chemotherapy only in patients with *IDH*-wildtype but not in *IDH*-mutant tumors (14). This will need further testing in prospective clinical trials. The technique of testing *MGMT* in tumor specimens has been

an issue of ongoing debate. In clinical practice DNA-based methylation-specific PCR (MS-PCR) is the most commonly used test. *MGMT* protein testing by IHC, real time PCR, methylation specific pyrosequencing, methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification, and mRNA expression testing are some of the other *MGMT* analysis methods. There is currently a lack of consensus regarding the most optimal method and the cut-off values used for each testing, which makes interpretation of clinical studies difficult. Another challenge is the heterogeneity of tumor specimens, especially when biopsies alone are available which results in variable frequency of methylation thereby making the final determination of methylation difficult. Approximately 15% of patients treated with temozolomide survived 2 years or more despite having *MGMT* nonmethylated tumors (28). This suggests other mechanisms that may be responsible for improved response to treatment. One such mechanism that has been proposed is the presence of the T allele rs16906252 T genotype, which has been shown to be associated with better survival, irrespective of tumor methylation status (29). Although a large majority of recurrent GBM tumors have shown to have retained the *MGMT* methylation status, their preferential response to chemotherapy in this setting has not been statistically proven (30-33). *MGMT* methylated status has been significantly correlated (30%) with the incidence of pseudoprogression (34) which is believed to reflect increased glioma killing effects of treatment. It is usually seen within the first 3 months of chemoradiotherapy treatment, but may be seen up to 6 months making interpretation of followup MRI scans complicated.

EGFR MUTATION

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is a 170-kDa transmembrane glycoprotein with an extracellular ligand binding domain and a cytoplasmic domain containing a tyrosine kinase. It is associated with a more aggressive phenotype and is overexpressed in the small cell variant of glioblastoma (35,36). Although preclinical results suggested activity of monotherapy with tyrosine kinase inhibitors (37), the clinical trials using this mechanism failed to show therapeutic activity (38) suggesting that alternative kinase signaling pathways may be involved or there is heterogeneous expression of EGFR (39). An in-frame deletion of 801 base pairs in the extracellular domain of EGFR gene defines EGFRvIII, a genetic variant of the EGFR gene that is associated with poor survival (40), but this has been debated in some other studies (41). EGFRvIII has been reported in about 50% of EGFR-amplified glioblastomas and in 20-30% of primary glioblastoma (42). A targeted peptide vaccine against EGFRvIII conjugated with keyhole limpet hemocyanin (KLH) paved the way for exploring immunotherapy as a treatment

option in malignant gliomas (43). In a Phase II study (ReACT) (44), bevacizumab-naïve patients in their first or second relapse with EGFRvIII-expressing GBM were randomized in to bevacizumab plus either rindopepimut or KLH. As per the last update 25% of patients treated with rindopepimut plus bevacizumab remained alive at 2-years compared with none in the control arm. The median overall survival (OS) with rindopepimut was 11.3 versus 9.3 months in the control arm [hazard ratio (HR), 0.53; 95% confidence interval (CI), 0.32-0.88; P=0.0137]. Full response, PFS, and OS data are awaited. However in the recently reported results using the same peptide vaccine when added to standard of care as first line therapy in patients with tumors expressing EGFRvIII in a Phase III trial, it failed to reach its OS endpoint (45). The future of using this immunotherapeutic option perhaps lies more in the recurrent setting when added to antiangiogenic therapy as indicated by some preclinical data (46).

ATRX MUTATION

The alpha thalassemia/mental retardation syndrome X linked (ATRX) gene mutations in glioma is primarily seen in adolescents and young adults. Mutations in ATRX result in loss of ATRX protein by immunostaining and are thought to mediate loss of function. These inactivating mutations are known to correlate with the alternating lengthening of telomeres (ALT) phenotype and are associated with telomere dysfunction and other mutations including *IDH1* and TP53, but are mutually exclusive from 1p/19q-codeletion (47,48). In a large study ALT phenotype was associated with loss of ATRX protein expression in both pediatric and adult astrocytomas, suggesting ATRX loss to be a highly specific biomarker of astrocytic lineage (49). This has now been incorporated in the decision making algorithm for differentiating oligodendroglial versus astrocytic origin of gliomas in the 2016 WHO classification. Given the ease of detection of this mutation by using immunohistochemistry, it makes it more accessible and feasible in daily practice. Within the subgroup of *IDH*-mutant astrocytic tumors, ATRX loss indicates a better prognosis as shown in some studies, perhaps due to the glioma-CpG island methylated phenotype (G-CIMP phenotype) that they represent (50).

BRAF FUSIONS AND MUTATIONS

BRAF is a member of RAS/RAF/MEK/ERK protein kinase pathway. It plays a key regulatory role in cellular proliferation and cell survival (51). The most widely known BRAF mutation was initially reported in melanomas as point mutation (BRAFV600E), but it has now been recognized of importance in papillary thyroid cancer, colorectal cancer, hairy cell leukemia, and in gliomas. BRAF alterations are found in approximately 85% of pediatric low grade gliomas (52).

KIAA1549-BRAF fusion has been reported in 59-90% pilocytic astrocytomas (PAs) especially in the posterior fossa and is now increasingly being utilized as a diagnostic marker for PAs where pathological diagnosis is difficult (53,54). Other fusion partners with BRAF have also been described, but are much less commonly seen. Point mutation in BRAF V600E has been reported in up to 80% cases of pleomorphic xanthoastrocytoma and 20% of gangliogliomas (55,56). Some pediatric diffuse astrocytomas may also harbor BRAFV600E mutations (57). Targeted molecular therapies affecting MAPK pathway have revolutionized the treatment of melanoma. Similar therapies are now being investigated in pediatric clinical trials (58).

HISTONE H3 K27M MUTATION

A new group of mutations involving histones was recently described in high grade gliomas. Initially found in diffuse intrinsic pontine gliomas, these mutations have now been identified in both pediatric and adult gliomas (59). HIST1H3B and H3F3A are the genes of interest that both encode histone H3 protein variants: H3.1 and H3.3, respectively. The two common mutations identified show preference for tumor location with K27M-mutants often seen in midline tumors (thalamus, pons, and spinal cord) and G34R/V-mutants seen in hemispheric tumors. The K27M mutation leads to altered post-translational modification of histone H3 causing impaired DNA methylation that is thought to drive gliomagenesis (60-62).

With the discovery of this group of mutations, the updated WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System included a new entity named "diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant." This follows suite with the new trend of an integrated histologic and molecular diagnosis as this tumor can only be diagnosed in the presence of a K27M mutation. In fact, a recent series of 47 infiltrative gliomas found H3 K27 mutations in multiple midline locations in both children and adults, but all with varying histologic appearances. Tumors ranged from classic lower grade infiltrating astrocytomas to glioblastomas (GBMs) with variants including giant cell GBM, epithelioid GBM, rhabdoid GBM, GBM with PNET-like foci, and gliosarcoma. One tumor was even histologically classified as a pilomyxoid astrocytoma (64).

The wide variation in histologies found to harbor H3 K27M mutations makes it imperative for us to have the ability to test for this mutation in pediatric and adult gliomas. A mutant-specific antibody that detects K27M mutations in both H3.1 and H3.3 is now widely accepted as a surrogate for molecular testing. Many groups have published using this antibody and suggest liberal application for all midline

gliomas (61,63). Not only is this testing important for proper classification of gliomas, but also prognosis as patients with H3 K27M-mutated tumors do worse (65). And for near-future use, targeted histone-modifying enzymes are under investigation for potential therapy in patients with known histone H3 mutations with great success in pre-clinical models (66).

DISCUSSION

Molecular makers in gliomas have improved our understanding of mechanisms of gliomagenesis and helped define various molecular and histologically integrated diagnoses; however, they have also raised several challenges that we have begun to encounter during clinical care of these patients.

Prognostic value

Counselling patients regarding prognosis may become a challenge in specific situations such as *IDH* wildtype grade II and III gliomas, which are increasingly being recognized as poor prognostic category even when compared with *IDH* mutant glioblastoma (2,10). The importance of grade as a prognostic marker is perhaps being lost, which is necessary, but complicated to incorporate during conversations with our patients. For example, using The Cancer Genome Atlas data, stratification of clinical risk was better defined using molecular markers for *IDH*-mutant, 1p/19q-codeleted tumors (oligodendrogliomas) (48).

Clinical Management

Most of the current available molecular data has been obtained from retrospective evaluation of tissue. Some of the larger datasets did not include patients receiving similar regimens of treatment. This makes the interpretation of impact of treatment with the given molecular biomarkers increasingly difficult. It is unclear from the datasets if standard radiation therapy and or chemotherapy were used for patients during the study time frame. Combination chemoradiotherapy has now emerged to be superior to radiation therapy alone with respect to survival in almost all histologies of gliomas (3,67,68) however datasets such as TCGA did not include treatments for survival analysis which is the key aspect that remains unaccounted for. How our choice of treatment is influenced by the presence of specific biomarkers will need to be prospectively validated in clinical trials.

Predictive value

1p/19q codeletion had a well-defined role as a predictive biomarker for chemotherapeutic response but with the new classification has primarily emerged as a diagnostic marker for oligodendroglioma histology. Recent trial has confirmed the predictive value of MGMT promoter methylation status in response to temozolomide chemotherapy especially in

the elderly patients with glioblastoma (27,69). Ongoing trials targeting *IDH1/2* mutations in glioma (NCT02481154) if proven to have efficacy may then make these mutations a predictive biomarker in addition to their diagnostic and prognostic value. Epithelioid GBMs have shown higher incidence of BRAFV600E mutations⁷⁰. There have been several case reports showing sustained responses and even regression of tumors with the use of BRAF targeted therapy in gliomas with BRAFV600E mutation (71-74). Therapeutic value of BRAF inhibitors and combination of BRAF and MEK inhibitors which have shown greater promise in melanoma studies⁷⁵ will need to be evaluated in larger glioma trials. Immune checkpoint inhibitors are showing promising activity in various solid and hematological cancers. Expression of programmed cell death 1 (PD1) on immune cells and programmed cell death ligand 1 (PDL1) on tumor cells have been proposed to have predictive value for responses to immune checkpoint inhibitors. In glioblastomas, PD1 and or PDL1 expression has been reported in majority of the cases and PDL1 expression is associated with worse outcomes (76,77). Clinical trial outcomes utilizing immune checkpoint blockers, anti-programmed cell death 1 and anti-PDL1 in glioblastoma are desperately awaited. If shown to have response then PD1/PDL1 markers may gain a predictive value in gliomas.

Clinical trial design and conduct

Clinical trial designs in glioma are increasingly utilizing molecular data in stratifying patients. Molecular testing is almost entirely dependent on the availability of adequate tissue. Neurosurgeons are constantly faced with technical challenges when attempting to obtain tissue especially when tumor is in eloquent areas. Hence the tissue obtained from surgical resection or biopsy could be scant, which may be critical in terms of molecular testing for individual trials for eligibility. This suggests an increasing need for universally accepted standardized testing for molecular testing such as MGMT promoter methylation for trial eligibility. Appropriate use of historical controls for intervention comparison poses another challenge since the specific treatment regimens of patients included in large datasets are not known. Moving forward, concurrent control studies will require larger patient populations to accrue and long followup for *IDH*-mutant or 1p/19q-codeleted arms. The question of right surrogate for efficacy of newer drugs with the knowledge of these biomarkers will need to be addressed as well. With the survival of some patient populations now averaging several years (RTOG 9802) the survival endpoint would mean longer follow up for data to mature. Imaging as an endpoint, specifically in the case of *IDH*-mutant tumors measuring 2HG metabolite by MR spectroscopy, appears to be promising. Neurocognitive evaluation will also need to be incorporated routinely in clinical trials in patients with good prognostic markers.

CONCLUSION

Molecular markers are now incorporated as diagnostic and prognostic indicators in the updated WHO 2016 classification. Newer entities have been defined and some removed in comparison to the WHO 2007 classification. Many markers

have increased our understanding of gliomagenesis and newer targeted drugs showing promise in preclinical studies are being evaluated in clinical trials. Challenges in clinical practice and clinical trial designs are increasingly being recognized and will need to be addressed with future studies.

The authors declare no conflicts of interest, in relation to this article.

REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–20, 2016.
2. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360:765–73, 2009.
3. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al: Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 374:1344–55, 2016.
4. Van den Bent MJ: Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 120:297–304, 2010.
5. Giannini C, Scheithauer BW, Weaver AL, et al: Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading. *J Neuropathol Exp Neurol* 60:248–62, 2001.
6. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97–109, 2007.
7. Broniscer A, Chamdine O, Hwang S, et al: Gliomatosis cerebri in children shares molecular characteristics with other pediatric gliomas. *Acta Neuropathol* 131:299–307, 2016.
8. Herrlinger U, Jones DT, Glas M, et al: Gliomatosis cerebri: no evidence for a separate brain tumor entity. *Acta Neuropathol* 131:309–19, 2016.
9. Dang L, Yen K, Attar EC: IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Ann Oncol* 27:599–608, 2016.
10. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al: Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 118:469–74, 2009.
11. Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al: IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 483:479–83, 2012.
12. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al: Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 18:553–67, 2010.
13. Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, et al: IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res* 16:1597–604, 2010.
14. Wick W, Roth P, Hartmann C, et al: Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol* 18:1529–1537, 2016.
15. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al: Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033–26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 17:1521–1532, 2016.
16. Seltzer MJ, Bennett BD, Joshi AD, et al: Inhibition of glutaminase preferentially slows growth of glioma cells with mutant IDH1. *Cancer Res* 70:8981–7, 2010.
17. Choi C, Raisanen JM, Ganji SK, et al: Prospective Longitudinal Analysis of 2-Hydroxyglutarate Magnetic Resonance Spectroscopy Identifies Broad Clinical Utility for the Management of Patients With IDH-Mutant Glioma. *Journal of Clinical Oncology* 34:4030–4039, 2016.
18. Andronesi OC, Rapalino O, Gerstner E, et al: Detection of oncogenic IDH1 mutations using magnetic resonance spectroscopy of 2-hydroxyglutarate. *J Clin Invest* 123:3659–63, 2013.
19. Bertolino N, Marchionni C, Ghielmetti F, et al: Accuracy of 2-hydroxyglutarate quantification by short-echo proton-MRS at 3 T: a phantom study. *Phys Med* 30:702–7, 2014.
20. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, et al: Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 145:1175–90, 1994.
21. Labussiere M, Idbaih A, Wang XW, et al: All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology* 74:1886–90, 2010.
22. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90:1473–9, 1998.
23. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al: Phase III trial of

- chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31:337-43, 2013.
24. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31:344-50, 2013.
 25. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, et al: Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget* 3:709-22, 2012.
 26. Wick W, Platten M, Meisner C, et al: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:707-15, 2012.
 27. James R, Perry NL, Christopher J, O'Callaghan, et al: A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (NCIC CTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). Presented at the ASCO Annual Meeting, Chicago, IL 2016, 2016.
 28. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997-1003, 2005.
 29. Rapkins RW, Wang F, Nguyen HN, et al: The MGMT promoter SNP rs16906252 is a risk factor for MGMT methylation in glioblastoma and is predictive of response to temozolomide. *Neuro Oncol* 17:1589-98, 2015.
 30. Norden AD, Lesser GJ, Drappatz J, et al: Phase 2 study of dose-intense temozolomide in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 15:930-5, 2013.
 31. Weller M, Tabatabai G, Kastner B, et al: MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res* 21:2057-64, 2015.
 32. Perry JR, Belanger K, Mason WP, et al: Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 28:2051-7, 2010.
 33. Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, et al: A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology* 102:417-424, 2011.
 34. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al: MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 26:2192-7, 2008.
 35. Burger PC, Pearl DK, Aldape K, et al: Small cell architecture--a histological equivalent of EGFR amplification in glioblastoma multiforme? *J Neuropathol Exp Neurol* 60:1099-104, 2001.
 36. Perry A, Aldape KD, George DH, et al: Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genetically distinct from anaplastic oligodendroglioma. *Cancer* 101:2318-26, 2004.
 37. Parker JJ, Dionne KR, Massarwa R, et al: Gefitinib selectively inhibits tumor cell migration in EGFR-amplified human glioblastoma. *Neuro Oncol* 15:1048-57, 2013.
 38. Halatsch ME, Schmidt U, Behnke-Mursch J, et al: Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumours. *Cancer Treat Rev* 32:74-89, 2006.
 39. Furnari FB, Cloughesy TF, Cavenee WK, et al: Heterogeneity of epidermal growth factor receptor signalling networks in glioblastoma. *Nat Rev Cancer* 15:302-310, 2015.
 40. Shinjima N, Tada K, Shiraishi S, et al: Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Res* 63:6962-70, 2003.
 41. Huncharek M, Kupelnick B: Epidermal growth factor receptor gene amplification as a prognostic marker in glioblastoma multiforme: results of a meta-analysis. *Oncol Res* 12:107-12, 2000.
 42. Gan HK, Cvrljevic AN, Johns TG: The epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII): where wild things are altered. *Febs j* 280:5350-70, 2013.
 43. Choi BD, Archer GE, Mitchell DA, et al: EGFRvIII-targeted vaccination therapy of malignant glioma. *Brain Pathol* 19:713-23, 2009.
 44. David A, Reardon JS, David Dinh, et al: ReACT: Overall survival from a randomized phase II study of rindopepimut (CDX-110) plus bevacizumab in relapsed glioblastoma. Presented at the ASCO Annual Meeting, Chicago, IL 2015, 2015.
 45. Weller M, BN, Tran D et al: An international, double-blind, phase 3 trial of rindopepimut in newly diagnosed, EGFRvIII expressing glioblastoma Presented at the SNO 2016, Scottsdale, AZ.
 46. Jones KA, Gilder AS, Lam MS, et al: Selective coexpression of VEGF receptor 2 in EGFRvIII-positive glioblastoma cells prevents cellular senescence and contributes to their aggressive nature. *Neuro Oncol* 18:667-78, 2016.
 47. Kannan K, Inagaki A, Silber J, et al: Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget* 3:1194-203, 2012.
 48. Network TCGAR: Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *New England Journal of Medicine* 372:2481-2498, 2015.
 49. Abedalthagafi M, Phillips JJ, Kim GE, et al: The alternative lengthening of telomere phenotype is significantly associated with loss of ATRX expression in high-grade pediatric and adult astrocytomas: a multi-institutional study of 214 astrocytomas. *Mod Pathol* 26:1425-32, 2013.
 50. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, et al: ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol* 126:443-51, 2013.
 51. Schindler G, Capper D, Meyer J, et al: Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma,

- ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 121:397-405, 2011.
52. Kieran MW: Targeting BRAF in pediatric brain tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*:e436-40, 2014.
 53. Lawson AR, Tatevossian RG, Phipps KP, et al: RAF gene fusions are specific to pilocytic astrocytoma in a broad paediatric brain tumour cohort. *Acta Neuropathol* 120:271-3, 2010.
 54. Jacob K, Albrecht S, Sollier C, et al: Duplication of 7q34 is specific to juvenile pilocytic astrocytomas and a hallmark of cerebellar and optic pathway tumours. *Br J Cancer* 101:722-33, 2009.
 55. Horbinski C: To BRAF or not to BRAF: is that even a question anymore? *J Neuropathol Exp Neurol* 72:2-7, 2013.
 56. Dahiya S, Emmett RJ, Haydon DH, et al: BRAF-V600E mutation in pediatric and adult glioblastoma. *Neuro Oncol* 16:318-9, 2014.
 57. Zhang J, Wu G, Miller CP, et al: Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 45:602-12, 2013.
 58. Penman CL, Faulkner C, Lowis SP, et al: Current Understanding of BRAF Alterations in Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Targeting in Pediatric Low-Grade Gliomas. *Front Oncol* 5:54, 2015.
 59. Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu XY, et al: Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 482:226-31, 2012.
 60. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, et al: Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet* 44:251-3, 2012.
 61. Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, et al: K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 124:439-47, 2012.
 62. Castel D, Philippe C, Calmon R, et al: Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol* 130:815-27, 2015.
 63. Venneti S, Santi M, Felicella MM, et al: A sensitive and specific histopathologic prognostic marker for H3F3A K27M mutant pediatric glioblastomas. *Acta Neuropathol* 128:743-53, 2014.
 64. Solomon DA, Wood MD, Tihan T, et al: Diffuse Midline Gliomas with Histone H3-K27M Mutation: A Series of 47 Cases Assessing the Spectrum of Morphologic Variation and Associated Genetic Alterations. *Brain Pathol* 26:569-80, 2016.
 65. Ryall S, Buczkowicz P, Arnoldo A, et al: Abstract B12: H3-K27M is a negative prognostic marker in high- and low-grade pediatric thalamic glioma. *Cancer Research* 76:B12-B12, 2016.
 66. Seton-Rogers S: Glioma: Targeting a histone mutant. *Nat Rev Cancer* 15:2-2, 2015.
 67. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-96, 2005.
 68. Van den Bent M, Vogelbaum M, Erridge S, et al: ACTR-04. results of the interim analysis of the eortc randomized phase iii catnon trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion, an intergroup trial. *Neuro-Oncology* 18:vi1-vi2, 2016.
 69. Wick W, Weller M, van den Bent M, et al: MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol* 10:372-85, 2014.
 70. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, et al: Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 37:685-98, 2013.
 71. New P: An Unusual Case of Resistant Secondary Glioblastoma with BRAF V600e Mutation (P3.279). *Neurology* 86, 2016.
 72. Robinson GW, Orr BA, Gajjar A: Complete clinical regression of a BRAF V600E-mutant pediatric glioblastoma multiforme after BRAF inhibitor therapy. *BMC Cancer* 14:258, 2014.
 73. Bautista F, Paci A, Minard-Colin V, et al: Vemurafenib in pediatric patients with BRAFV600E mutated high-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*, 2013.
 74. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *New England Journal of Medicine* 373:726-736, 2015.
 75. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al: Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *New England Journal of Medicine* 371:1877-1888, 2014.
 76. Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, et al: O6.02analysis of pd1 and pd-1l expression in glioblastoma. *Neuro-Oncology* 16:ii12-ii12, 2014.
 77. Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al: PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro-Oncology* 18:195-205, 2016.

NEUROPATOLOGÍA: DIAGNÓSTICO CON BIOLOGÍA MOLECULAR

NEUROPATHOLOGY: DIAGNOSIS WITH MOLECULAR BIOLOGY

DR. FACUNDO LAS HERAS MD PHD (1), DR. GONZALO DIOCARES (2)

(1) Anatomopatólogo. Jefe de Departamento de Anatomía Patológica, Clínica las Condes. Santiago, Chile

(2) Residente de Neurocirugía. Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Email: flasheras@clc.cl

RESUMEN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) se clasificaron de acuerdo a su histología hasta el año 2007, según la norma de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Recientemente se publicó la nueva clasificación de tumores del SNC (2016), con la incorporación de patrones genéticos y moleculares en el diagnóstico de las entidades antes descritas en la versión previa. Dicha modificación con la incorporación de sellos genéticos ha significado una revolución en el diagnóstico de tumores. La nueva clasificación de la OMS incluye modificaciones en gliomas difusos, meduloblastomas y otros tumores embrionarios. Nuevas entidades fueron descritas y algunos conceptos obsoletos sin relevancia clínica fueron removidos. La biología molecular aporta valor en cuanto al pronóstico y el tratamiento de ciertos tumores con comportamientos variados en distintos pacientes (gliomas difusos y glioblastomas). Otro cambio importante fue la incorporación de la invasión cerebral como criterio mayor para el diagnóstico de meningioma atípico grado II. En Chile ya se están implementando estos avances diagnósticos en centros de alta complejidad del país, entre ellos Clínica Las Condes.

Palabras clave: Neoplasias del SNC, OMS, biología molecular, glioma.

SUMMARY

Tumors of the central nervous system (CNS) have been classified according to their histologic features as the standard of the World Health Organization (WHO) until 2007. Recently a new classification of tumors of the CNS (2016) was published, adding genetic and molecular features to entities described in the previous version. The incorporation of diagnostic molecular signatures has meant a revolution in the diagnosis of CNS tumors. The new WHO classification includes modifications to diffuse gliomas, medulloblastomas and other embryonal tumors. New entities were described and others were removed, specially those without clinical relevance. Molecular biology provides value in prognosis and treatment of certain tumors with uncertain behavior in different patients, such as diffuse gliomas and glioblastomas. Another important change was the addition of brain invasion as a major criteria for the diagnosis of atypical meningioma grade II. In Chile there are already a few health centers working in the development of these diagnostic advances, including Clinica Las Condes.

Key words: Central nervous system neoplasm, WHO, molecular biology, glioma.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias del sistema nervioso central (SNC) constituyen menos del 2% de la totalidad de los tumores en el ser humano. Sin embargo, suelen afectar a niños y personas en edad productiva, a veces con consecuencias devastadoras (1).

Desde su origen en 1979, la organización mundial de la salud (OMS) ha editado 4 textos conocidos como el “libro azul” para clasificar los tumores del SNC (2). Hasta el año 2014, estos tumores se diagnosticaban sólo con técnicas histopatológicas de rutina (tinción de hematoxilina/eosina) e inmunohistoquímica, conservando así cierto criterio de subjetividad del observador. En el año 2016 la OMS publica la nueva clasificación de los tumores del SNC, incorporando estudios de biología molecular en el diagnóstico anatómo-patológico de los tumores primarios del SNC, algo impensado tan solo años atrás (3).

Historia de los tumores gliales

Los gliomas son los tumores primarios más frecuentes del SNC y forman un grupo heterogéneo de neoplasias con múltiples tipos histológicos y grados de malignidad (4). Se originan a partir de células progenitoras de la glía, cuyo desarrollo asemeja en la mayoría de los casos una estirpe astrocitaria u oligodendrogliol (5). Dichos tumores pueden infiltrar difusamente el parénquima cerebral o situarse solo focalmente, habiendo una correlación genética con su comportamiento biológico en cada escenario (3).

Desde 1884, año en que se diagnosticó y trató quirúrgicamente el primer glioma, estas neoplasias han demostrado un pronóstico pobre, con un crecimiento agresivo y una supervivencia que en el mejor de los casos alcanza los 2 años para lesiones de grado mayor (6).

Las limitaciones de la neurocirugía de inicios del siglo XX hacían que el tratamiento quirúrgico de estos tumores en ciertos casos fuese peor que la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, era éste el único tratamiento posible, incluyendo extensas lobectomías e incluso hemisferectomías, las que además de generar graves secuelas motoras no aportaban mayor supervivencia (6).

Con el advenimiento de nuevas tecnologías, los escenarios quirúrgicos han cambiado, logrando procedimientos cada vez más efectivos y con mejores resultados funcionales postoperatorios. Entre estos cambios se incluyen la monitorización córtico-subcortical, el uso de anestésicos más seguros, la cirugía vigil (tumores ubicados cerca del área del lenguaje) y cuidados post-operatorios en modernas unidades de cuidados intensivos. Además los avances en el entendimiento biológico de estas neoplasias han generado nuevas

herramientas terapéuticas, con la creación del término politerapia, que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia (6).

Biología Molecular en Gliomas

Quizás uno de los descubrimientos más importantes en la biología molecular de los gliomas se produce en el año 2010 con la identificación de mutaciones en el gen de la isocitrato deshidrogenasa IDH 1 y 2, ubicados en el codón 132 y 172 respectivamente. La mutación de este gen es positiva en la gran mayoría de los gliomas infiltrativos difusos (astrocitomas y oligodendrogliomas) así como en un 10% de los glioblastomas (7,8). Múltiples estudios relacionan la presencia de dicha mutación con un comportamiento menos agresivo de estos tumores, diferenciándolos además de otras lesiones con similar histopatología (9-11). Un ejemplo de este hecho es la diferenciación entre gliosis, que es la reacción de las células de la glía ante cualquier noxa al tejido nervioso, versus un astrocitoma difuso grado II (12). En la figura 1 se muestra la expresión de la mutación IDH en un astrocitoma y la ausencia de expresión en gliosis inespecífica (11,12).

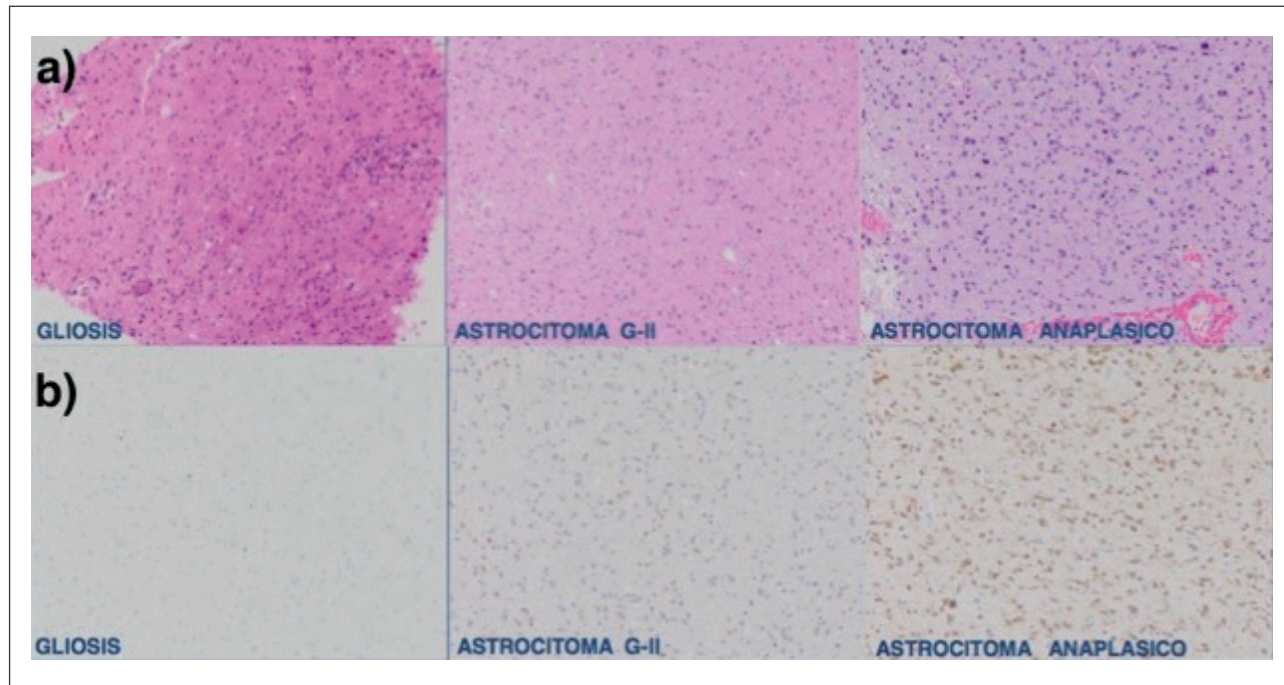
Otro problema frecuente para el neuropatólogo avezado es definir si un glioma infiltrativo se asemeja a la estirpe astrocitaria u oligodendrogliol. Gracias al aporte de la biología molecular, se ha identificado co-delección de los brazos de los cromosomas 1p y 19q en neoplasias oligodendrogliales, con implicancias terapéuticas y pronósticas. Por otra parte, la ausencia de la co-delección favorece el diagnóstico de astrocitoma (14). Además, la presencia de la co-delección 1p 19q tiene implicancias clínicas. Trabajos prospectivos randomizados demostraron mejor respuesta en el tratamiento con poliquimioterapia conocida como PCV (procarbazona/lomustina/vincristina) versus el uso de radioterapia únicamente, con una media de seguimiento de 10 años (13,14).

En pacientes con glioblastomas, avances tecnológicos en terapias “target” han mejorado la supervivencia en algunos casos. La presencia de metilación del gen MGMT se ha asociado a mayores beneficios en la terapia específica con el uso de Temozolamida, versus aquellos tumores con ausencia de la metilación, demostrado en estudios prospectivos randomizados en concomitancia al uso de radioterapia post-operatoria (15,16).

Importancia del problema

Los tumores del SNC representan aproximadamente un 1.4% de todas las neoplasias, causando un 2.4% de muertes por cáncer al año en los EE.UU. (1). Los casos nuevos en EE.UU. en el año 2016 son 23770, con un número estimado de muertes de 16050 muertes/año (1).

FIGURA 1.
EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE PROTEÍNA MUTADA IDH-1



a) Morfología con técnica convencional de hematoxilina eosina. b) Técnica de IDH-1 mostrando ausencia de tinción en gliosis reactiva y presencia en lesiones de tipo Astrocitoma difuso y Astrocitoma anaplasico.

En Chile datos aportados por el proyecto GLOBOCAN de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) refirió los siguientes datos para el año 2012:

Incidencia: 4.6/100000 habitantes. Promedio 2.2% de todos los tumores. Total: 886 casos nuevos/año.

Mortalidad: 2.4/100000 muertes. Promedio: 2.0% de las muertes por cáncer. Total: 496 muertes/año.

Prevalencia a 5 años: 9.2/100.000 hab-5 años. Promedio: 1.4%. Total: 1263 casos/5 años (9). La tasa mundial de incidencia según el proyecto GLOBOCAN es de 256213 casos nuevos/año y la mortalidad global 189382 muertes/año (17).

Los tumores primarios del encéfalo más frecuentes son gliomas difusos (astrocitomas y oligodendrogliomas), glioblastomas, gliomas de bajo grado, linfomas del SNC, meningiomas y adenomas hipofisarios. En la médula espinal los más frecuentes son los schwannomas, ependimomas y meningiomas (constituyendo el 80% de los tumores de la medula espinal). Gliomas, cordomas y tumores vasculares son más inusuales (18).

Las metástasis abarcan aproximadamente un 50% de los tumores del encéfalo, siendo mucho menor los casos en médula espinal (19).

En Chile las garantías explícitas en salud (GES) incorporan el diagnóstico y tratamiento de tan solo cuatro tumores primarios: meningiomas, adenomas hipofisarios, craneofaringiomas y hemangioblastomas (20). Esto significa un problema para todos aquellos pacientes con tumores fuera del grupo GES. En otras palabras, más de un 50% del total de los tumores del SNC (21) no cuentan con apoyo GES en el diagnóstico molecular, imposibilitando el uso de terapias target que han mostrado mejorar la sobrevida de estos pacientes (12, 14-16).

PRINCIPALES MODIFICACIONES EN LA CLASIFICACIÓN DE TUMORES DEL SNC

Como se mencionó anteriormente, el diagnóstico de neoplasias del SNC con la antigua clasificación de la OMS del año 2007 se basaba principalmente en microscopía óptica, tinción de rutina con hematoxilina/eosina, técnicas inmunohistoquímicas y las características ultraestructurales apreciadas en la microscopía electrónica en casos aislados (3).

En el año 2014, el consejo de Harlem (Holanda) reunió a más de 20 países y 117 colaboradores a cargo por la Sociedad Internacional de Neuropatología (*International Society of Neuropathology*). Dicho grupo de expertos comenzó a trabajar en la nueva clasificación de la OMS, con el fin de incorporar avances en la biología molecular de los tumores del SNC. Muchos de estos cambios fueron producto de extensas investigaciones genéticas acerca del origen de dichas neoplasias, su comportamiento según el patrón molecular que esta exprese y la viabilidad terapéutica al atacar ciertas mutaciones con nuevas quimioterapias como el uso de Temozolamida en los gliomas difusos y glioblastomas (3, 16).

A continuación mencionaremos algunas de las más importantes modificaciones consensuadas por el consejo de Harlem en el diagnóstico de tumores del SNC.

Gliomas Difusos

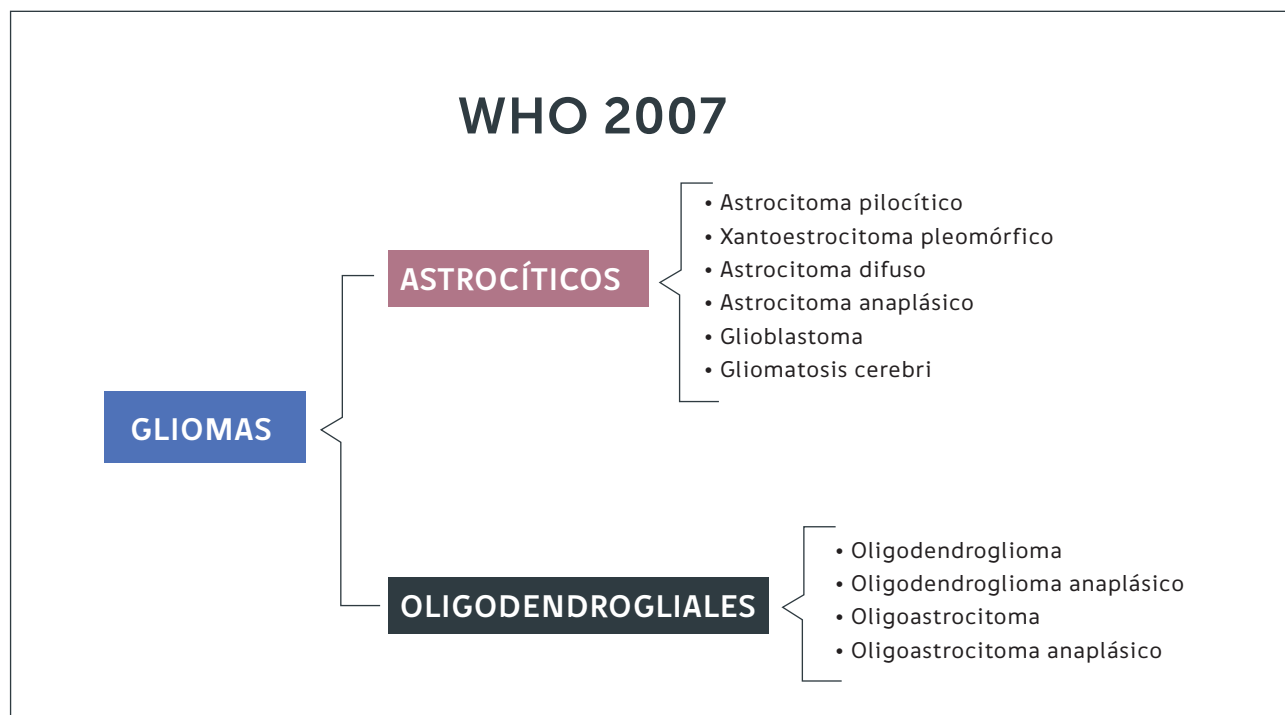
Las células gliales que dan origen a estos tumores pueden originarse a partir de astrocitos u oligodendrocitos. Antiguamente la clasificación del 2007 dividía estos tumores según morfología de la estirpe celular (Figura 2). Con la inclusión de la biología molecular, se logran diferenciar estas entidades según su expresión genética. En resumen, de acuerdo a la nueva clasificación los gliomas se diferencian en gliomas

focales de bajo grado (astrocitomas pilocíticos, xantoastrocitomas pleomórficos) cuando expresan mutaciones en el gen BRAF-1, estando el gen IDH en genotipo nativo (no mutado). Por otra parte, se constituye el grupo de gliomas de infiltración difusa (astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas) subdividiéndolos según estirpe celular y la expresión de la mutación de IDH y co-delección 1p 19q (Figura 3). En otras palabras, la nueva clasificación de tumores del SNC de la OMS (2016) separa estos tumores según la expresión de estos genes, ya que se correlacionan con pronósticos diferentes.

La importancia de la mutación del gen IDH cobra gran relevancia pronóstica según varios estudios. Por ejemplo, la diferencia pronóstica entre el astrocitoma difuso grado II versus anaplásico grado III no es tan significativa si ambos tienen status IDH-mutado (22,23). En ambos casos la presencia de dicha mutación otorga un pronóstico más favorable.

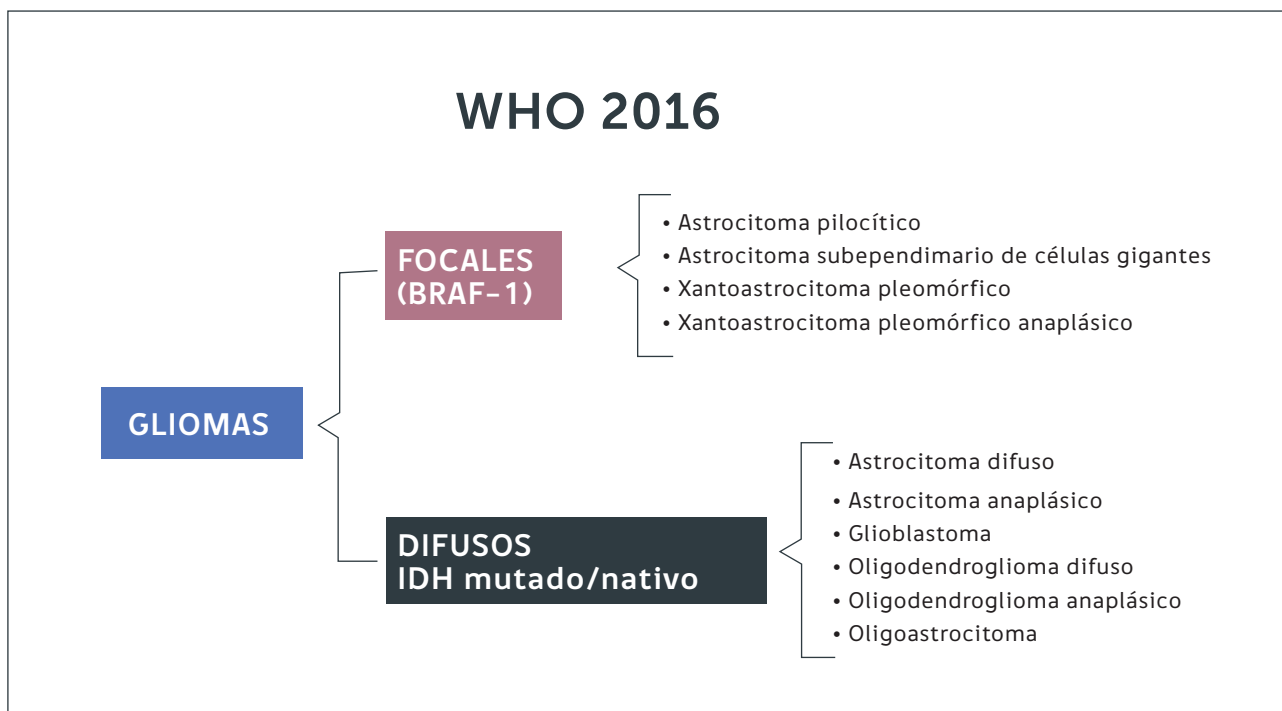
Otro cambio de la nueva clasificación es la eliminación del término *Gliomatosis cerebri* como entidad diagnóstica aparte. Actualmente se reserva dicho término para un patrón estructural de los gliomas difusos cuando afectan tres o más lóbulos cerebrales, frecuentemente bilateral con crecimiento y regular extensión a núcleos basales y estructuras infratentoriales (3).

FIGURA 2. LA PREVIA CLASIFICACIÓN DE LA OMS (2007)



Consideraba a los gliomas según estirpe celular en astrocitarios u oligodendrogliales.

FIGURA 3. LA NUEVA CLASIFICACIÓN DEL 2016 DIVIDE LOS GLIOMAS SEGÚN SU EXPRESIÓN GENÉTICA



Los focales (todos de bajo grado) expresan BRAF-1. En cambio los difusos (grados II a IV) revelan mutaciones en IDH-1 y/o codeleción 1p19q en el caso de los oligodendrogliomas.

Glioblastoma

Como se mencionó anteriormente, es sabido desde el siglo XIX el mal pronóstico de esta neoplasia. Estudios en biología molecular han logrado dividir este tumor en dos grandes grupos: IDH nativo (no mutado) versus IDH-mutado. La mayoría de los casos constituyen formas no mutadas o nativas (90% aproximadamente), correspondiendo al tumor de *novo* o glioblastoma primario, más frecuente en población sobre los 55 años, cuya supervivencia no supera los 15 meses promedio con tratamiento completo (Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia) (16,24).

La forma mutada, también conocida como Glioblastoma secundario, es responsable de un 10% de los casos, presentándose en pacientes más jóvenes. Se postula que el origen de este tumor corresponde a la evolución natural (¿Desdiferenciación?) un tumor de menor grado, de ahí el término *secundario*. En estos casos la presencia de mutación del gen IDH se asocia a una supervivencia mayor (más de 2 años y medio con tratamiento completo) (24-27). En la tabla 1 se encuentra un resumen de las características de ambos tipos.

Meningioma

Los meningiomas son tumores de las células meningeales de la capa aracnoidea que agrupan aproximadamente un tercio de los tumores primarios del SNC (3). Están incluidos en el programa nacional AUGE (20), tanto su diagnóstico como tratamiento (cirugía y radioterapia complementarias en

algunos casos) (28-30).

En cuanto a la nueva clasificación de la OMS, la única variación es la incorporación de la presencia de invasión cerebral como criterio mayor para el diagnóstico de meningioma atípico (3). En la tabla 2 se mencionan los criterios mayores y menores de meningiomas grado II de la OMS (2016).

Ependimoma

Los ependimomas son tumores originados a partir del epitelio ependimario. En general son de lento crecimiento, de ubicación infratentorial en relación al 4º ventrículo (niños) o en relación al canal ependimario de la médula espinal (adultos jóvenes) (31).

Desde el punto de vista histológico en ocasiones es complejo diferenciar entre los ependimomas grado II o grado III (anaplásico), estando en discusión el valor clínico de dicha separación. Estudios genéticos se están llevando a cabo para entender la compleja naturaleza biológica de estos tumores (32).

En un estudio de Parker et al se logró identificar un subtipo de ependimomas con fusión del gen RELA. Esta variante correspondería al tumor supratentorial más frecuente en niños, abarcando dos tercios de los ependimomas supratentoriales. La expresión de este oncogen podría eventualmente ser un objetivo en terapia target de este tipo de tumores. Estudios moleculares se están llevando a cabo para dicho tratamiento (33).

TABLA 1. GLIOBLASTOMAS IDH-NATIVO VERSUS GLIOBLASTOMAS IDH-MUTADO

	Glioblastoma <i>IDH-nativo</i>	Glioblastoma <i>IDH-mutante</i>
Sinónimo	Glioblastoma primario	Glioblastoma secundario
Precursos	De novo	Astrocitoma difuso Astrocitoma anaplásico
Proporción de GB	~90%	~10%
Promedio de edad	62 años	44 años
Proporción hombre/mujer	1.42:1	1.05:1
Tiempo de síntomas previo a diagnóstico	4 meses	15 meses
Sobrevida (cirugía + RDT)	9.9 meses	24 meses
Sobrevida (cirugía + RDT + QMT)	15 meses	31 meses
Necrosis	Extensa	Limitada
Localización	Supratentorial	Preferentemente frontal

TABLA 2. CRITERIOS MENINGIOMA ATÍPICO (OMS 2016)

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • 4 o más mitosis (en 10 campos de aumento mayor) • Invasión cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis • Nucléolo prominente • Alta celularidad • Células pequeñas con núcleo prominente (Aumento de la relación núcleo/citoplasma) • Pérdida del patrón estructural

Para ser considerados atípicos basta con tener 1 criterio mayor o 3 criterios menores.

Meduloblastoma

Es el tumor embrionario del SNC maligno más frecuente del encéfalo pediátrico. Puede tener metástasis "en gota", es decir, a través del líquido cefalorraquídeo en el resto del neuroeje. Una complicación frecuente es la hidrocefalia obstructiva por ocupación del IV ventrículo (31). Histológicamente se definen 3 grupos con utilidad clínica: clásico, desmoplásico/nodular y de células grandes/anaplásico. El estudio molecular de estos tumores ha permitido clasificarlos en 4 grupos: WNT-activado; SHH-activado, Grupo 3, Grupo 4 (34).

La combinación entre los grupos moleculares con los patrones histológicos ha permitido una aproximación en cuanto a pronóstico y tratamiento específico de estos tumores, siendo los de peor pronóstico aquellos del grupo molecular 3 con patrón de células grandes/anaplásico y el grupo SHH-activado con patrón de células grandes/anaplásico. En la tabla 3 se resumen las combinaciones y pronósticos aproximados.

TABLA 3. MÉDULOBLASTOMAS

PERFIL GENÉTICO	PATRÓN HISTOLÓGICO	PRONÓSTICO
WNT-Activado	Clásico	Bajo riesgo Patrón clásico de WNT-activado
	Células grandes/Anaplásico	Indeterminado
SHH-Activado	Células grandes/Anaplásico	Alto riesgo Prevalente entre 7-17 años
	Desmoplásico/Nodular	Bajo riesgo Prevalente en infantes y adultos
GRUPO 3	Clásico	Riesgo estándar
	Células grandes/Anaplásico	Alto riesgo
GRUPO 4	Clásico	Riesgo estándar Patrón clásico de grupo 4
	Células grandes/Anaplásico	Indeterminado

CONCLUSIÓN

Los avances contemporáneos en genética y biología molecular se han traducido en un renacimiento en el estudio de los tumores del SNC. Estos nuevos enfoques sugieren el uso de una taxonomía molecular que promete influenciar el diagnóstico, la clasificación de la enfermedad y el manejo clínico.

Más aún, el conocimiento y la identificación de sellos moleculares de cada grupo de neoplasias del SNC puede conducir a la expansión del arsenal terapéutico disponible para tratar estas lesiones, brindando así nueva luz de esperanza en el entendimiento y pronóstico de este complejo grupo de lesiones.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel R, Miller K, Ahmedin J. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. July 11, 2016.
2. Zülch KJ. *Histological typing of tumours of the central nervous system*. World Health Organization, Geneva. 1979.
3. Louis DN, Perry A, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131D6]:803-20.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2014; 16: iv1-iv63.
5. Zong H, Verhaak RG, Canoll P The cellular origin for malignant glioma and prospects for clinical advancements. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012; 12: 383-394.
6. Reyes F, Lema M. Cap. 1 "Breve historia del diagnóstico y tratamiento de los gliomas". *Gliomas del encéfalo*. 1ª Edición. Santiago de Compostela, 2007.
7. Horbinski C. What do we know about IDH1/2 mutations so far, and how do we use it? *Acta Neuropathol*. 2013;125(5):621-636.
8. Chen L, Voronovich Z, Clark K, Hands I, et al. Predicting the likelihood of an isocitrate dehydrogenase 1 or 2 mutation in diagnoses of infiltrative glioma. *Neurooncology* 2014; 16:1478-1483. doi:10.1093/neuonc/nou097.
9. Horbinski C, Kofler J, Yeaney G, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 analysis differentiates gangliogliomas from infiltrative gliomas. *Brain Pathol*. 2011 Sep;21(5):564-74.
10. Camelo-Piragua S, Jansen M, Ganguly A, et al. A sensitive and specific diagnostic panel to distinguish diffuse astrocytoma from astrocytosis: chromosome 7 gain with mutant isocitrate dehydrogenase 1 and p53. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(2): 110 - 115.
11. Camelo-Piragua S, Jansen M, Ganguly A, et al. Mutant IDH1-specific immunohistochemistry distinguishes diffuse astrocytoma from astrocytosis. *Acta Neuropathol*. 2010;119(4):509 - 511.
12. Rivera-Zengotita, M., Yachnis, A. T. Gliosis Versus Glioma?: Don't Grade Until You Know. *Advances in Anatomic Pathology*, 2012; 19(4), 239-249. doi: Doi 10.1097/Pap.0b013e31825c6a04.
13. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013;31D3]:344-50.
14. Cairncross G, Wang M, Shaw E et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013;31D3]:337-43.
15. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003.
16. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 459-466.
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.: *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. IARC CancerBase No. 11.
18. Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S, et al.: *Neoplasms of the central nervous system*. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1700-49.
19. Betsy A. Kohler, Elizabeth Ward, Bridget J. McCarthy et al. *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2007, Featuring Tumors of the Brain and Other Nervous System*. *J Natl Cancer Inst*. 2011 May 4; 103(9): 714-736. Published online 2011 Mar 31.
20. Gobierno de Chile. *Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central en personas de 15 años y más, 2012* - Ministerio de Salud, Santiago de Chile.
21. Perry A, Wesseling P. *Histologic classification of gliomas*. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:71-95. doi: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0.
22. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in

- grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2015; 129:585-596.
23. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 2015; 129:867-873.
 24. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19:764-772.
 25. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-12.
 26. Capper D, Zentgraf H, Balss J, Hartmann C, von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol*. 2009;118(5):599-601.
 27. Felsberg J, Wolter M, Seul H, et al. Rapid and sensitive assessment of the IDH1 and IDH2 mutation status in cerebral gliomas based on DNA pyrosequencing. *Acta Neuropathol*. 2010;119(4):501-7.
 28. Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, Guthrie BL, Fiveash JB, Palmer CA, et al. Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria. *Neurosurgical focus*. 2008;24(5):E3.
 29. Campbell BA, Jhamb A, Maguire JA, et al. Meningiomas in 2009: controversies and future challenges. *Am J Clin Oncol* 2009;32:73-85.
 30. Marcus HJ, Price SJ, Wilby M, et al. Radiotherapy as an adjuvant in the management of intracranial meningiomas: are we practising evidence-based medicine? *Br J Neurosurg* 2008;22:520-8.
 31. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Organization histological classification of tumours of the central nervous system. International Agency for Research on cancer, Lyon 2007.
 32. Ellison DW, Kocak M, Figarella-Branger D et al. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *J Negat Results Biomed* 2011; 10:7. doi:10.1186/1477-5751-10-7.
 33. Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, Weinlich R, Dalton JD, Li Y, et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-kappaB signalling in ependymoma. *Nature* 2014; 506:451-455. doi:10.1038/nature13109.
 34. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012; 123:465-472. doi:10.1007/s00401-011-0922-z.

EVALUACIÓN DE GLIOMAS POR TÉCNICAS AVANZADAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA

EVALUATION OF GLIOMAS FOR ADVANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING

DRA. CECILIA OKUMA PHD (1) (2) (3), DR. RODRIGO FERNÁNDEZ (2) (3) (4)

(1) Diagnóstico por Imágenes, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Instituto de Neurocirugía, Dr. Asenjo. Santiago, Chile.

(3) Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(4) Laboratorio de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Email: cecilia.okuma@gmail.com

RESUMEN

Los gliomas cerebrales son la neoplasia maligna cerebral primaria más frecuente, y habitualmente se asocian a mal pronóstico. La técnica imagenológica de elección para su estudio es la resonancia magnética (RM). Si bien las secuencias convencionales de RM permiten una adecuada aproximación diagnóstica, frecuentemente son insuficientes para caracterizar tumores de naturaleza compleja como los gliomas cerebrales. Durante los últimos 30 años, se han desarrollado técnicas avanzadas de RM, entre las que se incluyen la difusión, perfusión y espectroscopía por RM, las que permiten evaluar distintas características fisiopatológicas de los gliomas cerebrales. En esta revisión, se discutirán brevemente los principios físicos de las técnicas avanzadas de RM y su relación con los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de tumores. Además, se revisará en detalle la evidencia que sustenta el uso de las distintas técnicas en escenarios clínicos específicos, planificación terapéutica y evaluación de respuesta a tratamiento, incluyendo la revisión de los criterios imagenológicos de respuesta más utilizados actualmente y los conceptos de RM precoz, pseudoprogresión, pseudorespuesta y radionecrosis. Finalmente, se mencionará la relación entre técnicas imagenológicas y las mutaciones del gen IDH 1/2, la que constituye actualmente un importante foco de interés en la investigación en neurooncología.

Palabras clave: Cerebro, perfusión por RM, espectroscopía por RM, gliomas, tumor.

SUMMARY

Brain gliomas are the most common primary malignant brain neoplasm, and are usually associated with poor prognosis. The imaging technique of choice for its study is magnetic resonance imaging (MRI). Although conventional MRI sequences allow an adequate diagnostic approach, they are often insufficient to characterize complex tumors such as cerebral gliomas. During the last 30 years, advanced MRI techniques have been developed, including diffusion, perfusion and MRI spectroscopy, which allow to evaluate different pathophysiological characteristics of cerebral gliomas. In this review, we will briefly discuss the physical principles of advanced MRI techniques and their relation to the pathophysiological mechanisms of this type of tumor. In addition, we will review in detail the evidence supporting the use of different techniques in specific clinical scenarios for diagnosis, therapeutic planning and treatment response assessment, including review of currently used imaging response criteria and concepts of early MRI, pseudoprogression, pseudoresponse, and radionecrosis. Finally, the relation between imaging techniques and the mutations of the IDH 1/2 gene, which currently constitutes an important focus of interest in neurooncology research, will be mentioned.

Key words: Brain, MR perfusión, MR spectroscopy, glioma, tumor.

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales representan el 1.4% de las neoplasias malignas diagnosticadas anualmente en Estados Unidos, se asocian a mal pronóstico a pesar de un tratamiento oportuno. Los gliomas son el tipo de neoplasia maligna primaria cerebral más frecuente y se originan a partir de la proliferación anormal de células gliales. El tipo de glioma más frecuente es el glioblastoma multiforme (GBM), siendo la neoplasia primaria maligna más frecuente del sistema nervioso central, se considera un tumor incurable, con una supervivencia media de 15 meses pese a un tratamiento agresivo. De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el GBM es un tumor grado IV, la forma más agresiva de este tipo de tumores (1). La mayoría de los GBM se originan *de novo* (GBM primario), mientras que el GBM secundario es aquel que se origina de un glioma de menor grado.

La resonancia magnética (RM) es el método imagenológico de elección para la evaluación de los gliomas cerebrales. Las técnicas convencionales de RM permiten obtener gran información estructural en relación al tamaño y la ubicación de la lesiones, sin embargo, esta información no es suficiente para lograr una caracterización exhaustiva de estos tumores. Por otra parte, la evaluación en el seguimiento y la respuesta a tratamiento basada en el tamaño y la captación de contraste constituye información inespecífica que no permite discriminar entre progresión tumoral y los cambios relacionados al tratamiento. Durante los últimos 20 años, se han desarrollado múltiples técnicas avanzadas de RM como la **difusión** (*Diffusion-Weighted Image, DWI*), la **perfusión cerebral** y la **espectroscopía** por RM (ERM).

Los mecanismos de adaptación y resistencia a distintos tipos de tratamiento, asociado a las características moleculares de los gliomas y la baja penetrancia de agentes quimioterapéuticos a través de la barrera hemato-encefálica (BHE) contribuyen al fracaso en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de este tipo de tumores. Uno de los principales obstáculos en el desarrollo de nuevas estrategias es la falta de variables de observación confiables para utilizar en ensayos clínicos. La supervivencia global se considera el *Gold Standard* en la determinación de la eficacia de un tratamiento, mientras que los períodos libres de enfermedad (PFS, por su sigla en inglés) y las tasas de respuesta son criterios indirectos de evaluación de las terapias, evaluados por RM (2).

El objetivo de este artículo, es revisar los fundamentos físicos de las técnicas avanzadas de RM más utilizadas en

la práctica clínica y su relación con los distintos procesos fisiopatológicos de los gliomas cerebrales. Se discutirá la evidencia que sustenta el uso de estas técnicas en distintos escenarios clínicos y la importancia de su adecuada interpretación en neurooncología.

2. FISIOPATOLOGÍA DE LOS GLIOMAS CEREBRALES

Los gliomas cerebrales se pueden clasificar en tumores de alto o bajo grado, utilizando distintos parámetros histopatológicos como la presencia de atipias nucleares, número de mitosis por campo, celularidad y la presencia de proliferación vascular y/o necrosis. Se consideran tumores de alto grado el GBM, el astrocitoma anaplásico, el oligodendroglioma anaplásico y el oligoastrocitoma anaplásico (1).

Los tumores de alto grado poseen alta densidad celular y una gran capacidad de infiltración local, lo que favorece su visualización en las técnicas de RM debido a la importante disrupción de la arquitectura normal cerebral. Los tumores de alto grado además presentan niveles elevados de expresión de citoquinas proangiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que genera una proliferación vascular patológica, con vasos de neoformación que exhiben características diferentes de los vasos normales, habitualmente de mayor diámetro y permeabilidad alterada, que determinan la formación de edema vasogénico. Estas alteraciones, se distribuyen en forma heterogénea dentro del tumor, por lo que, los cambios mencionados coexisten con áreas de hipoperfusión y de necrosis. La relevancia de reconocer la existencia de estos procesos patológicos se debe a que todos ellos pueden ser estudiados y en algunos casos, cuantificados, utilizando técnicas avanzadas de RM (3).

En el tejido cerebral sano, la BHE impide el paso de medio de contraste (MC) al parénquima cerebral. La disrupción de BHE genera acumulación del MC en el espacio intersticial y el parénquima, acortando el tiempo de relajación T1, lo que permite utilizar el aumento de señal en imágenes por resonancia como un marcador de este fenómeno. Las alteraciones de la vascularización tumoral son un importante blanco terapéutico, por lo que la medición no invasiva de la respuesta vascular, mediante técnicas de perfusión por RM es de suma importancia (4). Es interesante destacar, que la perfusión y la permeabilidad vascular representan dos fenómenos que reflejan cambios macro y microvasculares, respectivamente, por lo que las áreas de alto volumen cerebral no necesariamente se corresponden con las áreas de mayor permeabilidad.

3. PRINCIPIOS FÍSICOS DE TÉCNICAS AVANZADAS DE RM – GENERALIDADES

3.1 Difusión-ADC-DTI

El movimiento de difusión de las moléculas de agua a través de un campo magnético inhomogéneo altera las frecuencias de resonancia de los protones, lo que genera un desfase de señal, con la consiguiente pérdida de señal. A mayores desplazamientos de los protones en un campo magnético inhomogéneo, mayor es la pérdida de señal, este es el principio básico de las técnicas de **RM ponderadas en difusión (DWI)**. La inhomogeneidad de campo se puede cuantificar en el valor b , donde mayores valores de b representan una mayor inhomogeneidad de campo. Las técnicas de DWI que se utilizan en la práctica clínica, habitualmente usan 2 o más valores b (frecuentemente 0 y 1000 s/mm²). El parámetro clínico más utilizado es el **coeficiente de difusión aparente (ADC)**, el que se calcula a partir de la pendiente de decaimiento mono-exponencial de la señal observada a medida que se aumentan los valores b . El valor de ADC se calcula para cada punto en la imagen y refleja la tasa de difusión. Una ventaja de la DWI es que puede ser adquirida rápidamente (menos de un minuto), por lo que se ha incorporado ampliamente a protocolos de rutina de RM cerebral.

El ADC se ha correlacionado inversamente con la **densidad celular** posiblemente debido a una menor difusión del agua intracelular y un menor volumen de espacio extracelular. La estimación de la densidad celular es un elemento fundamental en la evaluación del crecimiento tumoral en respuesta a cualquier tratamiento, particularmente en el caso de las terapias antiangiogénicas, en las cuales el crecimiento tumoral se podría ver enmascarado por la normalización de la BHE. Sin embargo, existen factores que confunden la interpretación del ADC en los gliomas de alto grado, ya que mientras la mayor densidad celular disminuye el ADC, el edema peritumoral y la necrosis lo aumentan. Se ha propuesto el uso de técnicas como la **RM con restricción de espectro (RSI)**, por su sigla en inglés), la que permite diferenciar la señal de los distintos compartimentos intratumorales (5), mejorar la interpretación de los cambios post terapias angiogénicas y favorecer la construcción de tractografías en regiones hiperintensas en FLAIR (6).

La arquitectura cerebral, particularmente la organización de las fibras de sustancia blanca en tractos neuronales, determina una difusión anisotrópica de las moléculas de agua, esto es, una difusión dependiente de la dirección del movimiento que sea evaluada. Debido a que el movimiento del agua se encuentra menos restringido en el sentido de los axones, es posible determinar vectores propios de mayor movimiento (eigen vectores), cuya magnitud constituye los eigen valores, y permite cuantificar la presencia de una dirección dominante

en cada punto, lo que habitualmente se expresa como anisotropía fraccional (FA, por su sigla en inglés). Esta aplicación de DWI se conoce con el nombre de **Tensor Difusión (DTI)**, por su sigla en inglés). La FA permite estimar la integridad de los tractos axonales, siendo un valor 0 equivalente a una máxima isotropía y un valor de 1 a una máxima anisotropía (mayor integridad de los tractos), y se puede codificar en un mapa de colores, donde una interrupción de los trazados es equivalente a una pérdida de anisotropía.

3.2 Perfusión

Las técnicas de evaluación de la perfusión cerebral mediante RM se pueden clasificar en aquellas que requieren la administración de medio de contraste, entre las que se encuentran la RM de **susceptibilidad dinámica al contraste (DSC)** por su sigla en inglés), y las **series dinámicas potenciadas en T1 (DCE)**, por su sigla en inglés). Por otra parte, el **ASL** (por su sigla en inglés) o **etiquetado de spin arterial** utiliza un pulso de radiofrecuencia proximal para modificar la señal de la sangre y posteriormente la utiliza como un trazador endógeno. Actualmente no existe evidencia significativa del uso de ASL en gliomas cerebrales.

La DSC se basa en la alteración del campo magnético generada por el primer paso de una gran cantidad de MC en el espacio intravascular. De esta forma, se obtienen imágenes ponderadas en T2*, que evidencian una disminución de señal en relación al paso de MC. Este método permite calcular distintos parámetros relacionados con la perfusión cerebral, siendo el **volumen sanguíneo cerebral (CBV)**, por su sigla en inglés) el parámetro más utilizado en neurooncología. Este parámetro puede ser estandarizado o normalizado en relación a la sustancia blanca aparentemente sana adyacente o contralateral, lo que se conoce como **volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV)**.

La DCE se basa en la interacción de los electrones desapareados del MC basados en gadolinio (Gd) con el parénquima cerebral, y el acortamiento del tiempo de relajación T1 que genera un aumento de señal al adquirir imágenes ponderadas en T1. Mediante el uso de modelos matemáticos y la adquisición de múltiples imágenes pre y post administración del MC, esta técnica permite determinar el coeficiente de transferencia endotelial (K^{trans}), que representa la transferencia de MC desde el espacio intravascular hacia el parénquima cerebral o tejido tumoral. Otro parámetro que se puede determinar a partir de la DCE es el volumen de espacio extracelular (V_e), el que se correlaciona de forma inversa con la celularidad tumoral. En la tabla 1, se presentan las principales ventajas y desventajas de cada uno de los métodos de perfusión más utilizados en la práctica clínica actual.

TABLA 1. PRINCIPALES VENTAJAS Y DESVENTAJAS COMPARATIVOS DE LOS MÉTODOS DE PERFUSIÓN CEREBRAL ESTIMADOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA MÁS UTILIZADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ACTUAL

TÉCNICA DE PERFUSIÓN POR RM	VENTAJAS	DESVENTAJAS
DSC (Dynamic susceptibility contrast)	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de adquisición corto. • De extenso uso clínico. • Cuantifica el flujo y el volumen sanguíneo cerebral como en tiempo de tránsito medio entre otros. 	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptible de artefacto desde hueso, metal y aire. • Baja resolución espacial. • Necesita corrección.
DCE (Dynamic contrast enhanced)	<ul style="list-style-type: none"> • Alta resolución espacial. • Estima la permeabilidad vascular. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor tiempo de adquisición. • Requiere análisis y post proceso de imágenes.
ASL (Arterial spin label)	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantifica el flujo sanguíneo cerebral. • No requiere contraste. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor tiempo de adquisición. • Baja relación ruido señal.

3.3 Espectroscopía por RM

La espectroscopía por resonancia magnética (ERM) permite determinar la composición química de los tejidos utilizando la propiedad de cada molécula de resonar a frecuencias levemente diferentes al ser sometidas a un determinado campo magnético, dependiendo del entorno molecular en el que se encuentren. La ERM proporciona información de metabolitos intermediarios que se encuentran en altas concentraciones relativas, como son Colina (Cho; involucrada en la síntesis de membranas), el N-acetilaspártato (NAA: marcador neuronal), lípidos móviles (asociados con procesos de muerte celular por apoptosis y necrosis) y mioinositol (considerado un marcador de integridad astrocitaria). Esta técnica presenta, sin embargo, una resolución espacial baja, dada principalmente por la baja concentración de estos metabolitos en relación a otros compuestos como agua y la grasa. En términos generales, la selección del área de interés puede considerar un voxel único o voxel múltiples (también llamado imagen por ERM, o MRSI por su sigla en inglés), siendo esta última la técnica de elección en neurooncología, ya que permite caracterizar las distintas áreas de lesiones que son frecuentemente heterogéneas.

4. APLICACIONES CLÍNICAS

4.1 Diagnóstico diferencial

Las técnicas avanzadas de RM son útiles en la evaluación y diagnóstico diferencial de lesiones expansivas únicas.

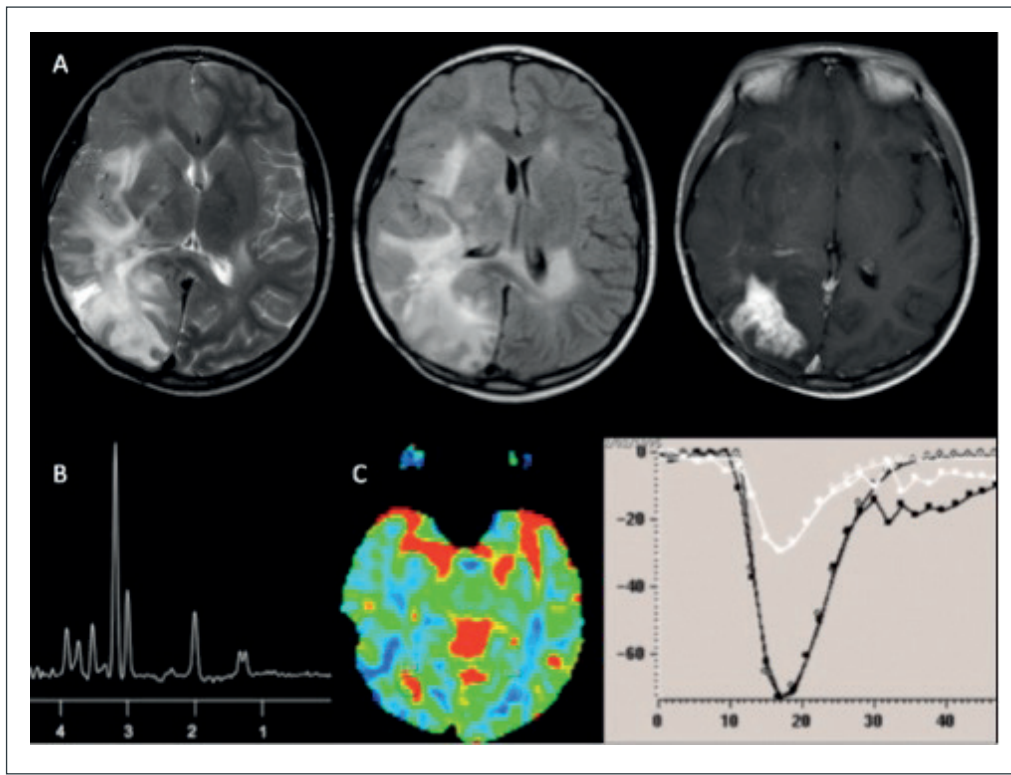
Gliomas versus linfoma primario de SNC (LPSNC): Las técnicas de perfusión por RM permiten discriminar entre GBM y linfoma, el rCBV se encuentra elevado en GBM, mientras que los LPSNC habitualmente no presentan aumentos significativo de la perfusión, ver Figuras 1 y 2. Por otra parte, los LPSNC son tumores con alta celularidad y característicamente presentan restricción a la difusión (ADC reducido), mientras que la heterogeneidad de los gliomas de alto grado determina valores de ADC más complejos de interpretar. El valor de la

relación ADC tumoral/ADC de sustancia blanca normal menor a 1 podría identificar con una precisión cercana al 100% a los LPSNC. Con respecto al metabolismo tumoral, si bien ambos tipos de tumores demuestran un patrón de espectroscopía de alto grado tumoral, los valores pico de colina en LPSNC son habitualmente menores en comparación al GBM (7).

Gliomas versus metástasis: Las técnicas de perfusión tumoral por RM han demostrado altos valores de rCBV en ambos tipos tumorales, sin embargo, debido a que las lesiones metastásicas presentan BHE alterada, la extravasación de MC genera una curva de volumen que no regresa al estado basal (8), ver Figura 3.

Debido a la naturaleza infiltrativa de los gliomas cerebrales en comparación con las metástasis cerebrales, las características de la región peritumoral pueden orientar a un diagnóstico específico basado en elementos sugerentes de infiltración tumoral. Los valores de ADC serían mayores en el edema peritumoral de las metástasis cerebrales que la región peritumoral de gliomas, probablemente debido a una mayor celularidad, sin embargo, este hallazgo no ha sido consistente en todos los estudios. En un estudio realizado por Server et al. (9), se estudiaron 73 pacientes con diagnósticos de GBM o metástasis cerebrales mediante MRSI, en los que un aumento en la relación Colina/NAA en la región peritumoral tuvo una especificidad de 93% para el diagnóstico de GBM. Por otra parte, un aumento en el rCBV alrededor del área de captación de contraste, sugiere la presencia de infiltración tumoral propia de gliomas, por lo que sería evidencia contraria al diagnóstico de metástasis (10). Por último, se ha visto que la DTI es útil en la discriminación de estos dos tipos de tumores. Específicamente, se ha descrito que la FA se encuentra aumentada en las regiones peritumorales de gliomas de alto grado en comparación con las regiones de edema vasogénico peritumoral de las metástasis. Probablemente estos hallazgos se deben a la naturaleza más celular y estructurada del área peritumoral de los gliomas.

FIGURA 1. PACIENTE FEMENINO DE 30 AÑOS, CON DÉFICIT MOTOR Y SENSITIVO SUBAGUDO PROGRESIVO CON DIAGNÓSTICO DE GBM

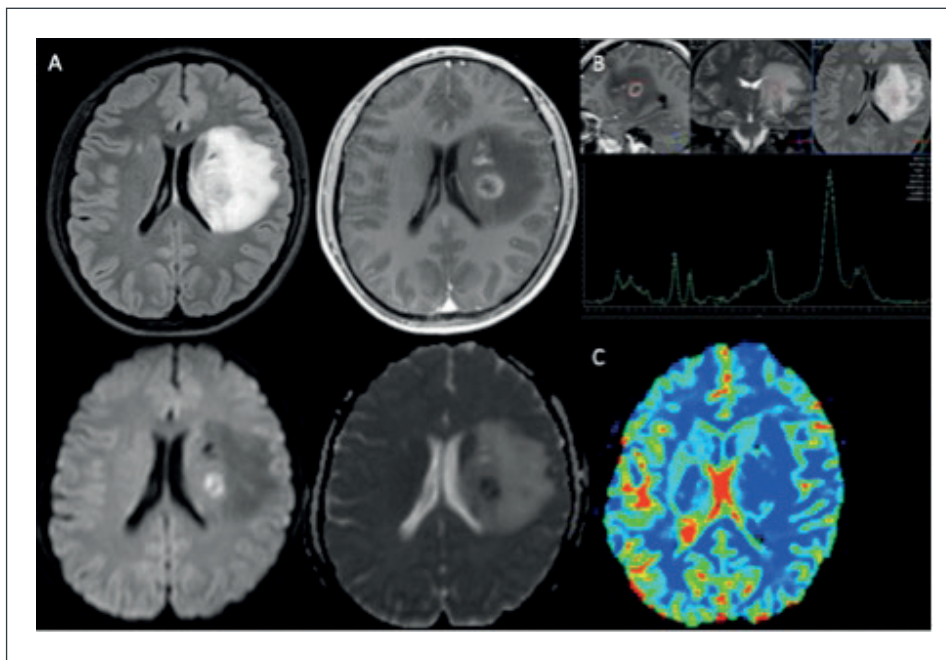


(A): Estudio estructural en el que se demuestra lesión expansiva lenticulo temporo occipital, sólida, hipercaptante, e importante efecto de masa y edema perilesional: de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes potenciadas T2, Flair y T1-Gd; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en DWI y ADC.

(B): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en la lesión expansiva hipercaptante demuestra un aumento leve a moderado en la relación Colina/Creatina, normalidad en la magnitud del pico de NAA y un pico de gran magnitud de Lipidos-Lactato, sugerente de lesión tumoral de alto grado.

(C): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa un significativo aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en la lesión hipercaptante, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral.

FIGURA 2. PACIENTE DE 22 AÑOS CON DÉFICIT MOTOR DE INSTALACIÓN SUBAGUDA DEL HEMICUERPO DERECHO, CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

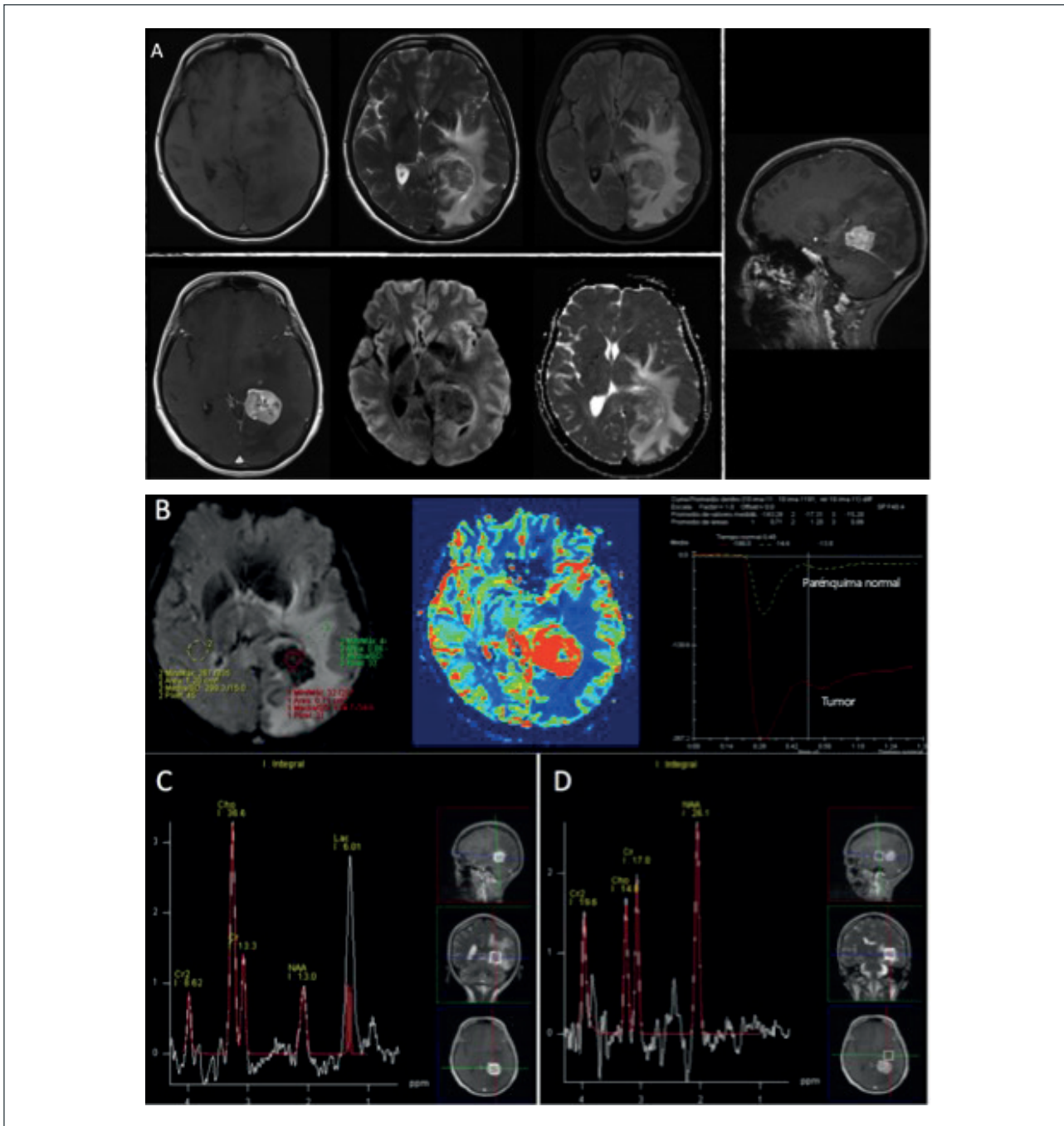


(A): Estudio estructural en el que se muestra lesión expansiva lenticulo talámica izquierda, sólida con cambios quístico-necróticas, hipercaptante, con restricción a la difusión e importante efecto de masa y edema perilesional: fila superior de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes potenciadas Flair y T1-Gd; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en DWI y ADC.

(B): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en la lesión expansiva hipercaptante demuestra un aumento leve a moderado en la relación Colina/Creatina, normalidad en la magnitud del pico de NAA y un pico de gran magnitud de Lipidos-Lactato, sugerente de lesión tumoral de alto grado.

(C): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa una disminución significativa del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en la lesión hipercaptante, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral.

FIGURA 3. PACIENTE MASCULINO DE 65 AÑOS CON METÁSTASIS CEREBRAL DE ADENOCARCINOMA DE LA VÍA BILIAR



(A): Estudio estructural en el que se demuestra lesión expansiva atrial izquierda, sólida, hipercaptante, con importante efecto de masa y edema perilesional: fila superior de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes potenciadas en T1, T2, Flair; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd, DWI y ADC; imagen lateral sección sagital ponderadas en T1-Gd.

(B): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa un aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en la lesión hipercaptante, con volumen normal bajo en el área circundante de incremento de señal en FLAIR, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral, asociado a una falta de recuperación basal que refleja el fenómeno de recirculación por alteración de

la BHE: Fila superior de derecha a izquierda adquisición volumétrica en T2*, histograma rCBV y curvas de intensidad de señal en el tiempo para evolución de parámetros de perfusión cerebral.

(C): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en la lesión expansiva hipercaptante demuestra un aumento en la relación Colina/Creatina, disminución del NAA y un pico de Lípidos-Lactato, sugerente de lesión tumoral.

(D): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único en la el área circundante de incremento de señal en FLAIR demuestra normalización en la relación Colina/Creatina, aumento del NAA y desaparición del pico de Lípidos-Lactato, sugerente de edema peritumoral.

4.2 Gradación tumoral

Los gliomas de alto grado suelen tener un mayor rCBV que los gliomas de bajo grado (11) y el uso de técnicas de perfusión por RM aumenta significativamente la sensibilidad y especificidad de la gradación tumoral (12). Sin embargo, tumores como el oligodendroglioma pueden tener valores elevados de rCBV, por lo que es necesario interpretar estos hallazgos con precaución. En un estudio realizado por Law et al., se reportó una sensibilidad de 93% y un valor predictivo positivo de 87% para la identificación de gliomas de alto grado, al utilizar un valor de corte de rCBV >1.75, en conjunto con las relaciones Cho/Crea y Cho/NAA (12). De esta forma, el rCBV es el parámetro con una asociación más robusta con el grado tumoral, no obstante, el estudio de la permeabilidad vascular mediante DCE y el K^{trans} se podría utilizar potencialmente, debido a la mayor permeabilidad capilar que se ha visto en gliomas de alto grado.

La perfusión por RM cumple además un papel en la monitorización del grado tumoral a través del tiempo, dado que un porcentaje significativo de los gliomas de bajo grado evolucionará a un glioma de alto grado, lo que se ha asociado a un "switch angiogénico" en que el tumor presenta un aumento de la perfusión. Trabajos recientes han demostrado que este proceso de desdiferenciación se asocia a cambios en el rCBV que se presentan hasta 1 año antes de la aparición de lesiones con captación de contraste en T1WI (13).

En DWI, bajos valores de ADC se correlacionan con una mayor celularidad y proliferación, lo que se observa más frecuentemente en tumores de alto grado. Sin embargo, los valores de ADC para gliomas de alto y bajo grado pueden superponerse debido a la heterogeneidad de este tipo de tumores. Una aproximación más precisa a la evaluación del ADC es el estudio de sus distintos valores en distintas áreas del tumor mediante el uso de histogramas de ADC. Distintos estudios que han utilizado este método de análisis, han demostrado un papel en la gradación de gliomas (14). Adicionalmente, en un estudio realizado por Kang et al., se demostró que el histograma derivado de valores b más altos sería más útil en la evaluación de la gradación tumoral que los valores de b estándar. La disminución de los valores de ADC al aumentar el valor b desde 1000 hasta 3000s/m² fue mayor en los gliomas de alto grado (14). Por otra parte, pequeños estudios que han evaluado el papel de DTI en la gradación de gliomas, han mostrado una alta precisión (15).

Niveles aumentados de colina en la ERM se han relacionado a neoplasias más agresivas, en la práctica clínica habitualmente se analiza como aumento fraccional de las relaciones Colina/Creatina y Colina/NAA. La selección de la región de

interés en la ERM univoxel es un factor determinante en la utilidad de esta técnica, por lo que la ERM multivoxel suele ser la modalidad de elección, ya que permite evaluar la heterogeneidad metabólica del tumor y seleccionar las áreas con mayores niveles de colina para su análisis. La precisión de la ERM para discriminar entre tumores de alto y bajo grado se ha descrito hasta un 96%, utilizando las relaciones colina/creatina y colina/NAA con valores de corte que varían entre 2 y 2.5 (12,16) ver figura 4. Por otra parte, altos niveles de mioinositol (evaluados por ERM con TE corto como un pico 3.5ppm) se asocian a astrocitomas de bajo grado, en los que habitualmente la relación colina/creatina no se encuentra alterada (17).

4.3 Extensión tumoral

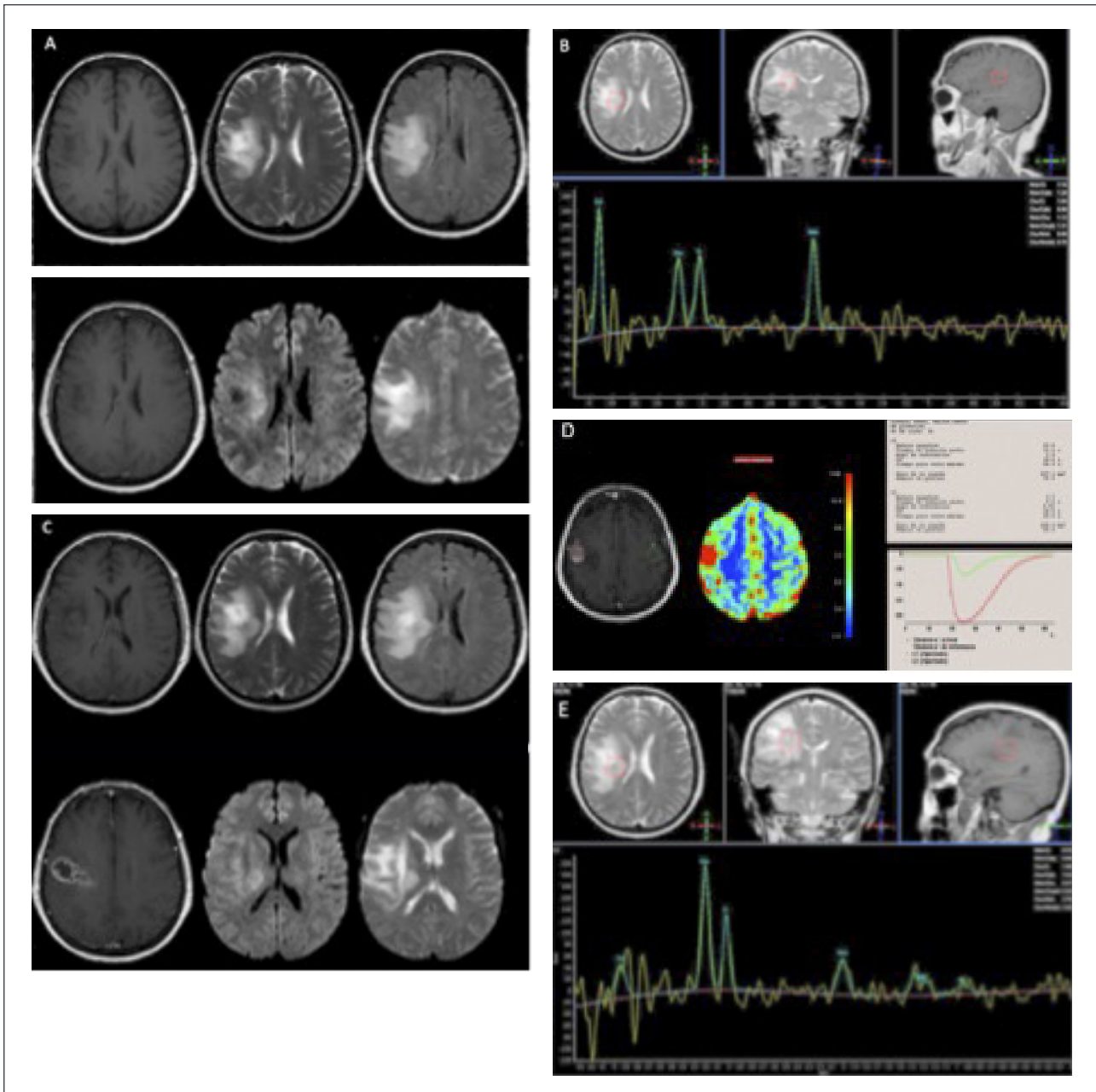
Los signos imagenológicos sugerentes de infiltración tumoral en regiones más allá de las áreas de captación de contraste frecuentemente son sutiles, incluyendo el efecto de masa y el edema con compromiso cortical. Debido a la variabilidad de interpretación de estos hallazgos, los criterios actuales de progresión habitualmente se complementan con información clínica (2). Las técnicas avanzadas de RM permiten determinar los límites tumorales de mejor forma que la RM convencional. Price et al. (18) realizaron un estudio comparativo de DTI y análisis histopatológico de 20 pacientes con gliomas de alto grado, en el que se determinó una sensibilidad de 98% y especificidad de 81% para la detección de infiltración tumoral, encontrándose un aumento de la isotropía en las regiones infiltradas. De la misma forma, valores aumentados de rCBV y K^{trans} sugieren la presencia de infiltración tumoral en el caso de gliomas de alto grado y linfomas (10).

El estudio con ERM también permite la detección de áreas de infiltración tumoral mediante la detección de cambios en su metabolismo, incluso más allá de las áreas con aumento de señal T2. La concentración de NAA ha demostrado ser particularmente útil en este contexto, debido a que en áreas de bajos niveles de infiltración tumoral, el incremento en la colina podría ser sutil y pasar inadvertido en la ERM.

4.4 Guía de biopsias y radioterapia

La subestimación del grado tumoral en el estudio histopatológico de biopsias estereotáxicas es un problema clínico muy importante, alcanzando hasta un 30% de los casos (19). La heterogeneidad de las lesiones tumorales supone un alto riesgo de obtener muestras poco representativas del tipo y grado tumoral. Si bien habitualmente se utilizan las áreas con captación de medio de contraste para guiar las biopsias estereotáxicas, estudios recientes han demostrado que la detección de áreas específicas de rCBV aumentado se correlaciona con mayor angiogénesis y mayor celularidad (20), lo que

FIGURA 4. PACIENTE MASCULINO 62 AÑOS CON DÉFICIT SUBAGUDO Y PROGRESIVO DEL HEMICUERPO IZQUIERDO CON GBM



(A): Evaluación inicial por RM demuestra lesión expansiva tumefacta frontal derecha, marginada por incremento de señal en FLAIR, sin impregnación del medio de contraste ni restricción a la difusión: fila superior de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes potenciadas en T1, T2, Flair; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd, DWI y ADC.

(B): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en el core de la lesión expansiva hipercaptante demuestra una relación Colina/Creatina, pico NAA normales y presencia de pequeño pico de Lactato. Control imagenológico cuatro meses más tarde demuestra progresión de la lesión, y expresión de las características típicas de GBM en RM.

(C): Crecimiento de lesión expansiva tumefacta frontal derecha, marginada por incremento de señal en FLAIR, con impregnación del medio de contraste sin restricción a la difusión: : fila superior de izquierda a derecha en secciones

axiales en imágenes potenciadas en T1, T2, Flair; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd, DWI y ADC.

(D): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa un aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral relativo de más de 10 veces (rCBV) en la lesión hipercaptante, con volumen moderadamente aumentado en el área circundante de incremento de señal en FLAIR, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral, asociado a una completa recuperación basal: Fila superior de derecha a izquierda adquisición T1-Gd, histograma rCBV y curvas de intensidad de señal en el tiempo para evolución de parámetros de perfusión cerebral.

(E): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en el core de la lesión expansiva hipercaptante demuestra una relación aumentada de Colina/Creatina, disminución del pico NAA normales y presencia de pequeño pico de Lactato.

permitiría identificar las áreas con mayores elementos histopatológicos de malignidad. Estudios previos han demostrado que en tumores gliales, las áreas con menores valores de ADC corresponden a las de mayor grado tumoral (21).

Por otra parte, la planificación de radioterapia y radiocirugía en gliomas podría beneficiarse del uso de técnicas avanzadas de RM. Particularmente, en una serie publicada por Ballan-grad et al. se estudiaron retrospectivamente los esquemas de radioterapia de pacientes con gliomas de alto grado, encontrándose que aproximadamente en el 15% de ellos se hubiera irradiado un mayor volumen de tejido si se hubiera complementado la evaluación con la relación colina/NAA de ERM multivoxel (22).

4.5 Planificación quirúrgica

El objetivo de la resección tumoral en pacientes con gliomas cerebrales es la máxima resección segura posible, asociado al menor déficit neurológico posible. El DTI puede entregar información en relación a la interacción del tumor con las fibras de sustancia blanca más importantes, lo que en algunos casos permite diferenciar áreas de infiltración tumoral y/o edema, de aquellas regiones donde sólo existe desplazamiento de fibras. Bagadia et al. evaluaron el papel de DTI en la planificación prequirúrgica de 40 pacientes con tumores cerebrales en áreas elocuentes, encontrando que el uso de esta técnica modificó la estrategia terapéutica en un 62% de los pacientes, favoreciendo mayores porcentajes de resección tumoral en aquellos pacientes que presentaban fibras desplazadas y menor morbilidad en pacientes con infiltración tumoral de los tractos (23).

La determinación precisa de la relación entre la lesión tumoral y el parénquima circundante, particularmente con las áreas elocuentes, es de gran importancia en la planificación prequirúrgica. En la RM funcional, utilizando los niveles de **oxigenación de la sangre**, por su sigla en inglés), un área específica del cerebro es estimulada generando un aumento transitorio en el flujo sanguíneo de esa área, lo que aumenta la cantidad de oxihemoglobina. El efecto diamagnético de este aumento transitorio de oxihemoglobina produce un aumento de señal que permite establecer la participación de un área específica en la tarea evaluada. La distancia entre el tumor y el área funcional identificada en la RM funcional se relaciona con la aparición de déficit neurológicos, siendo un margen <1cm un factor de mal pronóstico neurológico (24). Es importante considerar, sin embargo, que la infiltración tumoral y el edema perilesional pueden suprimir el aumento de señal en las técnicas BOLD (25).

Existen técnicas de RM funcional en reposo (RS-fMRI), las que han sido menos utilizadas en el contexto de tumores

cerebrales. Estas técnicas poseen algunas ventajas que la convierten en un foco de interés, entre las que encontramos la capacidad de evaluar a pacientes incapaces de cooperar con la realización de un paradigma (niños, pacientes con alteración del nivel de conciencia, entre otros) y la capacidad de identificar múltiples áreas funcionales de forma retrospectiva a partir de una secuencia única.

4.6 Evaluación de Respuesta a Tratamiento

4.6.1 Criterios de Respuesta a Tratamiento

La RM es un elemento fundamental en la evaluación de la respuesta a tratamiento de los tumores cerebrales y se han propuesto distintos criterios de respuesta durante los últimos años. Los criterios de Macdonald, propuestos inicialmente en 1990, han sido los más utilizados en la evaluación de los pacientes con tumores cerebrales. Si bien, estos criterios fueron desarrollados para la tomografía computada, su uso se extrapoló a RM y clasifican la respuesta tumoral en cuatro categorías:

- i) *Respuesta completa*
- ii) *Respuesta parcial*: $\geq 50\%$ de disminución de la suma del producto de los mayores diámetros perpendiculares de todas las lesiones captantes de contraste, que se mantengan estables por al menos cuatro semanas.
- iii) *Enfermedad estable*
- iv) *Progresión de la enfermedad*: $\geq 25\%$ aumento de la suma del producto de los mayores diámetros perpendiculares de todas las lesiones captantes de contraste.

Sin embargo, los criterios de Macdonald presentan limitaciones importantes en la evaluación de respuesta a tratamiento, las que incluyen dificultad en la medición de tumores de forma irregular, alta variabilidad interobservador y la falta de medición de las áreas no captantes, entre otras (26).

Por otra parte, el grupo de trabajo para la **Evaluación de Respuesta en Neurooncología (RANO**, por su sigla en inglés) propuso nuevos criterios en 2010, en los que se incluyen por primera vez secuencias ponderadas en T2 y la medición de áreas tumorales sin captación de contraste (2). En los criterios RANO, se considera además la evolución clínica de los pacientes y el uso de corticoides, además, se definen los conceptos de *pseudorespuesta* y *pseudoprogresión*, ver tabla 2. Una limitación importante de estos criterios es la dificultad de diferenciar las áreas de infiltración tumoral que no captan contraste del edema vasogénico u otras causas no tumorales de aumento de señal T2 perilesional. Dado las limitaciones que presentan estos criterios, es importante el desarrollo de nuevas técnicas que permitan evaluar de mejor manera la respuesta a los distintos tipos de tratamiento.

TABLA 2. RESUMEN DE LOS CRITERIOS RANO (*RESPONSE ASSESSMENT IN NEURO-ONCOLOGY*)

CRITERIO	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	ESTABILIDAD	PROGRESION
T1 Gd Impregnación	No	≥50% ↓	<50%↓- <25%↑	≥25% ↑(1)
T2/Flair	Estable o ↓	Estable o ↓	Estable o ↓	↑(1)
Nueva lesión	No	No	No	Presente(1)
corticosteroides	No	Estable o ↓	Estable o ↓	No aplica(2)
Estado clínico	Estable o ↑	Estable o ↑	Estable o ↑	↓(1)
Requerimiento para respuesta	Todos	Todos	Todos	Cualquiera (1)

(1): Progresión de la enfermedad cuando este criterio esta presente.

(2): Incremento en las dosis de corticoides no son criterios de progresión de enfermedad en ausencia de deterioro clínico.

REF. Wen P., Macdonald D, Reardon D. et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. Journal of Clinical Oncology 2010; 28(11): 1963–1972.

4.6.2 RM Postoperatoria Inmediata

La RM postoperatoria inmediata es una herramienta de gran utilidad en la evaluación de respuesta a tratamiento. Su ventaja radica en la evaluación de un posible remanente tumoral previo a la aparición de áreas de captación de contraste no tumorales, en relación a procesos inflamatorios postquirúrgicos normales. Adicionalmente, permiten la evaluación de áreas con restricción de la difusión en el lecho quirúrgico producidas por isquemia o congestión venosa secundaria a trauma quirúrgico, retracciones y/o daño vascular. Se ha descrito que estas áreas de restricción de la difusión pueden persistir algunos días y posteriormente pueden presentar captación de contraste, por lo que no deberían confundirse con áreas de progresión tumoral. Ver figura 5.

4.6.3 Progresión Tumoral Versus Pseudoprogresión y Radionecrosis

Un adecuado seguimiento imagenológico es imprescindible para cada paciente en forma individual, así como para el correcto desarrollo de ensayos clínicos, los que evalúan la respuesta a tratamiento. Existen particularmente, dos fenómenos que deben distinguirse de la progresión tumoral, la pseudoprogresión y la radionecrosis, los que representan distintas manifestaciones de los cambios en el tejido cerebral post quimio-radioterapia.

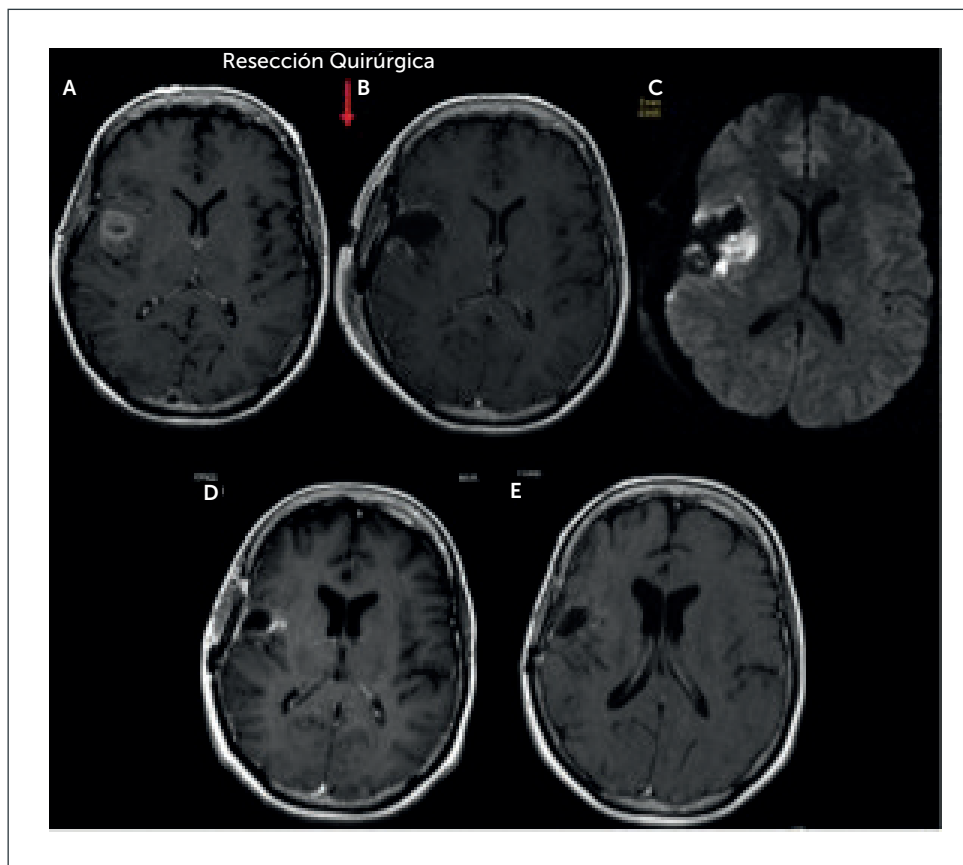
La pseudoprogresión consiste en la aparición de una nueva área de captación de contraste posterior al tratamiento con quimio-radioterapia, que se produce dentro del campo de radiación y que eventualmente se resuelve de forma espontánea (2,27). Se considera una manifestación temprana de la injuria por quimio-radioterapia, asociada a daño endotelial, inflamación y aumento de permeabilidad de la BHE, que ocurre habitualmente entre las 6 y las 12 semanas posterior al término del tratamiento con radioterapia hasta en un 30% de los pacientes (26). La metilación del promotor del gen de la O6-metil guanina-DNA metil transferasa (MGMT) se asocia

a una mayor incidencia de pseudoprogresión, posiblemente debido a una menor capacidad de reparación del daño del DNA producido por los agentes alquilantes. Los criterios RANO han propuesto excluir de los ensayos clínicos a los pacientes que presenten progresión de la enfermedad durante las primeras 12 semanas posteriores al término del tratamiento con radioterapia, a menos que la progresión se localice principalmente fuera del campo de radiación, o que se confirme histopatológicamente la progresión tumoral (2). Ver figura 6.

La radionecrosis es una vasculopatía oclusiva que se puede manifestar clínicamente como un síndrome neurovascular agudo. Histopatológicamente se caracteriza por necrosis fibrinoide de capilares, engrosamiento endotelial, hialinización y trombosis vascular (28), que ocurre habitualmente después de 3 meses desde el tratamiento con quimio-radioterapia. Por otra parte, la progresión tumoral se asocia con proliferación vascular y angiogénesis, sin obliteración de los lúmenes vasculares. Es importante considerar que la radionecrosis y la progresión tumoral pueden coexistir en un paciente, y dado que ambos procesos comparten características fisiopatológicas como la alteración en la BHE, frecuentemente no es posible diferenciarlos mediante las técnicas convencionales de RM. Ver figura 7.

La progresión tumoral se asocia a mayores valores de rCBV que la pseudoprogresión y la radionecrosis, en el contexto de gliomas y metástasis cerebrales (29,30), la determinación del rCBV permite diferenciar con un 95.9% de precisión entre pacientes con progresión tumoral y radionecrosis, con un valor de corte sugerido de rCBV 0.71, bajo el cual se debería considerar el diagnóstico de radionecrosis. La incorporación de técnicas de perfusión por RM (DSC o DCE) al estudio de pacientes con GBM, mejora significativamente la precisión diagnóstica por RM desde aproximadamente un 75% hasta un 90% (31).

FIGURA 5. PACIENTE FEMENINO 56 AÑOS CON DÉFICIT MOTOR PROGRESIVO DEL HEMICUERPO IZQUIERDO CON GBM INSULAR DERECHO, EN EL QUE SE DEMUESTRAN LOS CAMBIOS POSTQUIRÚRGICOS INMEDIATOS, SUBAGUDOS Y TARDÍOS



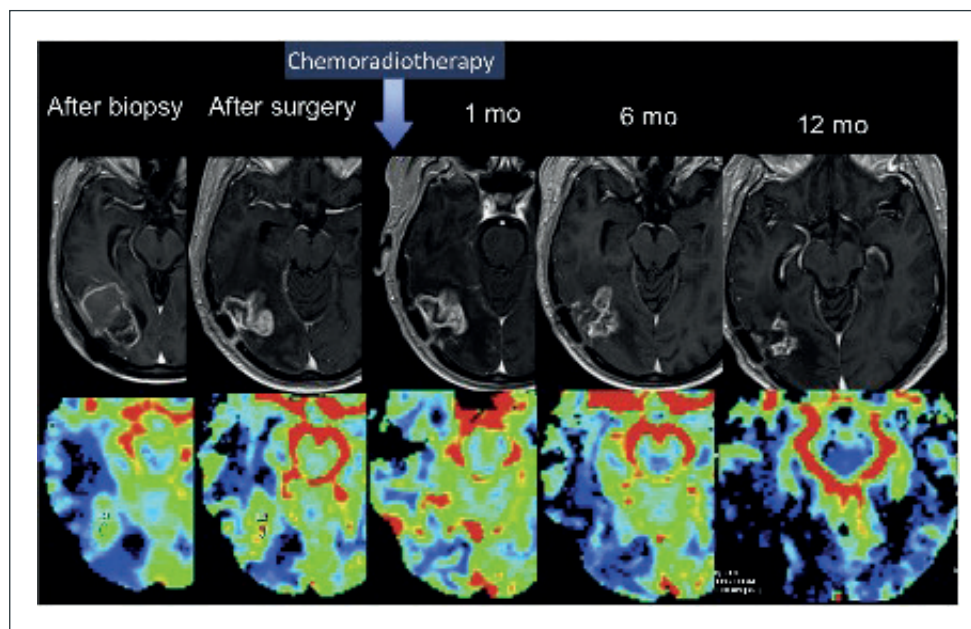
(A): Sección axial T1-Gd preoperatorio.

(B) y (C): Control postoperatorio inmediato dentro de las primeras 24 horas postcirugía, en el que se evidencia resección completa de la lesión visible y área de restricción a la difusión; sección axial T1-Gd y DWI.

(D): Control a los 2 meses de evolución post operatoria en el que se demuestra área de impregnación en la misma ubicación de la restricción a la difusión evidenciado en el control postoperatorio inmediato; sección axial T1-Gd.

(E): Control a los 3 meses de evolución post operatoria en el que se demuestra regresión completa de área de impregnación de forma espontánea; sección axial T1-Gd.

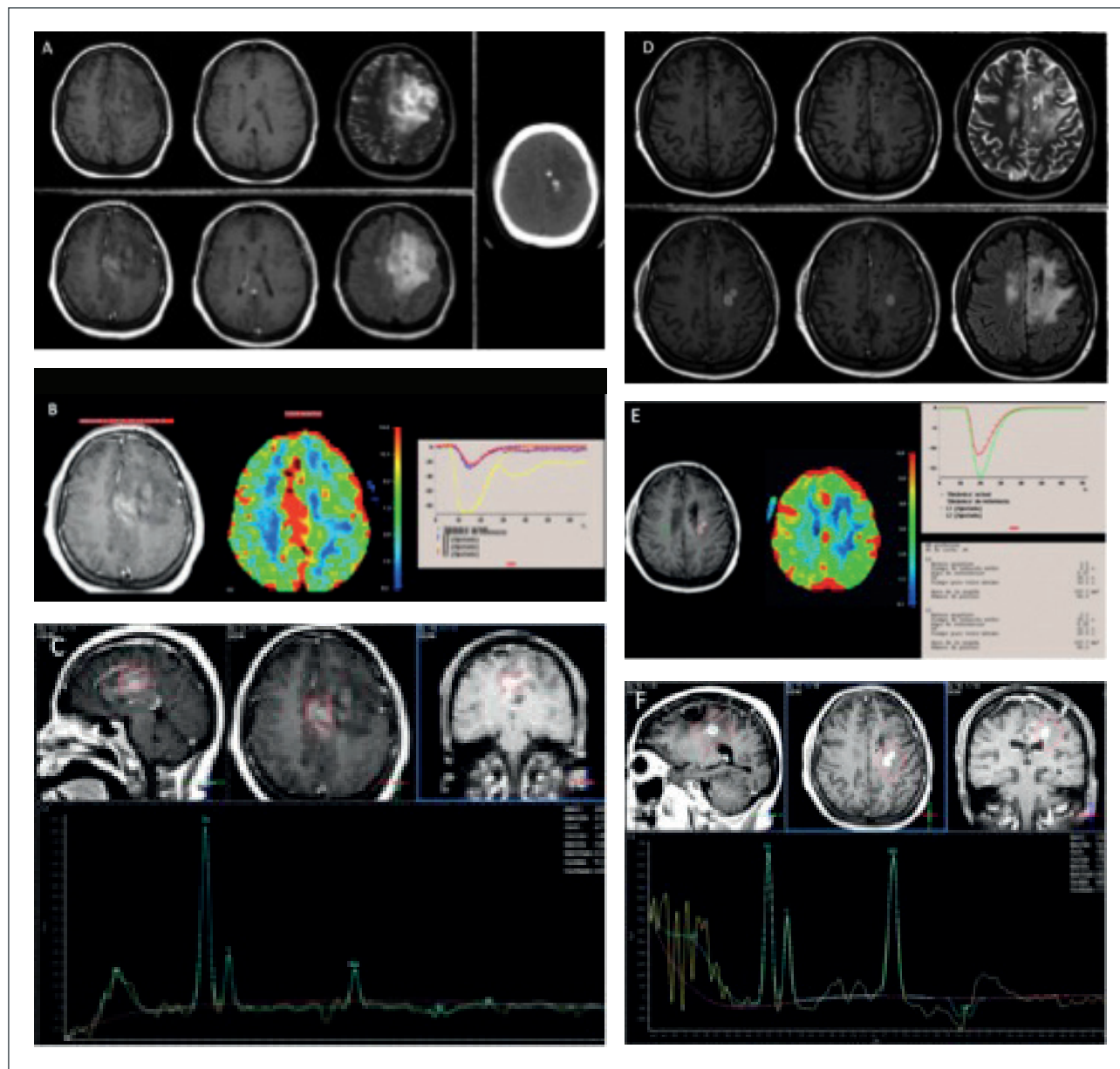
FIGURA 6. GLIOMA DE ALTO GRADO PARIETO OCCIPITAL DERECHO OPERADO



Pseudoprogresión. Secuencia de imágenes en las que se evidencia aumento del área de captación de contraste en la RM del 1er mes de evolución postoperatorio, asociado a un aumento del rCBV. En las RM consecutivas se demuestra una disminución espontánea del tamaño de la lesión y del rCBV. Fila superior de derecha a izquierda adquisiciones axiales en T1-Gd, después de la biopsia, cirugía, al 1, 6 y 12 meses post operatorio; Fila inferior histograma de derecha a izquierda adquisiciones axiales en rCBV, después de la biopsia, cirugía, al 1, 6 y 12 meses post operatorio.

Clinical Oncology 2010; 28(11): 1963–1972 (2).

FIGURA 7. PACIENTE DE 62 AÑOS CON STATUS CONVULSIVO Y DÉFICIT MOTOR PROGRESIVO DEL HEMICUERPO DERECHO CON OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO



(A): Evaluación inicial por RM demuestra lesión expansiva frontal izquierda, marginada por incremento de señal en FLAIR, con impregnación del medio de contraste y presencia de calcificaciones: fila superior de izquierda a derecha en secciones axiales en imágenes potenciadas en T1, T2; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd y Flair; Imagen lateral: sección axial en Tomografía computada.

(B): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa un aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral relativo de más de 10 veces (rCBV) en la lesión hipercaptante, respecto de la sustancia blanca sana del hemisferio contralateral: Fila superior de derecha a izquierda adquisición T1-Gd, histograma rCBV y curvas de intensidad de señal en el tiempo para evolución de parámetros de perfusión cerebral.

(C): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en el core de la lesión expansiva hipercaptante demuestra un aumento de la relación Colina/Creatina y disminución de la magnitud del pico NAA. Control imagenológico 1 año posterior a la resección tumoral, tratado con

quimio y radioterapia, en la que se demuestra área de redonecrosis confirmada por biopsia.

(D): Reparación de lesión hipercaptante adyacente al aspecto posterior al lecho quirúrgico margida por incremento de señal, en el campo de radiación; fila superior de izquierda a derecha secciones axiales en imágenes potenciadas en T1, T2; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T1-Gd y Flair.

(E): Estudio de perfusión cerebral post inyección de contraste endovenoso (DSC), en el que se observa una disminución significativa del volumen sanguíneo cerebral relativo de aproximadamente 0,7 (rCBV) en la lesión hipercaptante: Fila superior de derecha a izquierda adquisición T1-Gd, histograma rCBV y curvas de intensidad de señal en el tiempo para evolución de parámetros de perfusión cerebral.

(F): Estudio espectroscópico (ERM) de voxel único (TE:144) en el core de la lesión hipercaptante demuestra una relación aumentada de Colina/Creatina, con magnitud del pico NAA normal y presencia de pequeño pico de Lípidos-Lactato.

En DWI, se ha descrito que menores valores de ADC se asocian con progresión tumoral (32), sin embargo, no existe evidencia actual para recomendar el uso de DWI en la detección de radionecrosis (33). Es necesario considerar el impacto de la gliosis reactiva e hipoxia inducidas por el tratamiento en el ADC, lo que sumado a la heterogeneidad propia de los gliomas de alto grado hace que la interpretación de la DWI sea especialmente compleja. Se ha sugerido que otras técnicas de RM más avanzadas ponderadas en difusión, permitirían estudiar específicamente las áreas de mayor interés dentro de las lesiones, brindando información más confiable especialmente en el contexto de las nuevas terapias antiangiogénicas.

Finalmente, se ha descrito que un aumento en las relaciones Cho/Crea y Cho/NAA, sería sugerente de progresión tumoral (34). Más aún, dado la posibilidad de coexistencia de progresión tumoral y radionecrosis, se ha visto que el uso de ERM multivoxel permitiría la identificación de áreas de tumor con mayor precisión (35). Un meta-análisis reciente que incluyó un total de 455 pacientes con sospecha de progresión tumoral, mostró una sensibilidad y especificidad de 88% y 86%, respectivamente, para la relación Cho/NAA (36), lo que sugiere su utilidad en la evaluación de respuesta a tratamiento, sin embargo, no permite utilizar esta herramienta de forma aislada para realizar un diagnóstico de radionecrosis. Adicionalmente, el estudio secuencial de ERM ha mostrado una disminución progresiva de los niveles de NAA e incrementos transitorios de los niveles de colina post quimio-radioterapia, lo que sugiere una posible utilidad del seguimiento con ERM en el tiempo.

4.7 Pseudorespuesta

El desarrollo de terapias antiangiogénicas como el anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGF-A, bevacizumab, o el inhibidor de receptores tirosina-kinasa, cediranib, ha hecho aún más complejo el escenario de evaluación imagenológica post tratamiento en gliomas cerebrales. La aparición del fenómeno de pseudorespuesta, que consiste en la disminución de captación de contraste inmediatamente posterior al uso de terapias antiangiogénicas se ha asociado a una "normalización" de la BHE e inhibición de la proliferación microvascular, sin un efecto directamente antitumoral (37). De esta forma, se ha descrito una respuesta radiológica en hasta un 60% de los pacientes, en la que se produce una significativa disminución de las áreas de captación de contraste durante las horas siguientes a la administración del agente antiangiogénico, que se asocia con una menor tasa de progresión a 6 meses, pero solo con un mínimo efecto en la sobrevida global. Otro elemento que se debe considerar, es la tendencia de los agentes antiangiogénicos

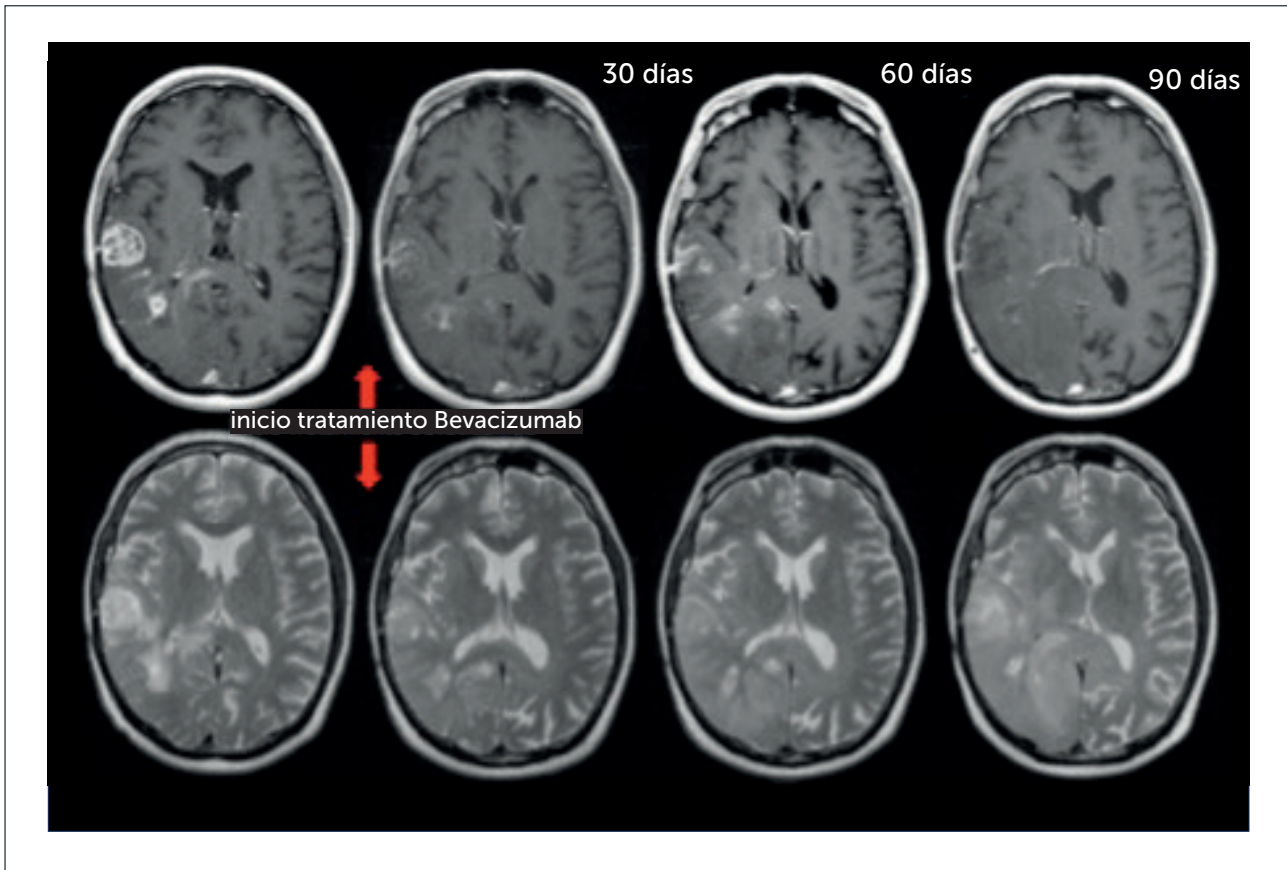
a favorecer el crecimiento de las áreas tumorales que no captan contraste, probablemente seleccionando aquellas células neoplásicas capaces de infiltrar en ausencia de neoangiogénesis (2). Los criterios RANO proponen considerar una respuesta sostenida por al menos cuatro semanas, como una verdadera respuesta. En la pseudorespuesta a bevacizumab, la DWI podría ser útil en la demostración de progresión tumoral pese a la disminución en la captación de contraste secundaria al efecto antiangiogénico (3). A diferencia de Gd-T1WI, la DWI no se afecta directamente por las terapias antiangiogénicas, lo que constituye una ventaja para la evaluación tumoral en este contexto. Se ha visto que hasta en un 40% de los pacientes con gliomas recurrentes tratados con bevacizumab, el estudio con DWI con valor b elevado es capaz de identificar la pseudorespuesta de forma precoz en comparación con los criterios de Macdonald y los criterios RANO (38). Ver figura 8.

4.8 Pronóstico y Predicción de Respuesta a Tratamiento

La utilidad de las técnicas de perfusión por RM en la determinación del pronóstico de pacientes con gliomas cerebrales fue evaluada por Law et al. en 2008 (39). En este estudio prospectivo, se encontró que el período libre de enfermedad de pacientes con gliomas de alto grado y un rCBV <1.75 fue mayor que el de pacientes con gliomas de bajo grado y un rCBV >1.75, al mismo tiempo que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el período libre de enfermedad entre pacientes con rCBV >1.75, independiente del grado tumoral. Distintos estudios han demostrado que la disminución del rCBV post quimio-radioterapia se relaciona con la sobrevida global a 1 año en pacientes con glioblastoma (40). Por el contrario, resultados de 2 ensayos clínicos recientes en GBM recurrente y de reciente diagnóstico, sugieren que el aumento precoz de la perfusión posterior a la administración de terapias antiangiogénicas se relaciona con una mayor sobrevida global. Además, se plantea la posibilidad de una ventana de normalización vascular en la que el tratamiento con quimio-radioterapia podría ser más efectivo, lo que permitiría concentrar las dosis de temozolamida en los períodos de mayor susceptibilidad, disminuyendo la exposición y el riesgo de efectos adversos y toxicidad (41).

En cuanto a las técnicas de RM ponderadas en difusión, se ha descrito que valores bajos de ADC se relacionan con un peor pronóstico independientemente del grado tumoral (42,43). En relación a la predicción de respuesta a tratamiento, se ha visto que aquellos pacientes con menores valores de ADC, sometidos a tratamiento con bevacizumab, presentan un menor período libre de enfermedad que los con mayores valores de ADC. Por otra parte, un aumento del ADC poste-

FIGURA 8. PACIENTE DE 54 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE GBM EN TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB, EN EL QUE SE EVIDENCIA UNA PSEUDORESPUESTA



Fila superior de izquierda a derecha secciones axiales en imágenes potenciadas en T1-Gd, una secuencia previo a tratamiento antiangiogénico y tres secuencias posteriores a los 30, 60 y 90 días en las que se observa disminución progresiva significativa del medio de contraste ev; fila inferior de derecha a izquierda secciones axiales en imágenes ponderadas en T2, una secuencia previo a tratamiento antiangiogénico y tres secuencias posteriores a los 30, 60 y 90 días en las que se observa aumento progresivo del área tumoral que no capta contraste.

rior al tratamiento con quimio-radioterapia en comparación con el valor previo, se ha reportado como predictor de una respuesta favorable.

En un estudio retrospectivo realizado por Majos et al., se evaluó el papel pronóstico del patrón de ERM en 187 pacientes con gliomas de alto grado. En este estudio se estableció que el patrón de ERM es capaz de identificar pacientes con peor pronóstico basado en niveles disminuidos de mioinositol y niveles de lípidos aumentados (44). Valores aumentados de lípidos y la relación Cho/NAA se han reportado como factores independientes de mal pronóstico (45). Adicionalmente, la ERM también ha permitido identificar cambios metabólicos precoces post quimio-radioterapia, relacionando por ejemplo, la disminución de la colina con un mayor período libre de enfermedad (46).

5. MARCADORES GENÉTICOS E IMAGENOLOGÍA

La caracterización molecular de los gliomas ha avanzado significativamente durante los últimos años, permitiendo lograr clasificaciones más precisas que permiten determinar el pronóstico de pacientes de acuerdo a la presencia de alteraciones genéticas y/o epigenéticas específicas. Estudios recientes sugieren que ciertas características imagenológicas se asociarían con genotipos específicos, la mutaciones de IDH aparece como el marcador más promisorio. Las mutaciones de IDH 1/2 representan un evento oncogénico precoz, capaz de determinar un fenotipo metilador y favorecer el crecimiento tumoral. Se observan en aproximadamente el 80% de gliomas de grado II, III, y glioblastomas secundarios; mientras que en un 5-10% en glioblastomas primarios (47). Los pacientes con mutaciones de IDH 1/2 presentan una mayor supervivencia, independiente del tratamiento que reciban (48).

En general, los tumores con mutaciones de IDH 1/2 son frecuentemente multifocales, localmente invasivos y con mínima o nula captación de contraste (49). Las mutaciones de IDH 1/2 generan un aumento en la actividad enzimática capaz de transformar el alfa-cetoglutarato en 2-hidroxi-glutarato (2-HG), un oncometabolito que puede ser medido mediante ERM. En comparación con tejido sano o tejido tumoral con IDH 1/2 *wild-type*, los niveles de 2-HG en tumores con mutaciones de IDH 1/2 son entre 10-100 veces mayores. Pese a esto, es difícil obtener mediciones confiables de 2-HG debido a la sobreposición de espectros con otros metabolitos más abundantes como el glutamato, la glutamina, la fosfocreatina y el mioinositol. Recientemente, se han optimizado técnicas de ERM con tiempos de eco largo y edición espectral diferencial que han permitido identificar de forma certera los niveles de 2-HG (50, 51). Ver figura 9.

CONCLUSIONES

El estudio imagenológico de los gliomas cerebrales ha sido un área con grandes avances durante los últimos años. La interpretación de las técnicas avanzadas de RM en conjunto con las técnicas convencionales se relaciona directamente con el conocimiento que existe de la biología celular y molecular de este tipo de tumores y posiblemente evolucionará de forma paralela a los avances en estas áreas.

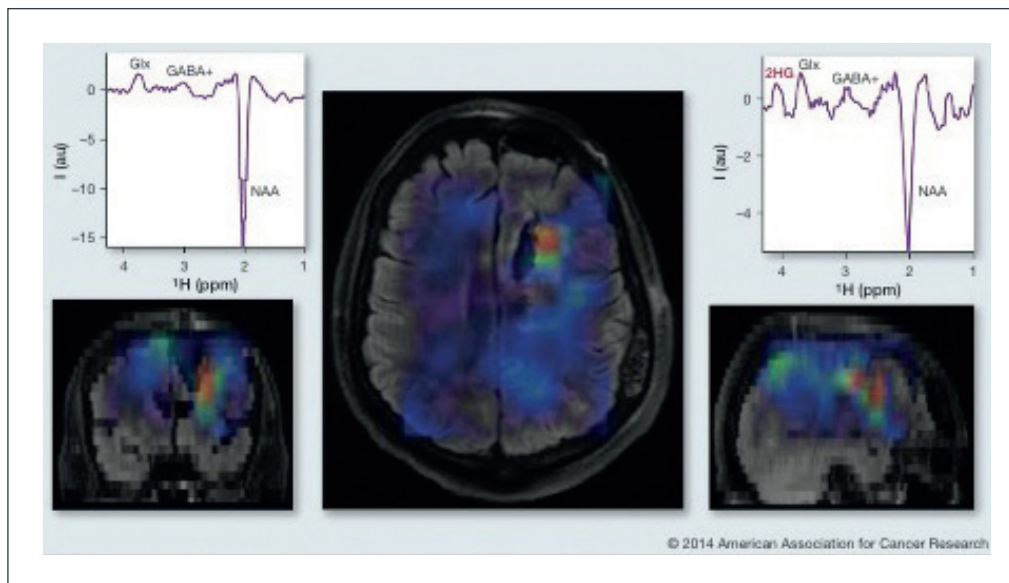
Actualmente, existe evidencia sólida que permite sustentar

el uso de distintas técnicas avanzadas de RM en múltiples escenarios clínicos, los cuales se han discutido en parte en esta revisión. Sin embargo, aún existen limitaciones importantes para la definición de criterios imagenológicos estandarizados utilizando estas técnicas, por lo que su interpretación debe realizarse con precaución. En particular, la falta de estandarización de parámetros físicos, técnicas de procesamiento de información, modelamiento farmacocinético y disponibilidad de equipos, son algunas de las barreras que nos separan del establecimiento de criterios consensuados para la evaluación de pacientes con gliomas cerebrales.

Por otra parte, es fundamental considerar que no existe ninguna técnica avanzada de RM que, de forma aislada, permita una adecuada evaluación de los gliomas cerebrales en ninguno de los escenarios clínicos previamente expuestos. En cambio, se debe realizar una interpretación de las distintas técnicas en su conjunto, teniendo en consideración, que cada una de ellas refleja distintas características estructurales y/o fisiopatológicas del tumor.

Finalmente, es importante destacar que el futuro desarrollo de estas técnicas permitirá además evaluar de mejor forma la respuesta a nuevas estrategias terapéuticas, por lo que constituye un área de interés transversal para neurorradiólogos, neurocirujanos, neuro-oncólogos y otros especialistas que participan en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

FIGURA 9. ERM POST OPERATORIO, CON DETECCIÓN DE 2-HG



Se observa presencia de 2-HG en el aspecto lateral de la cavidad postquirúrgica, sugerente de remanente tumoral con presencia de mutación IDH 1/2.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Louis D., Perry A., Reifenberger G., et al. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica*, 2016; 131: 803-820. <http://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Wen P., Macdonald D, Reardon D. et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(11): 1963-1972. <http://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>
- Jain R., Scarpace L., Ellika S., Torcuator R., Schultz L. R., Hearshen D. et al. Imaging response criteria for recurrent gliomas treated with bevacizumab: Role of diffusion weighted imaging as an imaging biomarker. *Journal of Neuro-Oncology* 2010, 96(3), 423-431. <http://doi.org/10.1007/s11060-009-9981-6>
- Sorensen A. A "vascular normalization index" as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Res* 2009; 69: 5296-5300. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0814>
- White N., McDonald C., Farid N., Kuperman J., Kesari S., Dale, A. Improved Conspicuity and Delineation of High-Grade Primary and Metastatic Brain Tumors Using "Restriction Spectrum Imaging": Quantitative Comparison with High B-Value DWI and ADC. *American Journal of Neuroradiology* 2013; 34(5): 958-964. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3327>
- McDonald C., White N., Farid N., et al. Recovery of White Matter Tracts in Regions of Peritumoral FLAIR Hyperintensity with Use of Restriction Spectrum Imaging. *American Journal of Neuroradiology* 2013; 34(6): 1157-1163. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3372>
- Majós C., Aguilera C., Alonso J. Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* (2009); 30(3): 544-551. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A1392>
- Cha S., Lupo J., Chen M. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2007; 28(6): 1078-1084. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0484>
- Server A. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumours. *Acta Radiol* 2010; 51: 316-325. <http://doi.org/10.3109/02841850903482901>
- Blasel S., Jurcoane A., Franz K., Morawe G., Pellikan S., Hattingen E.. Elevated peritumoural rCBV values as a mean to differentiate metastases from high-grade gliomas. *Acta Neurochirurgica* 2010; 152(11): 1893-1899. <http://doi.org/10.1007/s00701-010-0774-7>
- Arvinda H.. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J. Neurooncol.* 2009; 94: 87-96. <http://doi.org/10.1007/s11060-009-9807-6>
- Law M., Yang S., Wang H. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2003, 24(10), 1989-1998.
- Crisi G., Orsinger L., Filice S.. Lipid and macromolecules quantitation in differentiating glioblastoma from solitary metastasis: a short-echo time single-voxel magnetic resonance spectroscopy study at 3 T. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2013; 37(2): 265-271. <http://doi.org/10.1097/RCT.0b013e318282d2ba>
- Kang Y. Gliomas: histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps with standard- or high-b-value diffusion weighted MR imaging correlation with tumour grade. *Radiology* 2011; 261: 882-890. <http://doi.org/10.1148/radiol.11110686>
- Jolapara, M.. Can diffusion tensor metrics help in preoperatively grading of diffusely infiltrating astrocytomas? A retrospective study of 36 cases. *Neuroradiology* 2011; 53: 63-68. <http://doi.org/10.1007/s00234-010-0761-y>
- Di Costanzo A., Scarabino T., Trojsi F. Multiparametric 3T MR approach to the assessment of cerebral gliomas: tumor extent and malignancy. *Neuroradiology* 2006; 48(9): 622-631. <http://doi.org/10.1007/s00234-006-0102-3>
- Castillo M., Smith J., Kwock, L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2000; 21(9): 1645-1649.
- Price, S. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: an image-guided biopsy study. *Am. J. Neuroradiol* 2006; 27: 1969-1974.
- Muragaki Y., Chernov M., Maruyama T., Takakura, K.. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *Minimally Invasive Neurosurgery: MIN*, 2008; 51(5): 275-279. <http://doi.org/10.1055/s-0028-1082322>
- Barajas R., Hodgson J., Chang J. Glioblastoma multiforme regional genetic and cellular expression patterns: influence on anatomic and physiologic MR imaging. *Radiology* 2010; 254(2): 564-576. <http://doi.org/10.1148/radiol.09090663>
- Murakami R., Hirai T., Sugahara T. Grading astrocytic tumors by using apparent diffusion coefficient parameters: superiority of a one- versus two-parameter pilot method.

- Radiology 2009; 251(3): 838-845. <http://doi.org/10.1148/radiol.2513080899>
22. Ballangrud A. Magnetic resonance spectroscopy imaging in radiotherapy planning for recurrent glioma. *Med. Phys* 2011; 38: 2724-2730. <http://doi.org/10.1118/1.3574884>
 23. Bagadia A., Purandare H., Misra B. K., Gupta S. Application of magnetic resonance tractography in the perioperative planning of patients with eloquent region intra-axial brain lesions. *J. Clin. Neurosci.* 2011; 18: 633-639. <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.08.02>
 24. Håberg, A., Kvistad, K. A., Unsgård, G., & Haraldseth, O. Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with primary brain tumors: clinical application and outcome. *Neurosurgery*, 2004; 54(4): 902-914-915.
 25. Bartos R. Validity of primary motor area localization with fMRI versus electrical cortical stimulation: a comparative study. *Acta Neurochir. (Wien)* 2009; 151: 1071-1080. <http://doi.org/10.1007/s00701-009-0368-4>
 26. Brandes A., Tosoni A., Spagnolli F., Frezza G., Leonardi M., Calucci F., et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro-Oncology* 2008; 10(3): 361-367. <http://doi.org/10.1215/15228517-2008-008>
 27. Radbruch A., Fladt J., Kickingereder P. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. *Neuro-Oncology* 2015; 17(1): 151-159. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nou129>
 28. Lacerda S., Law M. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clinics of North America*, 2009; 19(4): 527-557. <http://doi.org/10.1016/j.nic.2009.08.007>
 29. Barajas R., Chang J., Segal M., Parsa A., McDermott M., Berger M., et al. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology* 2009; 253(2): 486-496. <http://doi.org/10.1148/radiol.2532090007>
 30. Kong D., Kim S., Kim E. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2011; 32(2): 382-387. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2286>
 31. Kim H., Goh M., Kim N., Choi C., Kim S., Kim, J. Which Combination of MR Imaging Modalities Is Best for Predicting Recurrent Glioblastoma? Study of Diagnostic Accuracy and Reproducibility. *Radiology* 2014; 273(3): 831-843. <http://doi.org/10.1148/radiol.14132868>
 32. Gerstner E., McNamara M., Norden A., Lafrankie D., Wen, P. Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. *Journal of Neuro-Oncology* 2009, 94(1), 97-101. <http://doi.org/10.1007/s11060-009-9809-4>
 33. Hu L., Eschbacher J., Heiserman J. Reevaluating the imaging definition of tumor progression: perfusion MRI quantifies recurrent glioblastoma tumor fraction, pseudoprogression, and radiation necrosis to predict survival. *Neuro-Oncology* 2012; 14(7): 919-930. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nos112>
 34. Farid N., Almeida-Freitas D., White N., McDonald C. Restriction-Spectrum Imaging of Bevacizumab-Related Necrosis in a Patient with GBM. *Frontiers in Oncology* 2013; 3: 258. <http://doi.org/10.3389/fonc.2013.00258>.
 35. Yang L., Huh N., Smith Z., Han S., Parsa, A. Distinguishing Glioma Recurrence from Treatment Effect After Radiochemotherapy and Immunotherapy. *Neurosurgery Clinics of North America* 2010; 21(1): 181-186. <http://doi.org/10.1016/j.nec.2009.08.003>
 36. Zhang H., Ma L., Wang Q., Zheng X., Wu C., Xu B. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology* 2014; 83(12): 2181-2189. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.018>
 37. de Groot J., Yung W. Bevacizumab and irinotecan in the treatment of recurrent malignant gliomas. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 2008; 14(5): 279-285. <http://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181867bd6>
 38. Yamasaki F., Kurisu K., Aoki T. Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging to diagnose pseudo-responses in patients with recurrent glioma after bevacizumab treatment. *European Journal of Radiology* 2012, 81(10), 2805-2810. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.10.018>
 39. Law M., Young R., Babb J. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2008, 247(2), 490-498. <http://doi.org/10.1148/radiol.2472070898>
 40. Mangla R., Singh G., Ziegelitz D., Milano M., Korones D., Zhong, J., et al. Changes in Relative Cerebral Blood Volume 1 Month after Radiation-Temozolomide Therapy Can Help Predict Overall Survival in Patients with Glioblastoma. *Radiology* 2010; 256(2): 575-584. <http://doi.org/10.1148/radiol.10091440>
 41. Sorensen. A., Emblem K., Polaskova P., et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Research* 2012; 72(2): 402-407. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2464>
 42. Hilario A., Sepulveda J., Perez-Nuñez A. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2014; 35(6): 1096-1102. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3837>
 43. Pope W., Qiao X., Kim H. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free and overall survival in patients with recurrent GBM treated with

- bevacizumab: a multi-center study. *Journal of Neuro-Oncology* 2012; 108(3): 491-498. <http://doi.org/10.1007/s11060-012-0847-y>
44. Majós C. Proton MR spectroscopy provides relevant prognostic information in high grade gliomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol* 2011; 32: 74-80.
 45. Saraswathy S., Crawford F., Lamborn K., Pirzkall A., Chang S., Cha S., Nelson, S. Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *Journal of Neuro-Oncology* 2009; 91(1): 69-81. <http://doi.org/10.1007/s11060-008-9685-3>
 46. Quon H. Changes in serial magnetic resonance spectroscopy predict outcome in high-grade glioma during and after postoperative radiotherapy. *Anticancer Res* 2011; 31: 3559-3565.
 47. Gupta K., Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2012, 138(12), 1971-1981. <http://doi.org/10.1007/s00432-012-1323-y>
 48. Van den Bent M., Dubbink H., Marie Y., (). IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2010; 16(5); 1597-1604. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2902>
 49. Carrillo J. A., Lai A., Nghiemphu P. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2012, 33(7), 1349-1355. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2950>
 50. Ellingson B., Cloughesy T., Lai A., Nghiemphu P., Pope W. (). Nonlinear registration of diffusion-weighted images improves clinical sensitivity of functional diffusion maps in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012; 67(1): 237-245. <http://doi.org/10.1002/mrm.23003>
 51. Jain R. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(17): 2205-2218. <http://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.365.3>

TUMORES DE LA FOSA POSTERIOR EN PEDIATRÍA

POSTERIOR FOSSA TUMOR IN CHILDREN

DR. FELIPE OTAYZA (1)

(1) Departamento de Neurocirugía, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

Email: fotayza@clc.cl

RESUMEN

Los tumores primarios malignos del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más comunes de la infancia y después de las leucemias, ocupan el segundo lugar en frecuencia. El tratamiento de los tumores cerebrales es complejo por la diversidad histológica de las lesiones y la tendencia de la mayoría de ellos a diseminarse en el neuroeje precozmente en el curso de la enfermedad. Además, pueden producirse secuelas importantes secundarias a las intervenciones terapéuticas.

Aunque se han obtenido mejorías en las tasas de supervivencia, estas no son comparables con los avances logrados en otros tumores infantiles en las últimas tres décadas. Esto puede explicarse en parte, a la falta de conocimiento sobre el comportamiento biológico de estos tumores, lo cual los hace todavía un desafío para el equipo médico tratante.

Los tumores de la fosa posterior son aquellas neoplasias primarias o secundarias ubicadas en la región infratentorial, o sea, bajo la tienda del cerebelo. Estos tumores o neoplasias pueden originarse en cualquier estructura de esta región. La fosa posterior es pequeña, en ella se encuentra el 25% del contenido intracraneal, pero contiene estructuras vitales como el tronco cerebral. Así, los tumores de fosa posterior son letales por compresión e hipertensión secundaria, obstrucción de la circulación de líquido cefalorraquídeo y por destrucción del parénquima por infiltración (Figura 1).

En los niños predominan los tumores infratentoriales primarios, los que corresponden al 50-70% del total

de tumores intracraneales. En los adultos, los tumores predominan en el compartimiento supratentorial y en la fosa posterior son más frecuentes las metástasis.

En esta revisión se analizarán aspectos epidemiológicos, patogenia y biología molecular clínicos y neuroradiológicos en general de los tumores de fosa posterior y en particular se revisarán los avances en biología molecular y tratamiento de los tumores más frecuentes de la zona; meduloblastoma, ependimoma, astrocitoma de bajo grado y los tumores de tronco cerebral.

Palabras clave: Tumor fosa posterior, meduloblastoma, ependimoma, tumores de tronco cerebral, oncología pediátrica, astrocitoma poliocítico.

SUMMARY

Malignant primary tumors of the central nervous system (CNS) are the most common solid tumors of childhood and, after leukemias, occupy second place in frequency. The treatment of brain tumors is complex because of the histological diversity of the lesions and the tendency of most of them to spread in the neuraxis early in the course of the disease. In addition, significant sequelae secondary to therapeutic interventions may occur.

Although improvements in survival rates have been obtained, they are not comparable with advances in other childhood tumors over the past three decades. This may

be explained in part by the lack of knowledge about the biological behavior of these tumors, which makes them still a challenge for the treating medical team.

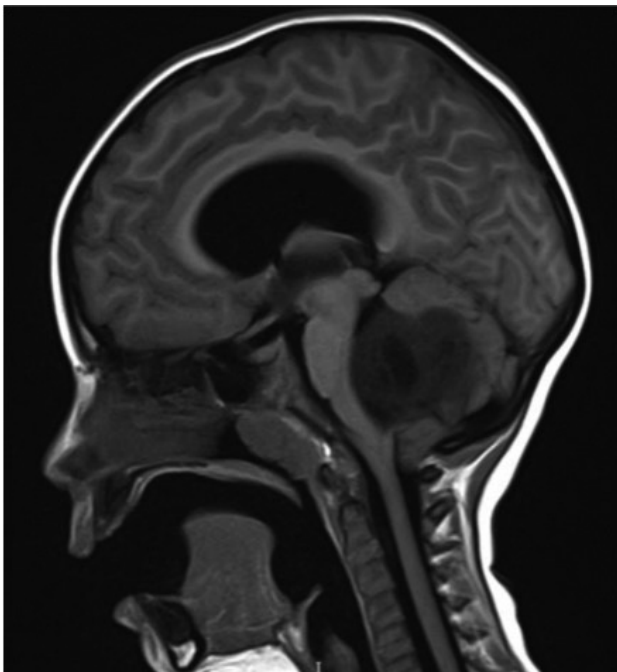
Tumors of the posterior fossa are those primary or secondary neoplasias located in the infratentorial region, that is, under the cerebellum tent. These tumors or neoplasms can originate in any structure of this region. The posterior fossa is small, on it is 25% of the intracranial content, but it contains vital structures like the brainstem. Thus, posterior fossa tumors are lethal by compression and secondary hypertension, obstruction of cerebrospinal fluid circulation, and destruction of the parenchyma by infiltration (Figure 1).

In children, primary infratentorial tumors predominate, corresponding to 50-70% of all intracranial tumors. In adults, tumors predominate in the supratentorial compartment and in the posterior fossa, metastases are more frequent.

This review will describe epidemiological, pathogenesis, clinical, molecular biology and neuroradiological aspects in general of tumors of the posterior fossa and in particular we will review the advances in molecular biology and treatment of the most frequent tumors in the area; medulloblastoma, ependymoma, low grade astrocytoma, and brain stem tumors.

Key words: Posterior fossa tumors, medulloblastoma, ependymoma, brain stem tumors, pediatric oncology, pilocytic astrocytoma.

FIGURA 1. TUMOR FOSA POSTERIOR DESCOMPENSADO



EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1997, el Programa Infantil Nacional de Drogas Anti-neoplásicas (PINDA), dependiente del Ministerio de Salud, incluye en sus Protocolos el tratamiento de estos tumores, comenzando entonces con el registro de pacientes afectados por esta patología.

En el registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile, (RENCI-Quinquenio 2007-2011) publicado en 2016, de aproximadamente 480 casos nuevos de cáncer en menores de 15 años al año en nuestro país, el 15.8% de ellos son tumores cerebrales (1). Esta cifra es similar a la de otros países (2). En Estados Unidos corresponden al 16.6% de todos los tumores en pacientes menores de 20 años.

Se ha descrito en la literatura un aumento de la incidencia de estos tumores en las últimas décadas, lo que corresponde en realidad a una mejoría en el diagnóstico gracias al desarrollo y mayor disponibilidad de métodos de imágenes y a una sospecha clínica más precoz. Todo esto hace plan-tear que existía subdiagnóstico en este tipo de tumores.

La incidencia de los tumores cerebrales presenta un alza en la primera década de la vida y luego un segundo *peak* en la edad adulta, alrededor de los 70 años, que corresponde principalmente a metástasis tumorales. En niños los cánceres más comunes que hacen metástasis al cerebro son: leucemias, linfomas, sarcomas, neuroblastomas y tumores de células germinales.

En la etapa pediátrica la localización del tumor se relaciona con la edad; en los primeros 3 años de vida los tumores supratentoriales son más comunes, los infratentoriales predominan en los pacientes de 4 a 10 años de edad. En los niños mayores de 10 años se desarrollan tumores en ambas localizaciones con igual frecuencia.

Las diferencias en las tasas de supervivencia de niños y adultos reflejan ampliamente las diferencias histológicas que predominan en estos dos grupos, por ejemplo la tasa de supervivencia en menores de 15 años para tumores del sistema nervioso central es de un 58.7%, mientras que para el tumor más común en adultos como es el glioblastoma multiforme es de 6%.

PATOGENIA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los avances recientes en la biología molecular han permitido desarrollar el estudio de los tumores cerebrales de manera mucho más específica que la histología tradicional. El análisis molecular de ciertos marcadores genéticos provee información adicional en cuanto a la clasificación

y pronóstico de los tumores en general. En el caso de los tumores cerebrales hay algunos estudios que sugieren que el patrón de alteraciones genéticas puede ser distintivo en los pacientes pediátricos comparado con los adultos. En pediatría en especial se ha avanzado en el estudio genético y molecular de la tumorigénesis del méduloblastoma (3) en forma significativa. El estudio genético por microarray, técnica que permite el análisis de DNA en forma simultánea de varios tipos de tumores, demuestra que estos tumores tienen un comportamiento diferente al de los otros PNET, por lo tanto, este tipo de estudio, asociado a los criterios clínicos e histológicos, permite la estratificación de los pacientes en distintos grupos de riesgo para diferentes protocolos de tratamiento (4).

Una serie de síndromes genéticos se asocian con ciertos tumores cerebrales, incluyendo la neurofibromatosis tipo I (gliomas de vía óptica), esclerosis tuberosa (astrocitomas, ependimomas). En el caso de los méduloblastomas (MB) la mayoría ocurren en forma esporádica, sin embargo, existen tres síndromes bien conocidos que se le asocian, el síndrome de Gorlin en el cual se ha descrito mutaciones en los siguientes genes, PTCH1(5,6), PTCH2(7), SUFU(8) que llevan a una desregulación de la vía Sonic Hedgehog(SHH). El síndrome de Turcot que se caracteriza por una desregulación de la vía de las beta cateninas (WNT/b cateninas) y el síndrome de Li Fraumeni caracterizado por una mutación del p53 lo cual predispone a cáncer.

En ependimomas el genoma es balanceado en más del 50% de los casos y la caracterización genética ha permitido definir distintas subclases según ARNm característico. No existe una relación síndrome familiar/ependimoma y las anomalías citogenéticas son múltiples.

En gliomas de bajo grado existen múltiples subtipos con mutación del oncogen BRAF que activa la vía del MAPK, esto se ha estudiado en síndromes genéticos asociados a gliomas de bajo grado como la esclerosis tuberosa y la Neurofibromatosis tipo 1.

NEUROIMÁGENES

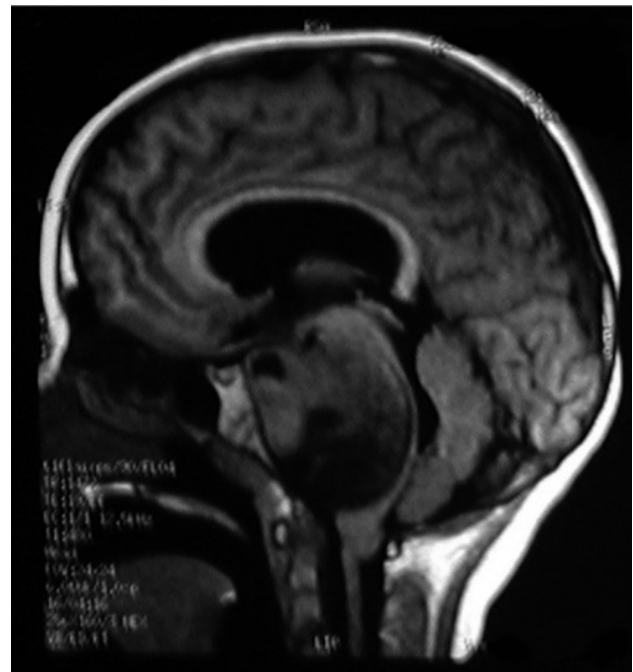
Los avances en neurorradiología han facilitado considerablemente el diagnóstico de los tumores encefálicos. El rol de las imágenes no radica en la predicción del tipo de tumor, que habitualmente es inexacta, a excepción de tres tipos de tumores: los tumores de células germinales secretoras, los gliomas infiltrantes difusos de tronco (Figura 2) y los gliomas de vía óptica en los pacientes con Neurofibromatosis tipo I. La utilidad de la imagenología se centra en: la detección del tumor, su localización y la

demostración de efectos secundarios, tales como herniación, hidrocefalia y hemorragia. Las imágenes deben ayudar en la caracterización de la textura y márgenes de la lesión y en la detección de extensiones o infiltraciones tumorales; todos estos factores influyen la posibilidad de resección del tumor y proveen al cirujano de un mapa resectivo (9,10).

Actualmente la Tomografía Axial Computada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) son de amplia disponibilidad. Estudios han demostrado que la RM es más sensible y específica que la TAC en la detección de procesos expansivos intracraneales (92% y 99% respectivamente para RM versus 81% y 92% respectivamente para TAC). Estudios de costo-efectividad que analizan las estrategias de imágenes para niños con cefalea sugerente de ser secundaria a tumor cerebral (cefaleas de menos de 6 meses de duración, con algún otro predictor clínico: déficit neurológico focal o edema de papila) demuestran que el estudio con RM es más efectivo.

La TAC es superior para la detección de calcificaciones, lesiones de base de cráneo y calota asociadas y hemorragia aguda. Por otro lado, la RM permite un mejor estudio de los tejidos blandos, de las lesiones isodensas al TAC, de la captación de contraste y de hallazgos asociados tales como edema, hemorragia (excepto la aguda) e infarto. Además, la RM gracias a su visión en múltiples planos, permite una mejor distinción entre lesiones intra y extra axiales,

FIGURA 2. TUMOR TRONCO CEREBRAL



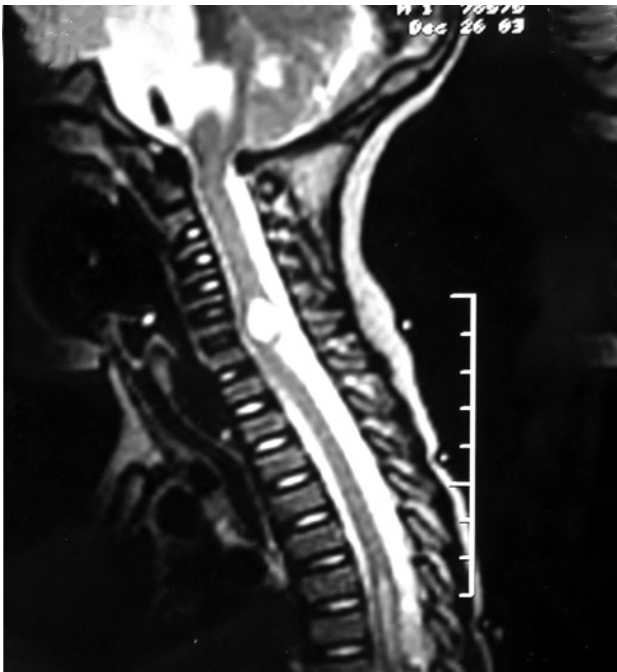
mejor localización en el espacio y mejor identificación de las estructuras comprometidas por el tumor. La RM evalúa mejor las lesiones de fosa posterior y de la porción inferior de los lóbulos frontal y temporal.

La espectroscopía por RM del protón, es un estudio suplementario que permite distinguir tumor de otras lesiones. Algunos estudios de espectroscopía por RM, caracterizando propiedades tisulares han podido predecir el tipo de tumor con un 95% de exactitud. Estudios de medicina nuclear tales como el SPECT (*Single photon emission computed tomography*) y PET (*Positron emission tomography*), son útiles especialmente en la diferenciación de recurrencia tumoral y necrosis post irradiación.

Ocasionalmente el estudio angiográfico y la embolización por vía arterial del tumor son útiles antes de la resección quirúrgica, para minimizar la hemorragia perioperatoria.

Una RM cráneoespinal con gadolinio es indispensable para la evaluación de la siembra tumoral (Figura 3). Esto es especialmente importante en Meduloblastoma, otros tumores neuroectodérmicos primitivos, tumores de células germinales y gliomas de alto grado o indiferenciados. Este estudio idealmente debe realizarse al momento del diagnóstico, en forma preoperatoria, dado que durante el período postoperatorio, la presencia de coágulos sanguíneos y restos tisulares pueden simular metástasis.

FIGURA 3. SIEMBRA CERVICAL EPENDIMOMA FOSA POSTERIOR



El rol de la imagenología en la fase postoperatoria y en el seguimiento, radica en detectar las complicaciones de la terapia y la presencia de tumor residual o recurrencia. Una imagen postquirúrgica debería obtenerse inmediatamente después de la cirugía. Retardar este estudio a más de 72 horas de ella, puede inducir a error debido a que la captación reactiva del contraste en el sitio operatorio puede simular tumor residual.

No existe consenso sobre la frecuencia y oportunidad del estudio de imágenes para la detección de recidivas en pacientes asintomáticos.

CUADRO CLÍNICO

Las principales estructuras anatómicas de la fosa posterior son el tronco cerebral, el cerebelo y los pares craneanos. En consecuencia los síntomas asociados a tumores localizados en esta región se relacionan a estas estructuras. De manera de sistematizar podemos agrupar los signos y síntomas en cuatro categorías principales: (3-10)

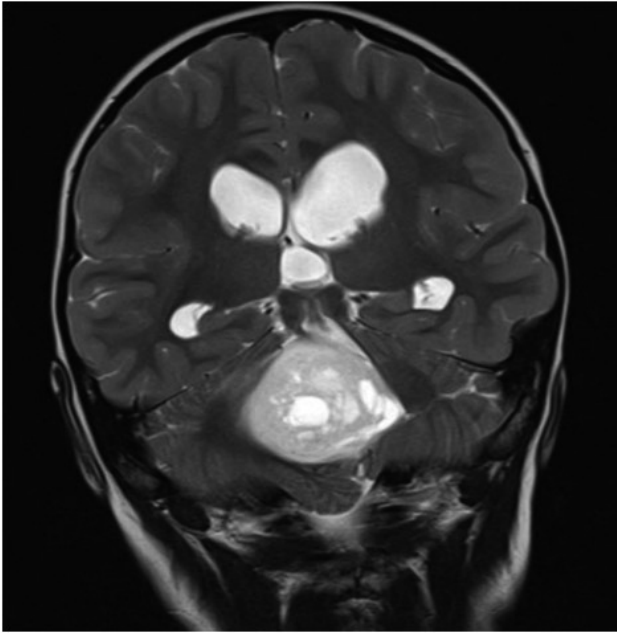
1. Síndrome de hipertensión intracraneal
2. Signos neurológicos focales
3. Convulsiones
4. Meningismo

Síndrome de hipertensión intracraneal

Constituye el síndrome más común de presentación en los niños con tumores de la fosa posterior, siendo el sello de esta enfermedad. Cualquier proceso expansivo que obstruya la circulación de LCR producirá hipertensión intracraneal por aumento del compartimiento de LCR, incluso sin hallazgos de lateralización (Figura 4).

Existirá cefalea, lejos el signo más frecuente en los tumores de fosa posterior, que es de comienzo insidioso para luego hacerse más frecuente e intensa. Puede presentarse en la mañana al levantarse, o en la madrugada siendo razón suficiente para despertarlo temprano. En el transcurso del día la cefalea va disminuyendo y se alivia marcadamente después del vómito. Se alivia muy poco con los analgésicos comunes. Puede extenderse a toda la cabeza (holocraneana) o, en las etapas iniciales, localizarse en la región suboccipital-occipital. Se exagera en circunstancias que hacen variar la distribución del LCR, por ejemplo, tos, estornudos, defecación, cambios bruscos de posición de la cabeza y del cuerpo. Generalmente, la cefalea dura semanas o meses previos al diagnóstico.

Asociado a la cefalea existen frecuentemente los vómitos, los cuales pueden ser intensos e intratables, especialmente

FIGURA 4. HIDROCEFALIA SECUNDARIA TUMOR FOSA POSTERIOR

cuando existe infiltración del piso del cuarto ventrículo comprometiendo el núcleo del vago. Eventualmente puede comprometer el estado nutricional del menor con anorexia y disminución de peso, haciendo más difícil el diagnóstico (11).

También encontraremos signos oculares. Se puede presentar diplopia con estrabismo por compromiso no localizadorio de uno o ambos VI pares craneales, por compresión hipertensiva del nervio en el borde libre de la tienda del cerebelo. Clínicamente se traduce en paresia del correspondiente músculo recto externo. El paciente describirá su diplopia como doble imagen en el plano horizontal y tendrá paresia de la mirada lateral hacia el lado afectado, quizás con rotación compensatoria de la cabeza hacia el globo ocular afectado (12).

Con frecuencia se encontrará edema papilar. Su diagnóstico se realiza examinando el fondo de ojo. El edema de papila generalmente lo encontramos presente al momento del diagnóstico. Debemos tener presente que el edema papilar mantenido puede causar ceguera por atrofia de la papila. Es importante, además, diferenciarlo del pseudoedema. Generalmente el edema de papila es más acentuado en los tumores de fosa posterior de la línea media, que en aquellos lateralizados.

En los niños, en que existen suturas permeables, se evidenciará un aumento del perímetro craneal, al igual que el aumento de tensión de la fontanela anterior o bregmática,

como otros signos de hipertensión intracraneal.

Signos neurológicos focales

En el compromiso cerebeloso distinguiremos manifestaciones clínicas características para el compromiso de línea media y para el compromiso lateral.

El compromiso vermiano o de línea media se caracteriza por trastornos de la estación de pie (postura y equilibrio) y de la motilidad de los miembros inferiores, con asinergia de tronco y tendencia a la retroposición. Por lo tanto, existe ataxia de tronco y de la marcha. Esta última es de base aumentada y tambaleante. La marcha en tandem es imperfecta. El paciente estando de pie se balancea en todas direcciones. En posición supina no hay alteración en las extremidades. Puede coexistir *nistagmus* por compromiso de las vías vestibulo-cerebelosas. Por lo tanto, es un síndrome de predominio estático y de localización generalmente bilateral.

El compromiso lateral o hemisférico se caracteriza por la incoordinación motriz de las extremidades, manifestado como dismetría y disdiadococinesis. Se agrega hipotonía muscular, hiporreflexia y lateropulsión, menos pronunciado en niños que en adultos. Por lo tanto, es un síndrome de predominio cinético y homolateral a la lesión.

Si las conexiones cerebelosas son las comprometidas, se observarán síndromes cerebelosos asociados a compromiso de otras vías, como manifestaciones sensitivas, motoras o de pares craneales.

Como se mencionó anteriormente también se puede encontrar *nistagmus* y vértigo. El *nistagmus* se encuentra por lo general al momento del diagnóstico. Generalmente es en la mirada horizontal, ocasionalmente en la mirada vertical. Esto se debe al compromiso de los pedúnculos cerebelosos inferiores, hidrocefalia y/o compromiso del tronco cerebral. El vértigo se encuentra generalmente asociado al *nistagmus* y puede ser difícil de diagnosticar en niños. Por lo general, el niño permanece de un lado u otro, en posición fetal y con los ojos cerrados.

El compromiso de los pares craneales se puede manifestar en los tumores de tronco, en los tumores vermianos o intraventriculares que infiltran el piso del cuarto ventrículo, y en aquellos tumores que comprometen el ángulo pontocerebeloso.

En los tumores de tronco cerebral podemos encontrar compromiso de varios núcleos de pares craneales en forma uni o bilateral. Cuando el tumor infiltra el piso del cuarto

ventrículo, hay compromiso de aquellos que están inmediatamente debajo, como los núcleos del VI y VII par, núcleos vestibulares, hipogloso y vago. Cuando el tumor compromete el ángulo pontocerebeloso, se encontrará compromiso del nervio auditivo, trigémino y facial periférico del mismo lado del tumor (13-15).

Convulsiones

Se presenta rara vez en los tumores de fosa posterior o infratentoriales. Generalmente se describe como "ataque cerebeloso" y no representa una crisis epiléptica propiamente tal, sino más bien una situación de alarma y emergencia, de pronóstico grave. Durante estos episodios el paciente adopta una posición de descerebración, incluso opistótono pronunciado, con inconciencia, bradipnea, bradicardia, hipertensión arterial. Generalmente se debe a hidrocefalia aguda con isquemia de tronco, por lo que la descarga neuronal se origina en la sustancia reticular (16).

Si realmente existe una crisis epiléptica, uno debería pensar en una siembra subaracnoidea sobre la convexidad de los hemisferios cerebrales.

Meningismo

Generalmente la rigidez de nuca denota irritación meníngea por sangre en el espacio subaracnoideo o *detritus* purulento, como ocurre en los pacientes con hemorragia subaracnoidea o meningitis bacteriana, respectivamente. Es importante tener en cuenta que la rigidez de nuca también puede deberse a un proceso expansivo de la fosa posterior. El paciente presentará un cuello rígido cuando camina, o inclinación de la cabeza hacia un lado, o resistencia a la flexión pasiva del cuello. La rigidez de nuca y dolor representa una irritación y estimulación de la duramadre, especialmente a nivel de la unión cervico-medular, por herniación de las amígdalas cerebelosas o tejido tumoral.

Ocasionalmente el meningismo puede manifestarse como una escoliosis dolorosa o radiculopatía, indicando una siembra tumoral hacia el canal espinal, que es más frecuente en el meduloblastoma y en el ependimoma (17).

TUMORES MÁS FRECUENTES EN LA FOSA POSTERIOR EN EDAD PEDIÁTRICA

Meduloblastoma

Los tumores cerebrales son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica y el meduloblastoma (MB) es el tumor maligno más común. Su *peak* de incidencia es entre los 5 y 10 años de edad, aunque puede ocurrir en forma congénita y también afectar a pacientes adultos. Es un tumor que predomina en el sexo masculino en una relación de 2:1.

El tumor se origina en un 90% en el vermis (Figura 5) y en un 10% en el hemisferio cerebeloso. En los adolescentes y adultos el tumor tiende a ubicarse lateralmente en el hemisferio cerebeloso, pudiendo inducir una respuesta proliferativa de las leptomeninges (variedad desmoplástica). La clasificación de la OMS clásica dividía el MB en cinco subgrupos; clásico, anaplásico, de células grandes, desmoplástico y de extensa nodularidad. Un consenso de los avances en estudios moleculares permiten que actualmente el MB se pueda clasificar en cuatro subtipos moleculares, WNT, SHH, Grupo 3 y Grupo 4 (Tabla 1) (4).

FIGURA 5. MEDULOBLASTOMA

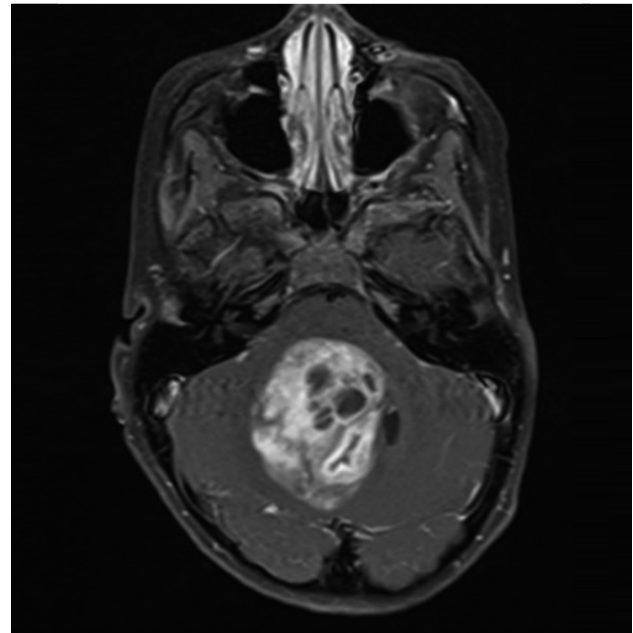


TABLA 1. CONSENSO SUBGRUPOS MOLECULARES DEL MEDULOBLASTOMA

CONSENSUS	WNT	SHH	Grupo 3	Grupo 4
Cho(2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott(2010)	WNT	SHH	Grupo C	Grupo D
Kool(2008)	A	B	E	C/D
Thompson(2006)	B	C,D	E,A	A,C

Tabla modificada de Acta Neuropathol (2012) 123:465-472 DOI 10.1007/s00401-011-0922-z.

Clínicamente se presenta con un síndrome de hipertensión intracraneal asociado a síndrome cerebeloso de línea media o hemisférico. Puede existir compromiso de pares craneales bajos por infiltración del piso del cuarto ventrículo. Ocasionalmente puede presentarse como hemorragia tumoral, por ser un tumor vascularizado. Es el tumor que con más frecuencia puede dar metástasis espinales o supratentoriales por siembra subaracnoidea. Alrededor de un tercio tiene metástasis de las leptomeninges y menos del 10% metástasis extracraneales.

El tratamiento es quirúrgico. Se complementa con quimioterapia y radioterapia craneoespinal. Se realiza estudio postoperatorio con RM cerebral y espinal para evaluar grado de resección tumoral y presencia de metástasis, la biopsia definitiva con su estudio molecular permitirá diseñar un tratamiento complementario óptimo con radioterapia y/o quimioterapia.

El Meduloblastoma es un tumor que tiende a recurrir con frecuencia, con un 70% dentro de los dos primeros años y con mayor frecuencia en la misma fosa posterior. La supervivencia es mala en general, siendo un 50 a 70% a los cinco años y de un 40 a 50% a los diez años. Clásicamente se consideraban factores de mal pronóstico: la edad menor de tres años, presencia de metástasis y un volumen tumoral remanente importante posterior a la cirugía, pero actualmente con la caracterización por subgrupos moleculares se puede anticipar con mucha mayor precisión el comportamiento biológico del tumor y por lo tanto, definir una mejor terapia y pronóstico.

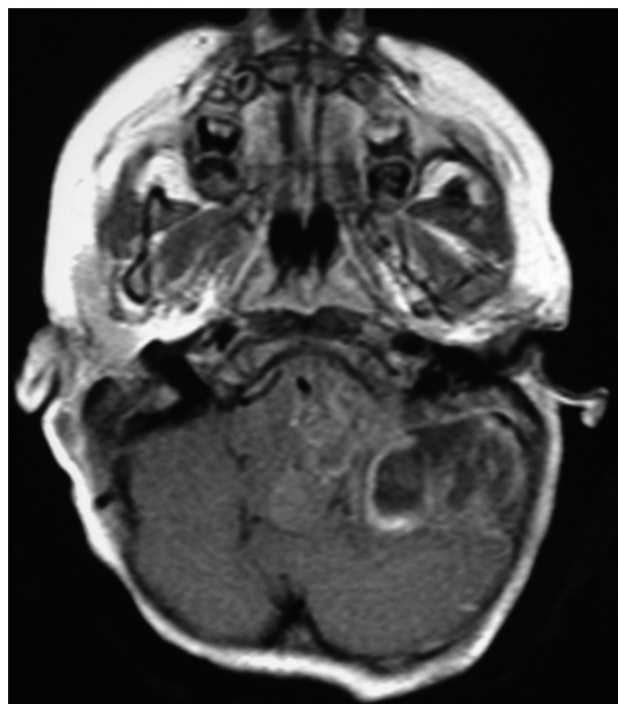
Ependimoma

El ependimoma representa el 10 a 15% de los tumores de la fosa posterior, es el tercer tumor más frecuente en la infancia, su grado de malignidad (18) se asocia a la edad del niño. En menores de 3 años se observa principalmente la variedad anaplásica, por el contrario, en niños mayores de 10 años hay una mayor frecuencia de la variedad bien diferenciada.

Es un tumor que se origina en las paredes del epéndimo del 4º ventrículo, es polilobulado, invade progresivamente el espacio subaracnoideo extendiéndose hacia el ángulo pontocerebeloso y el canal raquídeo cervical (Figura 6).

El modo de presentación clínica es dependiente de la edad. En el lactante se presentará como una hidrocefalia de evolución rápida, en el niño mayor, el cuadro clínico se instalará más lentamente, con vómitos aislados, signos cerebelosos leves a moderados y una hipertensión endocraneana tardía. Es de una gran heterogeneidad en su edad de presentación, localización, grado histológico y comportamiento clínico.

FIGURA 6. EPENDIMOMA



Su genoma también es heterogéneo y diferentes estudios han mostrado cohortes de tumores con frecuentes alteraciones cromosómicas y otros con un genoma balanceado. La caracterización genética ha permitido definir distintas subclases según ARNm característico. Witt et al. han descrito dos subgrupos diferentes en dos series independientes de tumores de fosa posterior. Denominados subgrupos A y B, el subgrupo A incluye solo ependimomas de fosa posterior y el subgrupo B incluye ependimomas de fosa posterior y espinales. Los pacientes del subgrupo A son menores (mediana 2.5 años) con tumores localizados en forma lateral y con un genoma balanceado. Tienen mayor incidencia de recurrencia, metástasis y se asocian a un peor pronóstico.

Los pacientes del subgrupo B son mayores (mediana 20 años), con tumores de la línea media y alto porcentaje de variabilidad genética, incluyen diferentes anomalías citogenéticas como pérdida de cromosoma 1, 2, 3, 6, 8, 10, 14q, 17q, 22q, y ganancia en cromosomas 4, 5q, 7, 9, 11, 12, 15q, 18, 20, and 21q, estos pacientes tienen un mejor pronóstico de supervivencia (19,20) (Tabla 2).

Las neuroimágenes son fundamentales en la identificación y caracterización de los ependimomas de fosa posterior, tanto en el diagnóstico, planificación prequirúrgica, y evaluación del tratamiento con el grado de resección postoperatorio y eficacia de la radioterapia y quimioterapia. La imagen de resonancia magnética (RM) y la tomografía

TABLA 2. SUBGRUPOS EPENDIMOMA

	Grupo A	Grupo B
Perfil genético	Perfil genómico balanceado	Pérdida de cromosoma 1, 2, 3, 6, 8, 10, 14q, 17q, 22q Ganancia en cromosomas 4, 5q, 7, 9, 11, 12, 15q, 18, 20 y 21q
Hallazgos clínicos	Edad media presentación 2.5 años Localización lateral 67% Antígeno marcador LAMA2	Edad media presentación 20 años Localización línea media 95% Antígeno marcador NELL 2
Pronóstico	Recurrencia a 5 años 56% metástasis frecuentes sobrevida a 5 años 69%	Recurrencia a 5 años 25% sobrevida a 5 años 95%

Tabla modificada » *Medicine Oncology* » "Evolution of the Molecular Biology of Brain Tumors and the Therapeutic Implications", book edited by Terry Lichtor, ISBN 978-953-51-0989-1, Published: February 27, 2013 under CC BY 3.0 license. © The Author(s). Chapter 20.

axial computada (TAC) son los métodos más utilizados. Estas técnicas detectan las lesiones con su diferente densidad y señal de intensidad con respecto al tejido cerebral normal, además del efecto de masa con diferentes grados de distorsión de las estructuras normales. La RM es superior al TAC en la caracterización y el seguimiento del tumor post terapia, dado que permite una mejor capacidad de contraste de los diferentes tejidos blandos y la capacidad de adquirir imágenes de manera multiplanar, además de prevenir los efectos deletéreos de la radiación ionizante del TAC. Otras modalidades avanzadas de RM como la difusión, perfusión y la espectroscopía entregan información del comportamiento funcional del tumor, como su celularidad, hemodinamia y metabolismo lo cual agrega información valiosísima en la caracterización del tumor. Toda la información imagenológica será fundamental para la planificación de una cirugía cuyo objetivo es la resección lo más completa posible.

El tratamiento será esencialmente quirúrgico y siempre debe tener como objetivo la extirpación total ya que esto se asocia en forma directa a un mejor pronóstico. El factor más determinante de la supervivencia de la enfermedad es la extensión de la resección. Esto genera una gran responsabilidad en el neurocirujano para lograr una máxima y segura extirpación. La supervivencia a 5 años es de 67-80% en pacientes con una extirpación total o *gross total resection* (GTR) y la supervivencia libre de progresión de la enfermedad es de 51-75% (21-24). Después de una resección subtotal la supervivencia a 5 años es de un 22-47% y la supervivencia libre de progresión es de un 0-26%.

Según el grado histológico y la edad del paciente, en la mayoría de los casos se complementará la cirugía con un tratamiento coadyudante. La cirugía sola es suficiente en ependimomas de bajo grado localizados en la médula y supratentoriales. En

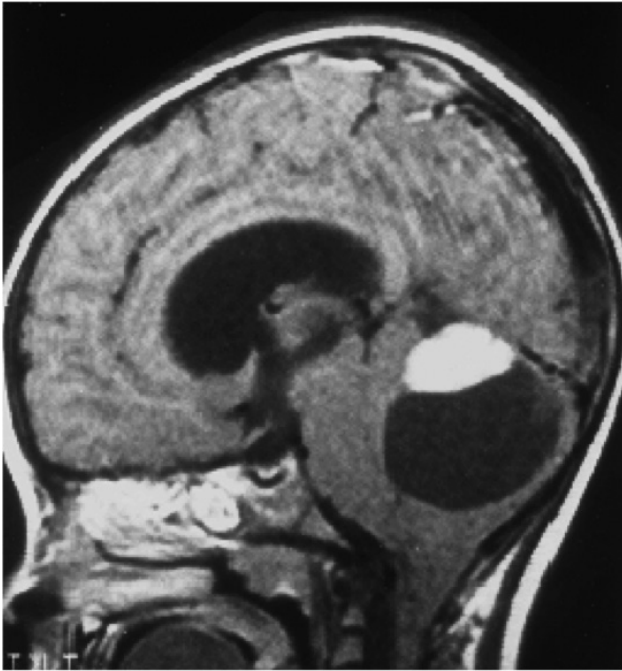
el resto de los casos el ependimoma deberá recibir terapia complementaria. Actualmente los avances de la radioterapia han permitido ampliar el espectro de pacientes hasta niños de 1 año con tumores de fosa posterior (25,26) donde se han descrito efectos adversos limitados de la radiación. Existe mayor controversia en los ependimomas supratentoriales por los efectos que podrían darse sobre la cognición. Algunos estudios plantean que el uso de técnicas conformaciones serían mejor toleradas (27).

Actualmente no se ha comprobado que la quimioterapia mejore la supervivencia a cirugía más radioterapia top, sin embargo, esto podría ser materia de futuros estudios cooperativos (28).

Astrocitoma bajo grado cerebeloso

Es el tumor más frecuente del sistema nervioso central en la edad pediátrica, corresponde al 10 a 20% de los tumores cerebrales y al 30 a 40% de los tumores de la fosa posterior en los niños. Se presenta desde el primer año de vida hasta la edad adulta, con un *peak* de incidencia en la mitad de la primera década. Afecta por igual a hombres y mujeres (29,30). En los adultos la mayoría compromete los hemisferios cerebrales, a diferencia de los niños que el 55% de todos los astrocitomas de bajo grado se ubican en la región infratentorial (Figura 7).

El cuadro clínico es de instalación lenta y progresiva dado que son tumores de crecimiento lento, dependerá fundamentalmente de la localización del tumor. Generalmente se presenta como un síndrome de hipertensión intracraneal asociado a un síndrome cerebeloso hemisférico, aunque puede existir también un síndrome cerebeloso de línea media. Ocasionalmente se puede observar compromiso de pares craneales y meningismo. En algunos casos se diagnosticará como hallazgo asintomático al tener neuroimágenes solicitadas por trauma u otros motivos (31).

FIGURA 7. ASTROCITOMA PILOCÍTICO

Es un tumor que en general crece lateralmente, aunque también puede ser vermiano. El tumor hemisférico generalmente es quístico con un nódulo mural, en cambio el tumor vermiano tiende a ser sólido y más frecuente en niños pequeños.

Las neuroimágenes en astrocitomas de bajo grado de la fosa posterior son bastante características, en los astrocitomas grado I son típicas, intensamente homogéneas, bien circunscritas, captan contraste y un edema perilesional mínimo, brillantes en secuencias T1 y T2, quísticas en el cerebelo y con un nódulo mural que capta contraste. En astrocitomas grado II son menos captantes de contraste, aunque suelen haber sobreposición de lesiones grado I y II.

El tratamiento de los astrocitomas de bajo grado se basa en los tres pilares clásicos de la neuro-oncología, cirugía, quimioterapia y radioterapia.

La cirugía es la principal herramienta y su objetivo es la resección lo más completa posible con lo cual es curativa, se obtiene muestra para estudio histológico y molecular, además de resolver la hidrocefalia que muchas veces acompaña a este tipo de tumor. En algunos casos es aceptable una resección parcial o subtotal dada la naturaleza benigna y el lento crecimiento de estas lesiones que incluso en algunos tipos de tumor con la edad se puede detener en forma completa (32-35).

Así, con extirpación total existe un 90 a 100% de supervivencia a 10 años y con extirpación subtotal un 75% de supervivencia a 5 años. En el astrocitoma pilocítico existe un 95% de supervivencia a 5 años y en el astrocitoma difuso un 38% de supervivencia a 5 años. Con la extirpación subtotal se observa un 35% de recurrencia y esta se presenta en un 40% de los casos después de los cinco años del diagnóstico. Esto implica un seguimiento prolongado de este tipo de pacientes.

En pacientes que no es posible una resección completa o que en el seguimiento se demuestra un crecimiento tumoral, la quimioterapia se ha transformado en una opción de tratamiento (31) para lograr un control del crecimiento de los astrocitomas de bajo grado. Hay diferentes esquemas que ofrecen supervivencia libre de enfermedad y supervivencia en general comparables, son relativamente bien toleradas y permiten una buena calidad de vida.

Por último, la radioterapia es la modalidad de tratamiento usada con mayor cautela en la edad pediátrica, la radiación focal es efectiva en la mayoría de los casos de gliomas de bajo grado, sin embargo, existen una cantidad de efectos adversos que es inversamente proporcional a la edad del paciente (37). El déficit neurocognitivo con pérdida de memoria y capacidad de concentración son los efectos más frecuentes, seguidos por vasculopatías, tumores secundarios y endocrinopatías. Dado que la mayoría de los pacientes con gliomas de bajo grado tienen supervivencias largas los efectos adversos de la radiación son un tema a tener muy en consideración. La radiocirugía también ha sido utilizada como alternativa terapéutica, logrando buen control de la enfermedad, pero los efectos adversos aún están en evaluación.

Del estudio genético de los astrocitomas se concluye que existe un gran número de alteraciones del genoma de significado desconocido. Las alteraciones citogenéticas detectadas mediante técnicas de amplificación y delección muestran que afectan a prácticamente la totalidad de los cromosomas. A esto hay que añadir las alteraciones debidas a mutaciones puntuales y a cambios epigenéticos como la hipermetilación de genes promotores. Se ha observado que existen unas alteraciones moleculares propias de cada grado histológico tumoral. De forma paralela al proceso de malignización histológica, existe una secuencia de eventos genéticos, que incluyen la amplificación del gen PDGF/R y la mutación del gen TP53 como acontecimientos moleculares iniciales, y la alteración de los genes EGFR y PTEN como alteraciones tardías. La investigación molecular actual ha demostrado que en los astrocitomas hereditarios existen unos genes alterados causantes del desarrollo tumoral, que se conocen con bastante aproximación. Se trata de unas

proteínas activadoras de la GTPasa en la neurofibromatosis (17q11 y 22q12), del complejo responsable de las reparaciones de ADN en el síndrome de Turcot (3p21 y 7p22) y de la proteína p53 en el síndrome de Li-Fraumeni (17p13)(36).

Tumores de tronco cerebral

Los tumores de tronco cerebral corresponden al 10 a 20% del total de tumores intracraneales en niños, de estos un 15 a 20% son astrocitomas de bajo grado que poseen un curso de crecimiento lento y clínicamente se comportan de forma característica, son importantes de diferenciar ya que su tratamiento será muy diferente de los gliomas intrínsecos difusos (GID) que son los más frecuentes (38) (Figuras 8 y 9)

Aproximadamente el 75% corresponden a lesiones difusas intrínsecas del tronco cerebral, que afecta por igual ambos sexos y tienen una edad de presentación más frecuente entre los 7 y 9 años.

Este tipo de tumor es considerado uno de los cánceres más difíciles de tratar en la edad pediátrica, histológicamente corresponden a un heterogéneo grupo de tumores.

Clínicamente se presenta con un cuadro de evolución progresiva en semanas o meses, con compromiso uni o bilateral de pares craneales, compromiso de vías largas piramidales y/o sensitivas y signos cerebelosos. También

puede presentarse irritabilidad, letargia y pérdida de peso. La asociación de hidrocefalia es menos frecuente que en los tumores intraventriculares.

Generalmente es de ubicación protuberancial y de tipo difuso, aunque también puede ser focal y tener prolongación exofítica hacia el cuarto ventrículo. Existen diferentes clasificaciones basadas principalmente en las imágenes, que se han ido modificando en relación a los avances de la neuro imagen (Tabla 3).

El diagnóstico puede realizarse por biopsia a cielo abierto o estereotáxica, pero es discutible y actualmente en muchos casos no se realiza debido a que la resonancia magnética entrega información con alto grado de certeza y permite iniciar más precozmente el tratamiento.

Del punto de vista terapéutico es un tumor de indicación quirúrgica limitada a lesiones de características intrínsecas focales o exofítico y sea abordado como tumor intraventricular o focal. La quimioterapia actualmente no tiene utilidad clara, por lo cual la terapia más utilizada es la radioterapia craneoespinal a la brevedad, lo que permite controlar su crecimiento y ofrecer una mejor calidad de vida a pesar del ominoso pronóstico de sobrevida.

La radioterapia y un buen cuidado de soporte pueden llevar a sobrevidas de 8 a 11 meses, no hay estudios de quimio-

FIGURA 8. TUMOR DE TRONCO FOCAL

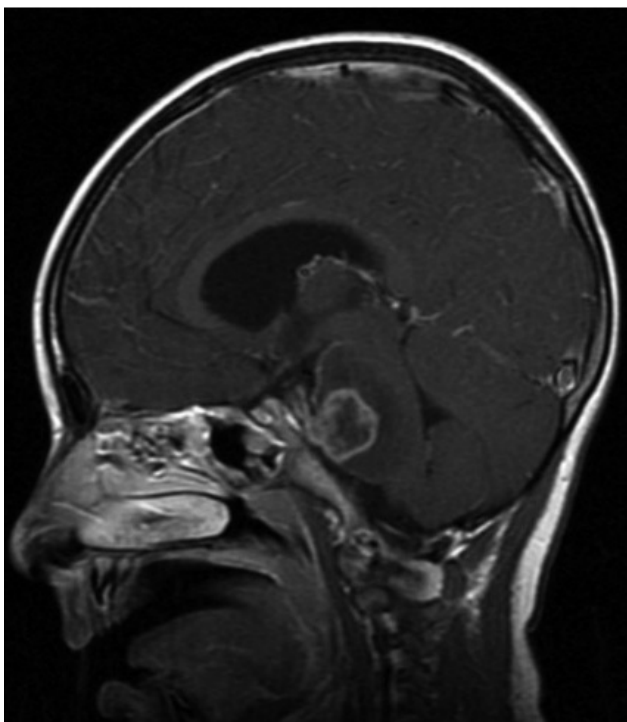


FIGURA 9. TUMOR DE TRONCO DIFUSO

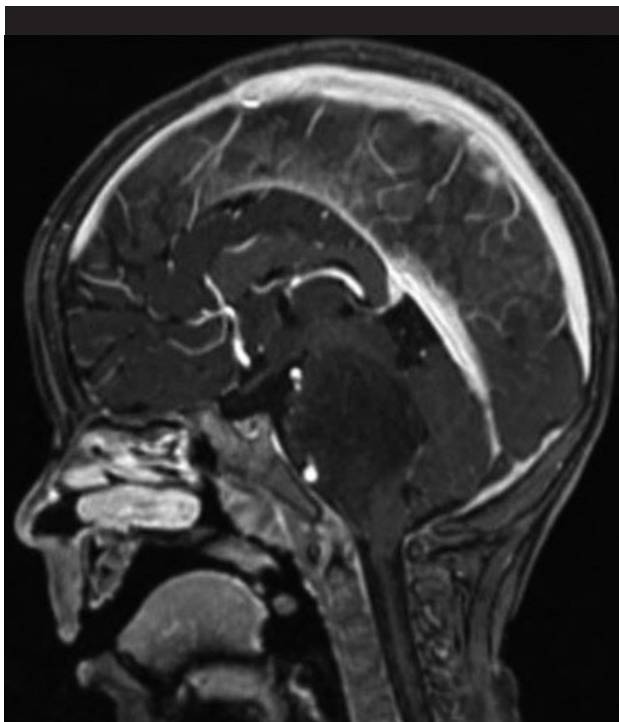


TABLA 3. CLASIFICACIONES DE LOS TUMORES DE TRONCO CEREBRAL SEGÚN DISTINTOS AUTORES

Epstein et al. (39)	Intrínsecos	1. Difuso 2. Focal 3. Cérvicomedular
	Exofíticos	1. Anterolateral en el ángulo pontocerebeloso 2. Posterolateral pontino
	Difuso	1. Citología positiva 2. Mielografía positiva
Epstein et al. (40)	Difuso	
	Focal	
	Cérvicomedular	
Stroink et al. (41)	Grupo I	Glioma exofítico dorsal
	Grupo IIa	Tumor intrínseco tronco hipodenso, no capta contraste
	Grupo IIb	Tumor intrínseco tronco, capta contraste, exofítico
	Grupo III	Tumor focal quístico con captación de contraste
	Grupo IV	Focal intrínseco isodenso, capta contraste
Barkovich et al. (42)	Localización	Mesencéfalo, protuberancia, bulbo raquídeo
	Focalidad	Difuso o focal
	Dirección y extensión de crecimiento del tumor	
	Grado de engrosamiento del tumor	
	Crecimiento exofítico	
	Hemorragia o necrosis	
	Evidencia de hidrocefalia	
Albright (43)	Difuso	
	Focal	Mesencéfalo, protuberancia intrínseca, exofítico dorsal, bulbo raquídeo
Fischbein et al.(44)	Mesencéfalo	Difuso Focal Tectal
	Protuberancia	Difuso Focal
	Bulbo raquídeo	Difuso Focal Dorsal exofítico
Rubin et al. (45)	Cérvicomedular	
	Exofítico	
	Quístico	
	Focal	
	Difuso	
Choux et al. (46)	Tipo I - difuso	
	Tipo II - intrínseco, focal	
	Tipo III - exofítico, focal	
	Tipo IV - cérvicomedular	

Tabla traducida de: Surgery of the pons, Pablo Recinos, Violette Renard, George Jallo, Posterior Fossa Tumors in Children, 559 DOI 10.1007/978-3-319-11274-9_14, Springer International Publishing Switzerland 2015:M.M. Ozek et al. (eds.).

terapia que demuestren mejorías significativas en la supervivencia, por lo tanto, ninguna medicación se considera un estándar de tratamiento (47).

El avance en el conocimiento de los gliomas difusos intrínsecos del tronco se ha visto limitado por la escasez de muestras histológicas para estudios moleculares. La evolución de las imágenes limitó de forma importante la obtención de muestras de tejido para diagnóstico, por eso hoy en día hay una tendencia al cambio de estrategia y se recomienda la realización de biopsias diagnósticas, en especial cuando hay imágenes atípicas. También se estimula la donación de tejido tumoral en pacientes que fallecen. El estudio *post mortem* ha entregado mucha información molecular y biológica de los gliomas difusos del tronco, estudios basados en secuenciación del genoma y de todo el exoma han revelado que el 80% de los gliomas difusos intrínsecos del tronco los glioblastomas multiformes del tálamo poseen mutaciones de la HIST1H3B, HIST1H3C y H3F3A. Esto ha llevado a proponer una clasificación basada en las mutaciones histona H3, MYCIN y grupos silentes (48).

Los GID frecuentemente contienen gruesas aberraciones cromosómicas con ganancia en 1q, 2q, 7p, 7q, 8q, and 9q y pérdida 4q,16q, 17p y 20p (49). En fin, hay numerosas líneas de investigación que se espera puedan dar nuevas direcciones en identificar agentes molecularmente dirigidos que puedan actuar sinérgicamente, lo cual permitirá mejorar las opciones terapéuticas en los GID.

En suma, los tumores de tronco cerebral en la edad pediátrica son un grupo heterogéneo y su comportamiento dependerá de su ubicación, focal o difuso, histología y características genéticas. En los casos en que el tumor es focal o exofítico, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección siendo un gran desafío desde el punto de vista quirúrgico por lo elocuente de la zona, en los casos difusos la radioterapia es la mejor alternativa. La quimioterapia tiene un papel limitado y sin duda los avances en la biología

molecular de estos tumores permitirá diseñar tratamientos específicos para cada individuo.

CONCLUSIONES

Los tumores del sistema nervioso central de la fosa posterior en la edad pediátrica son una patología frecuente, predominando en el grupo etéreo de los 4-9 años. Son un grupo muy heterogéneo de tumores en su presentación clínica, localización, neuroimagen, histología, comportamiento biológico y tratamiento. Los avances de la medicina en este último tiempo se han enfocado en lograr una mejor caracterización molecular de cada uno de estos tumores, esto con el objetivo de lograr diseñar tratamientos acordes a cada uno de éstos para que sean efectivos y con mínimos efectos secundarios. Se ha avanzado mucho en algunos casos como el meduloblastoma en que se han definido cuatro grupos desde el punto de vista molecular, que se sabe de antemano tendrán una conducta muy diferente y por lo tanto, requieren un manejo hecho "a la medida". En los tumores de tronco y en especial en los gliomas intrínsecos difusos, de tan mal pronóstico actual, hay un muy interesante desarrollo que sin duda permitirá en un futuro próximo diseñar fármacos que actuarán de manera sinérgica y junto a la radioterapia permitirán mejorar la supervivencia de este catastrófico tumor.

Por último, hay que insistir que para ser exitosos en el manejo de estos tumores el trabajo cooperativo es esencial para la investigación y desarrollo de los estudios moleculares que permitirán conocer mejor la naturaleza de cada paciente y su tumor, permitiendo así diseñar mejores tratamientos. A nivel de cada paciente es fundamental el trabajo en equipo con un grupo multidisciplinario que debe incluir: pediatras, neurocirujanos, neurorradiólogos, neuropatólogos, oncólogos, radioterapeutas, neurólogos, psiquiatras, enfermeras, nutricionistas, kinesiólogos y psicólogos. Cada paciente, familia y su tumor, son un ente único que requiere un manejo individualizado para ser exitoso.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Vigilancia epidemiológica de cáncer: Registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile -RENCI-Quinquenio 2007-2011. Departamento de Epidemiología División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud, República de Chile.*
2. *Cancer Research UK, Brain, other CNS and intracranial tumours survival statistics, Cancer Research Brain, 2017.*
3. *Molecular Biology and Genetics of Medulloblastoma, Pasquale De Antonellis, Livia Garzia, Antonio Verrico, Michael D. Taylor, and Massimo Zoll. Posterior Fossa Tumors in Children, 265 DOI 10.1007/978-3-319-11274-9_14 Springer International Publishing Switzerland 2015:M.M. Ozek et al. (eds.)*
4. *Sarah E.S. Leary and James M. Olson The molecular*

- classification of Medulloblastoma driving the next generation clinical trials, *Curr Opin Pediatr*. 2012 Feb; 24(1): 33-39.
5. Hahn H, Wicking C, Zaphropoulos PG, et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85:841-851.
 6. Smyth I, Narang MA, Evans T, et al. Isolation and characterization of human patched 2 (PTCH2), a putative tumour suppressor gene in basal cell carcinoma and medulloblastoma on chromosome 1p32. *Hum Mol Genet* 1999;8:291-297.
 7. Pastorino L, Ghiorzo P, Nasti S, et al. Identification of a *SUFU* germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:1539-1543.
 8. Hottinger AF, Khakoo Y. Neurooncology of familial cancer syndromes. *J Child. Neurol* 2009; 24:1526-1535
 9. Plaza M., Borja MJ, Altman N, Saigal G, Conventional and Advanced MRI Features of Pediatric Intracranial Tumors: Posterior Fossa and Suprasellar Tumors *AJR* 2013; 200:1115-1124.
 10. N Rodríguez, F Otaiza, E Bravo, A Cáceres, M Gálvez, et al, Tumores primarios malignos del sistema nervioso central en pediatría, Tumores en niños, cap 29, p 385-410 CG Rostion Edición 1, Mediterráneo 2007.
 11. Kameda-Smith MM, White MAJ, St. George EJ, Brown JIM Time to diagnosis of pediatric posterior fossa tumors: an 11-year West of Scotland experience. 2013. 2000-2011. *Br J Neurosurg* 27(3):364-369.
 12. Localization of lesions affecting the ocular motor system. In: Brazis PW, Masdeu JC, Biller J (eds) *Localization in clinical neurology*, 3rd edn. Little, Brown and Company (Inc), Boston, 1996, pp 155-250.
 13. Bender MB Brain control of conjugate horizontal and vertical eye movements: a survey of the structural correlates. *Brain* 1980, 103:23-69.
 14. Brainstem and cranial nerves. In: Duus P (ed) *Topical diagnosis in neurology-anatomy, physiology, signs and symptoms*. Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1998, pp 70-163.
 15. Ash PR, Keltner JL Neuro-ophthalmologic signs in pontine lesions. *Medicine*. 1979. 58(4):304-320.
 16. Posterior fossa syndromes. In: Needham CW (ed) *Neurosurgical syndromes of the brain*. Charles C Thomas, Springfield, 1973, pp 276-346.
 17. Gilman S. Cerebellum and motor dysfunction. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds) *Diseases of the nervous system*. Clinical neurobiology, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, 1992, pp 319-341.
 18. McLendon RE, Wistler OD, Kros JM et al. Ependymoma. In: Louis DN (ed) *WHO classification of tumors of the central nervous system*. IARC, Lyon, 2007, pp 74-78.
 19. *Medicine » Oncology » "Evolution of the Molecular Biology of Brain Tumors and the Therapeutic Implications"*, book edited by Terry Lichtor, ISBN 978-953-51-0989-1, Published: February 27, 2013 under CC BY 3.0 license. © The Author(s). Chapter 20, *New Molecular Targets and Treatments for Pediatric Brain Tumors* By Claudia C. Faria, Christian A. Smith and James T. Rutka DOI: 10.5772/5330019.
 20. Witt H, Mack SC, Ryzhova M, Bender S, Sill M, Isserlin R, et al. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer Cell*, 2011, 20(2):143-157.
 21. Perilongo G, Massimino M, Sotti G, Belfontali T, Masiero L, Rigobello L et al. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian pediatric neuro-oncology group. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 29(2):79-85.
 22. Horn B, Heideman R, Geyer R, Pollack I, Packer R, Goldwein J et al. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1999, 21(3):203-211.
 23. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR et al. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the children's cancer group. *J Neurosurg*, 1998, 88(4):695-703.
 24. Pejavar S, Polley MY, Rosenberg-Wohl S, Chennupati S, Prados MD, Berger MS et al. Pediatric intracranial ependymoma: the roles of surgery, radiation and chemotherapy. *J Neurooncol*, 2012, 106(2):367-375.
 25. Von Hoff K, Kieffer V, Habrand JL, Kalifa C, Dellatolas G, Grill J. Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. *BMC Cancer*, 2008, 8:15.
 26. Conklin HM, Li C, Xiong X, Ogg RJ, Merchant TE Predicting change in academic abilities after conformal radiation therapy for localized ependymoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26(24):3965-3970.
 27. Landau E, Boop FA, Conklin HM, Wu S, Xiong X, Merchant TE Supratentorial ependymoma: disease control, complications, and functional outcomes after irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4):e193-e199.
 28. Massimino M, Gandola L, Giangaspero F, Sandri A, Valagussa P, Perilongo G, et al. AIEOP Pediatric Neuro-Oncology Group. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(5):1336-1345.
 29. Orkin SH, Fisher DE, Look TA et al (eds). *Oncology of infancy and childhood*, 2009, 1st edn. Saunders, Elsevier, Philadelphia.
 30. Qaddoumi I, Sultan I, Broniscer A. Pediatric low-grade gliomas and the need for new options for therapy: why and how? *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(1):4-10.
 31. Adam J. Fleming and Mark W. Kieran *Genetics of Cerebellar Low-Grade Astrocytomas*, chapter 25, p431-446, Ozek et al. (eds.), *Posterior Fossa Tumors in Children*, 265 DOI 10.1007/978-3-319-11274-9_14, Springer International Publishing Switzerland 2015.

32. Sainte-Rose C, Cinalli G, Roux FE et al. Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: the role of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg*, 2001, 95(5):791-797.
33. Oh KS, Hung J, Robertson PL et al. Outcomes of multidisciplinary management in pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4):e481-e488.
34. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery*, 2011, 68(6): 1548-1554; discussion 1554-1555.
35. Rivera-Luna R, Zapata-Tarres M, Medina-Sanson A et al. Long-term survival in children under 3 years of age with low-grade astrocytoma. *Childs Nerv Syst*, 2007, 23(5):543-547.
36. M.A. Idoate, J. Echeveste, Actualización sobre la biología molecular de los gliomas: hacia una clasificación patomolecular de los gliomas, *Rev Neurol* 2007; 44 (4): 217-224.
37. Merchant TE, Conklin HM, Wu S et al. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22):3691-3697.
38. Albright AL, Pollack IF. Brainstem gliomas. In: Winn HR (ed) *Youmans neurological surgery*, vol 3. Saunders, Philadelphia, 2004, pp 3663-3669.
39. Epstein F. A staging system for brain stem gliomas. *Cancer*, 1985, 56:1804-1806.
40. Epstein F, McCleary EL. Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg*, 1986, 64:11-15.
41. Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Davidson G. Transependymal benign dorsally exophytic brain stem gliomas in childhood: diagnosis and treatment recommendations. *Neurosurgery*, 1987, 20:439-444.
42. Albright AL. Brain stem gliomas. In: Winn HR (ed) *Youmans neurological surgery*. Saunders, Philadelphia, 1996, pp 2603-2611.
43. Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, Packer R, Zimmerman RA, Freeman CR, et al. Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg*, 1990, 16:73-83.
44. Fischbein NJ, Prados MD, Wara W, Russo C, Edwards MS, Barkovich AJ. Radiologic classification of brain stem tumors: correlation of magnetic resonance imaging appearance with clinical outcome. *Pediatric Neurosurg*, 1996, 24:9-23.
45. Rubin G, Michowitz S, Horev G, Herscovici Z, Cohen JJ, Shuper A, Rappaport ZH. Pediatric brain stem gliomas: an update. *Childs Nerv Syst*, 1998, 14:167-173.
46. Choux M, Lena G, Do L. Brainstem tumors. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley A (eds) *Pediatric neurosurgery*. Churchill Livingstone, New York, 2000, pp 471-491.
47. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006; 7:241 - 248.
48. *Advances in the biology and treatment of pediatric central nervous system tumors* Vitanza, Nicholas A.a; Cho, Yoon-Jaea, b *Current Opinion in Pediatrics: February 2016 - Volume 28 - Issue 1 - p 34-39* doi: 10.1097/MOP.0000000000000309 *Hematology and oncology: Edited by Elizabeth Raetz Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.*
49. Barrow J, Adamowicz-Brice M, Cartmill M, et al. Homozygous loss of ADAM3A revealed by genome-wide analysis of pediatric high-grade glioma and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol* 2011; 13:212 - 222.

MANEJO DE LOS TUMORES CEREBRALES ASTROCÍTICOS Y OLIGODENDROGLIALES

ASTROCYTIC AND OLIGODENDROGLIAL BRAIN TUMORS MANAGEMENT

DR. ENRIQUE CONCHA (1), DR. PELAYO BESA (2), DR. JORGE GUTIÉRREZ (3)

(1) Departamento de Neurocirugía, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Radioterapia. Centro Clínico del Cáncer. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(3) Departamento de Hemato-Oncología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: enriqueconchajulio@clc.cl

RESUMEN

Los tumores primarios del cerebro requieren un manejo multidisciplinario. En este artículo se presenta un modelo de tratamiento de los tumores más frecuentes del adulto, siendo el objetivo primordial alcanzar el equilibrio entre sobrevida y calidad de vida. Para este efecto, son agrupados según su clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se analizan cirugía, radioterapia y quimioterapia según corresponda. Se discute el tratamiento de cada una de estas lesiones considerando el estado clínico del paciente, la localización y tamaño de la lesión y el riesgo de daño funcional del sistema nervioso. En especial, se considera la utilidad de diferentes técnicas que permiten proteger al cerebro durante el tratamiento.

Palabras clave: Tumor Cerebral, tratamiento, neurocirugía, radioterapia, quimioterapia.

SUMMARY

Primary brain tumors require a multidisciplinary management. This article presents a therapy paradigm for the most frequent adult brain tumors, which goal

is focused on the balance between survival and quality of life. Surgery, radiotherapy and chemotherapy are analyzed, using World Health Organization (WHO) classification grades. Clinical status, location, size and functional risk are considered in the treatment discussion. Techniques to protect the brain during treatment are specially considered.

Key words: Brain Tumor, therapy, neurosurgery, radiotherapy, chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los tumores astrocíticos y oligodendrogliales del cerebro son lesiones que se originan en el mismo tejido cerebral y toman su nombre de los astrocitos, células gliales del sistema nervioso central. Deben diferenciarse de los tumores ependimarios, de plexos coroideos, neuronales, de la región pineal, embrionarios, meningiomas, mesenquimáticos, linfomas, histiocíticos, de la región selar, germinomas y de las lesiones secundarias o metástasis, que pueden alojarse en el cerebro y provienen de un tumor localizado en otro órgano.

Las lesiones primarias del sistema nervioso central fueron clasificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo la versión más reciente la de 2016. Esta clasificación de importancia pronóstica, gradúa las lesiones en 4 grupos. Se analizará el tratamiento de los tumores astrocíticos y oligodendrogliales del cerebro, seleccionando aquellos que son más frecuentes. Los tumores menos frecuentes y aquellos que serán tratados como problemas especiales como los relacionados a epilepsia, serán presentados en un artículo separado.

TUMORES DE BAJO GRADO CIRUGÍA

Tumores Astrocíticos Grado I OMS

Astrocitoma pilocítico. Son frecuentes en edad pediátrica aunque pueden encontrarse en adultos jóvenes. Tienden a ser sólido-quísticos y se localizan preferentemente en el cerebelo, pero también pueden estar presentes en el tercer ventrículo y en los nervios ópticos.

Cuando pueden ser extirpados en forma segura y sin causar un déficit neurológico, la extirpación en bloque de la lesión sólida debería ser curativa. Esto es válido fundamentalmente para las lesiones localizadas en el cerebelo, que es un órgano con gran potencial de recuperación funcional. En el otro extremo, la extirpación en bloque de una lesión localizada en la vía óptica, con alta probabilidad producirá un déficit del campo visual. Por su lento crecimiento, una alternativa es el seguimiento clínico, con campo visual y resonancia magnética.

Tumores Astrocíticos y oligodendrogliales Grado II OMS

Son tumores astrocíticos y oligodendrogliales G II OMS el astrocitoma difuso y el oligodendroglioma.

Astrocitoma difuso

Existen numerosos artículos con análisis volumétrico que reportan que la resección extensa de estas lesiones prolongaría las expectativas de vida (1,2).

Por otra parte se ha reportado que estas lesiones tienden a aumentar su grado y se malignizan a través del tiempo (3,4). Estos argumentos justifican que en aquellos pacientes en que se diagnostica un astrocitoma difuso se debería intentar una resección lo más amplia posible, evitando producir un déficit neurológico irreversible. Para alcanzar esta meta, es preciso establecer la relación del tumor con zonas corticales y profundas de importancia funcional. La Resonancia Magnética funcional nos permite tener un acercamiento al área motora, lenguaje

expresivo y lenguaje comprensivo, información que es usada en la planificación operatoria. La neurofisiología intraoperatoria permite establecer la ubicación del área cortical motora, de lenguaje expresivo, comprensivo y área visual. La estimulación profunda permite establecer vías de importancia funcional. El reconocimiento de estas estructuras durante la intervención quirúrgica permite preservar función neurológica y realizar resecciones más amplias. La instalación de un nuevo déficit es posible cuando se trabaja en el margen de un área funcional del cerebro, no obstante gracias al fenómeno de plasticidad neuronal y a una sobrevida prolongada, estos déficits tienden a ser recuperables. Las imágenes intraoperatorias también ayudan a lograr un mayor grado de resección. Nuestro grupo usa rutinariamente la Ultrasonografía Intraoperatoria y la Resonancia Magnética inmediata con el objetivo de completar una resección incompleta, si es necesario.

Oligodendroglioma

Cirugía. Como en el astrocitoma difuso, la mayor resección posible, evitando generar un déficit permanente, es el objetivo del tratamiento. El grado de resección nuevamente se correlaciona con las expectativas de vida y el periodo libre de enfermedad, entendido como el lapso sin un nuevo déficit o sin progresión del tumor. Las consideraciones conceptuales y prácticas en relación con la identificación y preservación de funciones cerebrales son similares.

TERAPIAS SISTÉMICAS

La quimioterapia se ha empleado en astrocitomas difusos grado II, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas, en caso de resección incompleta o en el momento de una recurrencia.

Los tumores con componente de oligodendrogliomas tienen mayor respuesta a la quimioterapia. El tratamiento clásico ha sido la combinación de procarbazine, CCNU y vincristina (PCV) con la cual se logran respuestas de 60 a 70% con mediana de tiempo a progresión de 12 a 18 meses (5).

En pacientes con enfermedad recurrente en una serie de sólo 46 enfermos se reportaron respuestas en el 61% con temozolamida y en el 35% se logró una estabilización de la enfermedad lo que eleva el control clínico a 96%. La mediana de duración de la ausencia de progresión fue de 22 meses y a los 12 meses el 76% estaba sin progresión. La toxicidad, especialmente hematológica fue muy baja (6).

La presencia de la codelección 1p/19q es frecuente en los tumores con componente oligodendroglial. Su valor pronóstico y predictivo a la quimioterapia no está tan establecido como en los tumores de alto grado, sin embargo, hay evidencias de una mayor respuesta a temozolamida (7).

En estos tumores es posible el uso de esquemas de quimioterapia sucesivos luego de progresiones con una primera línea. La temozolamida (TMZ) en estas circunstancias ha presentado porcentajes de respuestas entre el 43 a 63% con medianas de tiempo a progresión tumoral de 67 meses.

Se ha investigado el uso de quimioterapia adyuvante, luego de la cirugía, en enfermos de mal pronóstico. El estudio RTOG 9802 seleccionó pacientes mayores de 40 años, con cualquier tipo de resección o menores de 40, pero con resección subtotal, todos con radioterapia post operatoria y los dividió al azar para recibir o no quimioterapia con procarbazona, CCNU y vincristina (PCV). Se incluyeron en el análisis 251 enfermos. Al momento de la publicación, la quimioterapia permitió una prolongación de la supervivencia libre de enfermedad, pero el impacto en la supervivencia no fue demostrativo. A los 5 años con quimioterapia estaban vivos el 72% y sin quimioterapia el 63% (p 0.33) (8).

En la reunión de ASCO 2014 se presentó una puesta al día del estudio, con un seguimiento mediano de 11.9 años, los resultados favorecieron al uso de quimioterapia adyuvante con una mediana de supervivencia 13.3 años versus 7.8 (p=0.03, HR 0.59). La supervivencia libre de progresión fue 10.4 años versus 4 (p=0.002, HR 0.50). A los 5 y 10 años el 73% y el 64% de los pacientes con quimioterapia estaban vivos y con sólo radioterapia 62% y 41% respectivamente. La presencia de un componente de astrocitoma difuso confiere mal pronóstico. No se ha completado el resultado de los datos moleculares (9).

RADIOTERAPIA

Tumores Astrocíticos Grado I OMS

La radioterapia tiene un rol en los gliomas G1, astrocitoma pilocítico, que no se puedan extirpar por riesgo de causar un déficit neurológico o frente a la recidiva tumoral. El control local con radioterapia es sobre el 70% a 20 años (10,11). Algunos trabajos han demostrado que cuando la extirpación del tumor es parcial, el control local mejora si se agrega radioterapia post operatoria, pero no cambia la sobrevida global (12). A pesar de estos estudios el estándar post cirugía es el seguimiento (11). En los casos que se considere radioterapia post operatoria se debe balancear cuidadosamente los riesgos de daño neurológico por el recrescimiento tumoral con los riesgos

de efectos secundarios por la irradiación, sobre todo en los pacientes pediátricos. El astrocitoma pilocítico es un tumor de límites precisos, por lo que es posible considerar el tratamiento con radioterapia externa fraccionada o radio cirugía estereotáxica, SRS (13,14).

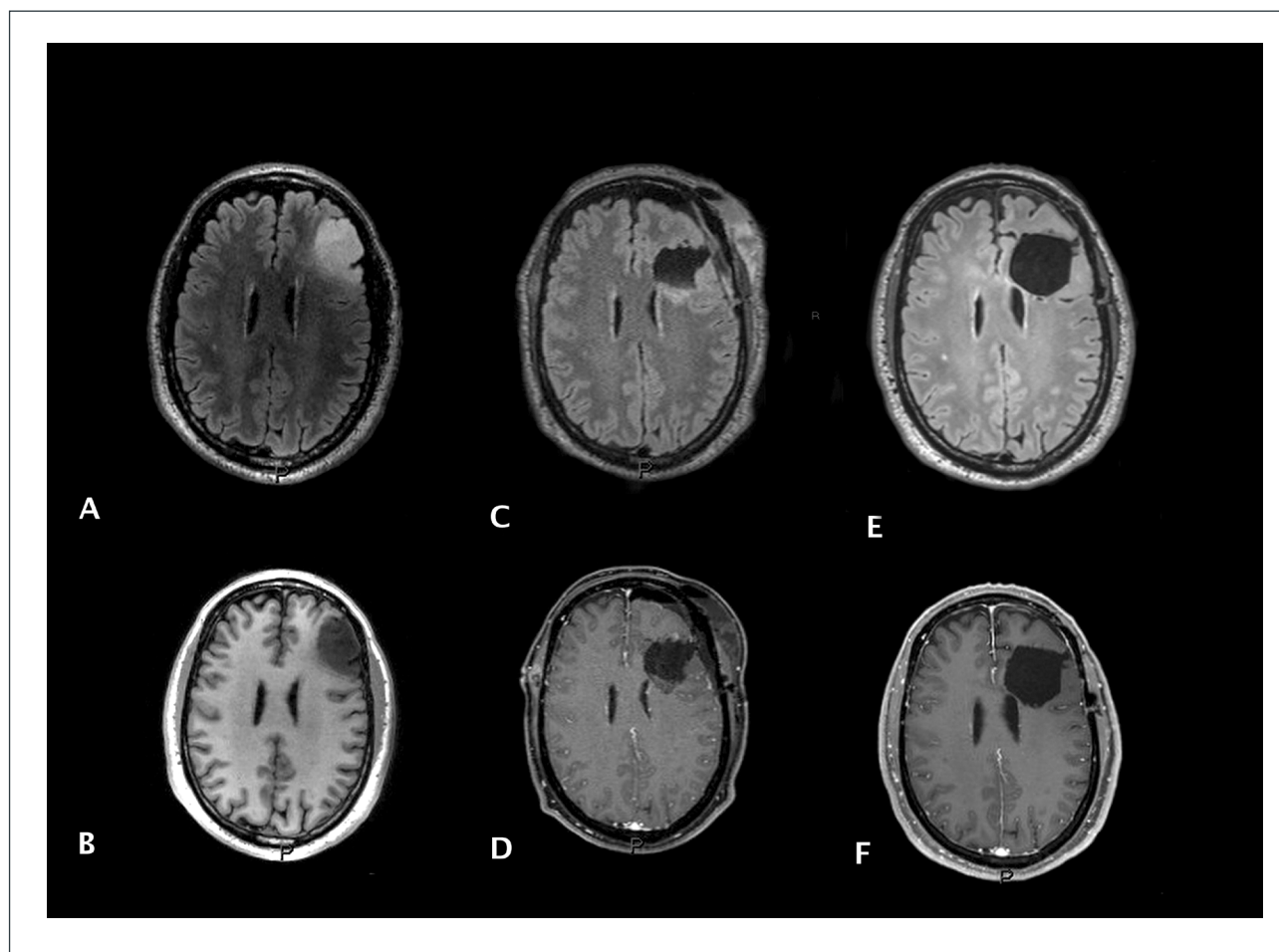
Tumores Astrocíticos y oligodendrogliales Grado II OMS

La radioterapia está indicada en los gliomas GII cuando se produce progresión tumoral después de la cirugía, habitualmente años después de la primera resección. En los casos no reseccables, por el riesgo de daño neurológico, o que la progresión tumoral puede producir deterioro neurológico, debe considerarse la radioterapia (15). El carácter infiltrativo de los gliomas GII hace necesario el tratamiento con radioterapia externa fraccionada. Los límites de gliomas GII son imprecisos y para la irradiación es necesario adicionar, al lecho quirúrgico y volumen tumoral visible en la resonancia magnética, un volumen externo, que rodea a los cambios visibles y que corresponde a la enfermedad subclínica. La dosis de radioterapia en los gliomas GII es de 50 a 54 Gy en fracciones de 1.8 o 2 Gy (16).

La mayoría de los pacientes con glioma GII tienen una evolución favorable, con una mediana de sobrevida libre de progresión de 8 a 10 años. Los oligodendrogliomas tienen en general mejor pronóstico que los astrocitomas difusos. Sin embargo, en los gliomas GII existe un grupo de mal pronóstico, que recidiva precozmente y debería recibir terapia adyuvante a la cirugía. Se han utilizado los índices pronóstico de EORTC, en que los factores de mal pronóstico son: edad mayor a 40 años, histología astrocitoma, tumor mayor de 6cm., cruce de línea media por el tumor y déficit neurológico preoperatorio. Para los estudios se ha seleccionado pacientes con tres o más factores de mal pronóstico y comparado radiación con radio quimioterapia con PCV, (Procarbazona, Lomustina, Vincristina), sin poder demostrar en forma significativa aumento en la sobrevida global (8). Una reciente publicación muestra aumento en sobrevida con radio quimioterapia en pacientes menores de 40 años a expensas de una mayor toxicidad (17). Actualmente la radioterapia sola es el estándar para la mayoría de los gliomas GII.

La reciente incorporación de estudios de cambios genéticos como factores pronósticos en los gliomas GII, identifica la presencia de la codelección en los genes 1p19q y la mutación de IDH1 como factores de buen pronóstico, sobrevida libre de enfermedad prolongada (18). Está en curso estudios para determinar cuál es la mejor terapia de acuerdo al perfil genético en gliomas GII con marcadores genéticos de mal pronóstico.

FIGURA 1. TUMOR ASTROCÍTICO DE BAJO GRADO



Tumor astrocítico de bajo grado, Oligodendroglioma G II OMS. A Imagen preoperatoria de tumor hiperintenso en secuencia FLAIR y B Señal hipoinensa en secuencia T1 preoperatoria. C y D demuestran una resección completa de la señal hiperintensa en FLAIR e hipointensa en T1 en la RM postoperatoria inmediata. E y F corresponde a un control 18 meses después de la intervención que descarta una recidiva a ese momento.

TUMORES DE ALTO GRADO

CIRUGÍA

Tumores Astrocíticos y oligodendrogliales Grado III OMS

Astrocitoma anaplástico

Cirugía. El tratamiento de estas lesiones se debería enfocar desde la perspectiva de un equilibrio entre el tiempo de sobrevida y la calidad de vida como en el astrocitoma difuso, no obstante la sobrevida esperada es más corta en los astrocitomas anaplásticos. Esto nos lleva a evitar cambios funcionales generados por el tratamiento quirúrgico ya que el tiempo para que se recuperen es menor. Las expectativas de vida como el tiempo libre de síntomas o progresión dependen del grado de resección que se pueda alcanzar (19). Para maximizar el grado de resección, se puede utilizar la neuronavegación guiada por imágenes, donde el objetivo probablemente debería ser fijado en el área de toma

de contraste en secuencia T1 y la señal hiperintensa de las secuencias T2 de la resonancia magnética. El grado de resección se puede estimar con el uso de ultrasonografía intraoperatoria. La resección guiada por fluorescencia por 5ALA (20) puede ayudar a identificar la lesión durante la extirpación de gliomas de alto grado, no obstante debe tenerse en consideración que el astrocitoma anaplástico solo tuvo una representación en el 2% del brazo terapéutico con fluorescencia y en el 2% del brazo terapéutico sin fluorescencia. Otra forma de controlar el grado de resección es la resonancia magnética intraoperatoria, sin embargo su alto costo reduce su aplicabilidad. Nuestro grupo utiliza un control con resonancia magnética final con el paciente aun anestesiado. Si existe un remanente extirpable sin afectar la función neurológica, es extirpado a continuación. Con lesiones cercanas a regiones cerebrales elocuentes, todo el procedimiento quirúrgico se realiza en condiciones de

monitoreo electrofisiológico intraoperatorio. Como se mencionó antes, en los astrocitomas anaplásicos, se trata de no producir un déficit neurológico durante la resección del tumor.

Oligodendroglioma anaplásico

Cirugía. Los oligodendrogliomas anaplásicos son menos frecuentes, por los que existe menos evidencia que para anastrocitoma anaplásico, no obstante parece ser que la resección más amplia posible sin producir daño neurológico significativo es también la conducta más aceptable (21,22). Las consideraciones técnicas son similares a las de los precedentes, salvo que este tipo de tumor no tuvo representación alguna en el estudio con fluorescencia por 5ALA (20).

Tumores Astrocíticos Grado IV OMS

Glioblastoma

Cirugía. El glioblastoma es el tumor para cual contamos con mejor evidencia de que el grado de resección se correlaciona con un mejor pronóstico en cuanto a expectativas y calidad de vida (23). En 2006 se publicó el resultado del estudio en fase III que demostró que el grado de resección se correlaciona con un pronóstico más favorable en términos de un mayor intervalo de vida libre de progresión. El seguimiento posterior de esta cohorte demostró una correlación con la supervivencia (24). La resección total de la lesión como objetivo fundamental, tiene el riesgo de que el paciente adquiera un nuevo déficit neurológico durante el procedimiento. Esto se reflejó en la cohorte del estudio de fluorescencia en que se determinó que los pacientes operados bajo 5 ALA tenían mayor frecuencia de deterioro neurológico dentro de las primeras 48 horas. Sin embargo, el grupo tratado sin 5 ALA, que tenía más tumor residual tendía a deteriorarse neurológicamente antes en el seguimiento (25).

Para lograr un mayor grado de resección consideramos útiles la ultrasonografía intraoperatoria, el uso de fluorescencia por 5 ALA y el control final con RM cerebral. La ultrasonografía permite extirpar mayor cantidad de lesión, comparando las imágenes en distintas etapas de la intervención con una obtenida al inicio de esta. La fluorescencia por 5 ALA se obtiene al estimular al paciente tratado con 5 ALA antes de la intervención con una luz violeta de 440 nm y observar la presencia de fluorescencia roja, emitida por las células tumorales que han absorbido la 5 ALA y la han transformado en protoporfirina IX (20). Esta técnica permite distinguir el tumor del cerebro, lo que suele ser imposible con la luz normal del microscopio operatorio. La RM, realizada al final de la intervención puede revelar un remanente tumoral que haya sido pasado por alto por los

controles previos de ultrasonografía y fluorescencia por 5 ALA. La navegación es útil para diseñar craneotomías más precisas y ayuda a localizar lesiones pequeñas.

Como se mencionó al comienzo, los déficits neurológicos deben ser evitados. Cuando el tumor es cercano o está en un área cerebral funcional elocuente, la RM funcional ayuda a la planificación operatoria, tal como en los tumores de bajo grado. La neurofisiología intraoperatoria permite caracterizar el área motora, las áreas de lenguaje y la corteza visual; la estimulación profunda permite establecer la localización de vías de conexión, como la vía piramidal.

Los glioblastomas deberían ser tratados con la mayor resección quirúrgica posible sin producir daño neurológico.

TERAPIAS SISTÉMICAS

La Temozolamida (TMZ) es activo, aunque con resultados modestos, en pacientes con astrocitomas anaplásicos, que están en primera recaída. Yunk y colaboradores, en un grupo de 162 enfermos obtuvieron una supervivencia libre de progresión de 46% y 13.6% a los 6 y 12 meses respectivamente y con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5.4 meses. El 46% de los enfermos estaban vivos al año y la mediana de supervivencia fue de 13.6 meses. Como es habitual los efectos adversos con la droga fueron bajos (26). Actualmente, la mayoría de los enfermos han recibido TMZ en concomitancia con radioterapia o solo, por eso es de interés que la administración del medicamento en dosis de 50mg/m² en forma continua logra respuesta en estos enfermos tratados con dosis convencionales. La toxicidad es moderada y el tratamiento es bien tolerado.

El mayor aporte de la TMZ ha sido su incorporación como adyuvancia, en forma concomitante con radioterapia y luego sola por 6 meses. Se incluyeron 573 enfermos, casi todos con glioblastomas, en un estudio en que se dividieron los pacientes a recibir solo radioterapia o además la quimioterapia. A los 2 años sobrevivieron el 27% de los que recibieron la combinación y 10.9% con radioterapia sola. A los 5 años las cifras mejoraron 9.8% y 1.9%, diferencias que fueron estadísticamente significativas. Los resultados mejoraron en los enfermos que tuvieron metilación de la metil guanil metil transferasa (MGTM) fueron mejores (27). El intento de aumentar la intensidad de la dosis de TMZ no mejoró los resultados (28).

Este esquema de terapia combinada mostró ser más efectivo y seguro en pacientes de más de 70 años (29). También se ha empleado, en pacientes de más de 65 años el uso de temozolamida sola comparando sus resultados con radioterapia exclusiva. En el estudio NOA-08 se dividieron al azar 412 enfermos a recibir quimioterapia o radioterapia inicial. Al momento de progresión se cambiaba el trata-

miento de quimioterapia a radioterapia y viceversa. No hubo diferencias en la supervivencia, mediana de 8.6 meses con temozolamida versus 9.6 con radioterapia. La mayor parte tenía glioblastoma (89%). No hubo diferencias en la calidad de vida. Los pacientes con MGMT metilada tuvieron mejor respuesta con TMZ en cambio no hubo respuesta diferente en los tratados con radioterapia. Es posible que en los enfermos mayor edad y con MGMT metilada sea mejor iniciar terapia con TMZ y usar radioterapia de rescate. (30). Hay menos estudios con quimioterapia adyuvante dirigidos a astrocitomas anaplásicos (AA). En el estudio NOA-04 se dividieron 318 enfermos con AA en 3 ramas, radioterapia inicial seguida de quimioterapia con PCV o TMZ a la progresión o inicio de quimioterapia con PCV o TMZ y luego radioterapia al progresar. No se encontró diferencias en tiempo a progresión ni en supervivencia. La codeleción 1p/19q fue frecuente en los tumores con componente de oligodendroglioma. También porcentajes superiores al 70% de estas histologías tuvieron mutación de IDH1 y en cambio sólo en el 57% de los AA. La mutación de IDH1 tuvo más importancia pronóstica que la codeleción y la MGMT metilada fue predictiva de respuesta a quimioterapia (31).

En la reunión 2016 de ASCO se presentaron los resultados del estudio CATNON. Se dividieron al azar 751 enfermos, sin codeleción, para recibir o no recibir TMZ luego de radioterapia. Los resultados fueron mejores con la quimioterapia, con el 56% de los enfermos que recibieron TMZ versus 44% (p0.003).

En los oligodendrogliomas anaplásicos se han realizado 2 estudios fase III para medir el efecto de la quimioterapia luego de cirugía. En la publicación de EORTC 29951 se incluyeron enfermos con oligodendroglioma anaplásicos o mixtos con al menos un 25% de componente de oligodendroglioma y que tuvieran al menos 3 de las siguientes 5 características: celularidad alta, mitosis, anormalidades nucleares, proliferación endotelial y necrosis. El grupo estuvo formado por 125 oligodendrogliomas anaplásicos y 82 oligoastrocitomas anaplásicos. Se dividieron al azar para recibir sólo radioterapia o además quimioterapia con PCV. Luego de un seguimiento mediano de 140 meses se apreció una reducción de la mortalidad de 25%, con una diferencia de 12 meses en la supervivencia, 42.3 meses versus 30.6. Los efectos fueron mayores en los enfermos portadores de la codeleción y MGMT metilada. En ausencia de la codeleción parece no haber beneficio (32).

El segundo trabajo es el RTOG 9402. En este caso se incluyeron 291 enfermos en la división al azar para radioterapia sin o con PCV. Los datos se publican con un seguimiento mediano de 11.3 años. No hay diferencia en el grupo total

pero sí en presencia de codeleción, mediana de supervivencia 14.7 años versus 7.3, p0.03 (16).

Un punto muy discutido ha sido el aporte de la terapia antiangiogénica con bevacizumab. En pacientes con enfermedad recurrente el uso de bevacizumab con o sin irinotecan ha demostrado cierto grado de actividad. Con bevacizumab solo se obtienen 28.24% de respuestas y el 37.8% de los enfermos están vivos a los 6 meses. Al agregar irinotecan las cifras son 42.8% y 50.3% respectivamente (33).

Una dificultad en la evaluación de los resultados con bevacizumab radica en el hecho que ya a las 48 horas, el medicamento mejora la integridad de la barrera hemato-encefálica disminuyendo el realce con el medio de contraste dando la imagen de una falsa respuesta (34).

Un estudio fase III, doble ciego midió el efecto de agregar bevacizumab o placebo al tratamiento con radioterapia y Temozolamida. No hubo diferencia en la supervivencia. (35) Un segundo estudio, también fase III y doble ciego (AVAGLIO) se efectuó en 921 enfermos. Tampoco se demostró una mejoría en la supervivencia y sólo una prolongación en la supervivencia libres de progresión (36).

Análisis retrospectivos del estudio AVAGLIO han planteado la posibilidad de beneficio en algunos grupos de enfermos. Los resultados serían positivos en las variedades proneurales con IDH1 No mutado (37).

Se ha estudiado reemplazar la TMZ por bevacizumab más irinotecan en paciente con MGMT no mutada. Un estudio fase II randomizado estudió ambas alternativas. Con irinotecan mejoró la supervivencia sin progresión, pero no hubo diferencia en la supervivencia global (38).

Finalmente no hay demostración de actividad de terapias blancas en estos tumores

RADIOTERAPIA

Tumores Astrocíticos y oligodendrogliales G III OMS

La radioterapia post operatoria se indica en todos los casos de gliomas GIII. Esta se usa en forma concomitante con quimioterapia. Los estudios aleatorizados han utilizado para la quimioterapia la combinación de drogas PCV, pero su uso no se ha generalizado por su toxicidad (16). Por su bajo perfil de toxicidad, la droga utilizada por nosotros en combinación con la radioterapia es la Temozolamida. Debido al mayor grado de infiltración cerebral de los gliomas grado III, los volúmenes que se deben irradiar son mayores que el glioma de menor grado. La dosis empleada en gliomas GIII

es de 60 Gy en 30 fracciones, siendo más alta que la empleada en gliomas de menor grado.

Los estudios genéticos son empleados como indicadores pronósticos, codeleción 1p19q, mutación de IDH1. Todavía no hay estudios genéticos que permitan diferenciar la indicación de radioterapia o radio quimioterapia.

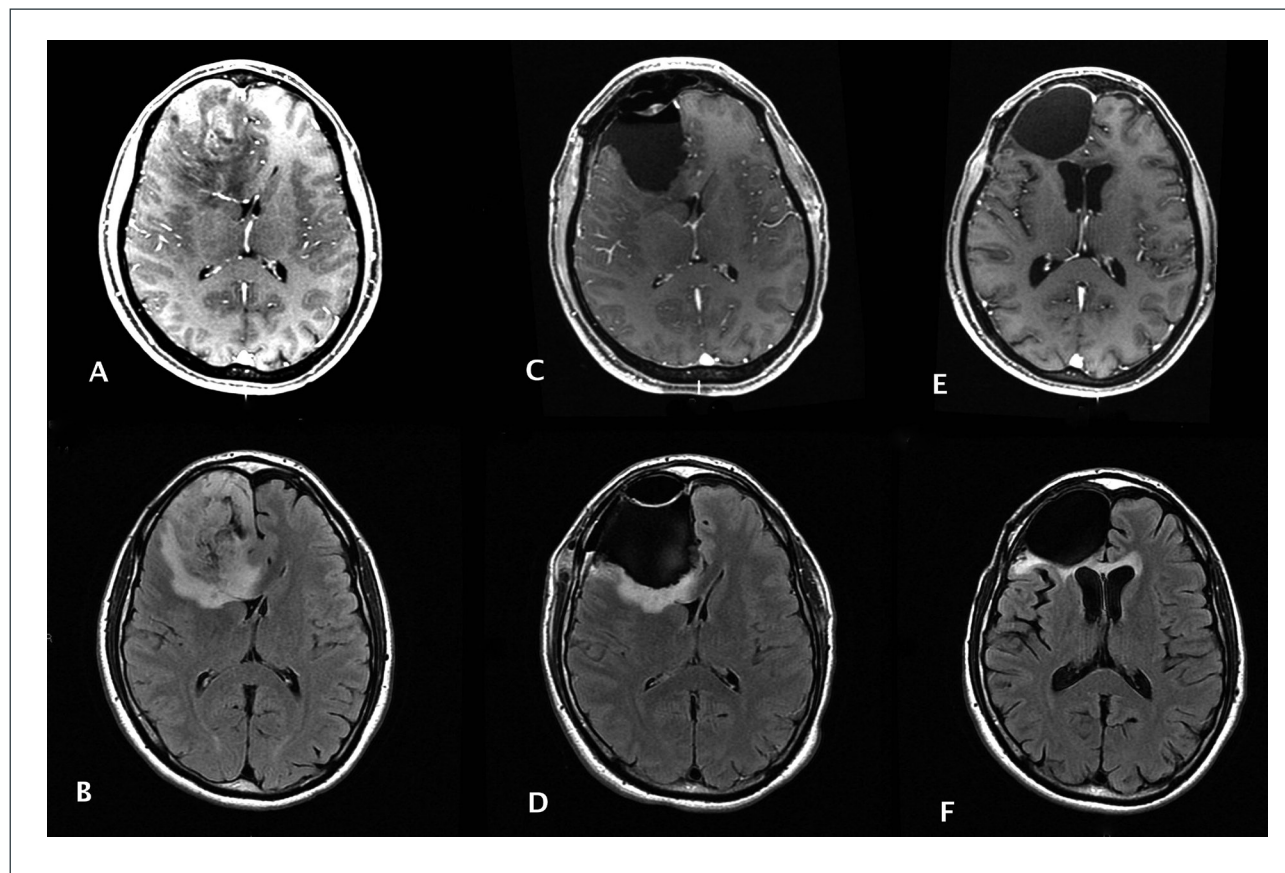
Tumores Astrocíticos Grado IV OMS

El glioblastoma es el glioma de peor pronóstico, por su frecuente recidiva local y breve sobrevida libre de enfermedad, lo que condiciona una corta sobrevida global. El glioblastoma es el glioma con mayor infiltración subclínica del tejido cerebral, tumor que se extiende por fuera de la lesión visible en la resonancia nuclear magnética. La radioterapia siempre está indicada después de la cirugía y debe

entregarse con forma concomitante con Temozolamida, de acuerdo a los estudios randomizados que demuestran aumento en la sobrevida con la combinación (39). Los volúmenes de tratamiento y la dosis son iguales a las empleados en los gliomas grado III, ya que no se ha demostrado beneficio en aumentar la dosis ni los volúmenes (40). La recidiva tumoral de glioblastoma ocurre habitualmente dentro del volumen irradiado a dosis completa.

Los marcadores genéticos son pronósticos del resultado del tratamiento. La sobrevida es más prolongada en los pacientes con la mutación IDH1. La respuesta a quimioterapia se correlaciona con la codeleción 1p19q y la metilación del activador de MGMT (18). Estos marcadores hoy no determinan cambio en la indicación terapéutica.

FIGURA 2. TUMOR ASTROCÍTICO DE ALTO GRADO



A y B Astrocitoma Anaplásico G III OMS frontal derecho con captación heterogénea de Gadolinio en T1 e hiperseñal en FLAIR. El objetivo de la cirugía fue extirpar la zona de captación de Gadolinio en T1. En C y D se observa la desaparición de la zona de captación de contraste, no obstante persiste hiperseñal en FLAIR en el margen de resección posterior. El paciente fue sometido a radioterapia y a quimioterapia concomitante con Temozolamida. E y F muestran un control alejado, 3 años después de resección, en que no hay captación de gadolinio en T1 y el margen hiperintenso en FLAIR ha disminuido de grosor.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sanai N, Polley M-Y, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg.* enero de 2010;112(1):1-9.
- Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg.* junio de 2013;118(6):1157-68.
- Afra D, Osztie E. Histologically confirmed changes on CT of reoperated low-grade astrocytomas. *Neuroradiology.* noviembre de 1997;39(11):804-10.
- Chaichana KL, McGirt MJ, Latta J, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg.* enero de 2010;112(1):10-7.
- Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. *Dutch Neuro-onco...* - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781544>
- Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 de febrero de 2003;21(4):646-51.
- Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology.* 22 de mayo de 2007;68(21):1831-6.
- Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KI, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2012;30(25):3065-70.
- Buchner et al: Phase III of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU and vincristine (OCV) in low grade glioma RTOG 9802 with alliance, ECOG and SWOG. *JCO* 32,SS 2014 (Suppl bast 2020)
- Müller K, Gnekow A, Falkenstein F, Scheiderbauer J, Zwiener I, Pietsch T, et al. Radiotherapy in pediatric pilocytic astrocytomas. A subgroup analysis within the prospective multicenter study HITLGG 1996 by the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* agosto de 2013;189(8):647-55.
- Brown PD, Anderson SK, Carrero XW, O'Neill BP, Giannini C, Galanis E, et al. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytoma: long-term follow-up of prospective multicenter clinical trial NCCTG-867251 (Alliance). *Neuro-Oncol Pract.* diciembre de 2015;2(4):199-204.
- Ishkanian A, Laperriere NJ, Xu W, Millar B-A, Payne D, Mason W, et al. Upfront observation versus radiation for adult pilocytic astrocytoma. *Cancer.* 1 de septiembre de 2011;117(17):4070-9.
- Simonova G, Kozubikova P, Liscak R, Novotny J, Leksell Gamma Knife treatment for pilocytic astrocytomas: long-term results. *J Neurosurg Pediatr.* julio de 2016;18(1):58-64.
- Hallemeier CL, Pollock BE, Schomberg PJ, Link MJ, Brown PD, Stafford SL. Stereotactic radiosurgery for recurrent or unresectable pilocytic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de mayo de 2012;83(1):107-12.
- Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 17 de septiembre de 2005;366(9490):985-90.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de enero de 2013;31(3):337-43.
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 7 de abril de 2016;374(14):1344-55.
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med.* 25 de junio de 2015;372(26):2499-508.
- Keles GE, Chang EF, Lamborn KR, Tihan T, Chang C-J, Chang SM, et al. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *J Neurosurg.* julio de 2006;105(1):34-40.
- Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg.* diciembre de 2000;93(6):1003-13.
- Yamamoto M, Iwaasa M, Nonaka M, Tsugu H, Nabeshima K, Fukushima T. Efficacy and feasibility of procarbazine, ranimustine and vincristine chemotherapy, and the role of surgical resection in anaplastic oligodendroglioma. *Anticancer Res.* diciembre de 2005;25(6A):3715-23.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Gruijicic D, Milicic B, Stojanovic M, Nikolic N, et al. Combined treatment modality for anaplastic oligodendroglioma: a phase II study. *J Neurooncol.* junio de 1999;43(2):179-85.
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J, et al. Fluorescence-guided surgery with

- 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* mayo de 2006;7(5):392-401.
24. Stummer W, Reulen H-J, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn J-C, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* marzo de 2008;62(3):564-576-576.
 25. Stummer W, Tonn J-C, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, et al. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Clinical article. J Neurosurg.* marzo de 2011;114(3):613-23.
 26. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* septiembre de 1999;17(9):2762-71.
 27. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* mayo de 2009;10(5):459-66.
 28. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi M, Jaeckle KA, et al. RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol [Internet].* 2011 [citado 13 de diciembre de 2016];29: 2011 (suppl; abstr 2006)(suppl; abstr 2006). Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/79659-102>
 29. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol.* mayo de 2008;88(1):97-103.
 30. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* julio de 2012;13(7):707-15.
 31. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de diciembre de 2009;27(35):5874-80.
 32. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de enero de 2013;31(3):344-50.
 33. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de octubre de 2009;27(28):4733-40.
 34. Gilbert MR. Antiangiogenic Therapy for Glioblastoma: Complex Biology and Complicated Results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de mayo de 2016;34(14):1567-9.
 35. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 20 de febrero de 2014;370(8):699-708.
 36. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 20 de febrero de 2014;370(8):709-22.
 37. Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, Li C, Cloughesy T, Chinot OL, et al. Patients With Proneural Glioblastoma May Derive Overall Survival Benefit From the Addition of Bevacizumab to First-Line Radiotherapy and Temozolomide: Retrospective Analysis of the AVAglio Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2015;33(25):2735-44.
 38. Herrlinger U, Schäfer N, Steinbach JP, Weyerbrock A, Hau P, Goldbrunner R, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan Versus Temozolomide in Newly Diagnosed O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Nonmethylated Glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de mayo de 2016;34(14):1611-9.
 39. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 10 de marzo de 2005;352(10):987-96.
 40. Wernicke AG, Smith AW, Taube S, Mehta MP. Glioblastoma: Radiation treatment margins, how small is large enough? *Pract Radiat Oncol.* octubre de 2016;6(5):298-305.

NUEVAS TERAPIAS EN EL MANEJO DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO

NEW THERAPIES FOR THE MANAGEMENT OF HIGH GRADE GLIOMAS

DR. RAÚL VALENZUELA (1)

(1) Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Email: rvalen@med.puc.cl

RESUMEN

El reto de mejorar el tratamiento actual de los gliomas de alto grado ha sido abordado con inmensa creatividad, desarrollándose una gran variedad de estrategias para este fin. El análisis interino de un estudio fase III mostró que el beneficio de la terapia standard mejora al complementarla con terapia de campos eléctricos alternantes (Novo TTF-100 A); dadas las limitaciones de un análisis interino, queda por establecer la real magnitud y relevancia clínica de esta mejoría. El presunto beneficio de usar tratamiento antiviral contra citomegalovirus es muy controvertido y su utilidad no se ha demostrado en forma fehaciente. Las terapias antiangiogénicas han mostrado ser útiles para el manejo de las recurrencias, al menos como tratamiento sintomático, pero no han demostrado mejorar la sobrevida en pacientes de novo. La terapia dirigida contra señales intracelulares de crecimiento, conceptualmente muy atractiva, todavía no ha logrado resultados clínicos exitosos. Hay datos preliminares promisorios respecto al uso clínico de vacunas antitumorales y de inmunomodulación con inhibidores de "checkpoints"; también hay algunos datos preliminares a favor del uso de virus oncolíticos. La terapia genética parece estar en etapas aún muy tempranas de su desarrollo y probablemente demore más tiempo en llegar a demostrar utilidad clínica.

Palabras clave: Glioma de alto grado, terapias experimentales, glioblastoma, ensayos clínicos, tratamientos experimentales, glioma anaplásico, terapias biológicas, inmunoterapia.

SUMMARY

The challenge of improving the current treatment of high-grade gliomas has been approached with great creativity generating many diverse strategies. An interim analysis of a

phase III trial showed improved results of standard therapy when complemented with alternating electric fields therapy (Novo TTF-100 A); the true magnitude and clinical relevance of this benefit still remains to be determined because of the nature and limitations of interim analyses. The alleged benefit of antiviral treatment against cytomegalovirus is highly controversial and has not been irrefutably proven. Anti-angiogenic therapy has demonstrated utility in the recurrent setting, at least as a symptomatic treatment; in de novo patients no increase in survival has been proven. Targeted Therapy against growth signals, a very appealing concept, has not yet been successful in clinical trials. Anti-tumor vaccines and immunomodulation with checkpoint inhibitors have shown preliminary encouraging results, the same is true about therapy with oncolytic viruses. Gene therapy for this purpose seems to be still in its early stages of development and it will probably take longer before successful clinical application.

Key words: High grade glioma, investigational therapies, glioblastoma, clinical trials, experimental treatments, anaplastic glioma, biological therapies, immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los gliomas de alto grado es un área de la medicina que siempre ha representado un reto formidable, dado su mal pronóstico y el escaso éxito que se ha obtenido en mejorarlo a pesar de los grandes esfuerzos que se han hecho con este fin. Hasta ahora, los avances han tenido un impacto más bien modesto, pero, han logrado desmentir un fuerte nihilismo terapéutico que imperaba hasta hace poco y que por muchos años mantuvo la visión que no había ninguna terapia que agregara algún beneficio al tratamiento convencional con cirugía y radioterapia. El cambio comenzó a producirse cuando se demostró

que los tumores de alto grado de estirpe oligodendroglial son altamente quimiosensibles y así es posible obtener respuestas duraderas y rescatar recurrencias en pacientes ya tratados con radioterapia en dosis de máxima tolerancia (1).

Para el caso de los tumores de estirpe astrocítica (astrocitoma anaplásico y glioblastoma), se mantuvo este nihilismo terapéutico en gran parte debido a la escasez de estudios metodológicamente adecuados que mostraran indudablemente, un beneficio significativo de adicionar otras terapias al tratamiento convencional con cirugía y radioterapia. Después de la publicación de Stupp et al (2) que demostró inequívocamente el beneficio adicional de la quimioterapia, ésta empezó a ser universalmente aceptada como terapia *standard*, junto a la cirugía y radioterapia y se empezó a tener una visión más optimista respecto a nuevas terapias.

El objetivo de este trabajo es hacer una breve revisión de las nuevas terapias que están siendo investigadas para mejorar el tratamiento de los gliomas de alto grado, principalmente del Glioblastoma Multiforme (GBM), por lo que todo lo que a continuación se expondrá se refiere a GBM, a menos que se indique expresamente otra cosa en el texto.

Existe una impresionante variedad de estrategias para desarrollar nuevos tratamientos para el Glioblastoma, esto revela una gran creatividad y esfuerzo terapéutico y un importante, aunque aún insuficiente, progreso en el conocimiento de la biología de este tumor. En este trabajo sólo revisaremos las estrategias que actualmente parecen más relevantes por encontrarse en una etapa de su desarrollo más cercana a su uso clínico. Estas pueden ser clasificadas en los siguientes grupos:

- Terapias físicas (Novo TTF-100 A)
- Tratamiento antiviral
- Terapias Antiangiogénicas
- Terapia dirigida contra señales intracelulares de crecimiento
- Vacunas antitumorales
- Modulación inmune a través de inhibición de "checkpoints"
- Virus oncolíticos
- Terapia Génica

TERAPIAS FÍSICAS

El Novo TTF-100 A (también llamado Optune) hace uso de un concepto revolucionario en cuanto no se usan drogas ni radioterapia, sino la aplicación de campos eléctricos de polaridad alternante. Se usan campos de baja intensidad (0.7-1 V /cm) y de frecuencia intermedia (200KHz) aplicados mediante 4 transductores en la piel de la cabeza previamente afeitada, esto durante al menos 18 horas al día. A esta intensidad y frecuencia los campos eléctricos no producen calentamiento ni tampoco estimulación muscular o neural, pero sí producen un efecto

de destrucción selectiva de células mitóticas. Esta destrucción selectiva se atribuye a que los microtúbulos del huso mitótico son moléculas muy polares y por tanto muy susceptibles a los efectos de un campo eléctrico alternante el cual impide su adecuada alineación para conformar un huso mitótico normal; además la forma de reloj de arena que adoptan las células en telofase hace perder uniformidad al campo eléctrico intracelular y se produce un efecto dielectroforético que provoca una migración de moléculas, siguiendo las gradientes de intensidad de campo, esto produce destrucción de membranas y consecuente muerte celular (3). Estos conceptos han sido probados tanto *in vitro* como *in vivo* y se han documentado respuestas clínicas y radiológicas con reducción de tamaño tumoral en pacientes que han recibido esta terapia.

Este tratamiento se ha probado en ensayos clínicos con excelente tolerancia, siendo el principal efecto secundario una dermatitis en el sitio de los electrodos. Un ensayo clínico randomizado lo probó en pacientes con recurrencia de glioblastoma comparándolo con la mejor terapia *standard* de rescate (determinada individualmente a juicio del médico tratante), nuevamente se mostró una excelente tolerancia y no hubo diferencia significativa en la sobrevida total de ambos grupos, lo cual al menos demuestra que tiene alguna actividad clínica (4). A pesar que el estudio no fue diseñado como un estudio de no inferioridad con la terapia *standard*, los datos fueron considerados suficientes para que la agencia FDA de EEUU aprobara en 2011 su uso para GBM recurrente.

Un nuevo ensayo clínico randomizado estudió su uso en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado en forma aditiva al actual tratamiento *standard* con radio/quimioterapia con temozolomida (*protocolo Stupp*). Una vez completada la fase concomitante con radioterapia, a los pacientes asignados a Novo TTF-100A se les instaló este dispositivo en un plazo no superior a 7 semanas desde la última dosis de radioterapia, esto como terapia adicional a la continuación del protocolo de quimioterapia *standard* con sus respectivos ciclos mensuales de temozolomida. El estudio contemplaba un análisis interino planificado ("*interim analysis*") el cual mostró que los pacientes tratados con el dispositivo tenían mayor sobrevida libre de progresión y mayor sobrevida total (5). Si bien, los resultados del análisis interino son bastante sólidos en cuanto a mostrar beneficio de Novo TTF-100A, éstos tienen la limitación de no permitir una adecuada estimación de la magnitud de este beneficio, ésta eventualmente podría ser clínicamente marginal, especialmente si se tiene en cuenta el alto costo de la terapia (unos 20.000 dólares mensuales que se gastan principalmente en el frecuente recambio de los transductores de piel). La verdadera relevancia clínica de esta terapia sólo se podrá aclarar dentro de algunos años más, cuando se cuente con un seguimiento más completo y prolongado del total de los pacientes reclutados (6,7).

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Algunos autores han encontrado presencia de proteínas y ácidos nucleicos de citomegalovirus en las células tumorales de glioblastoma pero, no en las células del tejido normal adyacente (8) y han planteado la hipótesis que la presencia de este virus favorece la desdiferenciación y progresión tumoral. Basados en esta hipótesis se ha planteado usar valganciclovir como tratamiento aditivo a la radio/quimioterapia *standard* del protocolo *Stupp*. El estudio original prospectivo, randomizado, controlado y doble ciego (Estudio VIGAS) no logró demostrar diferencias significativas en sobrevida libre de progresión ni en sobrevida total para el grupo de pacientes a los que se les adicionó valganciclovir comparado con el grupo placebo. Sin embargo, un posterior análisis retrospectivo de pacientes tratados con valganciclovir realizado por esos mismos investigadores y que incluía a pacientes del estudio VIGAS y a otros pacientes adicionales, encontró que en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con valganciclovir por más de 6 meses, la mediana de sobrevida era francamente superior a la de pacientes control contemporáneos, obteniendo medianas de sobrevida superiores a 30 meses (9). Estas sobrevidas inusualmente altas para cualquier tratamiento de GBM, a pesar de las limitaciones de un análisis retrospectivo, han despertado un gran interés y han suscitado una fuerte controversia. A pesar del alto costo del tratamiento éste resulta muy atractivo por su buena tolerabilidad y porque la droga está fácilmente disponible para otras indicaciones.

Las principales objeciones a este tratamiento tienen que ver con la naturaleza retrospectiva del estudio y con un posible sesgo de selección dado que se exige como condición de ingreso al análisis, el haber recibido la droga por un período de al menos 6 meses, de esa manera se excluye a los pacientes de peor pronóstico, éstos progresan o fallecen antes de ese período y entonces la muestra se enriquece en pacientes de mejor pronóstico. Otro fuerte argumento en contra de la utilidad del valganciclovir es que el estudio metodológicamente más apropiado (VIGAS) haya sido negativo, si bien eso podría deberse a falta de potencia estadística y a insuficiente tiempo de exposición a la droga. Finalmente hay objeciones al concepto mismo que el citomegalovirus juegue un rol en la patogenia del GBM, porque los estudios de búsqueda de citomegalovirus en tejido tumoral que diversos autores han realizado, han entregado resultados conflictivos. En algunos de ellos se reporta que la presencia del virus es muy frecuente y en otros que es excepcional, esta discrepancia se debe probablemente a diferencias en las técnicas de detección que se usaron. En todo caso, aún en los estudios positivos, la cantidad de proteínas y especialmente de ácidos nucleicos es bastante escasa y su presencia no implica infección propiamente tal (hasta ahora ningún estudio ha logrado probar una genuina infección por el citomegalovirus) (10,11).

En suma, la evidencia actual no avala la utilidad del tratamiento con valganciclovir, aunque no la descarta completamente, asunto que debiera ser estudiado en un adecuado ensayo clínico prospectivo, controlado, randomizado y doble ciego. Actualmente no se justifica el uso de valganciclovir para pacientes con GBM fuera de un estudio clínico.

TERAPIAS ANTIANGIÓGENICAS

GBM es uno de los cánceres más vascularizados que existen y en este tumor se encuentra altos niveles de expresión del factor pro-angiogénico VEGF (*vascular endothelial growth factor*), esto hace que la angiogénesis sea un blanco terapéutico interesante. Se espera que al atacar la angiogénesis se obtenga una acción antitumoral mediada por varios mecanismos: una inhibición de la vascularización necesaria para la nutrición de las células neoplásicas, un posible efecto tóxico directo contra las células gliomatosas que expresen VEGF o su receptor, una disrupción del nicho microvascular tumoral que provee un microambiente favorable a las células troncales gliomatosas (*tumor stem cells*) y además una normalización funcional y estructural de la microvasculatura. Esto hace cambiar sus características de permeabilidad y capacidad de aporte de oxígeno y nutrientes desde una condición de vasos anormales, preferencialmente favorable, para el desarrollo de células neoplásicas, a una nueva condición de vasos más normales que provee condiciones más favorables para las células normales (12).

La normalización funcional de la microvasculatura, además de producir un efecto propiamente antineoplásico, produce también una disminución del edema vasogénico tumoral con un importante beneficio clínico sintomático y una reducción de los requerimientos de corticoides. Esta mejoría en la permeabilidad vascular también resulta en un cambio de la apariencia radiológica del tumor, disminuyendo su reforzamiento con el medio de contraste y pudiendo producir una "pseudo-respuesta". Es factible que la mayor parte de la respuesta observada a terapias antiangiogénicas sea atribuible a sus efectos sintomáticos/anti edema y a sus efectos imagenológicos y que la acción sobre el tumor sea más bien citostática en vez de tumoricida.

El agente antiangiogénico mejor estudiado actualmente es un anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGF, el Bevacizumab (Avastin®). Este medicamento fue estudiado en pacientes con GBM en primera recurrencia a dosis de 10mg/kg cada 2 semanas como agente único o en combinación con irinotecan obteniéndose interesantes resultados. Las tasas de respuesta fueron del orden de 30%, las medianas de sobrevida libre de recurrencia del orden de 4 meses y las medianas de sobrevida total del orden de 8-9 meses. Estas cifras que son claramente mejores que las obtenidas históricamente con otras terapias e hicieron que la FDA aprobara su indicación en GBM

recurrente y llevaron a que actualmente ésta sea una indicación ampliamente usada a nivel mundial. Este mismo estudio no encontró diferencias significativas entre el grupo que usó bevacizumab como monoterapia versus el grupo en que se lo combinó con irinotecan, excepto por una mayor toxicidad en este último grupo (13). Hasta ahora ninguna droga ha demostrado fehacientemente mejorar o potenciar el beneficio de bevacizumab al combinarla con éste, es decir, no se obtiene mejores resultados que con bevacizumab en monoterapia.

El uso de bevacizumab, por su particular mecanismo de acción y por sus efectos sobre la permeabilidad vascular y la apariencia radiológica del tumor, ha producido un aumento en la incidencia de un tipo de patrón de recurrencia de aspecto infiltrativo/difuso en el cual no se ve un crecimiento de masa lesional que se refuerza con contraste (14). Otra particularidad de esta terapia es que, en algunos casos, se ha observado una violenta y acelerada progresión tumoral al suspenderlo; por este motivo hay un estudio clínico en curso que busca determinar si los pacientes que ya están recibiendo bevacizumab al momento de la progresión debieran de todas maneras continuarlo (15).

En vista de los positivos resultados obtenidos en pacientes con GBM recurrente, se hicieron dos estudios en pacientes de novo explorando si era beneficioso el adicionar bevacizumab al tratamiento inicial con radio/quimioterapia del protocolo Stupp. En ambos estudios se observó solamente un aumento de la sobrevida libre de progresión, parámetro que ofrece algunos reparos a su interpretación debido a los ya comentados efectos imagenológicos y anti edema del medicamento. No se observó mejoría en la sobrevida total en ninguno de los dos estudios, aunque esto en parte se podría deber a que un tercio de los pacientes del grupo placebo recibió bevacizumab de rescate una vez que cayeron en recurrencia, lo cual podría atenuar eventuales diferencias de sobrevida con el grupo inicialmente tratado con bevacizumab (16,17).

Se ha usado otros agentes anti-angiogénicos distintos al bevacizumab sin que hasta ahora hayan demostrado beneficios que signifiquen un real progreso respecto al tratamiento standard. Cediranib, un inhibidor de tirosina kinasa con acción sobre múltiples subtipos de receptor de VEGF, no demostró diferencias significativas al compararlo con Lomustina en pacientes con GBM recurrente (18). Enzastaurina, un inhibidor de proteína kinasa C con acción antiangiogénica y acción antigliomatosa directa, tampoco mostró diferencia con Lomustina en pacientes con GBM recurrente (19). En pacientes de novo, la adición a la radio/quimioterapia de Cilengitide, un inhibidor selectivo de integrina $\alpha\beta3-\alpha\beta5$, no demostró beneficio en pacientes con MGMT metilado y tampoco en pacientes con MGMT no metilado (20,21).

TERAPIA DIRIGIDA CONTRA SEÑALES INTRACELULARES DE CRECIMIENTO

El estudio genético de GBM ha encontrado que en la mayoría de estos tumores hay alteraciones en los sistemas de señales intracelulares que normalmente regulan la entrada al ciclo celular y su progresión y que lo detienen y propician la apoptosis cuando detectan daño genético o condiciones en las que es inapropiado que haya multiplicación celular; estos sistemas corresponden principalmente a las vías Rb y p53. En más del 80% de los casos de GBM se encuentra alteración de función en al menos una de estas vías. A esta falla en el control de la proliferación, se agregan variadas alteraciones en las vías de señales intracelulares estimuladoras de la proliferación celular, ya sea a nivel de tirosina kinasas asociadas a receptores de factores de crecimiento o, más distalmente, a nivel de señales secundarias o terciarias, produciendo un aumento de señales estimuladoras o una disminución de su inhibición; estas alteraciones se encuentran en más del 80% de los casos de GBM; el resultado final, es una proliferación celular descontrolada.

Para el caso de GBM resulta particularmente relevante la mutación o amplificación del receptor para EGF, presente en un 40% de los casos; aproximadamente una mitad de ellos (un 20% del total de los GBM, especialmente pacientes mayores de 50 años) tiene específicamente la mutación EGFvIII que produce una molécula truncada que está constitutivamente activada, aún en ausencia de ligando.

En vista de estos datos, resulta particularmente atractivo el tratar de inhibir o detener esta sobre-estimulación de señales proliferativas a diferentes niveles, tal como ya se ha hecho exitosamente en otras neoplasias, principalmente mediante inhibidores de tirosina kinasas asociadas a receptor. Desgraciadamente este enfoque no ha resultado fructífero para GBM; hasta ahora se ha probado sin éxito diferentes inhibidores de tirosina kinasas asociadas a receptores de factores de crecimiento, especialmente de EGF, PDGF, C-met; también se ha intentado infructuosamente inhibidores de señales más distales como Ras/RAF, mTOR y Proteína Kinasa C. Las causas de este fracaso parecen deberse a que las células de GBM tienen múltiples alteraciones simultáneas en diferentes vías y sitios correspondientes a múltiples factores de crecimiento, entonces la inhibición de una de ellas es compensada por vías alternativas redundantes. Tal vez se pueda tener mejor éxito con drogas cuyo efecto sea en múltiples sitios y a múltiples niveles o con combinación de múltiples drogas de acción complementaria (22).

VACUNAS ANTITUMORALES

Un concepto muy atractivo es la inducción de una respuesta inmune activa contra el tumor porque este enfoque tendría la ventaja teórica de una mayor selectividad y menores efectos

adversos, además de una posible mantención prolongada de su efecto a lo largo del tiempo previniendo eventuales recurrencias. Dado que el tumor para poder desarrollarse ha logrado de algún modo evadir al sistema inmune, el desafío es lograr estimularlo y dirigirlo para que produzca una respuesta antitumoral eficaz. Otro problema importante es la heterogeneidad antigénica de las células tumorales y su variabilidad a lo largo del tiempo, por lo tanto, es necesario atacar múltiples antígenos blanco y/o que el antígeno blanco sea esencial para la sobrevida y desarrollo del tumor, de modo que si las células dejan de expresarlo, entonces el tumor detenga su desarrollo.

A pesar de un gran esfuerzo de investigación, hasta ahora son escasas las vacunas que han logrado mostrar resultados clínicos promisorios.

Rindopepimut es una vacuna peptídica que produce una respuesta inmune de tipo humoral y celular contra el receptor a EGF truncado EGFvIII, el cual está presente específica y únicamente en las células gliomatosas de un 20% de los pacientes con GBM. En pacientes con GBM recurrente cuyo tejido es positivo a la presencia de EGFvIII, su uso asociado a Bevacizumab mostró un aumento en las tasas de respuesta, de sobrevida libre de recurrencia y de sobrevida total al comparar con el uso aislado de Bevacizumab en monoterapia (23). Un estudio de fase III en pacientes con GBM recién diagnosticado en el cual se le administró a todos los pacientes la radio/quimioterapia standard del protocolo Stupp y se randomizó la adición de Rindopepimut vs placebo (estudio ACT IV) no logró demostrar aumento de la sobrevida total con la vacuna; esto fue informado en un comunicado emitido a principios de 2016 por la compañía desarrolladora de la vacuna (*Celldex Therapeutics*), esta conclusión se basa en un análisis interino del estudio que motivó la suspensión del reclutamiento de pacientes. En este estudio negativo se encontró una inesperadamente prolongada sobrevida total en el grupo placebo (mediana de 21 meses) la cual no fue significativamente diferente a la del grupo tratado con la vacuna. Es posible que la vacuna tenga mayor efecto si se la administra en combinación con Bevacizumab debido a que éste tiene una acción potenciadora de la respuesta inmune porque favorece la maduración de células dendríticas y el tráfico endotelial de células T (24).

Otro tipo de vacunas consiste en la utilización de células presentadoras de antígenos, específicamente células dendríticas autólogas que son expuestas a un lisado de tejido tumoral del propio paciente y que son estimuladas para que se activen, éstas células activadas son posteriormente reinyectadas al paciente. Un ejemplo de estas células dendríticas autólogas activadas corresponde a la vacuna denominada **DCVax-L**. Si bien el proceso es complicado y toma un tiempo para su preparación individual, tendría la ventaja de ser personalizado para el repertorio antigénico del tumor propio de cada paciente en particular. Estudios clínicos preliminares mostraron resultados interesantes,

con sobrevidas totales superiores a 30 meses en un grupo de pacientes con GBM recién diagnosticado (25). Actualmente esta vacuna está en un estudio de fase III y se espera la publicación de sus resultados en poco tiempo más (26).

Se han desarrollado también otras vacunas contra otros blancos antigénicos expresados en células gliomatosas y que están ausentes en células normales; esta vacunas han mostrado resultados preliminares interesantes pero aún están en etapas iniciales de su desarrollo, entre éstas parecen promisorias la vacunación con el complejo de proteína **heat-shock Gp 96** obtenida del propio tejido tumoral de cada paciente (Complejo proteico autólogo HSPPC-96) y la vacuna de **células dendríticas presentadoras del antígeno pp65 de citomegalovirus**.

MODULACIÓN INMUNE A TRAVÉS DE INHIBICIÓN DE "CHECKPOINTS"

Dentro de las estrategias de supervivencia y crecimiento que utiliza exitosamente el GBM para lograr desarrollarse está su capacidad de evadir al sistema inmune mediante una inmunodepresión. Esta es mediada por factores como la producción de *Transforming Growth factor* (TGF- β) y la expresión y activación de moléculas inmunoregulatoras; estas últimas actúan en el proceso de presentación antigénica como moléculas coestimuladoras de acción inhibitoria sobre la célula T ("checkpoints") evitando su activación y generando una inmunotolerancia al antígeno. Las moléculas inmunoregulatoras o *checkpoints* también actúan inhibiendo una excesiva proliferación de las células T ya activadas y su expresión aumenta en respuesta a la activación de las células T, de este modo ejercen un *feed-back* negativo que evita una respuesta inmune descontrolada.

Los "checkpoints" más estudiados en cáncer corresponden a la activación en la célula T de los receptores PD-1 (susceptibles a inhibición con Nivolumab o Pembrolizumab) y de los receptores CTLA-4 (susceptibles a inhibición con Ipilimumab).

La inhibición de CTLA-4 y de PD-1 permite liberar una respuesta inmune antitumoral que estaba basalmente inhibida produciendo así una eficaz destrucción de células tumorales; este concepto ha demostrado su efectividad y utilidad clínica en el tratamiento de melanoma y de cáncer pulmonar no células pequeñas, incluso en pacientes con metástasis cerebrales de estos tumores. Su uso en GBM está recién explorándose, pero parece promisorio. Un estudio preliminar con Ipilimumab combinado con Bevacizumab en pacientes con GBM recurrente mostró sobrevida a seis meses de 70% (27). Hay estudios en curso para Nivolumab y para Pembrolizumab ya sea en monoterapia o en combinación con bevacizumab; la combinación de Nivolumab con Ipilimumab resultó tener una alta incidencia de toxicidad por lo que se suspendió esa rama del ensayo clínico que la estudiaba (28,29).

VIRUS ONCOLÍTICOS

El uso de virus que producen lisis celular con tropismo selectivo para las células gliomatosas produciría su efecto antitumoral no sólo por destrucción directa de las células tumorales sino también por una activación del sistema inmune al exponer antígenos intracelulares previamente ocultos y combinarlos con antígenos virales favoreciendo su inmunogenicidad. La importancia de esta inmunostimulación es tanto o más relevante que la destrucción directa por lisis de las células tumorales. La principal desventaja de este enfoque es que se requiere inyectar los virus directamente en el tumor mediante una intervención quirúrgica.

Los virus utilizados para este fin son agentes modificados por ingeniería genética para que mantengan su capacidad de replicación e infección pero que lo hagan en forma selectiva para las células tumorales, respetando a las células normales. Un ejemplo de esto es el virus polio modificado PVSRIPO que ha mostrado resultados promisorios en estudios preliminares (30). El receptor celular para virus PVSRIPO corresponde a CD155, también llamada nectin-5, una molécula de adhesión que está sobre-expresada en tumores neuroectodérmicos especialmente en sus células troncales tumorales (*"tumor stem cells"*). Por otro lado, el virus ha sido modificado alterando un segmento de su genoma que es crítico para iniciar la traducción de sus proteínas en las células eucarióticas normales (se ha reemplazado su IRES (*internal ribosome entry site*) por el de un rinovirus); como resultado, el virus es incapaz de replicarse en neuronas normales y no es patogénico; sin embargo, el virus mantiene su capacidad de multiplicación y de lisis en las células neoplásicas porque en ellas está alterada la regulación de la traducción de las proteínas virales y entonces ésta continúa ocurriendo a pesar de la modificación del IRES (31). Otros virus oncolíticos que están siendo estudiados clínicamente corresponden a virus modificados genéticamente del tipo herpes simplex, parvovirus y adenovirus (32-34).

TERAPIA GENÉTICA

La terapia genética antineoplásica consiste en introducir genes en el tejido tumoral para así obtener el efecto deseado. Podemos clasificar las diversas estrategias usadas para este fin en tres tipos:

1. introducción de genes suicidas.
2. introducción de genes que potencien la respuesta inmune antitumoral.
3. Introducción de genes supresores de tumores que restauren el control de la multiplicación celular y la apoptosis.

Para la introducción de estos genes se requiere inyectarlos directamente en el tumor mediante un procedimiento quirúrgico y para introducir el DNA a las células se usa habitualmente un vector, como por ejemplo un virus replicación-deficiente con tropismo selectivo o preferencial por las células tumorales.

Dentro de los **genes suicidas**, el más conocido es el caso de la **Timidina Kinasa de Herpes Simplex**, enzima que no existe en las células humanas y que hace que este virus sea sensible al ganciclovir porque lo transforma en ganciclovir trifosfato que es el verdadero metabolito tóxico para las células que estén sintetizando DNA. La estrategia consiste en introducir este gen a las células tumorales y luego administrar ganciclovir, produciendo así la muerte de las células que están en proceso de replicación; esto tiene además un efecto **"espectador inocente"** consistente en la destrucción de células tumorales adyacentes que no han sido infectadas por el gen. Este efecto "espectador inocente" es probablemente mediado por la incorporación de ganciclovir trifosfato liberado desde las células tumorales infectadas y ya destruidas y también por una activación del sistema inmune. Un estudio de fase III que usó ganciclovir y que se hizo previo a la era de la radio/quimioterapia de *Stupp*, no mostró beneficios de esta terapia al compararla contra un grupo control; ambos grupos solo recibían cirugía y radioterapia (35). Este fracaso se atribuye, al menos parcialmente, a la baja eficiencia de la infección, dado que se logró introducir el gen a sólo un muy bajo porcentaje del total de células tumorales. Para superar este problema se está estudiando múltiples estrategias: desarrollo de vectores más eficientes, co-infección con otros genes terapéuticos adicionales mediante vectores cargados con múltiples genes y la combinación de la terapia genética con otras estrategias antitumorales (por ejemplo agregar quimioterapia con temozolomida y/o inmunoterapia).

Existen varios tipos de vectores utilizables para introducir genes terapéuticos, entre los cuales destaca el uso de retrovirus y de adenovirus, el uso de sistemas sintéticos como liposomas o nanopartículas y el uso de células portadoras de genes terapéuticos, especialmente de células de tipo troncal las cuales tienen especial capacidad migratoria y tropismo por las células gliomatosas. Dentro de este tipo de células portadoras se encuentran las células troncales neuronales y las células troncales mesenquimáticas.

Otro de los genes terapéuticos del tipo suicida que están siendo ensayados, además del de Timidina Kinasa Herpética, está el de **Citosina Deaminasa** que convierte a la 5-flúorcitocina en 5-fluoruracilo. Dentro de los genes terapéuticos potenciadores de la respuesta inmune destaca el uso de los genes para interferón B y para Interleuquina 2. Entre los genes supresores tumorales destaca p53 y p16 (INK4a) (36).

Es muy posible que, en pocos años más, la tecnología para este tipo de tratamiento esté mucho más desarrollada y entonces se logre superar las dificultades técnicas que hasta ahora han impedido traducir los interesantes resultados de modelos experimentales en terapias clínicamente exitosas.

CONCLUSIONES Y COMENTARIO FINAL

En el momento actual, el tratamiento standard del glioblastoma multiforme es la cirugía con una máxima resección segura seguida de radioterapia y quimioterapia con temozolomida según el Protocolo Stupp (2), este tratamiento está sólidamente avalado por la evidencia actualmente disponible. Para el rescate de las recurrencias, el tratamiento es insatisfactorio y las mejores opciones terapéuticas, de acuerdo a la evidencia actualmente disponible, son el uso de quimioterapia alquilante y de bevacizumab; algunos pacientes bien seleccionados también se pueden beneficiar con una reintervención quirúrgica y/o re-irradiación. Otras terapias fuera de las ya mencionadas se pueden considerar como investigacionales.

Dado lo insatisfactorio de los resultados obtenidos con las actuales terapias, se está investigando una multitud de nuevos tratamientos que aplican variados enfoques o estrategias. En esta revisión nos enfocamos sólo en aquellas terapias que han llegado a su aplicación en estudios clínicos; no hemos incluido tratamientos experimentales que aún se encuentran en una fase de estudios in vitro o en modelos animales.

Con la evidencia actualmente disponible, podemos destacar algunos tratamientos de especial interés clínico porque, al menos preliminarmente, han mostrado su potencialidad para ser aplicadas en pacientes con glioblastoma. El uso de terapia de campos eléctricos alternantes (Novo TTF-100 A) adicionado al tratamiento standard con protocolo Stupp demostró beneficio en un estudio de fase III, pero la magnitud y real utilidad clínica de ese beneficio está por establecerse porque hasta ahora sólo contamos con un análisis interino de los resultados. Hasta ahora no hay evidencia sólida que avale el uso de tratamiento anti citomegalovirus en gliomas aunque su eventual utilidad todavía no está completamente descartada; actualmente no se justifi-

ca el uso de valganciclovir para pacientes con GBM fuera del ámbito de un estudio clínico. El uso de bevacizumab y terapias antiangiogénicas para el manejo de recurrencias está avalado por estudios de fase II, los cuales demuestran un claro beneficio sintomático e imagenológico junto a una mejoría en la supervivencia al comparar con series históricas; su uso para el tratamiento de pacientes de *novo* no ha mostrado una utilidad más allá de su acción anti edema cerebral y no ha demostrado aumentar la supervivencia total de estos enfermos. Hasta ahora, los inhibidores de tirosina kinasa y de otras señales intracelulares no han logrado demostrar utilidad clínica. El uso de vacunas antitumorales ha mostrado algunos resultados interesantes y, si bien el ensayo de fase III para la vacuna peptídica rindopepimut resultó negativo, otras vacunas están mostrando resultados preliminares promisorios, entre las que podemos mencionar la vacuna de células dendríticas DCVax-L, que actualmente está siendo probada en un estudio fase III. Una estrategia terapéutica que es especialmente promisoriosa y que pronto podría llegar a su aplicación clínica es la inmunomodulación con los inhibidores de "checkpoints" como Ipilimumab, Nivolumab o Pembrolizumab, su utilidad ya ha sido claramente demostrada en el tratamiento de melanoma y de cáncer de pulmón no células pequeñas, indicaciones para las que ya son ampliamente usados por los oncólogos clínicos; en el caso del glioblastoma la experiencia es todavía preliminar: hay pequeñas series de pacientes en los que se ha obtenido resultados alentadores que han motivado el inicio de varios estudios clínicos que actualmente están en curso.

Los estudios con virus oncolíticos han mostrado algunos resultados interesantes pero, éstos aún son muy preliminares. La terapia genética parece estar todavía en etapas muy tempranas de su desarrollo y probablemente demore más tiempo en llegar a demostrar utilidad clínica.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cairncross J, Macdonald D. Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann Neurol*. 1988; 23(4):360-4.
2. Stupp R, Mason W, Van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
3. Davies A, Weinberg U, Palti Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013, xxxx: 1-10.
4. Stupp R, Wong E, Kanner A, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 2192- 2202.
5. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314 (23): 2535-2543.
6. Viele K, McGlothlin A, Broglio K. Interpretation of Clinical Trials That Stopped Early. *JAMA* 2016; 315 (15): 1646-1647.

7. Sampson J. Alternating Electric Fields for the Treatment of Glioblastoma (Editorial) *JAMA* 2015; 314 (23): 2511-2513
8. Cobbs C, Harkins L, Samanta M, et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res.* 2002;62(12):3347-3350
9. Söderberg-Nauclér C, Rahbar A, Stragliotto G. Survival in patients with glioblastoma receiving valganciclovir. *N Engl J Med.* 2013;369:985-986
10. Wick W, Michael Platten M. CMV infection and glioma, a highly controversial concept struggling in the clinical arena. *Neuro Oncol* 2014;16(3): 332-333.
11. Solomon I, Ramkissoon S, MD, Milner D, Folkert R. Cytomegalovirus and Glioblastoma: A Review of Evidence for Their Association and Indications for Testing and Treatment. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73(11): 994-998
12. Chamberlain M. Emerging Clinical Principles on the Use of Bevacizumab for the Treatment of Malignant Gliomas. *Cancer* 2010;116:3988-99.
13. Friedman H, Prados M, Wen P, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *JCO* 2009; 27: 4733-4740
14. Potthast L, Chowdhary S, Pan E, Yu D, Zhu W, Brem S. The infiltrative, diffuse pattern of recurrence in patients with malignant gliomas treated with bevacizumab [abstract]. *J Clin Oncol.* 2009;27(suppl 5):101s. Abstract 2057.
15. Brandes A, Mason W, Pichler J, et al. Can bevacizumab prolong survival for glioblastoma patients through multiple lines of therapy? *Future Oncol.* 2014;10(7):1137-45
16. Gilbert M, Dignam J, Armstrong T, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(8):699-708
17. Chinot O, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(8):709-22
18. Batchelor T, Mulholland P, Neyns B, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31(26):3212-8
19. Wick W, Puduvalli V, Chamberlain M, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol.*;28(7):1168-74
20. Nabors L, Fink K, Mikkelsen T, et al. Two cilengitide regimens in combination with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma and unmethylated MGMT gene promoter: results of the open-label, controlled, randomized phase II CORE study. *Neuro Oncol.* 2015;17(5):708-17
21. Stupp R, Hegi M, Gorlia T, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1100-8.
22. Van Meir E, Hadjipanayis C, Norden A, et al. Exciting New Advances in Neuro-Oncology. *The Avenue to a Cure for Malignant Glioma.* *CA Cancer J Clin* 2010;60:166-193.
23. Reardon D, Schuster J, Tran D, et al. ReACT: overall survival from a randomized phase II study of rindopepimut (CDX-110) plus bevacizumab in relapsed glioblastoma. *J. Clin. Oncol* 2015; 33 (15 S) (suppl): abstr 2009.
24. Elamin Y, Rafee S, Toomey S, Hennessy B. Immune Effects of Bevacizumab: Killing Two Birds with One Stone. *Cancer Microenviron.* 2015; 8(1): 15-21
25. Prins R, Soto H, Konkankit V, et al. Gene expression profile correlates with T-cell infiltration and relative survival in glioblastoma patients vaccinated with dendritic cell immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6):1603-15
26. Polyzoidis S1, Ashkan K. DCVax®-L--developed by Northwest Biotherapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(11):3139-45
27. Carter T, Shaw H, Cohn-Brown D, Chester K, Mulholland P. Ipilimumab and Bevacizumab in Glioblastoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(10):622-6
28. Sampson J, Vlahovic G, Sahebjam S. Preliminary safety and activity of nivolumab and its combination with ipilimumab in recurrent glioblastoma (GBM): CHECKMATE-143. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33 (15 S) (suppl): abstr 3010
29. Curry W, Lim M. Immunomodulation: checkpoint blockade etc. *Neuro-Oncology* 2015; 17: vii26-vii31
30. Desjardins A, Sampson J, Peters K, et al. Oncolytic polio/rhinovirus recombinant (PVSRIPO) against recurrent glioblastoma (GBM): Optimal dose determination. *J Clin Oncol.* 2015;33 (15 S) (suppl): abstr 2068
31. Goetz C, Gromeier M. Preparing an Oncolytic Poliovirus Recombinant for Clinical Application Against Glioblastoma Multiforme. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010; 21:197-203.
32. Lang F, Conrad C, Gomez-Manzano C, et al. Phase I clinical trial of oncolytic virus Delta-24-RGD (DNX-2401) with biological endpoints: implications for viro-immunotherapy. *Neuro-Oncology* 2014; 16 (issue suppl_5): v162-v162
33. Markert J, Razdan S, Kuo H, et al. A phase 1 trial of oncolytic HSV-1, G207, given in combination with radiation for recurrent GBM demonstrates safety and radiographic responses. *Mol Ther.* 2014; 22:1048-55.
34. Geletneký K, Huesing J, Rommelaere J, et al. Phase I/IIa study of intratumoral/intracerebral or intravenous/intracerebral administration of Parvovirus H-1 (ParvOryx) in patients with progressive primary or recurrent glioblastoma multiforme: ParvOryx01 protocol. *BMC Cancer* 2012; 12:99.
35. Rainov N. A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated glioblastoma multiforme. *Hum Gene Ther.* 2000; 11(17):2389-401.
36. Okura H, Smith C, Rutka J. Gene therapy for malignant glioma. *Mol Cell Ther.* 2014; 2: 21.

MANEJO DE LOS TUMORES DE HIPÓFISIS

MANAGEMENT OF PITUITARY TUMORS

DR. DAVID ROJAS (1)

(1) Profesor Asistente de Neurocirugía Universidad de Chile. Grupo de Patología Hipofisiaria. Instituto de Neurocirugía A. Asenjo. Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

Email: drojasz@gmail.com

RESUMEN

Los tumores hipofisarios son un conjunto de lesiones que ocupan la silla turca, siendo el adenoma hipofisiario por lejos la lesión más frecuente. Los adenomas hipofisarios se manifiestan clínicamente por compresión de las estructuras vecinas y por hiper o hipofunción hormonal. Dependiendo de estas características, su manejo puede ser variable desde la observación, pasando por el manejo médico y la cirugía. En la siguiente monografía se analizará los principales aspectos clínicos, del diagnóstico y tratamiento de estas lesiones.

Palabras clave: Tumores hipófisis, adenoma hipofisiario, diagnóstico, resección transesfenoidal, tratamiento, radioterapia, guías clínicas.

SUMMARY

Pituitary tumors include a set of different lesions located at sella turcica, the pituitary adenoma is by far the most

frequent type of lesion. Pituitary adenomas present clinically by compression of neighborhood structures, and hyper or hypo secretion of pituitary hormones. Depending on these characteristics, they can be observed, managed medically or by surgery. In this monograph, we will discuss the clinical aspects, diagnostic and treatment strategies of pituitary adenomas.

Key words: Pituitary tumor, pituitary adenoma, diagnosis, transphenoidal resection, treatment, radiotherapy, guidelines.

INTRODUCCIÓN

El término Tumor de Hipófisis, agrupa a una serie de patologías misceláneas de la silla turca, cuyo representante más frecuente e importante es el **Adenoma Hipofisiario**. Para efectos de esta monografía nos concentraremos en este último ya que representa el 90% de las lesiones selares (1) y discutiremos en el apartado de diagnósticos diferenciales el resto de las lesiones.

Los Adenomas Hipofisarios (AH) corresponden a lesiones tumorales primarias del parénquima de la glándula hipofisaria.

EPIDEMIOLOGÍA

Analizados desde el punto de vista epidemiológico, en las últimas décadas se ha observado un aumento de la prevalencia de estas lesiones, dado principalmente por el aumento de los estudios con imágenes - especialmente la Resonancia Nuclear Magnética (RM)- y el consecuente diagnóstico de lesiones en estadio subclínico (2-4).

La prevalencia estimada en un meta-análisis reciente fue de 16.7%, que fluctuó entre 14.4 y 22.5%, dependiendo si el análisis fue realizado en series *post-mortem* o de imágenes (4).

PATOGENIA

En su patogénesis, los adenomas hipofisarios corresponden a neoplasias benignas originadas por proliferación monoclonal, que se originan en una célula del parénquima de la adenohipófisis. Del punto de vista de la tumorigénesis, el oncogen *gsp* es el más relevante. Existe una lista de oncogenes y genes supresores de tumores que se han demostrado influir en el proceso de génesis tumoral (AIP, MEN1, p53, PRKAR1A, etc.) (5).

En forma ocasional, 4-5% de los casos, los adenomas hipofisarios pueden presentarse en un contexto de enfermedad familiar. Los síndromes clínicos más reconocidos son la Neoplasia endocrina múltiples tipo I (NEM-1), Complejo de Carney y los Adenomas Pituitarios Familiares Aislados (FIPA) (5).

Existen diferentes formas de clasificar los adenomas hipofisarios. La primera tiene su origen en la característica *sui generis* de estos tumores de secretar hormonas. Por lo tanto la primera forma de dividirlos es en **funcionantes** y **no funcionantes**. El término de adenoma funcionante se refiere a la producción en exceso de hormonas hipofisarias que producen los Síndromes de Hipersecreción. Los clínicamente más frecuentes son el Síndrome de amenorrea-galactorrea, la acromegalia y la Enfermedad de Cushing. Otros síndromes menos frecuentes son el hipertiroidismo secundario y el hipergonadismo secundario (excepcional). El otro grupo de tumores se catalogan como no funcionante o no secretores. En estricto rigor, eso no es tan cierto, ya que la mayoría de estos tumores secretan hormonas, pero que del punto de vista molecular, son biológicamente inactivas por lo que no se expresan clínicamente (1).

Otra forma de clasificar estos tumores es por su tamaño. El término **microadenomas** se refiere a los tumores cuyo tamaño es menor a 10mm, y los **macroadenomas** aquellos cuyo tamaño es mayor a 10mm (1).

Muy recientemente, la Sociedad Americana de Neurocirugía (*Congress of Neurological Surgeons*), publicó en la revista *Neurosurgery* las guías de manejo de los adenomas no funcionantes, basadas en una revisión de la literatura según los criterios de medicina basada en la evidencia. Algunas de las recomendaciones son de nivel II y la mayoría de nivel III (6), correspondiendo a un Grado de Recomendación C. Se procederá a comentar los diferentes aspectos del manejo de esta patología basado en la práctica del autor (7) y se incluirán las recomendaciones entregadas por estas guías (4).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de los adenomas hipofisarios es muy variable y va a depender del tamaño de la lesión, su configuración y si es o no secretor de hormonas hipofisarias.

En el caso de los adenomas no funcionantes, muchas veces estas lesiones son asintomáticas y se pesquisan en el contexto de un estudio por imágenes de cefalea o de trauma craneal (8,9). A medida que el tumor crece, los síntomas están relacionados con el efecto de masa del tumor sobre las estructuras vecinas. La cefalea es un síntoma frecuente de presentación, sin embargo, no siempre existe correlato entre el tamaño del tumor y la magnitud de la cefalea. Posteriormente, al crecer, el tumor comprime la glándula hipofisaria, tallo hipofisario, el quiasma óptico y las estructuras del seno cavernoso. Al comprimir la glándula hipofisaria, produce hipofunción de las hormonas que esta secreta. La alteración es progresiva, y hay un relativo orden de vulnerabilidad de los diferentes ejes. De esta forma, en orden creciente, los ejes que se afectan son el somatotropo, gonadal, tiroideo y finalmente adrenal (1). El eje mamotropo es el único que se estimula con el crecimiento del tumor, ya que al comprimirse el tallo hipofisario, se suprime la inhibición hipotalámica de los prolactotropos, con un aumento secundario de la prolactina (efecto tallo). En este caso, cuando la compresión del tallo es por un macroadenoma no funcionante, la hiperprolactinemia no supera los 200ng/dl. Por lo tanto, los síntomas de compresión y relacionado con la disminución de las hormonas son: amenorrea en las mujeres, baja de la libido, cansancio, fatigabilidad, intolerancia al frío. En el caso de la hiperprolactinemia, el efecto es amenorrea y galactorrea en las mujeres y en lo hombres produce hipogonadismo debido a la inhibición de la liberación de la GnRH en el hipotálamo.

En el caso de la neurohipófisis, esta es bastante resiliente a la compresión, de manera tal, que la aparición de diabetes insípida es excepcional como manifestación de un macroadenoma de hipófisis y debiera sospecharse otra etiología (hipofisitis, craneofaringioma, entre otros) (1).

En el caso de hipersecreción, nos referiremos a los prolactinomas, acromegalia y Enfermedad de Cushing.

En el caso de los prolactinomas, los síntomas son idénticos a los de la hiperprolactinemia producida por la compresión del tallo hipofisario.

En el caso de la Enfermedad de Cushing - es decir el Síndrome de Cushing de origen hipofisario-, los síntomas y signos se adjuntan en la tabla 1. La expresión clínica de esta enfermedad es extremadamente variable, con casos muy sutiles y de inicio insidioso, lo que asociado a casos cíclicos, hace que

el diagnóstico sea extremadamente difícil en muchas oportunidades, requiriendo un alto índice de sospecha por parte del clínico.

Los síntomas y signos de la acromegalia son igualmente característicos debido al efecto de la hormona del crecimiento y de la IGF1 en los diferentes órganos y se presentan en la tabla 2.

Los otros síntomas producidos por los adenomas hipofisarios, son la compresión del quiasma óptico y defecto visual secundario. En forma clásica, la compresión desde abajo del quiasma, produce inicialmente una disminución de campo visual, comprometiendo inicialmente los cuadrantes superiores (cuadrantopsia bitemporal), a medida que progresa, compromete los dos hemisferios temporales (hemianopsia bitemporal) (Figura 1), finalmente los campos nasales inferiores, hasta comprometer la visión central y eventualmente llegar a la amaurosis (10,11).

TABLA 1. SÍNTOMAS Y SIGNOS SÍNDROME DE CUSHING

SÍNTOMAS/SIGNOS	PREVALENCIA
Obesidad central Cara de Luna Plethora facial Disminución de la libido	90-100%
Estrías Púrpuras Alteraciones menstruales Hirsutismo Disfunción eréctil Hipertensión	70-90%
Debilidad muscular Lomo de Búfalo Diabetes Osteoporosis Depresión Fragilidad capilar	50-70%
Cefalea Lumbago Edema extremidades Infecciones recurrentes Alcalosis Hipokalémica Nefrolitiasis	20-50%
Acné Alopecia	0-20%

Adaptado de Cushing Syndrome, *Endocrinol Metab Clin N Am* 37 (2008) 135-149.

TABLA 2. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE LA ACROMEGALIA

ÓRGANO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Piel y tejidos blandos	Aumento tamaño acral Aumento espesor piel Sudoración profusa Acantosis nigricans Manchas en la piel
Cardiovascular	Hipertrofia ventricular Insuficiencia cardíaca Arritmias Hipertensión
Metabólicas	Insulino Resistencia Diabetes Mellitus Hipertrigliceridemia
Respiratorias	Macroglosia Obstrucción aérea alta Apnea del sueño
Hueso y articulaciones	Artropatía Osteoartritis Síndrome de Túnel del Carpo Osteopenia
Otras alteraciones endocrinas	Bocio multinodular Tirotoxicosis

Adaptado de Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis and Management. *Endocrine Reviews* 25(1):102-152, 2004
DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0022>

FIGURA 1. ADENOMA HIPOFISIARIO - LESIÓN QUIASMA ÓPTICO

Capítulo 2 / Campo visual en alteraciones del quiasma

Caso N° 1

Nombre: _____ Edad: **22 años** Sexo: **Masculino**

Motivo de Consulta: **Desde hace un año se queja de alteraciones inespecíficas bilaterales de la visión.**

Examen Neuro-oftalmológico

Fecha: **18 / 07 / 2000**

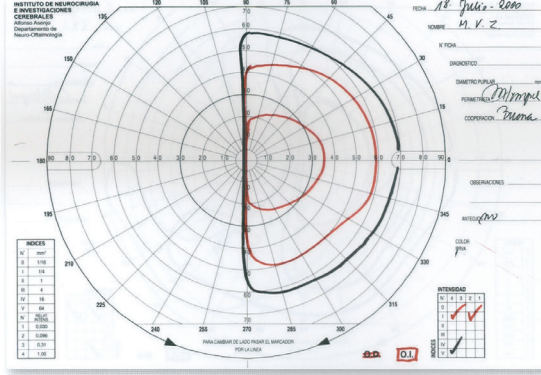
VOD: **1.0** Pupila OD: **Normal**

VOI: **0.8** Pupila OI: **Normal**

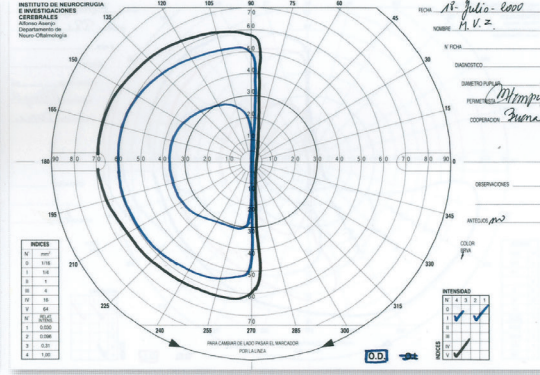
FOD: **Palidez temporal de la papila**

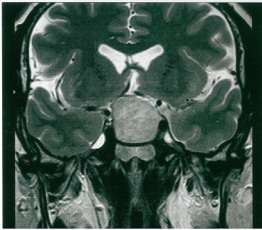
FOI: **Palidez temporal de la papila**

Ojo Izquierdo



Ojo Derecho





Interpretación campimétrica : **Hemianopsia bitemporal completa.**

Resonancia Magnética : **Tumor intra y supra selar.**

Diagnóstico : **Daño quiasmático.
Tumor de hipófisis.**

Comentarios : **La hemianopsia bitemporal es completa, incluso para el índice mayor disponible.**

Es muy raro que el crecimiento de un adenoma hipofisario produzca un compromiso de los nervios oculomotores, independiente del tamaño del tumor, tanto así que el debut de esos síntomas hacen dudar del diagnóstico de adenoma hipofisario. Una de las excepciones a esto es un cuadro clínico particular: la apoplejía hipofisaria.

La apoplejía hipofisaria (AH) es el infarto del adenoma hipofisario, que produce un cuadro de inicio brusco, de intensidad muy variable. Su etiopatogenia está dada por una insuficiencia de la irrigación del tumor en relación a las demandas metabólicas del tumor (12,13). Este es un hallazgo imagenológico frecuente, que puede encontrarse en mayor o menor magnitud hasta en un 20% de las RM de pacientes asintomáticos (13). El cuadro clínico es caracterizado por cefalea intensa, asociado a náuseas, vómitos, puede acompañarse de defecto visual agudo y compromiso oculomotor, rigidez de nuca y en los casos severos,

compromiso de conciencia, compromiso hemodinámico y la muerte (13,14).

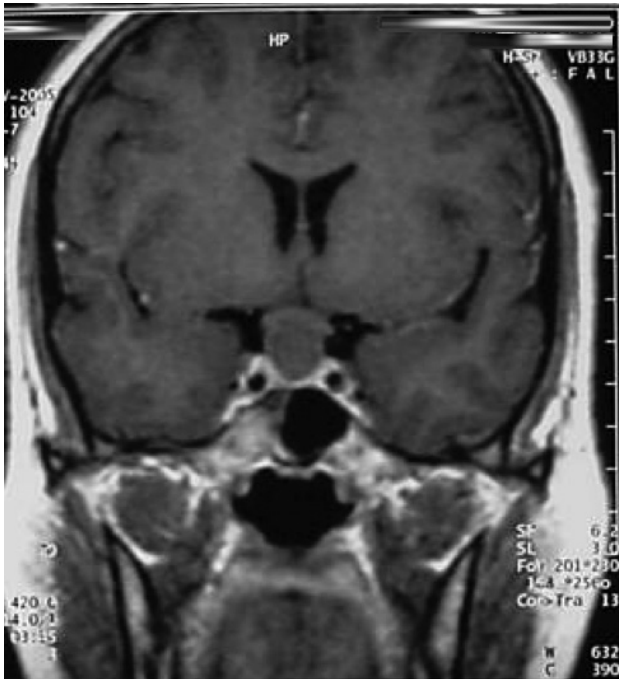
DIAGNÓSTICO DIFERENCIALES

Los diagnósticos diferenciales más importantes son dentro de las lesiones de la silla turca (15):

- Craneofaringioma
- Quiste de la Bolsa de Rathke (Figura 2)
- Hiperplasia fisiológica de la glándula
- Aneurismas de la región selar (Figura 3a y 3b)
- Meningioma (Figura 4)
- Hipofisitis (Figura 5a y 5b)

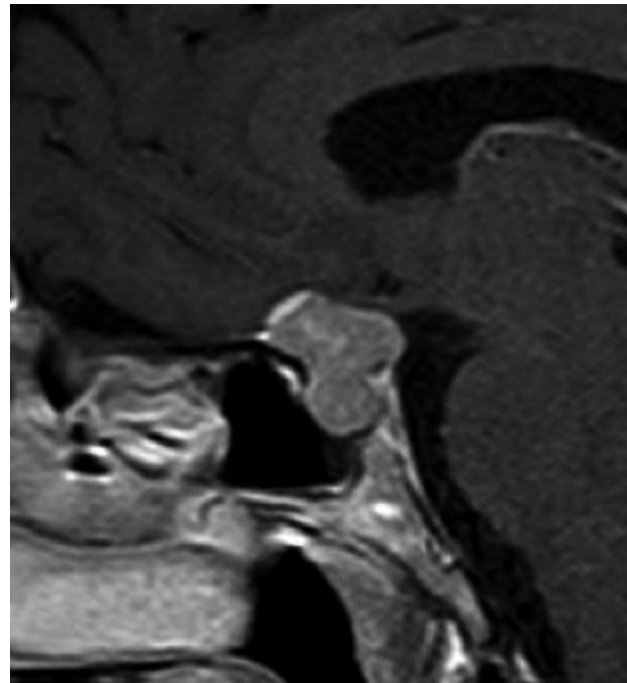
En la Tabla 3 se compara el comportamiento de las diferentes lesiones en la RM.

FIGURA 2. QUISTE DE LA BOLSA DE RATHKE



Lesión hipointensa en la secuencia T1 con gadolinio que desplaza la glándula hipofísis contra el piso de la silla turca.

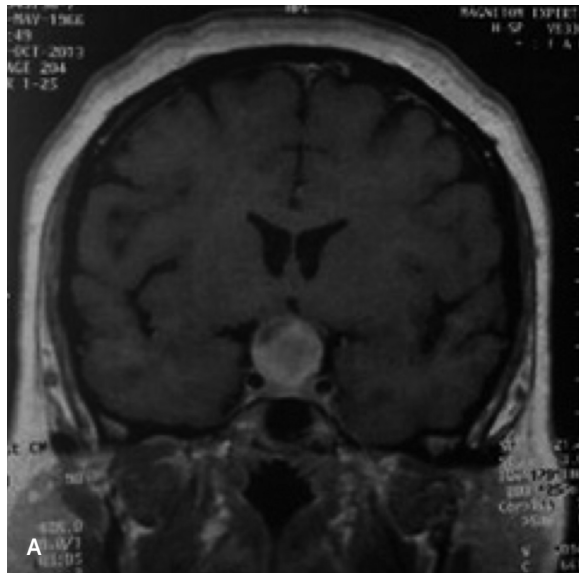
FIGURA 4. MENINGIOMA RM SECUENCIA T1 SAGITAL CON GADOLINIO



Se observa lesión selar y supraselar que desplaza la glándula hacia inferior. Nótese el realza de la duramadre del clivus (cola dural).

FIGURA 3

A. RM DE PACIENTE PORTADOR DE ANEURISMA SUPRA-SELAR

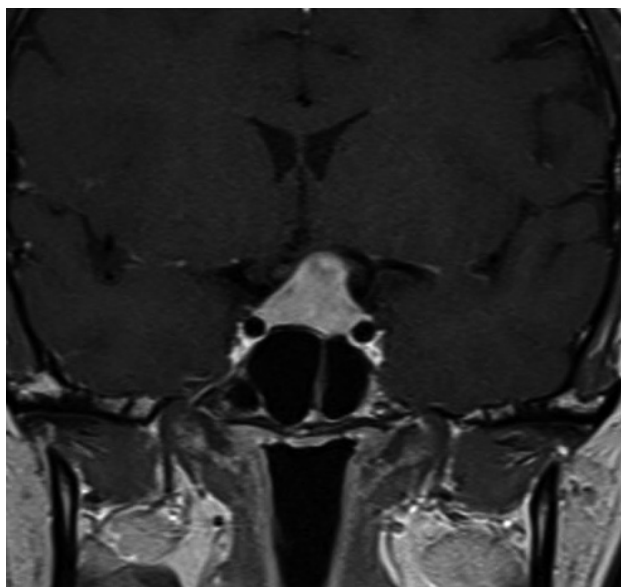


En la secuencia en T1 con gadolinio destaca que la glándula está desplazada a caudal. La lesión con el gadolinio tiene una captación heterogénea en la secuencia T1.

B. ANGIOGRAFÍA ROTACIONAL DEL MISMO PACIENTE EN QUE SE OBSERVA EL ANEURISMA

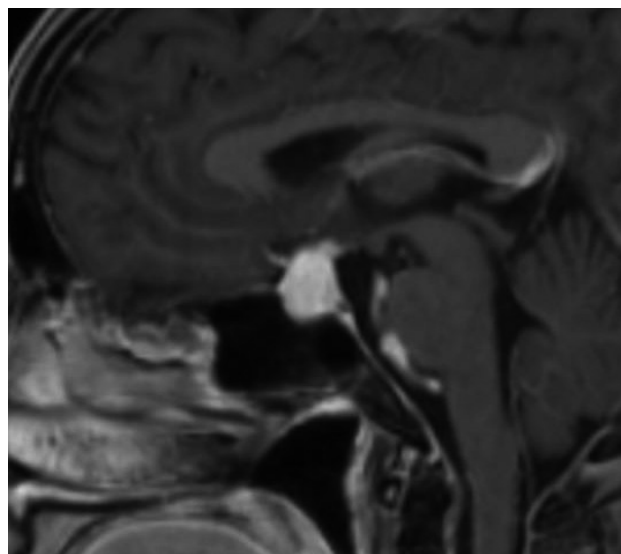


FIGURA 5A: RM CORONAL EN SECUENCIA T1 CON GADOLINIO DE PACIENTE PORTADORA DE HIPOFISITIS.



Se observa aumento difuso del contenido de la silla turca. No se reconoce la glándula hipofísis.

FIGURA 5B: RM SAGITAL EN SECUENCIA T1 CON GADOLINIO DE LA MISMA LESIÓN



Se observa lo mismo que la anterior pero se observa en la parte superior el compromiso del tallo hipofisario.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS EN LA RM DE LAS DIFERENTES LESIONES SELARES

	T1	T1 Gadolinio	T2	Otras características
Macroadenoma	Isointenso respecto a sustancia gris Lesiones grandes pueden ser heterogéneas y quísticas	Componente sólido se refuerza con Gadolinio	Isointenso respecto a sustancia gris. Puede tener cambios quísticos y necrosis	Puede demostrar hemorragia
Microadenoma	Isointenso respecto a sustancia gris	Lesión hipointensa en la mayoría de los casos. Aumenta la sensibilidad con técnicas dinámicas o SPGR en caso de Enfermedad de Cushing	Isointenso sustancia gris Puede ser quístico	Puede demostrar hemorragia
Craneofaringioma	Iso o hiperintenso en relación al parénquima	Se refuerza con gadolinio	Variable	Calcificaciones se observan como artefacto de susceptibilidad magnética
Meningioma	Iso o hipointenso en relación a sustancia gris	Serefuera intensamente con gadolinio, signo de la "cola dural"	Iso o hiperintenso en relación a sustancia gris	
Quiste Bolsa de Rathke	50% hiperintensos, 50% hipointenso	No se refuerza con gadolinio.	70% hiperintensos, 30% iso o hipointensos	Puede tener un nivel hemático en su interior si ha sangrado
Hipofisitis	Isointensa, levemente heterogénea	Refuerzo variable con Gadolinio. Puede tener refuerzo dural e infundíbulo engrosado	Hipointensidad en la región paraselar	
Aneurisma	Vacío de flujo o señal heterogénea		Hipointenso con o sin halo hiperintenso	

Adaptado de www.radiopaedia.org/articles.

ESTUDIO NEURO-OFTALMOLÓGICO

Cuando un paciente se presenta con un adenoma hipofisiario con defecto visual, es de primera relevancia determinar el compromiso funcional de la visión. El escenario ideal corresponde a la evaluación del paciente por un oftalmólogo. El estudio complementario incluye un estudio de agudeza visual, fondo de ojo y estudio campimétrico (11,16). En este último, existen 2 alternativas, la campimetría computarizada y el campo visual de Goldmann. Este último tendría ventajas en la detección de defectos campimétricos iniciales, ya que la técnica computarizada analiza solamente los 30 grados internos (11). Otro elemento que puede ser útil es el estudio por tomografía de coherencia óptica (OCT) que permite evaluar el espesor de las fibras retinianas, y tener una aproximación a la severidad del daño (atrofia) y la eventual recuperación visual del paciente. El concepto importante es que ningún examen reemplaza la evaluación integral del paciente por un neuro-oftalmólogo con todas las herramientas complementarias (16). Otro aspecto importante de la evaluación, aparte de establecer la magnitud del daño sobre la vía visual, es definir factores pronósticos. Es así como pacientes mayores y con duración del defecto visual mayor a 4 meses deber ser advertidos que tienen menor probabilidad de recuperación visual (Nivel 3) (16).

ESTUDIO DE IMÁGENES

Una vez con la sospecha clínica y que se objetiva el déficit visual, estos elementos son extremadamente localizadores de una lesión quiasmática. En ese sentido, el examen ideal para el estudio de la región selar es la RM de silla turca con y sin gadolinio (15,17). El uso de la tomografía computada de silla turca con y sin contraste es de inferior calidad y da menos detalles diagnósticos. Tiene valor para definir características de la anatomía ósea y septos intra-sinusales, lo que es de mucha utilidad en el caso de re-intervenciones quirúrgicas en el que la anatomía del seno esfenoidal y de la silla turca se encuentran alteradas. El uso del PET y SPECT no aporta información relevante (17).

La información que el clínico obtiene de la RM es de mucha relevancia. Permite ver las características del tumor, su relación con la glándula normal y tallo hipofisiario, invasión del seno cavernoso, esfenoidal o clivus, grado de extensión supraselar. La figura 6 corresponde a la RM de silla turca en secuencia T1 post gadolinio en que se observa un microadenoma de hipófisis lateralizado a derecha de una paciente portadora de una Enfermedad de Cushing. La figura 7a y b, corresponde a una RM de silla turca en secuencia T1 post gadolinio de una paciente portadora de un macroadenoma de Hipófisis.

Todos estos aspectos son importantes tanto en la planificación

pre-quirúrgica como en determinar factores importantes de la evolución (presencia de remanentes postoperatorios si existe invasión del seno cavernoso).

FIGURA 6. RM DE SILLA TURCA EN SECUENCIA T1 POST GADOLINIO



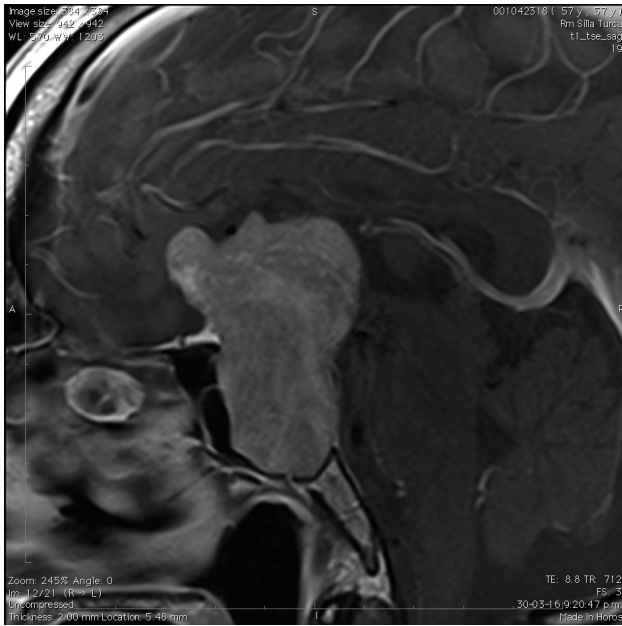
Se observa la lesión hipocaptante lateralizada a derecha que corresponde a pequeño microadenoma de hipófisis.

FIGURA 7A. RM SILLA TURCA EN SECUENCIA T1 POST GADOLINIO



Se observa extenso macroadenoma selar y supraselar que remodela la silla, y se extiende a cefálico por sobre el nivel del tercer ventrículo

FIGURA 7B. RM SILLA TURCA SAGITAL EN SECUENCIA T1 POST GADOLINIO DE LA MISMA LESIÓN



ESTUDIO ENDOCRINOLÓGICO

El estudio endocrino está enfocado a evaluar dos aspectos: Estudiar el déficit de hormonas hipofisiarias y la sobreproducción de hormonas hipofisiarias.

El estudio rutinario de los diferentes ejes es de la mayor importancia para detectar el grado y severidad del compromiso hormonal (1,18).

En el primer caso, en general, uno solicita los exámenes teniendo en consideración la función de los efectores, por lo tanto solicita las hormonas reguladas por los secretagogos.

Un *screening* general para un paciente en que no se sospecha por la clínica hipersecreción sería (7):

- T4 libre
- TSH
- Cortisol
- Prolactina (diluir muestra 1/100 en tumores mayores a 3 cm para descartar efecto *hook*)
- IGF1
- Testosterona en hombres
- LH
- FSH
- Estrógenos

La medición de la prolactina es clave para descartar un Prolactinoma, especialmente en los casos subclínicos ya que tiene importantes implicancias terapéuticas como veremos más adelante. En el caso de los tumores mayores de 3cm, se

debe solicitar dilución de la muestra para descartar valores bajos debido a la saturación del ligando por valores extremadamente altos de prolactina (1). Hay que tener en mente que un macroadenoma no secretor puede tener hiperprolactinemia moderada hasta 200ng/ml debido al efecto de compresión del tallo, sin ser secretores de prolactina y por lo tanto susceptibles a tratamiento médico (1,14, 18).

En el caso de sospecha de Enfermedad de Cushing -basado en los síntomas y signos discutidos previamente-, hay que determinar el hipercortisolismo con dos de los siguientes exámenes: cortisol libre urinario, test de supresión de baja dosis con dexametazona o cortisol salival nocturno (19) y medición de ACTH para establecer la presencia de hipercortisolismo ACTH dependiente (20). En el caso en que los exámenes de laboratorio sean no concluyentes o no se identifique lesión en la RM, el diagnóstico confirmatorio se realiza mediante un examen invasivo de cateterismo de senos petrosos inferiores (34).

Para la acromegalia/gigantismo, la medición de IGF1 da una medida integrada de la secreción pulsátil de GH. Es importante solicitar este examen en forma rutinaria para detectar acromegalia subclínica (18). En el caso de presentar valores de IGF1 altas, debe confirmarse el diagnóstico con un test de tolerancia a la glucosa, en el que no ocurre supresión de la GH ante la carga de glucosa (20,30). Nuestro grupo ha publicado un artículo detallando el diagnóstico y manejo de la acromegalia en particular (21).

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

En el caso de la presente monografía, no abordaremos el tratamiento médico de la Acromegalia y la Enfermedad de Cushing ya que escapan de los objetivos de esta revisión. El tratamiento médico tiene dos componentes. El primero, corresponde a la sustitución de las hormonas que se encuentran disminuidas en el estudio preoperatorio. Los ejes que requieren sustitución preoperatoria son el eje tiroideo y adrenal. Esto se realiza con Hidrocortisona 20mg/día y Levotiroxina 50 a 100ug/día según la severidad del déficit y la presencia de uno o más ejes comprometidos (18). Es importante que la sustitución se realice con suficiente tiempo para lograr la estabilización metabólica, especialmente en el caso del eje tiroideo. Otro aspecto importante es que antes de iniciar la sustitución tiroidea, debe asegurarse la indemnidad del eje adrenal, ya que la sola administración de levotiroxina puede desencadenar una insuficiencia suprarrenal.

La sustitución del eje gonadal, se reserva para el postoperatorio en general.

La otra variante del tratamiento médico es el caso específico de los Prolactinomas. En este caso, la efectividad del tratamiento es superior al 90%, especialmente en los microadenomas. Por otro lado, en el caso de macroadenomas además de ser altamente efectivo el tratamiento, la recuperación de la visión es rápida, incluso en casos severos (14,22). Por estos motivos, frente al diagnóstico de Prolactinoma, el tratamiento de primera línea es el médico y en el caso de progresión del déficit visual o resistencia a la terapia, se plantea el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico sigue siendo el tratamiento de elección en el caso de los tumores no secretores con compromiso visual y en el caso de los tumores funcionantes en que el objetivo es la remisión bioquímica (23).

En la gran mayoría de los tumores, el tratamiento de elección es la resección vía trans-esfenoidal. Esta permite el acceso más expedito y menos invasivo a la silla turca, que normalmente es donde nace el tumor. El concepto data de principios del siglo XX, pero en su forma actual fue introducida por el Dr. Jules Hardy a principio de los años 60 con la ayuda del microscopio quirúrgico y radioscopía (24), y una variación de esta en que se cambia el microscopio por el uso del endoscopio a principio de los años 90 (25,26), siguiendo ambas técnicas, el mismo concepto. En manos experimentadas, los resultados son muy similares, en términos de grado de resección, remisión quirúrgica en el caso de tumores secretores e incidencia de complicaciones y molestias nasales (27). La técnica endoscópica, tendría ventajas en los tumores grandes o con extensión lateral (Nivel 3) (28). La mayoría de los pacientes después de la cirugía tienen reducción del volumen tumoral y la tasa de tumor residual es entre un 10 y 36%. La función visual mejora entre un 75 y 91% de los pacientes y el hipopituitarismo entre un 35 y 50% de los pacientes. Las tasas de complicaciones asociadas a la resección transesfenoidal en las diversas series es cercana al 7.1% siendo las complicaciones más frecuentes la fístula de LCR (4.7%), meningitis (2%), y el deterioro de la función visual (2%) (23). En el caso de presencia de remanente significativo, se puede realizar una re-intervención por la misma vía para resecar el tumor residual (29).

Hay una serie de tecnologías que apoyan la cirugía trans-esfenoidal como la neuro-navegación o el uso de la RM intraoperatoria. Sin embargo, en ambos casos, no hay evidencia suficiente que recomiende su uso en forma sistemática (28).

Al analizar los resultados de remisión de pacientes con acromegalia secundaria a tumores hipofisarios, se ha visto que el

volumen de operaciones del cirujano es uno de los factores más importantes, produciéndose un quiebre cuando el número anual de cirugías supera las 50 (30).

La cirugía transcraneal se utiliza primariamente cuando existe una configuración desfavorable de la silla turca, tales como, silla turca pequeña con gran masa supraselar, arterias carótidas muy próximas entre sí en el plano coronal o tumor en reloj de arena (7). También se utiliza en forma complementaria en el caso de pacientes con remanente luego de una resección trans-esfenoidal en que no se logra descenso del tumor, ya sea porque el tumor es de consistencia firme, tumores invasores o con importante extensión supraselar, Frontal o Temporal (28).

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Uno de los objetivos de la cirugía es obtener la confirmación diagnóstica del tumor, lo que siempre es importante. En el caso de los adenomas hipofisarios, a diferencia de otros tumores, no hay marcadores categóricos de mal pronóstico o agresividad. Existe evidencia nivel 3 que recomienda prestar atención al grupo de tumores no funcionante secretores de ACTH (ACTH silentes) ya que este grupo tiende a comportarse de forma más agresiva, al igual que los pacientes con índice de proliferación de Ki67 alto (>3%). La recomendación de la guía con nivel 3 de recomendación, es considerar estos dos marcadores en la toma de decisión para el uso de terapias adyuvantes o control estrecho con imágenes (29).

TRATAMIENTOS ADYUVANTES

El uso de la radioterapia convencional o la radiocirugía como tratamiento primario tiene un sustento limitado basado en las publicaciones de la literatura (23). Sin embargo, son de extremada utilidad si luego de una o más cirugías queda remanente tumoral. Existe evidencia de Nivel 2 que apoya el uso de radioterapia o radiocirugía para manejo del remanente tumoral (29,31). En estos casos, se recomienda el uso de dosis ≥ 12 Gy en el caso de la radiocirugía o dosis fraccionadas de 45-54 Gy para lograr control local del tumor sobre un 90% a 5 años (29). Esto es especialmente útil en que pacientes en que el riesgo de una re-intervención se considere elevado debido a la edad o condiciones médicas asociadas (Nivel 3) (29).

En el caso de que no quede remanente tumoral después de la resección o el remanente sea pequeño, se recomienda seguimiento con imágenes (Nivel 2) (29).

SEGUIMIENTO

Existe dos tipos, el seguimiento de la evolución intrahospitalaria y el seguimiento más tardío.

Dentro de la evolución postoperatoria inmediata lo más importante es evaluar al despertar al paciente, el estado de la visión. Lo esperable es que la visión se encuentre igual o mejor que en el preoperatorio. Cualquier deterioro debe ser estudiado inmediatamente con una neuro-imagen para descartar un hematoma del lecho operatorio, el que requerirá descompresión inmediata. Posteriormente, todos los pacientes son monitorizados y se realiza balance hídrico estricto y de ELP para el diagnóstico precoz de la diabetes insípida o secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Se realiza medición de ELP en caso se que se sospeche estas dos entidades basados en la poliuria sostenida o balances persistentemente positivos y manejo con ELP seriados para evaluar la respuesta al tratamiento (7). En el caso de pacientes previamente hipopituitarios, se indica inmediatamente la suplementación en el postoperatorio, utilizado hidrocortisona endovenosa en dosis de stress desde la inducción para sustituir el eje adrenal. En el caso de los pacientes con el eje adrenal conservado, no administramos corticoides. La medición de niveles de cortisol al segundo día post-operatorio es sensible para determinar que pacientes los van a requerir posteriormente (32,33).

De no ocurrir complicaciones, los pacientes son dados de alta entre el tercer y cuarto día de operado. En general, en el caso de no ocurrir complicaciones, no realizamos RM de silla turca en el postoperatorio inmediato ya que es muy difícil interpretar que corresponde a tumor y que a hematoma, motivo por el cuál la utilidad de la RM intraoperatoria es muy cuestionada por los abundantes falsos positivos (28).

Para el seguimiento endocrinológico, realizamos un ELP a la

semana de operado para descartar SIADH. Posteriormente se repiten los exámenes hormonales para evaluar los ejes entre las 4 y 6 semanas, a los 6 meses y al año. Si el paciente no tiene déficit, no se justifica continuar con las evaluaciones. Si el paciente presenta hipopituitarismo o ha sido irradiado, requiere seguimiento endocrinológico de por vida (32).

Para evaluar el estado de la visión, nuestro grupo solicitó entre los 2 y 3 meses el primer control neuro-oftalmológico, las recomendación de la guía no define plazos ni periodicidad del control oftalmológico.

En forma rutinaria, se solicita una neuro-imagen de control, una RM de silla turca con y sin gadolinio con técnica de saturación grasa para evaluar el remanente tumoral entre 3-4 meses después de la cirugía para disminuir los artefactos debido a la intervención (32). Sin embargo, no hay recomendaciones específicas que definan la periodicidad de los subsiguientes controles en el caso de remanentes, en el sentido de detectar crecimiento del tumor. El autor, solicita RM de control al año posterior al primer control en el caso de un remanente intraselar alejado del quiasma y a los 2 años en el caso de no haber remanente.

CONCLUSIONES

El manejo de los tumores de hipófisis, debido a las características de estas lesiones, requiere un manejo multidisciplinario. Si bien recientemente se publicaron las guías de manejo que contienen recomendaciones Nivel 2 y 3, con grado de recomendación C, hay muchos aspectos de su tratamiento que aún no están definidos, con estudios de suficiente calidad. En este sentido, un enfoque de un grupo de profesionales con experiencia en el manejo de la patología, con tratamientos adecuados a la medida de cada paciente, podrán ofrecer los mejores resultados.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vieira Neto L, Boguszewski CL, Araújo LA de, Bronstein MD, Miranda PAC, Musolino NR de C, et al. A review on the diagnosis and treatment of patients with clinically nonfunctioning pituitary adenoma by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Aug;60(4):374-90.
2. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology.* 1994 Oct;193(1):161-4.
3. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the Pituitary and Abnormal Sellar Tomograms in an Unselected Autopsy Series. *N Engl J Med.* 1981 Jan 15;304(3):156-8.
4. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer.* 2004 Aug 1;101(3):613-9.
5. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;23(5):543-54.
6. Aghi MK, Chen CC, Fleseriu M, Newman SA, Lucas JW, Kuo JS, et

- al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Executive Summary. *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):521-3.
7. Rojas Z D, Palma F A, Wohlk G N. Manejo de los adenomas hipofisarios. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr [Internet]*. 2008 Jun [cited 2016 Aug 23];46(2). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272008000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 8. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;23(5):667-75.
 9. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):894-904.
 10. Fernández V, Schweitze, Mariana, Hempel, Margrit. Atlas de campo visual. Depto. Neuro-oftalmología. Instituto de Neurocirugía Asemjo; 2015.
 11. Kedar S, Ghatge D, Corbett J. Visual fields in neuro-ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(2):103.
 12. Oldfield EH, Merrill MJ. Apoplexy of pituitary adenomas: the perfect storm. *J Neurosurg*. 2015 Jun;122(6):1444-9.
 13. Verrees M, Arafah BM, Selman WR. Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes. *Neurosurg Focus*. 2004 Apr 15;16(4):E6.
 14. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro-Oncol*. 2016 Aug 19;now130.
 15. Bonneville J-F. Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors. In: Buchfelder M, Guaraldi F, editors. *Frontiers of Hormone Research*. S. Karger AG; 2016. p. 97-120.
 16. Newman SA, Turbin RE, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Litvack Z, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Pretreatment Ophthalmology Evaluation in Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas: *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E530-2.
 17. Chen CC, Carter BS, Wang R, Patel KS, Hess C, Bodach ME, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Preoperative Imaging Assessment of Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas: *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E524-6.
 18. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas: *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E527-9.
 19. Carrasco CA, García M, Goycoolea M, Cerda J, Bertherat J, Padilla O, et al. Reproducibility and performance of one or two samples of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome using an automated immunoassay system. *Endocrine*. 2012 Jun;41(3):487-93.
 20. T. Red, L. JV, G. NW. Laboratorio de hormonas: aspectos prácticos. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015 Nov;26(6):776-87.
 21. Rojas-Zalazar D, Mura C J, Cataldo G C, Wohlk G N. Manejo multidisciplinario de la acromegalia. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2011 Mar;49(1):37-46.
 22. Cuevas JL, Fernández V, Rojas D, Wohlk N, González Ó, Torche E. Resultados visuales en pacientes con macroprolactinoma tratados con agonistas de dopamina. *Rev Médica Chile*. 2013 Jun;141(6):687-94.
 23. Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas: *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E533-5.
 24. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2001 Dec;95(6):1083-96.
 25. Jho HD, Carrau RL. Endoscopy assisted transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Technical note. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(12):1416-25.
 26. Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H, Wayoff M. Endoscopic pituitary tumor surgery. *The Laryngoscope*. 1992 Feb;102(2):198-202.
 27. Starke RM, Raper DMS, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA. Endoscopic vs Microsurgical Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Outcomes in a Concurrent Series of Patients Using Modern Criteria For Remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3190-8.
 28. Kuo JS, Barkhoudarian G, Farrell CJ, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Surgical Techniques and Technologies for the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas: *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E536-8.
 29. Sheehan J, Lee C-C, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Management of Patients With Residual or Recurrent Nonfunctioning Pituitary Adenomas: *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E539-40.
 30. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1509-17.
 31. Kim MY, Kim JH, Oh YK, Kim E. Long-term outcomes of surgery and radiotherapy for secreting and non-secreting pituitary adenoma. *Radiat Oncol J*. 2016 Jun 30;34(2):121-7.
 32. Ziu M, Dunn IF, Hess C, Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Posttreatment Follow-up Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas: *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E541-3.
 33. Carrasco CA, Villanueva GP. Criterios para la indicación selectiva de glucocorticoides en pacientes con tumores hipofisarios sometidos a cirugía transesfenoidal. *Rev Médica Chile*. 2014 Sep;142(9):1113-9.
 34. Oldfield EH. Surgical management of Cushing's disease: a personal perspective. *Clin Neurosurg*. 2011;58:13-26.

TUMORES CEREBRALES ASOCIADOS A EPILEPSIA

BRAIN TUMORS ASSOCIATED WITH EPILEPSY

DR. MANUEL G. CAMPOS (1)

(1) Centro Avanzado de Epilepsias. Departamento de Neurocirugía, Clínica Las Condes. Santiago. Chile.

Email: mcampos@clc.cl

RESUMEN

Entre el 20 a 40% de los tumores cerebrales pueden manifestarse primariamente con crisis epilépticas y un 20 a 45% pueden presentar epilepsia durante el curso de la enfermedad. Las crisis pueden ser causadas por el compromiso cortical tumoral, así como en áreas distantes por deafferentación. Las crisis pueden responder a fármacos antiepilépticos o presentarse como epilepsia refractaria a fármacos. Los tumores de más lento crecimiento se asocian a epilepsia de largo tiempo de evolución, pero hay un grupo especial de neoplasias (gangliogliomas y tumores disem-brioplásticos neuroepiteliales), donde la epilepsia puede ser única manifestación clínica.

La Resonancia Magnética de cerebro es mandatoria en el estudio de todo paciente con epilepsia, para detectar lesiones estructurales, especialmente en epilepsia focal. Alrededor del 30% de los pacientes operados de epilepsia refractaria presentan tumores. En estos casos el control de crisis post-operatorio llega hasta un 70% en el seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Tumores cerebrales, tumores de bajo grado, epilepsia, epilepsia refractaria, ganglioglioma, tumor disem-brioplástico neuroepitelial, DNET, cirugía de la epilepsia.

SUMMARY

Seizures occurs in 20-40% of patients with brain tumors. Seizures are caused by the tumor because of involvement with the surrounding cortex or more distal areas and

may respond to antiepileptic drugs or produce a chronic, intractable seizure disorder. Within tumor pathology the slow growing neoplasms are more associated with chronic epilepsy, in gangliogliomas and dysembrioplastic neuroepithelial tumors usually seizure is the only symptom. The MRI is mandatory in epilepsy in order to find structural lesions especially in focal epilepsy. Around 30% of all patients with surgical treatment of refractory epilepsy have neoplastic lesions as histopathological findings and the seizure control in this group is more than 70% in the long follow up.

Key words: Brain tumors, low-grade tumors, epilepsy, refractory epilepsy, gangliogliomas, dysembrioplastic neuroepithelial tumor, DNET, epilepsy surgery.

INTRODUCCIÓN

Las crisis epilépticas pueden ser en el 20 a 40% de los pacientes, la primera o única expresión clínica de un tumor intracraneano, exceptuando los tumores de hipófisis y fosa posterior (1,2). Por otra parte, un 20 a 45% de los casos pueden presentar epilepsia durante el curso de la enfermedad. La epilepsia afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes, especialmente si esta persiste pese a uso de fármacos (3,4).

Del total de pacientes portadores de epilepsia, cerca de un 6% es secundaria a una lesión neoplásica (LN). El principal grupo etario que debuta con crisis epilépticas y su causa es una LN son los adultos en la edad media de la vida (30%) (1,2,5).

La incidencia de crisis se relaciona con la histología de la lesión y su localización en la corteza cerebral (1-3). Las neoplasias de lento crecimiento son más epileptógenas, así en orden decreciente se sitúan los tumores glioneuronales (Ej.: ganglioglioma y tumor disembrionoplástico neuroepitelial), gliomas de bajo grado, oligodendrogliomas, meningiomas y glioblastomas multiformes. Sin embargo, algunas LN parecen tener características diferentes en los pacientes portadores de epilepsia fármaco resistente crónica (EFRC). Ya que en este grupo de pacientes los gliomas de bajo grado cursan generalmente con una larga historia de epilepsia como único síntoma y post cirugía suelen no presentar recidivas tumorales (1,3,5,6).

El "Registro de Europeo de Neuropatología de Cirugía de Epilepsia", con sede en la Universidad de Erlangen (Alemania), reporta un total de 5842 pacientes operados de epilepsia refractaria. De ellos el 26.5% correspondía a neoplasias, la edad promedio al momento de la cirugía fue de 18.5 años y la duración promedio de su epilepsia de 12.5 años. Es decir, un largo tiempo con crisis epilépticas como único síntoma (7), de allí lo importante de realizar estudio con Resonancia Magnética (RM) de cerebro en todo paciente sospechoso de presentar crisis epiléptica focal o que no presente un síndrome epiléptico benigno (8,9).

MECANISMOS CAUSALES DE EPILEPSIA

El mecanismo celular intrínseco que provoca las crisis epilépticas permanece aún incierto. Sin embargo, existen varias hipótesis de como las LN pueden llegar a producir epilepsia: compromiso tumoral de la corteza sana con alteración del ácido gamma amino butírico (GABA) intra cortical, producción de impulsos citotóxicos, deafferentación y degeneración transináptica a distancia (5,10). Estas últimas hipótesis se ven avaladas por la mayor asociación de esclerosis del hipocampo en pacientes con lesiones temporales, lo anterior también se denomina patología dual (esclerosis del hipocampo + otra lesión) (5,10-16).

Además generalmente las LN, tales como gangliogliomas (GG) y tumores disembrionoplásticos neuroepiteliales (DNET o DNT) suelen presentar un foco epileptógeno en la corteza perilesional, donde suele existir displasia cortical focal asociada (DCF) a la neoplasia (5-7). Las DCF son altamente epileptógenas y estas corresponden a la primera causa de cirugía de la epilepsia en niños (14). Los tumores asociados a DCF pertenecen al tipo IIIb de la clasificación de displasias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (11).

La literatura ha sugerido que la lesión misma pudiera ser la causante de la epilepsia debido a la producción de neurotransmisores excitatorios. Es decir, todas las hipótesis postu-

radas indican que la lesión neoplásica es previa al inicio de la epilepsia. Esto cobra aún mayor importancia al analizar el largo tiempo de epilepsia como único síntoma (generalmente mayor a 10 años) en todas las series quirúrgicas de EFRC (6, 7, 12-16), lo cual indicaría que la mayoría de los tumores han permanecido largo tiempo en el encéfalo y han crecido muy lentamente o bien han permanecido estáticos, siendo desconocido el real tiempo de permanencia en el parénquima cerebral; incluso es posible plantear, especialmente en GG y DNET, que se traten de lesiones congénitas instaladas durante la formación de la corteza cerebral (11, 17).

Además este tipo de LN no muestran los hallazgos típicos observados en gliomas infiltrantes, tales como mutaciones de IDH1 o deleciones de 1p/19q. En contraste marcadores onco-fetales como la proteína CD34 puede ser frecuentemente identificada y existen genes del desarrollo comprometidos. Mutaciones en la proteína B-RAF o de la proteína "blanco de rapamicina en células de mamífero" (mTOR) han sido también identificadas como hallazgo en este tipo de tumores (7).

Otras causas de crisis epilépticas asociadas a tumores pueden ser a causa de su tratamiento mismo, especialmente en tumores de alto grado, como por la cirugía misma (inflamación con edema, hemorragia, gliosis, etc.), quimioterapia (especialmente con el uso de vincristina, L-asparaginasa o ciclosporina) y radioterapia (vasculopatía) (5).

TRATAMIENTO

A) Tratamiento médico con fármacos antiepilépticos (FAEs): Es mandatorio en pacientes con epilepsia. Las crisis en LN suelen ser focales, donde la semiología de la crisis dependerá del lóbulo afectado y su propagación, o bien crisis focales secundariamente generalizadas (1-3). Por esto la recomendación es utilizar FAEs de primera línea en monoterapia para crisis focales, las sugerencias varían según las diferentes guías clínicas, pero tienden a recomendar como primera línea a: carbamazepina (idealmente de liberación prolongada), levetiracetam, lamotrigina o fenitoina (18,19). Se debe tener mucha precaución en identificar eventual efectos secundarios de los FAEs, que pueden dañar la calidad de vida del paciente, tales como: sedación, interferencia cognitiva, alteraciones psiquiátricas, interacción con otros fármacos, etc. (2,18,19).

Nuevos FAEs como lacosamida pudieran ser también una alternativa por no presentar interacción con la mayoría de otros fármacos (20).

El uso de FAEs profilácticos en pacientes con tumores cerebrales y sin crisis no está recomendado por la academia

americana de neurología, pero en la práctica médica habitual si se utiliza. Sin embargo, pese al uso de un FAE bien seleccionado, el éxito de libertad de crisis no supera el 50% con el uso de un FAE de primera línea y un 13% adicional con un segundo FAE de primera línea, aproximadamente un tercio de los pacientes persisten con crisis, pese a usar FAEs adecuados en mono o politerapia (21).

B) El tratamiento quirúrgico: Puede ser "lesional" si el paciente no presenta EFRC o existe hipertensión endocraneana. La cirugía debe ser idealmente con la resección completa de la lesión, a menos que esté ubicada en corteza elocuente y el paciente no acepte un déficit neurológico definitivo. Sin embargo, algunos casos de lesiones de bajo grado de larga evolución pueden tener desplazada el área funcional clásica por neuroplasticidad (22-24).

En pacientes con EFRC, la recomendación es hacer un abordaje "funcional" y realizar un estudio pre-quirúrgico con a lo menos video-EEG y evaluación neuropsicológica. Además algunos casos seleccionados pueden requerir estudios adicionales de RM funcional, PET, electrocorticografía intraoperatoria (EcoG), estudios invasivos, entre otros. (8-10,25-27).

HISTOLOGÍA EN TUMORES Y EPILEPSIA REFRACTARIA

La cirugía de la epilepsia refractaria a fármacos se asocia en alrededor de un 30% a tumores de bajo grado, pero destaca que sobre el 60% de ellos corresponden a gangliogliomas y tumores disemбриoplásticos neuroepiteliales (7). Sin embargo, estos 2 tipos de tumores no superan el 1% de las neoplasias en la práctica neuroquirúrgica habitual (6,7,13). Estos tumores presentan frecuentemente una larga historia de epilepsia como único síntoma y su excelente evolución post-operatoria, esto indica que presentan una conducta biológica diferente a lo conocido previamente para gliomas y tumores de bajo grado en general (25). Incluso algunos autores han propuesto el término de "epileptomas" a estas lesiones, para ayudar a un mejor análisis entre epileptólogos, neuropatólogos y neurooncólogos (7).

Entonces, se debe tener mucho cuidado en aplicar un criterio de cirugía oncológica en estos casos, ya que no solo se debe reseca la lesión, sino, también el foco epileptógeno, el cual no necesariamente corresponde solo a la lesión, sino que puede ubicarse en su periferia o incluso a distancia por deaferentación crónica.

A continuación se revisan los 2 tipos de tumores más frecuentemente asociados a epilepsia crónica.

GANGLIOGLIOMA (GG)

Historia e incidencia: El término GG fue acuñado por Perkins en 1926 (28). Es un tumor infrecuente del sistema nervioso central (SNC), con una incidencia de entre el 0.4 a 1.3% en adultos. Es más frecuente en niños, donde alcanza una frecuencia de hasta un 9%. No existe diferencia de preponderancia según los distintos sexos (29-34).

Histopatología: El GG está constituido por células ganglionares maduras atípicas, situadas en una matriz glial frecuentemente astrocitaria y en algunos casos, también con oligodendrocitos (35,36). El tumor es considerado una combinación neuro-glial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). El GG histopatológicamente puede ser confundido con un hamartoma o con DCF, debido a que ambas lesiones están compuestas también por glías y elementos neuronales, e incluso displasias corticales pueden ser lesiones acompañantes de un GG en hasta un 20% de los casos (11,13). Esto es aún más relevante, cuando se trata de lesiones pequeñas o bien la muestra operatoria es escasa. El GG, también puede ser confundido con un astrocitoma, ya que las células ganglionares pueden ser escasas primando el componente astrocitario. Entonces el patólogo puede pensar que se trata de células ganglionares envueltas, por el crecimiento de un astrocitoma. Lo anterior se soluciona usando los criterios de Russell y Rubinstein, para el correcto diagnóstico histopatológico:

A) El GG está compuesto por una mezcla de células gliales y neuronas.

B) Las células gliales son frecuentemente astrocitos.

C) Las células son identificadas como neuronas, solo si la sustancia de Nissl puede ser demostrada por tinción de cristal violeta o si ellas dan origen a procesos neuronales demostrados por tinción de cuerpos modificada de Bielschowski; para que las neuronas sean catalogadas de neoplásicas, ellas deben ser claramente heterotópicas (localizadas lejos de la sustancia gris) o atípicas mostrando desorientación, formas y tamaños bizarros, núcleos con hiper cromatismo y frecuentemente binucleación (36).

El uso de tinciones inmuno-histoquímicas, ya sea para astrocitos (proteína ácida glio-fibrillar {GFAP}) o para neuronas (sinaptofisina, proteína de neurofilamento {NFP} y enolasa específica para neuronas {NSE}); ayudan al diagnóstico de GG, sobre todo en el caso de tumores pequeños o muy fragmentados. Es probable que estas consideraciones no hayan sido hechas en publicaciones previas, lo cual ayudaría a la baja incidencia de GG, al ser confundido con astrocitomas o hamartomas. Además es útil poder usar otros marcadores inmuno-histoquímicos, tales como anticuerpos CD34 y MAP2 (7).

Localización: Su ubicación puede ser en cualquier parte del SNC: lóbulos cerebrales (29-34), cordón espinal (37), unión bulbo-

espinal (38), tronco cerebral, cerebelo (39), región pineal, tálamo o nervio óptico, pero es más frecuente, en la región supratentorial, con preferencia en el lóbulo temporal (6,7,29-32).

Manifestación clínica: La mayoría de los pacientes presentan una larga historia de epilepsia parcial compleja como síntoma único (6,7,15). Esto dado que la principal ubicación del tumor es el lóbulo temporal (7,13,30). También se puede asociar a distintos trastornos psiquiátricos crónicos, incluida la esquizofrenia (40).

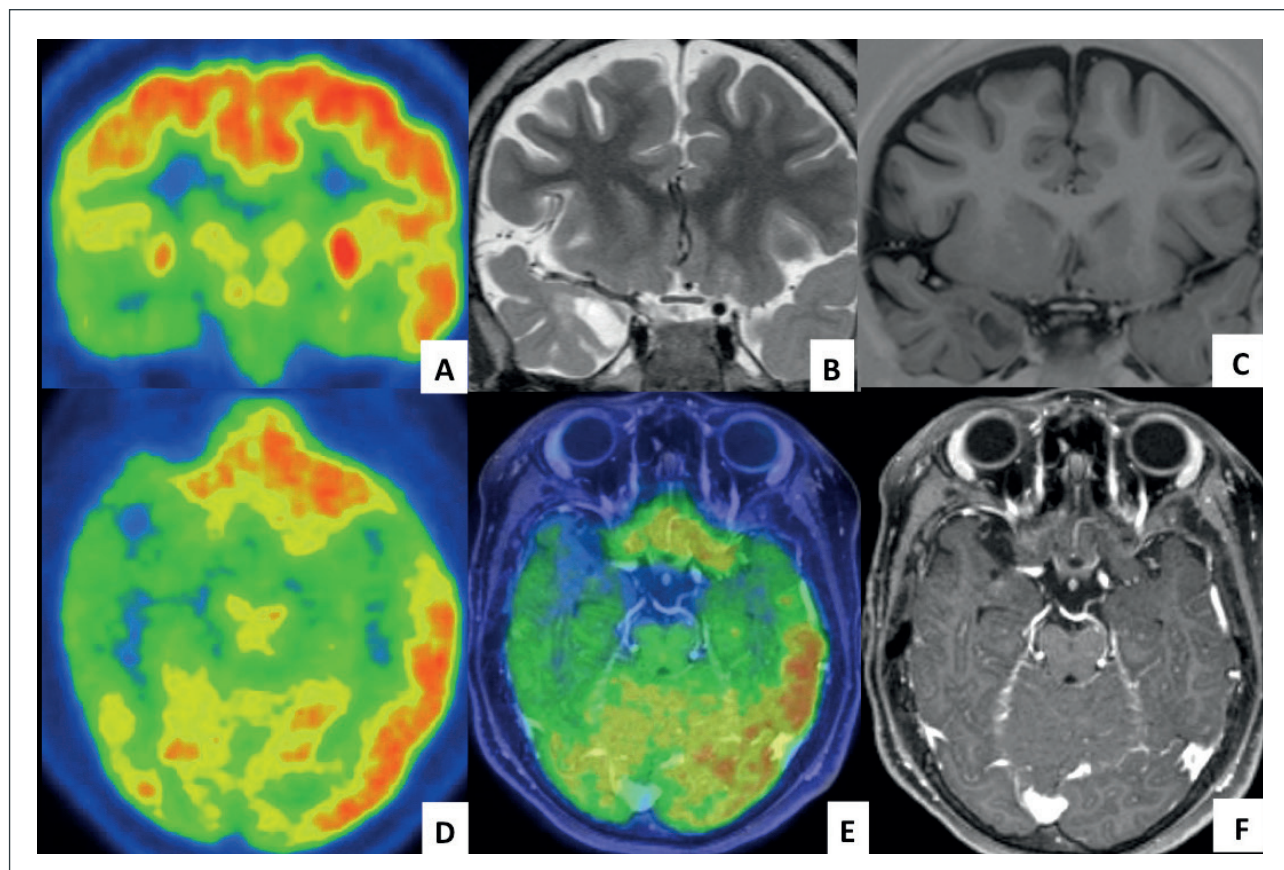
Los déficit neurológicos focales dependen de la ubicación del tumor. En la región infratentorial estos son raros de encontrar, así como el aumento de presión intracraneana. Esto debido a que es un tumor de lento desarrollo e incluso se puede plantear que muchos casos se tratarían de lesiones estáticas (29-32).

Anaplasia: Dada su baja incidencia se sabe poco sobre su historia natural y conducta biológica. El GG se considera más bien un tumor de baja malignidad, de lento crecimiento, no infiltrante, su malignización es rara y cuando esta ocurre es a partir del componente glial, especialmente de la parte astrocítica (41). No existe actualmente guías clínicas que orienten al grado de recurrencia o malignización (7).

Neuroradiología

1- Tomografía axial computarizada (TAC): Tiene un bajo rendimiento en la detección de GG pequeños, sólo supera a la RM en la detección de pequeños focos de calcificación en la masa tumoral, que pueden pasar desapercibidos en la RM. El GG suele ser hipodenso entre un 40 a 100%, con calcificaciones entre un 20 a 50% y tomar el medio de contraste entre un 16 a 80% (30,34,42,43).

FIGURA 1. IMÁGENES DE PACIENTE DE 9 AÑOS, OPERADO AL AÑO DE VIDA DE GANGLIOMA, CON RESECCIÓN SUB-TOTAL



Consulta por epilepsia refractaria y severo deterioro cognitivo. Las imágenes muestran: A) PET (tomografía por emisión de positrones), corte coronal, con hipo-metabolismo temporal mesial y lateral derecho (color verde), B) RM fase T2 coronal, con lesión quística temporal mesial delante de la amígdala, con alteración de la sustancia blanca. C) RM fase T1-IR con lesión sin edema, ni efecto expansivo. D) PET axial con extenso hipometabolismo temporal lateral derecho. E) Fusión de RM volumétrica T1 con contraste y PET, donde se hace más evidente el área alterada funcionalmente. F) RM fase T1 con gadolinio, donde no se ve impregnación anormal.

2- Resonancia magnética: No ofrece un patrón clásico (30,34,42,43). Se suele encontrar: A) Falta de efecto expansivo sobre el parénquima cerebral peri-tumoral, incluso con amplias cisternas de la base en tumores temporo-mediales. Estos son signos que indicarían una larga permanencia del tumor. B) Ausencia de edema peri-lesional. C) Presencia de quiste, generalmente único (Figura 2). Dado lo anterior, las imágenes en la RM son generalmente: A) una señal hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 producto de la lesión quística. B) Las lesiones sólidas aparecen homogéneamente hiperintensa en la fase T2, pudiendo incluso aparecer isointensas en T1. Todos los puntos anteriores son sólo una orientación, dada la alta similitud en la RM de GG con astrocitomas de bajo grado. Sólo la histopatología certifica el correcto diagnóstico.

3-Tomografía por emisión de positrones (PET-CT):

Este examen se puede realizar inter-ictal (entre crisis) o peri-ictal (muy cercano a las crisis), siendo el peri-ictal el más frecuente. Los hallazgos pueden mostrar hipo-metabolismo en la zona funcionalmente comprometida o hiper-metabolismo en la zona tumoral. En nuestra institución realizamos la inyección del radio-fármaco (FDG-glucosa marcada), mientras el paciente está video-EEG en una habitación al lado del equipo de PET-CT, de modo de conocer su actividad eléctrica al momento de

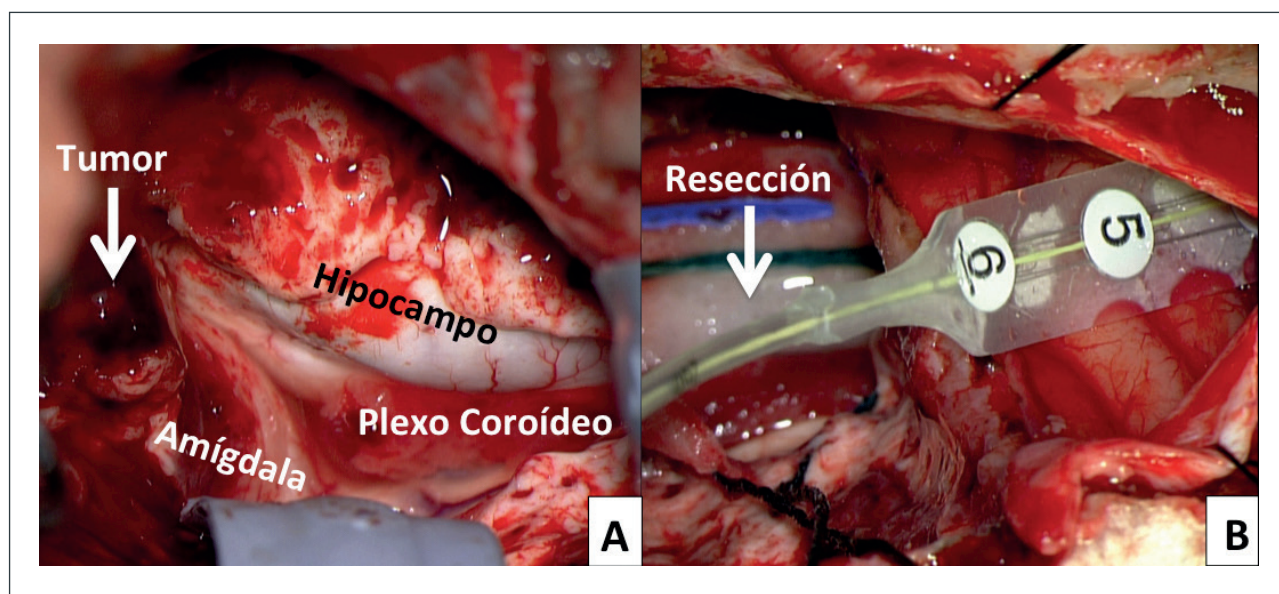
examen; ya que sea el paciente está con crisis clínicas o sub-clínicas se puede incluso encontrar hiper-metabolismo en la zona epileptógena.

Tratamiento: La resección tumoral completa es el tratamiento de elección, el cual es considerado curativo en los casos de GG de bajo grado de malignidad (29-34). Dado que muchos pacientes presentan EFRC, se debe hacer en estos casos, una completa evaluación funcional prequirúrgica, para la localización del foco epileptógeno, ya que como se mencionó, la lesión cerebral no es sinónimo de foco epileptógeno. Entonces en muchos casos la sola resección del tumor no bastará para controlar las crisis epilépticas (44,45). Nosotros recomendamos el uso de electrocorticografía (EcoG) intra operatoria, para determinar mejor el área irritativa, los estudios invasivos solo en casos seleccionados (Figura 2).

El control de las crisis fluctúa entre el 50-90%. Los resultados son mejores en los centros, que realizan cirugía funcional, es decir, la localización pre-operatoria del foco epileptógeno y su resección junto al tumor (8,9,29-34).

La radioterapia hasta ahora no ha mostrado utilidad. Dado los pocos casos de anaplasia, el beneficio de la radioterapia o quimioterapia no ha sido comprobado (41).

FIGURA 2. FOTOS INTRA OPERATORIAS DE PACIENTE DE FIGURA 1



A) Post-resección de neocorteza del polo temporal derecho. Tumor (flecha) en porción anterior de la amígdala e hipocampo. B) Electrocoografía final en corteza temporal lateral posterior, post resección de ganglioglioma + tejido epileptógeno (amígdala e hipocampo).

TUMOR DISEMBRIOPLÁSTICOS NEUROEPITELIALES (DNET)

Historia: El DNET es una lesión muy infrecuente del SNC. Este fue descrito por primera vez en el año 1988 por la neuropatóloga Daumas-Duport (46) e incluido el 1993 en la clasificación de tumores cerebrales de la OMS, dentro de la categoría de tumores neuronales y por combinación neuroglial.

El DNET se caracteriza por ser una lesión asociada frecuentemente a epilepsia crónica, usualmente sin otro déficit neurológico agregado. Su ubicación es generalmente supratentorial y frecuentemente localizado en el lóbulo temporal (5,7,45,46).

Neuropatología: el DNET es una lesión intracortical asociada con DCF, su arquitectura es multinodular y está compuesta por astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. Estas últimas están situadas generalmente en una matriz mixoidea (7,46,47). La misma autora, 11 años después (48), lo sub-clasificó en tumor DNET simple, es decir, conteniendo sólo elementos glioneuronales, y complejo, en el que a los elementos glioneuronales se añadían estructuras columnares, nódulos gliales y focos de displasia cortical. Esta especial relación entre el tumor y la displasia cortical es la causa principal del debate que aún existe sobre esta entidad, ya que algunos no lo consideran verdaderamente un tumor, sino parte del espectro de las displasias.

DNET y epilepsia: Se introdujo el término DNET luego de un estudio retrospectivo en un grupo de pacientes jóvenes con complejos tumores neuroepiteliales muy difíciles de clasificar en la lista de tumores de la OMS y asociados a epilepsia fármaco-resistente (46), quienes fueron operados en el Hospital Santa Ana de París y en la Clínica Mayo de Rochester. Estos pacientes habían sido previamente clasificados generalmente como oligodendrogliomas, pero llamaba la atención su sobrevida prolongada y su libertad de crisis epilépticas. Las series de DNET lo confirman como una lesión asociada a epilepsia, pero que no es sólo propia de pacientes jóvenes (49).

En un estudio a lo largo de 10 años sobre 327 resecciones consecutivas en pacientes con epilepsia parcial, mostró al DNET, como el tumor más frecuente en EFRC (50).

Localización y probable origen: Los DNET son de ubicación supratentorial. La localización es usualmente en el lóbulo temporal especialmente en el hipocampo o cerca de él. Esto se puede asociar al probable origen de los DNET, ya que el hipocampo tiene una matriz germinal que aparece en la 12ª semana del desarrollo embrionario, estas células son neuro-epitelio primitivo, las cuales se expanden rápidamente

y cubren completamente la convexidad de la corteza entre las 16 a 18 semanas de gestación, originando así la capa granular de la corteza. Esta capa involuciona producto de la migración de estas células dentro de la corteza cerebral, donde ellas madurarán entre las células gliales (51). También han sido reportados casos de DNET con compromiso multifocal de diversos sitios del SNC (52).

Cabe hacerse la pregunta: ¿Es realmente el DNET un tumor (neoplasia) o es una lesión malformativa del desarrollo cortical? Los argumentos a favor de una lesión malformativa son:

- 1) Se han comunicado escasos casos de DNET con anaplasia, recurrencia o malignización luego de una resección (53).
- 2) La hipótesis del origen embrionario del DNET permite relacionar esta lesión a una malformación del desarrollo (MDC) más que a un tumor propiamente tal. Puede ser que el DNET, así como el GG y las displasias corticales, sean sólo diferentes grados de manifestación de una MDC durante la embriogénesis (10,54).

Histología: Histológicamente el DNET presenta múltiples nódulos de diferentes tamaños (0.5-3 mm) (47,54), a menudo rodeando la corteza extra-nodular el tumor presenta el llamado "componente específico", el cual consiste en una gran cantidad de oligodendrocitos y cambios micro-quísticos con acumulación de una matriz musinosa entre las células, donde las neuronas parecen "flotar" (51). Esta última característica puede ser la responsable del aspecto poli-quístico del DNET en la RM. Los tumores de la serie original de Daumas-Duport fueron previamente clasificados como: oligodendrogliomas, astrocitomas u oligoastrocitomas (46).

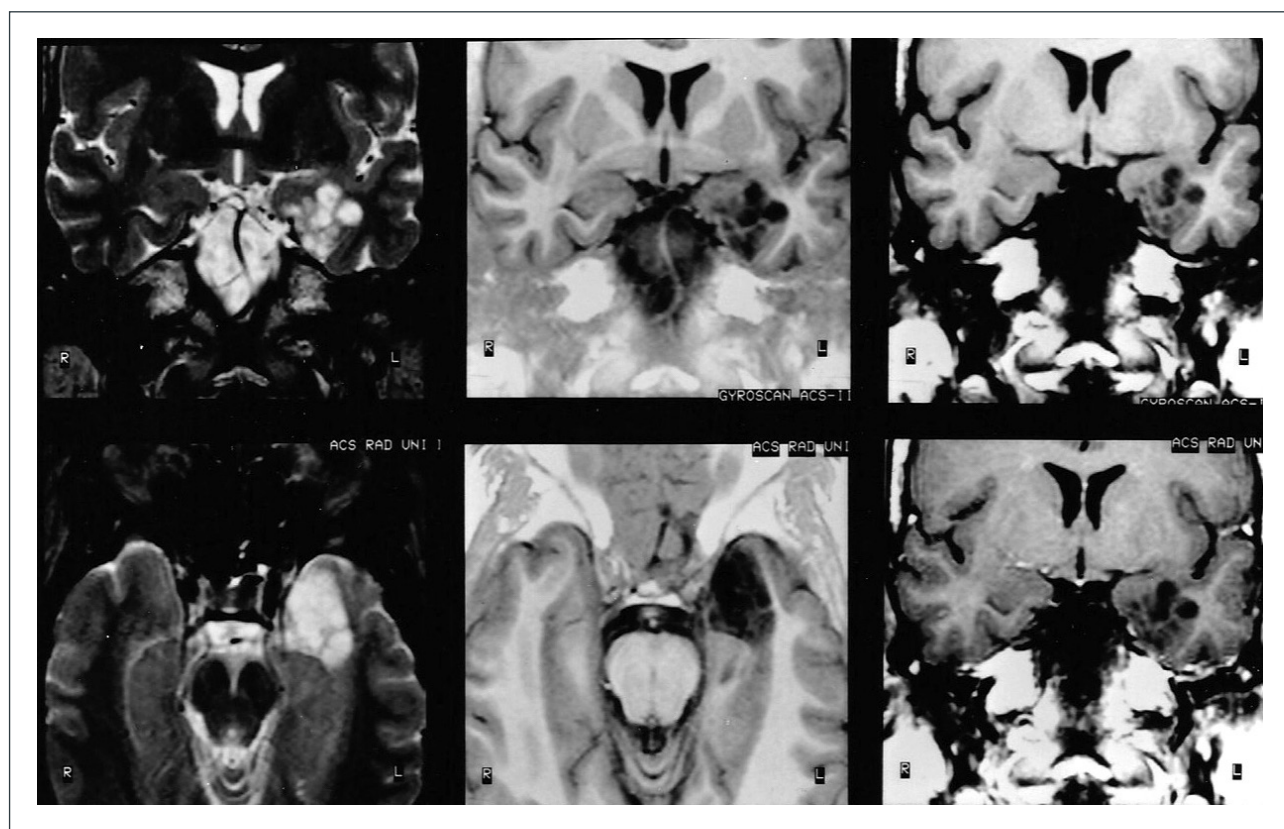
Neuroradiología:

1- TAC: Las imágenes más características muestran una lesión hipodensa, con variable aspecto pseudo-quístico, alteración de la tabla interna del hueso supra-yacente en 1/3 de los casos, como signo de larga evolución (55).

2- RM: El DNET se presenta generalmente como una lesión poli-microquística que da una imagen tipo "panal de abejas" (Figura 3). El DNET tiene baja intensidad de señal en T1 y señal hiperintensa en T2 (47,51,55, 56). La matriz musinosa del DNET da en general una intensidad de señal más baja al LCR en T1, pero no difiere del LCR en T2. En FLAIR se suele ver hiperseñal en la lesión. El componente sólido del DNET puede presentar captación del medio de contraste como otros tumores.

3- PET-CT: Presenta las mismas características que en GG, pero dadas las lesiones poli-quísticas es más frecuente de encontrar hipo-metabolismo en la zona tumoral.

FIGURA 3. RM EN FASES



T2 a izquierda (coronal arriba, axial abajo), al centro T1-IR (coronal arriba, axial abajo) y a derecha T1 coronales. Todas las imágenes muestran un tumor temporal mesial izquierdo, con lesiones poli-micro-quísticas, tipo panal de abejas, sin edema, ni efecto expansivo. Estos son los hallazgos típicos de un DNET.

Tratamiento quirúrgico: La cirugía debe realizarse reseccando completamente la lesión y el tejido epileptogénico perilesional, intentando no lesionar zonas elocuentes (5,8). En cirugía de la epilepsia temporal las resecciones pueden ser estándar o resecciones a la medida del paciente (6,10,15,22), esta última parece ser la más aconsejable.

Las neuroimágenes de control muestran tumor residual hasta en el 20% de los pacientes, pero con control satisfactorio de las crisis (30,48,57).

SÍNTESIS

Las neoplasias cerebrales suelen presentarse con crisis epilépticas hasta en el 40% de los casos, generalmente con

crisis focales y su semiología depende de su ubicación. La imagen de elección es la RM de cerebro en todo paciente que inicia crisis epilépticas especialmente en adultos jóvenes. Los tumores de bajo grado se asocian a epilepsia de largo tiempo de evolución. El GG y el DNET son las lesiones más frecuentemente asociadas a epilepsia refractaria y se encuentran en la frontera entre lesiones malformativas y tumores propiamente tales. La cirugía puede ser lesional en casos de reciente aparición de la epilepsia o funcional (identificación del foco epileptógeno), en casos de epilepsia refractaria. En general los tumores asociados a epilepsia crónica presentan una excelente conducta biológica (baja morbi mortalidad) y un buen control de crisis post-operatoria, llegando a un promedio de un 70% de libertad de crisis en el largo tiempo.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LeBlack FE, Rasmussen T. Cerebral seizures and brain tumors. In: Vinken PJ, Eds. *Handbook of Clinical Neurology*, vol.15. Amsterdam: North-Holland 1974:295-310.
2. Maschio M. Brain Tumor-Related Epilepsy. *Current Neuropharmacology*, 2012, 10:124-133.
3. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:267-285.
4. Campos MG, Wiebe S. Epilepsy Surgery: Access, cost and quality of life. Lüders H, Eds. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa, UK, 2008: 223-229.
5. Riviello JJ, Honavar M, Holmes GL. Tumors and partial seizures. In: Oxbury J, Polkey Ch, Duchowny M, Eds. *Intractable Focal Epilepsy*. WB Saunders UK, 2000: 195-212.
6. Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, et al. Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy. *J Neurosurgery* 1997; 41:378-387.
7. Blümcke I, Aronica E, Urbach H, Alexopoulos A, Gonzalez-Martinez JA. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2014;128:39-54.
8. Campos MG, Pomata HB, Vanegas MA, Sakamoto AC. Essentials for the establishment of an epilepsy surgery program. Lüders H, Eds. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa, UK, 2008: 1537-1544.
9. Kanner A, Campos MG. Evaluación pre-quirúrgica. Campos MG, Kanner A, Eds. En: *Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias*. Editorial Mediterráneo, Santiago-Buenos Aires-Montevideo, 2004: 574-596.
10. Campos MG. Cirugía de las epilepsias: Estado del arte. *Rev Med Clin Condes* 2008;19:601-609.
11. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinical spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia* 2011, 52:158-174.
12. Cetin E, Isler C, Uzan M, Özkara C. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure* 2017;44:93-97.
13. Wolf HK, Campos MG, Zentner J, et al. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:499-506.
14. Campos M, Otayza F. Consideraciones quirúrgicas propias de la epilepsia en niños. *Rev Med Clin Condes* 2013;24:1019-1026.
15. Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, et al. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical, radiological and histopathological findings in 178 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:666-673.
16. Fallah A, Weil AG, Sur S, et al. Epilepsy surgery related to pediatric brain tumors: Miami Children's Hospital experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16:675-80.
17. Blumcke I, Löbach M, Wolf HK, Wiestler OD. Evidence for developmental precursor lesions in epilepsy-associated glioneuronal tumors. *Microsc Res Tech* 1999;46:53-58.
18. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54(3):551-63.
19. NICE Guidance. Epilepsies: diagnosis and management, 2016, www.nice.org.uk
20. Weston J, Shukralla A, McKay AJ, Marson AG. Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 16;(6):CD008841.
21. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagaus GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-54.
22. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn J, y col. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizures outcome. *Epilepsia* 1991;32:179-186.
23. Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, y col. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 1994;34:567-576.
24. Duffau H. Diffuse low-grade gliomas and neuroplasticity. *Diagn Interv Imaging* 2014;95:945-55
25. Berger M, Ghatan S, Haglund MM, Dobbins J, Ojemann GA: Low-grade gliomas associated with intractable epilepsy: seizure outcome utilizing electrocorticography during tumor resection. *J Neurosurg* 1993;79:62-69.
26. Bulacio JC, Jehi L, Wong C, et al. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia*. 2012;53:1722-30.
27. Jayakar P, Gaillard WD, tripathi M, et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2014;55:507-18.
28. Perkins OC. Ganglioglioma. *Arch Pathol Lab Med* 1926;2:11-17
29. Haddad SF, Moore SA, Menezes AH, VanGilder JC. Ganglioglioma: 13 Years of Experience. *Neurosurgery* 1992;31:171-178.
30. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, et al. Surgical treatment of extratemporal lobe epilepsy: Clinical, radiological, and histopathological findings in 60 patients. *Epilepsia* 1996;37:1072-1080.
31. Silver JM, Rawlings CE, Rossitch E Jr, et al. Ganglioglioma: A Clinical Study with Long-Term Follow-Up. *Surg Neurol* 1991;35:261-266.
32. Blümcke I, Wiestler OD. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 575-584.
33. Haddad SF, Moore SA, Menezes AH, VanGilder JC. Ganglioglioma: 13 Years of Experience. *Neurosurgery* 1992;31:171-178.
34. Morris HH, Matkovic Z, Estes ML, et al. Ganglioglioma and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic

- features and predictors of outcome after surgery. *Epilepsia* 1998;39:307-313.
35. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-820.
 36. Russell DS, Rubinstein LJ (Eds). *Pathology of the tumors of the Nervous System*, ed 5, 1989, Williams & Wilkins, Baltimore: 289-306.
 37. Cheung YK, Fung CF, Chan FU, et al. MRI features of spinal ganglioglioma. *Clin Imag* 1991;15:109-112.
 38. Epstein N, Epstein F, Allen JC, et al. Intractable focal pain associated with a ganglioglioma of the cervico-medullary junction: report of a case. *Neurosurgery* 1982;10:612-616.
 39. Mizuno J, Nishio S, Barrow DL, et al. Ganglioglioma of the Cerebellum: Case report. *Neurosurgery* 1987;21:584-588.
 40. Roberts GW, Done DJ, Bruton C, et al. A "Mock Up" of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. *Biol Psychiatry* 1990;28:127-143.
 41. Campos MG, Zentner J, Ostertun B, et al: Anaplastic Ganglioglioma. Case report and Review of the literature. *Neurol Res* 1994;16:317-320.
 42. Castillo M, Davis PC, Takei Y, Hoffman JC Jr. Intracranial ganglioglioma: MR, CT, and Clinical Findings in 18 Patients. *AJNR* 1990;11:109-114.
 43. Tampieri D, Moumdjian R, Melanson D, Ethier R. Intracerebral Gangliogliomas in Patients with Partial Complex Seizures: CT and MR Imaging Findings. *AJNR* 1991; 12:749-755.
 44. Cascino DG. Epilepsy and brain tumors: Implications for treatment. *Epilepsia* 1990 31:37-44.
 45. Kirkpatrick PJ, Honovar M, Janota I, Polkey CE. Control of temporal lobe epilepsy following en bloc resection of low grade tumors. *J Neurosurg* 1993;78:19-25.
 46. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER, y col. Dysembrioplastic Neuroepithelial tumor: A surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. *Neurosurgery* 1988;23:545-556.
 47. Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MB, Vanden Berg SR: Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT): an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:184-195.
 48. Dumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, et al. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors: Nonspecific Histological Forms - A Study of 40 Cases. *Journal of Neuro-Oncology* 1999;41:267-80.
 49. Gottschalk J, Korves M, Stotzek-Konrad B, Goebel S, Cervós-Navarro J: Dysembryoplastic neuroepithelial micro-tumor in a 75-year-old patient with long-standing epilepsy. *Clin Neuropathol* 1993;12:175-178
 50. Pasquier B, Peoc'h M, Fabre-Bocquentin B, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disorders* 2002;4:99-119.
 51. Dumas-Duport C: Dysembrioplastic Neuroepithelial tumours. *Brain Pathol* 1993; 3:283-285.
 52. Leung SY, Gwi E, Ng HK, Fung CF, Yam KY: Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. A tumor with small neuronal cells resembling oligodendroglioma. *Am J Surg Pathol* 1994;18:604-614.
 53. Morr S, Qiu J, Prasad D, et al. Radiologic response to radiation therapy concurrent with temozolomide for progressive simple dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:1363-6.
 54. Wolf HK, Wellmer J, Müller MB, Wiestler OD, Hufnagel A, Pietsch T: Glioneuronal malformative lesions and dysembryoplastic neuroepithelial tumors in patients with chronic pharmaco-resistant epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:245-254.
 55. Ostertun B, Wolf WK, Campos MG, Matus C, y cols. Dysembryoplastic Neuroepithelial tumors: MR and CT evaluation. *AJNR* 1996;17:419-430.
 56. Ray WZ1, Blackburn SL, Casavilca-Zambrano S, Barrionuevo C, Orrego JE, Heinicke H, et al. Clinicopathologic features of recurrent dysembryoplastic neuroepithelial tumor and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literatura. *J Neurooncol* 2009;94:283-92.
 57. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996;38:872-879.

ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA CEREBRAL Y ESPINAL

INTRAOPERATIVE ULTRASOUND IN CEREBRAL AND SPINE ONCOLOGICAL SURGERY

DR. FRANCISCO MENA (1)

(1) Neurorradiólogo. Departamento de Radiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: fmena@clc.cl

RESUMEN

El monitoreo intraoperatorio en cirugías de neuro-oncología se ha desarrollado extensamente durante las últimas décadas. Este artículo tiene como objetivo revisar aspectos técnicos de la ecografía intraoperatoria, sus indicaciones para cirugía neuro-oncológica intracerebral y espinal y también revisar sus limitaciones. La ecografía intraoperatoria sigue teniendo un rol complementario a las excelentes imágenes obtenidas por la neuronavegación, ya que no está afectada por el fenómeno conocido como "brain shift". La ecografía intraoperatoria tiene una alta sensibilidad y especificidad para definir una lesión intracerebral versus parénquima cerebral normal y permite planificar el acceso quirúrgico de la lesión y evaluar la presencia de posible tumor residual posterior a la resección quirúrgica.

Palabras clave: Ecografía intraoperatoria, monitoreo intraoperatorio, tumor cerebral y espinal.

SUMMARY

Intraoperative monitoring during neuro-oncology surgery has had an extensive development during the past decades. This article reviews the principles of intraoperative ultrasound, its indications for brain and spine tumor surgery and reviews its principal limitations. Intraoperative ultrasound continues to have a complementary role to the excellent images obtained from neuronavi-

gation which are limited by the brain shift phenomena that occurs during surgery. It has a high sensibility and specificity to detect pathologic intracerebral lesions versus normal brain tissue and permits intraoperative planification of the surgical access and evaluation of possible residual tumor after the tumor resection.

Key words: Intraoperative ultrasound, intraoperative monitoring, brain and spine tumor.

INTRODUCCIÓN

Las alternativas de monitoreo intraoperatorio en cirugías de neuro-oncología han aumentado durante las últimas décadas, especialmente en comparación a la era de pre-resonancia magnética (1-3). Este monitoreo tiene el propósito de mejorar la seguridad quirúrgica, limitando la morbilidad de la resección tumoral y también optimizando los resultados de la resección tumoral. El monitoreo intraoperatorio ha incorporado múltiples modalidades que incluyen las neuroimágenes, el monitoreo neurofisiológico y el monitoreo clínico funcional de la cirugía vigil. Las opciones de neuroimágenes disponibles incluyendo la técnica de neuronavegación por imágenes de resonancia magnética o tomografía computada cerebral, técnicas ópticas como la fluorescencia tumoral, la radiología convencional, la tomografía y resonancia magnética intraoperatoria y la ecografía intraoperatoria (4). Este artículo tiene como objetivo revisar aspectos técnicos de la ecografía intraoperatoria, sus indicaciones tanto para cirugía

neuro-oncológica intracerebral como espinal y también revisar sus limitaciones.

La ecografía intraoperatoria sigue teniendo un rol complementario a las excelentes imágenes obtenidas por la neuro-navegación, y su uso está indicado para cirugía de todo tumor cerebral intra-axial supra e infratentorial y en cirugía de tumores intraespinal intradural. Las imágenes ecográficas son capaces de diferenciar tejido normal versus tejido patológico en un 80 a 88% de las veces y su uso aumenta la resección tumoral en un 55% (5-7), particularmente si el tumor tiene tejido heterogéneo con componentes quísticos. Además, la ecografía intraoperatoria permite visualizar mejor el acceso quirúrgico de la lesión y obtiene también un mapeo vascular, particularmente arterial, del tejido perilesional e intralesional, más importante para patología no tumoral como son las malformaciones vasculares cerebrales. Luego, posterior a la resección tumoral, es posible evaluar la presencia de posible tumor residual en el lecho quirúrgico.

También la ecografía intraoperatoria busca complementar las imágenes de neuronavegación cuya validez disminuye cuando ocurre un desplazamiento del tejido cerebral durante la resección tumoral, fenómeno conocido como *"brain shift"*. Esta limitación de la neuronavegación ocurre particularmente en tumores con una ubicación supratentorial y más aún si tienen un componente quístico (8). La ecografía intraoperatoria, al ser un estudio por imágenes obtenidas en tiempo real, se actualiza con cada nuevo control, entregando información anatómica precisa, no afectada por algún desplazamiento del tejido cerebral que pueda ocurrir durante la cirugía. Cada evaluación ecográfica debiera tomar solo minutos en ejecutar y por lo tanto, no debiera retrasar los tiempos quirúrgicos habituales. El hecho de detectar durante la cirugía un posible remanente tumoral puede significar un significativo ahorro de tiempo y costos para el paciente, evitando una posible re-intervención quirúrgica.

Por último, la ecografía intraoperatoria es una tecnología que tiene menores costos en comparación a otros estudios como la resonancia magnética intraoperatoria. El valor de una unidad de resonancia magnética intraoperatoria varía entre US\$3 millones a US\$7 millones dependiendo de las especificaciones del equipo y el valor de una unidad de tomografía computada intraoperatoria varía entre US\$1.5 millones y US\$3 millones también dependiendo de sus especificaciones técnica (9). El valor de una unidad de ecografía comúnmente utilizada en los pabellones varía entre US\$25000 y US\$55000 (10). Además, esta tecnología es segura ya que no utiliza radiación ionizante y la incidencia de otros posibles tipos de complicaciones como infección o daño cerebral por compresión no es mayor que la misma intervención quirúrgica.

PRINCIPIOS GENERALES ECOGRÁFICOS

Para poder generar imágenes ecográficas diagnósticas y efectuar su adecuada interpretación es imprescindible comprender los principios generales de la ecografía cerebral (11-14).

La ecografía genera una imagen diagnóstica utilizando la emisión y recepción de ondas de ultrasonido (US) que se reflejan en los tejidos blandos evaluados. Las ondas de US utiliza frecuencias superiores a las audibles por el oído humano, mayor a los 20000 ciclos/segundo o 20 kilohertzios (KHz). Las frecuencias que se utilizan comúnmente en radiología varían entre 2 y 60 millones de hertzios o Megahertzios (MHz). Estos ecos solo se propagan en tejidos blandos o líquidos. No hay propagación de ecos a través de aire, o estructuras que contengan calcio, metal, o materiales usualmente utilizados en cirugía como cotones, surgicel hemostático, o cualquier instrumento metálico o plástico.

Las imágenes se producen por la reflexión de las ondas de US que ocurren cuando éstas pasan de un tejido con una determinada densidad a uno de otra densidad o impedancia acústica. Cuando la diferencia de densidad de los tejidos es muy marcada, ésta bloquea el paso de las ondas de US como ocurre con el gas, hueso, u otro elemento como metal o plástico. Además, la mejor definición ecográfica se obtiene cuando las ondas de US inciden de forma perpendicular a las interfaces de los tejidos.

Las ondas de US son generadas en un dispositivo llamado transductor, el cual contiene uno o más cristales con propiedades piezoeléctricas. Esto ocurre cuando el cristal es expuesto a una corriente eléctrica alterna provocando que este vibre y emita un haz de US en una frecuencia característica. Al ser aplicado sobre una superficie de tejidos blandos, las ondas de US se propagan por los tejidos y estas se reflejan en forma de ecos que interactúan con los cristales del transductor produciendo una señal eléctrica que se transforma en punto de luz en el monitor. El porcentaje de haz de US que es reflejado se determina mediante a la diferencia de la impedancia acústica entre los dos tejidos. La propiedad del cristal de transformar energía eléctrica en un pulso de US y luego transformar el eco recibido nuevamente en señal eléctrica se denomina efecto piezoeléctrico.

Patrones ecográficos. La imagen ecográfica está formada por una matriz de elementos fotográficos llamados píxeles variando en brillo representados en escala de grises según la proporción de intensidad del eco. La intensidad de brillo de la imagen ecográfica está representada en una escala de gris y es denominada "ecogenicidad".

Una imagen hiperecogénica se produce cuando ocurre una gran reflexión de ondas de US en tejidos de mayor densidad como un tumor hiper celular, o un foco de hemorragia. Un tumor hiper celular, como un tumor de alto grado histológico, tiene una representación alta ecogenicidad o hiperecogénica y un tumor menos celular como un tumor de bajo grado histológico, tiene una baja ecogenicidad o hipoecogénica. El edema cerebral tiene habitualmente una representación leve hiperecogénico difuso en comparación al parénquima cerebral. Una imagen de brillo máximo se produce por gas o hueso.

El parénquima cerebral tiene una representación de ecogenicidad intermedia, siendo posible diferenciar la sustancia gris y blanca.

Una imagen hipoecogénica se produce cuando hay una reflexión intermedia de ondas de US como por ejemplo puede ocurrir en un contenido líquido hemorrágico o con alto contenido de proteína o en lesiones sólida con baja celularidad.

Una imagen anecogénica se produce cuando no ocurre una reflexión de las ondas de US y hay una transmisión completa de estas. Este tejido produce una imagen de color negro y comúnmente representa líquidos como líquido cefalorraquídeo.

Es importante entender que los términos de “ecogenicidad” se utilizan solo en términos comparativos, es decir, un tejido puede ser hiper, hipo o isocogénico en comparación a otro tejido.

Artefacto

Los artefactos ecográficos son frecuentes hallazgos observados durante un examen y son imágenes que no representan estructuras reales. Los artefactos más importantes son los siguientes:

1.Sombra acústica. Se observa una anecogenicidad por detrás de una estructura con densidad marcadamente distinta como es gas, hueso, o un instrumento quirúrgico incluyendo un algodón o semejante. Éste bloquea las ondas de US. En el monitor se observa una línea hiperecogénica representando la superficie de la estructura reflectante y detrás una sombra anecogénica.

2.Sombra lateral. Se observa una anecogenicidad lateral y distal a una estructura llena de líquido que se produce por un cambio de dirección de la onda de US que no produce ecos que vuelvan al transductor.

3.Reforzo posterior. Se observan una imagen hiperecogénica por detrás de una estructura líquida. Esto ocurre ya que en la estructura líquida no hay atenuación de las ondas de

US en comparación a los tejidos blandos adyacentes. Este es un común hallazgo que se observa en la evaluación del lecho quirúrgico que está lleno de suero fisiológico y no debe ser confundido por la presencia de tumor residual.

4.Reverberación. Se observan líneas hiperecogénicas paralelas que van disminuyendo en intensidad a medida que se alejan del transductor. Se producen en interfaces de tejidos blandos y gas.

La ganancia y profundidad

A medida que las ondas de US se propagan por los tejidos, la energía ultrasónica pierde potencia y su intensidad disminuye progresivamente por un fenómeno que se llama atenuación secundaria a la absorción y dispersión de los ecos. La imagen se mejora adecuando la ganancia o la energía de las ondas de US para contra-restar el fenómeno de atenuación y dispersión de las ondas de US. Esto también se corrige adecuando la ganancia de los ecos según la profundidad del tejido de interés en la evaluación ecográfica.

Ventana ecográfica

La ventana ecográfica es un término que se utiliza cuando es posible obtener satisfactorias imágenes ecográficas a través de estructuras de tejidos blandos. Para obtener esto se requiere remover todos los elementos quirúrgicos como surgicel, cotones, lauchas entre otras cosas, así como también cualquier componente de sangre que pueda haber en el lecho quirúrgico. Además, normalmente se requiere llenar con suero fisiológico la superficie cerebral o en casos de control post-resección hay que llenar el lecho quirúrgico de similar forma ya que la presencia de aire también limita la visualización ecográfica del tejido.

Frecuencia del transductor

Para explorar adecuadamente un tejido es necesario elegir un adecuado tipo transductor y su frecuencia dependiendo del volumen del tejido. Generalmente las frecuencias más utilizadas son 2MHz para tejidos muy grandes o cuando se requiere cruzar una estructura ósea, como es el caso en una ecografía transcraneal. La frecuencia de 5MHz-7.5MHz se utiliza para volúmenes de tejido medianos entre 2 a 8cm de diámetro. Una frecuencia ya más alta como 10MHz se utiliza para evaluar estructuras más superficiales.

TIPOS DE TRANSDUCTOR

A.Lineales: Tienen los cristales que emiten US en línea por lo tanto producen una imagen rectangular. Tienen la ventaja que producen una imagen ampliada de un campo cercano. Las desventajas es que requieren una gran área de contacto para obtener la imagen.

B.Curvus lineales: Son una variante del transductor lineal.

También tienen los cristales en línea sobre una superficie convexa, por lo cual es más sencillo obtener una superficie de contacto.

C.Sectorial: Emiten US de forma divergente, obteniendo una imagen en forma de abanico. La ventaja es que la superficie de contacto es mínima y la desventaja es que el campo evaluado es reducido.

Ecografía Doppler. El Doppler es un tipo de ecografía donde se crea una imagen a color según como las ondas de US se alteran cuando se encuentran con un objeto en movimiento. El *Doppler* color expresa la información relacionada con la velocidad y la dirección del flujo. Por convención el color rojo se refiere a flujo en dirección al transductor y el color azul un flujo que se aleja del transductor. Además, se puede codificar la velocidad del flujo de forma espectral diferenciando un flujo de velocidad constante como de origen venoso versus un flujo pulsátil donde se distingue una curva con pico sistólico y otro diastólico como de origen arterial.

MÉTODO

1.El procedimiento de la ecografía intraoperatoria

- La metodología de la ecografía intraoperatoria requiere de una curva de aprendizaje no demasiado larga.

- Se requiere primero que el radiólogo revise todas las neuroimágenes del paciente previo a la intervención y que se analicen los requerimientos del neurocirujano caso a caso.

- Se requiere también tener un conocimiento de los principios ecográficos básicos para optimizar las imágenes obtenidas y poder interpretar éstas de forma adecuada diferenciando ecos reales y los artefactos ya descritos.

- Es absolutamente esencial seguir una estricta técnica estéril. El transductor y su cable conector deben permanecer en todo momento en condición estéril. Esto se logra colocando una bolsa plástica estéril sobre el transductor y su cable, idealmente de por lo menos 3 metros de largo. Previamente se ha colocado gel estéril sobre la cabeza del transductor antes de colocar la cubierta plástica. Esta última se fija a la cabeza del transductor por medio de un elástico.

- Seleccionar el tipo de transductor más adecuado caso a caso, considerando las circunstancias de la craneotomía y del lecho quirúrgico y la ubicación del tumor. Hay que orientarse anatómicamente con la imagen ecográfica, ubicando con seguridad la correcta lateralización de la imagen, ubicando el marcador del transductor en relación a la imagen que aparece en el monitor.

- También hay que ubicarse en relación al tipo de plano, ya sea axial o coronal reconociendo las estructuras anatómicas correspondientes, tomando en cuenta la posición del paciente. A veces puede tomar algunos minutos lograr esta orientación radiológica y solo cuando se han observado los hallazgos patológicos en una estructura, se puede proceder al siguiente paso.

- Siempre se obtiene una completa evaluación de todo el lecho quirúrgico, particularmente cuando se efectúa un control posterior a la resección. El lecho quirúrgico normalmente tiene un fino margen hiperecogénico en todo su entorno. Esto se tiene que diferenciar de una lesión nodular hiperecográfica que puede sugerir un remanente tumoral. También es necesario distinguir algún contenido hemático que frecuentemente está presente en el fondo del lecho quirúrgico. Éste tiene una apariencia hiperecogénica con presencia de un nivel líquido.

- Se requiere una fluida comunicación entre el radiólogo y el neurocirujano que pueda transmitir los resultados de forma correcta, precisa y en el momento adecuado. Algunas veces es necesario que el radiólogo solicite al neurocirujano marcar con algún instrumento alguna área de interés, identificando así el marcador junto a la lesión en duda.

2.Optimizar la imagen obtenida

Para visualizar lesiones cerebrales superficiales se requiere utilizar un transductor de alta frecuencia, ya sea uno lineal o curvo lineal. También se puede utilizar un transductor con penetración intermedia usando adicionalmente una pequeña bolsa con suero que permita una buena ventana acústica y aleje el transductor de la superficie cerebral. Hay que ajustar la ganancia para que el parénquima cerebral normal tenga un nivel de ecogenicidad intermedia habitual. Además, se puede ajustar la profundidad de foco y números de focos para que cubran adecuadamente el segmento de tejido siendo evaluado.

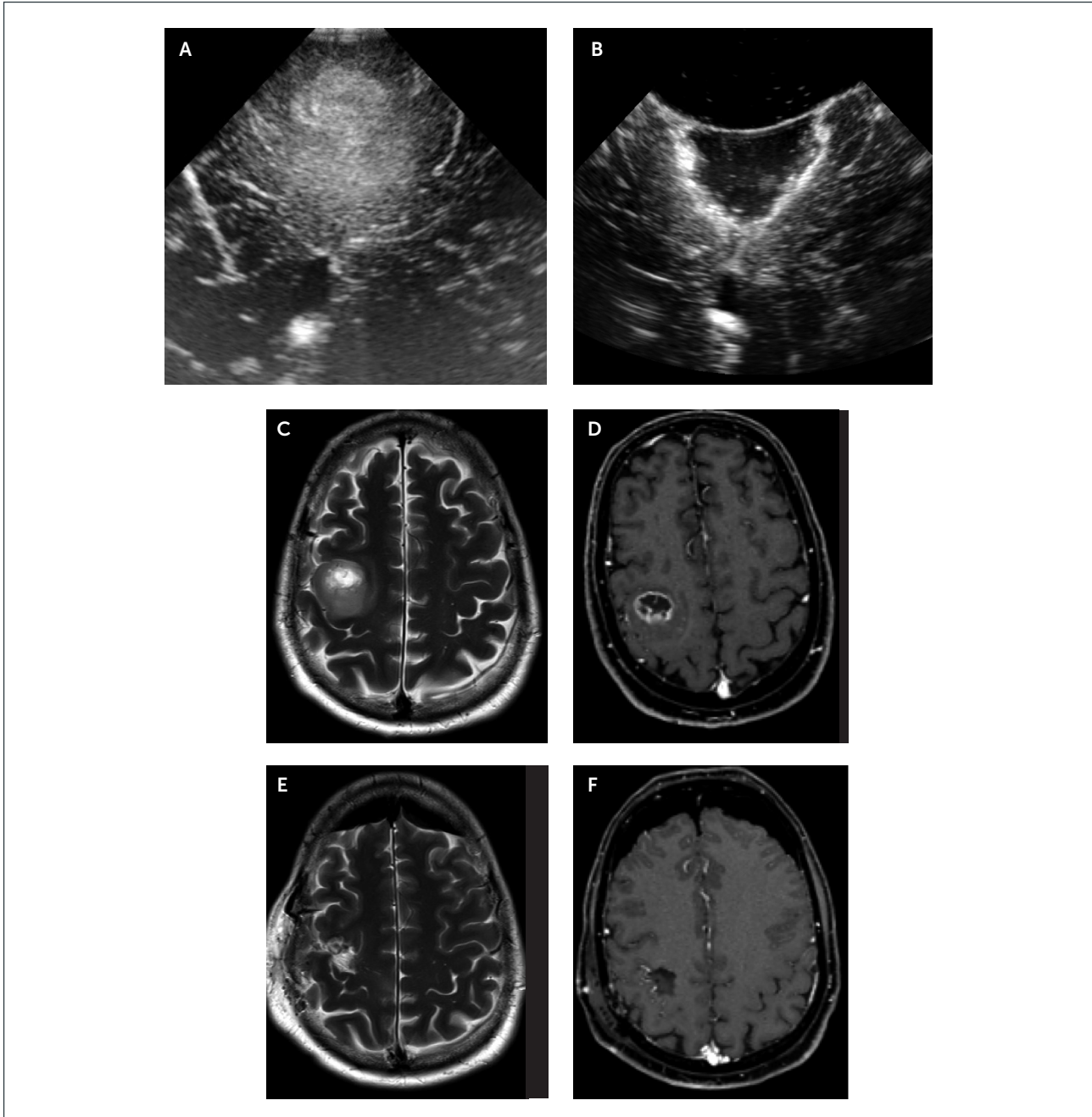
Para visualizar lesiones residuales dentro del lecho quirúrgico se puede utilizar nuevamente una pequeña bolsa con suero que se ubica dentro del lecho quirúrgico y se efectúa la ecografía a través de esta. Es importante evaluar todas las paredes de la cavidad, tanto los márgenes profundos como superficiales. El fondo del lecho quirúrgico tiene una particular dificultad por la presencia del artefacto de "refuerzo posterior" hiperecogénico. Este artefacto se puede minimizar efectuando también la ecografía con un acceso transcortical inmediatamente adyacente al lecho quirúrgico, angulando el transductor para visualizar el fondo del lecho quirúrgico a través del parénquima cerebral y a través del lecho quirúrgico mismo. También hay que poner particular atención en la evaluación de posible remanente tumoral en los aspectos más superficiales del lecho quirúrgico que sólo se puede pesquisar con ecografía transparenquimatosa adyacente al lecho.

3. Primer control ecográfico - caracterización de la lesión

Luego de la craneotomía es más aconsejable efectuar el primer control ecográfico de forma transdural versus transcortical transcerebral que sin duda da una imagen de mayor definición, pero, dado que requiere colocación del transductor directamente sobre el cerebro, tiene riesgos innecesarios. En esta evaluación se busca la localización de la lesión, la profundidad

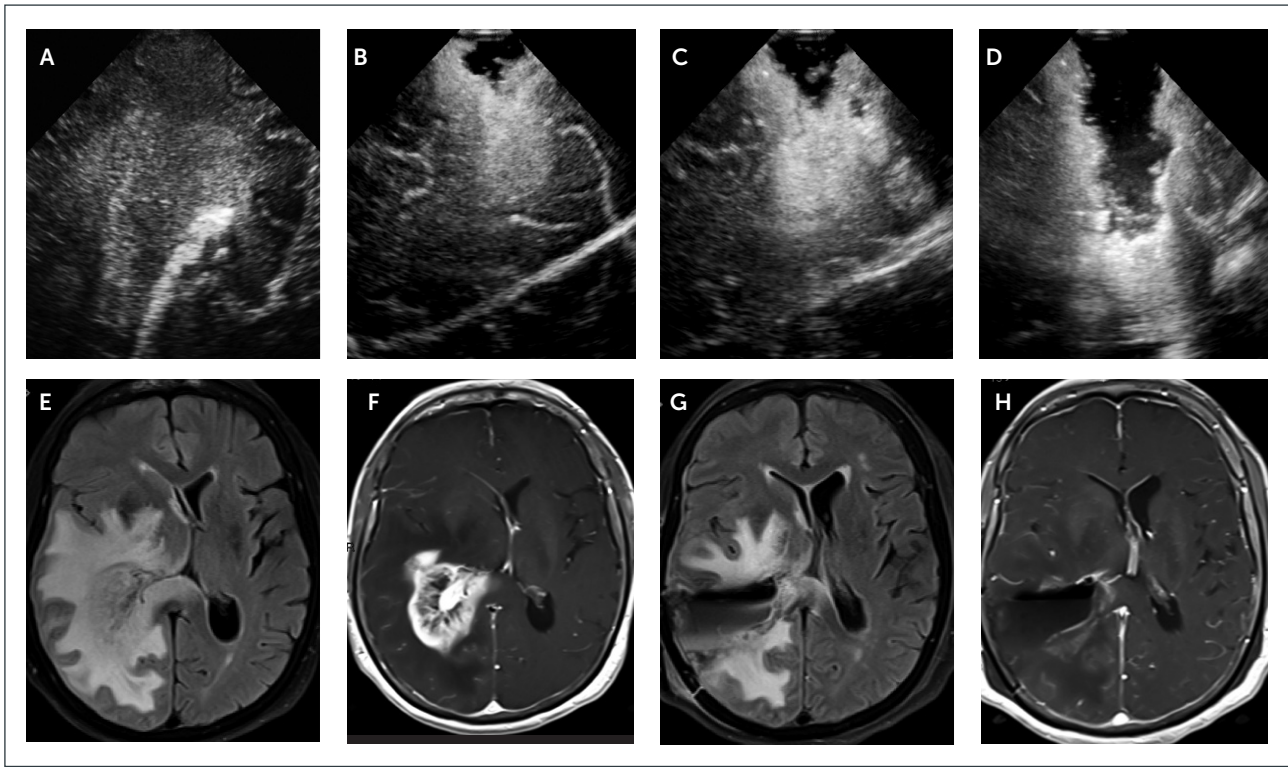
desde la corteza cerebral, la orientación de abordaje, si la lesión es sólida o sólida/quística, la ecogenicidad de la lesión y si sus márgenes están bien definidos. También se evalúa si hay edema perilesional y cómo se distingue éste en comparación a la lesión tumoral (Figura 1 y Figura 2). Además se evalúa por medio de la función de *doppler* a color si el tumor está relacionado a significativas estructuras vasculares perilesional o intralesional.

FIGURA 1. PACIENTE CON UN GLIOMA FRONTAL DERECHO. IMAGEN INICIAL DE ECOGRAFÍA CEREBRAL INTRAOPERATORIA



(A) En el plano coronal muestra una lesión intra-axial hiperecogénica heterogénea que se diferencia perfectamente de la ecotextura normal más hipogénica del cerebro normal que lo rodea. Se pueden observar también los cuernos frontales de los ventrículos laterales. En imagen post-resección (B) hay una resección radical del tumor sin aparente lesión residual nodular hiperecogénica. Esto se puede corroborar bien cuando se observan las imágenes de Resonancia Magnética cerebral pre-operatoria, en secuencia T2 (C), y en secuencia T1 post-contraste (D) y similar imágenes post-operatorias (E) y (F).

FIGURA 2. PACIENTE CON UN GLIOMA DE ALTO GRADO PARIETAL DERECHO PROFUNDO QUE SE EXTIENDE AL ESPLENEO DEL CUERPO CALLOSO. IMAGEN INICIAL DE ECOGRAFÍA CEREBRAL INTRA-OPERATORIA



(A) En plano coronal muestra una lesión intra-axial hiperecogénica heterogénea con una ubicación profunda y edema perilesional. En imágenes progresivas post-resección (B), (C) y (D) hay una resección progresiva del tumor, observándose aún hiperecogenicidad en las paredes del lecho quirúrgico sugerente de tumor residual. Imágenes de Resonancia Magnética cerebral en secuencia FLAIR pre-resección (E), y post-contraste pre-resección (F) muestra el tumor y el edema perilesional. En imágenes post-resección (G) y (H) se observa una resección radical por pequeños focos de refuerzo alrededor del lecho quirúrgico.

4. Segundo control ecográfico - evaluación de resección tumoral

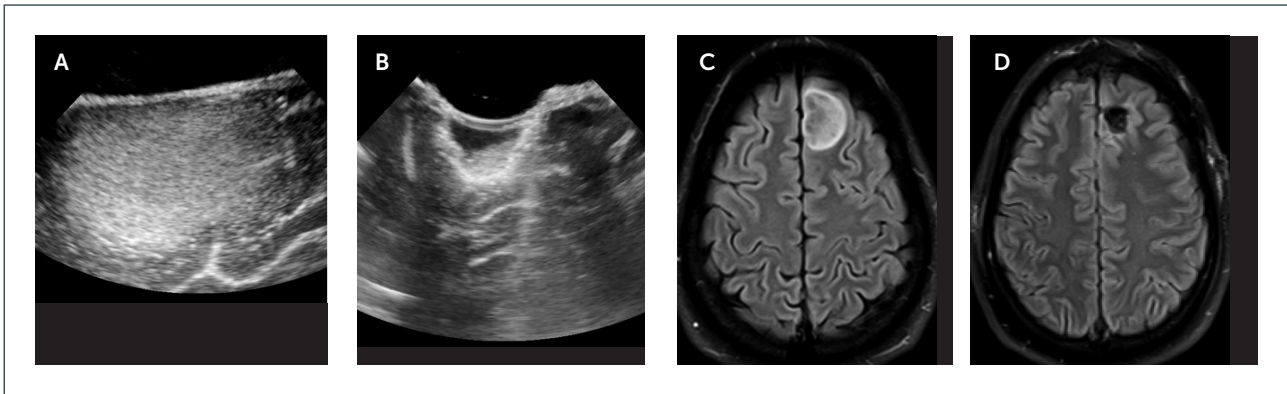
Es importante maximizar el grado de resección tumoral considerando que la magnitud de resección tumoral es significativo para el pronóstico del paciente. Esta segunda ecografía puede ser muchas veces más desafiante que la primera, ya que a veces es difícil obtener una satisfactoria ventana ecográfica dentro del lecho quirúrgico. Hay que remover todo elemento de hemostasia como cotones y surgicel que pudiera dar una falsa imagen hiperecográfica. También hay asegurarse que no haya hemorragia en el lecho quirúrgico, que puede confundirse y dar una imagen pseudo-tumoral hiperecogénica (Figura 3). Además, hay que cuidar de remover con suero fisiológico la presencia de aire en el lecho quirúrgico que también pudiera perjudicar una adecuada imagen ecográfica.

Para lesiones espinales se efectúa el primer control ecográfico inmediatamente posterior a la laminectomía y antes de la durotomía para certificar que el tumor está completamente dentro del lecho quirúrgico (Figura 4). Para lesiones intradurales intramedulares también se efectúa comúnmente un

control posterior a la resección tumoral, así como en lesiones cerebrales, con el principal propósito de identificar tumor residual que se visualiza de forma similar a las lesiones cerebrales.

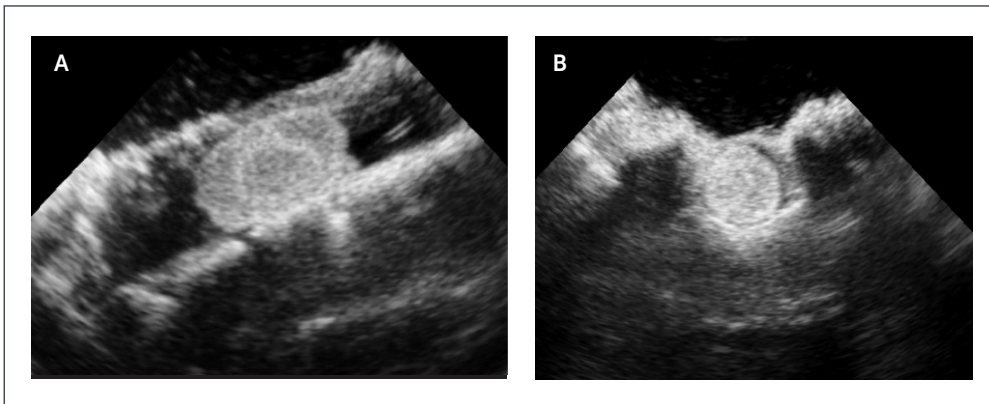
Las principales limitaciones de la ecografía intraoperatoria están relacionadas a la curva de aprendizaje del operador. Se requiere tiempo y experiencia para ambientarse al pabellón, aprender los tiempos de cada cirugía como también para desarrollar la facilidad para obtener imágenes de buena calidad e interpretarlas adecuadamente. En particular, a veces es difícil obtener una satisfactoria ventana ecográfica, especialmente posterior a una gran resección tumoral o en lesiones tumorales muy profundas como en lesiones ubicadas en el tronco cerebral y en la cisterna supraselar. También se dificulta a veces distinguir los contornos de una lesión tumoral de algo grado histológico versus edema perilesional que frecuentemente acompañan estas lesiones ya que ambas tienen una apariencia hiperecogénica (Figura 2). Lesiones tumorales de bajo grado histológico a veces tienen un aspecto poco definido ya que tiene una ecogenicidad intermedia, similar a la del parénquima cerebral (Figura 5).

FIGURA 3. PACIENTE CON UN GLIOMA SUBCORTICAL FRONTAL IZQUIERDO. IMAGEN INICIAL ECOGRAFÍA CEREBRAL INTRAOPERATORIA



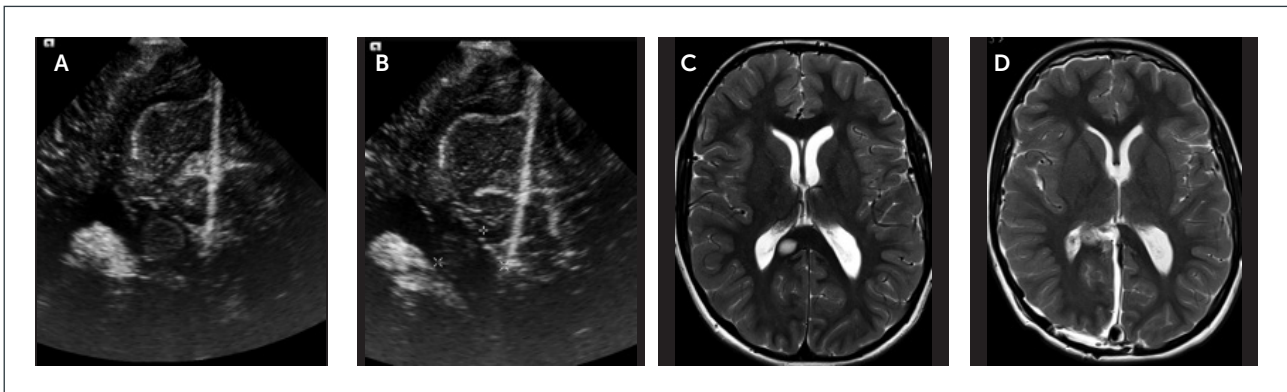
(A) Muestra una lesión superficial intra-axial hiperecogénica. Para obtener la imagen post-resección (B) requiere medidas para llenar con suero estéril el lecho quirúrgico. Se aprecia una hiperecogénica con un nivel sugerente de colección de hemorragia en el lecho quirúrgico y no una lesión de tumor residual. Imágenes de Resonancia Magnética cerebral en secuencia FLAIR pre-resección (C), y post-resección (D).

FIGURA 4. PACIENTE CON UN TUMOR INTRAESPINAL LUMBAR POST LAMINECTOMÍAS-CONTROL ECOGRÁFICO INTRAOPERATORIO



Plano sagital.
Imagen ecográfica intraoperatoria en plano sagital. (A) muestra una lesión hiperecogénica intradural extramedular completamente visualizada dentro de laminectomías. Imagen en plano axial. (B) muestra la misma lesión en relación a las raíces de cola de caballo.

FIGURA 5. PACIENTE CON UN TUMOR FOCAL PEQUEÑO DE BAJO GRADO HISTOLÓGICO UBICADO EN EL ESPLenio DEL CUERPO CALOSO. IMÁGENES ECOGRÁFICAS INTRAOPERATORIAS



Plano coronal (A) y (B) muestran una lesión tenuemente hiperecogénica, bien circunscrita, ubicada en el esplenio del cuerpo caloso. Se toman las medidas pertinentes de tamaño y ubicación de la lesión. Imágenes de Resonancia Magnética cerebral, en secuencia T2, en plano axial, muestran la lesión focal ya descrita en controles pre y post operatorio respectivamente (C) y (D).

CONCLUSIONES

La ecografía cerebral intraoperatoria es una importante herramienta utilizada por los neurocirujanos durante la resección tumoral. Requiere de una buena comprensión de los fundamentos de la ecografía y una adecuada curva de aprendizaje para obtener e interpretar con precisión las imágenes. Su principal ventaja sobre la neuronavegación es que esta no está afectada por el fenómeno de "brain shift" que habitualmente

ocurre durante la resección tumoral, ya que las imágenes de la ecografía se van actualizando durante la cirugía. Sus principales limitaciones tienen que ver con la adecuada caracterización de lesiones con ubicación profunda, tumores de bajo grado histológico que pueden tener una ecogenicidad intermedia no bien distinguible del parénquima cerebral normal y para lesiones de alto grado histológico versus prominente edema perilesional.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chandler WF, Knake JE, McGuillicuddy JE, Lillehei KO, Silver TM. Intraoperative use of real time ultrasonography in neurosurgery. *J Neurosurg.* 1982;57:157-163.
2. Masuzawa H, Sato J, Kamitani H, Kanazawa I, Shiraishi K. Electronic sector-scanning ultrasonography for diagnosis and guidance in the surgery of the brain and spinal cord. *Neurol Med Chir* 1984;24:545-556.
3. Rubin JM, Mirfakhraee M, Duda EE, Dohrmann GJ, Brown F. Intraoperative ultrasound examination of the brain. *Radiology* 1980;137:831-832.
4. Moiyadi A. Intraoperative ultrasound technology in neuro-oncology practice - current role and future applications. *World neurosurgery* 2016;93:81-93.
5. Basauri L, Pinto F, Selman JM. Ecografía intraoperatoria en neurocirugía. *Cuadernos Chilenos de Cirugía* 1988;32:109-110.
6. Basauri L, Concha-Julio E, Mena F, Soto F. Monitoreo intraoperatorio multimodal en neurocirugía. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2002;13(4)
7. Ozduman K, Yildiz E, Dincer A, Sav A, Pamir MN. Using intraoperative dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI to identify residual tumor in glioblastoma surgery. *J Neurosurg* 2014;120:60-66.
8. Nabavi A, Black PM, Gering DT, Westin CF, Mehta V, Pergolizzi RS Jr, et al. Serial intra-operative magnetic resonance imaging of brain shift. *Neurosurgery* 2001;48:787-797.
9. <http://www.advisory.com/daily-briefing/2015/02/19/intraoperative%20imaging>
10. <http://www.equipo-ultrasonido.com/equipo-de-ecografia-siemens-acuson.html>
11. Ivanov M, Wilkins S, Poeta I, Brodbelt A. Intraoperative ultrasound in neurosurgery—a practical guide. *Br J Neurosurg* 2010;24:510-517.
12. Quencer RM, Montalvo BM. Intraoperative cranial sonography. *Neuroradiology* 1986;28:528-550.
13. Quencer RM, Montalvo BM. Intraoperative spinal sonography. *Am J Roentgenol* 1984;143:1301-1305.
14. Knake JE, Bowerman RA, Silver TM, McCracken S. Neurosurgical applications of intraoperative ultrasound. *Radiol Clin North Am.* 1985;23:73-90.

METÁSTASIS CEREBRALES: UNA MIRADA BIOLÓGICA Y CLÍNICA

CEREBRAL METASTASIS: A BIOLOGICAL AND CLINICAL LOOK

DR. ARNALDO MARÍN (1), DR. ALEX RENNER (2), DRA. LAURA ITRIAGO (1), DR. MANUEL ÁLVAREZ (1)

(1) Oncología Médica, Centro Clínico del Cáncer. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Medicina Interna, UCI Adultos. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: malvarez@clinicalascondes.cl

RESUMEN

Las metástasis cerebrales son los tumores cerebrales más frecuentes y son un desafío médico. Los tumores tienen una capacidad diferente de metastatizarse en el cerebro y deben tener la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica, interactuar con las células residentes y sobrevivir. La clínica es variada dependiendo del sitio afectado, así como los riesgos asociados de convulsión.

Genómicamente se ha documentado cada vez más que las metástasis cerebrales cambian la expresión de sus mutaciones.

Por lo tanto, la elección del tratamiento es compleja, considerando la primaria, el número de metástasis y los sitios afectados. La radioterapia ha sido durante mucho tiempo la elección de los pacientes que no son candidatos a la cirugía, y se espera que los avances reduzcan especialmente la toxicidad cognitiva. El conocimiento genómico de las metástasis cerebrales y la presencia de terapias dirigidas e inmunoterapias modificadas que penetran la barrera hematoencefálica han sido clave, se espera que en el futuro se realicen más estudios de combinaciones de tratamientos de radioterapia con terapias de inmunoterapia y dirigidas.

Palabras clave: Metástasis cerebrales, estudios de mutaciones, radioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia.

SUMMARY

Brain metastases are the most frequent brain tumors and are a medical challenge. Tumors have a different ability to metastasize to the brain and must have the ability to penetrate the blood-brain barrier, interact with resident cells, and survive. The clinic is varied depending on the site affected, as well as the associated risks of seizure. Genomically it has been increasingly documented that brain metastases change the expression of their mutations.

Thus, the choice of treatment is complex, considering the primary, the number of metastases and affected sites. Radiation therapy has long been the choice for patients who are not candidates for surgery, and advances are expected to reduce especially cognitive toxicity. The genomic knowledge of metastasis to the brain and the presence of target therapies and modified immunotherapies penetrating the blood-brain barrier have been key, it is hoped in the future to have more studies of combinations of radiotherapy treatments with target and immunotherapy therapies.

Key words: Brain metastasis, mutation studies, radiotherapy, target therapy, immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis cerebrales son los tumores cerebrales más frecuentes, correspondiendo cerca del 90% del total de éstos. Se estima que entre el 10 y 40% de los pacientes con cáncer presenta metástasis cerebrales (1), su incidencia va en aumento dada la mayor sobrevivencia media de los pacientes con las terapias actuales.

CÁNCER PRIMARIO

Si bien casi cualquier tumor puede potencialmente causar metástasis cerebrales, el cáncer pulmonar es el tumor primario más frecuente 39-56% del total de los casos, de los cuales la mayoría son cáncer pulmonar de células no pequeñas, NSCLC), seguido por mama (13-19%), melanoma (6-11%), tumores del tracto gastrointestinal (6-9%), renal (2-6%) y otro/desconocido (4-12%) (1-3). Estos porcentajes coinciden con lo publicado a nivel nacional (4). Entre el 60 y 80% de los pacientes que presentan una metástasis cerebral tendrán al diagnóstico otra metástasis sistémica sincrónica.

FISIOPATOLOGÍA

Las metástasis cerebrales ocurren en su gran mayoría por diseminación hematogena, siendo la invasión por contigüidad menos común. Es interesante observar que la distribución de las metástasis cerebrales es proporcional al flujo sanguíneo de la zona en cuestión, ubicándose 80% de las lesiones en cerebro, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral (5).

El primer paso para que pueda ocurrir diseminación hematogena es la invasión de la pared arterial a nivel del tumor primario, permitiendo de esta forma que algunas células neoplásicas se desprendan y entren al torrente sanguíneo. Luego esta célula debe ser capaz de adherirse a la vasculatura cerebral; este proceso depende de una serie de mediadores (6). Una vez adherido a la pared vascular, las células neoplásicas deben cruzar la barrera hematoencefálica, la cual está compuesta de un endotelio no fenestrado con uniones intercelulares de oclusión (*tight junctions*), que recubre la microvasculatura del cerebro y limita la entrada de macromoléculas y células al parénquima encefálico (7). La barrera hematoencefálica y la ausencia de un sistema linfático le confieren al cerebro protección significativa a la entrada de muchas drogas y microorganismos, pero eventualmente no es capaz de impedir la entrada de las células neoplásicas (8).

Los mecanismos utilizados por las células neoplásicas para atravesar la barrera hematoencefálica son motivo de estudio, pero ya se ha demostrado que existen al menos dos mecanismos: atravesando de manera para-celular (entre las células de la barrera) y trans-celular, causando la muerte directa de

células de la barrera (9). En el caso de la entrada para-celular, las células neoplásicas deben destruir las uniones de oclusión existentes entre las células del endotelio; para esto deben tener la capacidad de expresar proteasas y mediadores inflamatorios (6,10,11).

Una vez que se ha atravesado la barrera hematoencefálica, las células neoplásicas pasan a la microvasculatura del cerebro y desde ahí se extravasan al tejido. La supervivencia y proliferación desde ese momento en adelante es altamente dependiente de la capacidad de mantener un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes, lo cual explica que las células neoplásicas se mantienen muy próximas a la vasculatura, proliferando inicialmente a lo largo de las paredes vasculares (12), lo cual lleva a remodelación y cooptación de la vasculatura preexistente (13). Este proceso ha sido recientemente estudiado en modelos animales de adenocarcinoma pulmonar y de mama, observando que las células metastásicas cooptan a los vasos del cerebro mediante la expresión de la proteína neuroserpina, que bloquea la generación de plasmina, la cual protege al cerebro de metástasis mediante la promoción de la apoptosis de las células neoplásicas e inhibe su propagación a lo largo de la vasculatura (14). También algunos tumores son capaces de gatillar la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) mediada principalmente por VEGF-A, el cual es expresado de forma constitutiva por algunas células neoplásicas, como por ejemplo las del adenocarcinoma pulmonar.

Es importante notar que, a nivel genómico, las metástasis pueden tener diferencias significativas con el tumor primario. Por ejemplo, un reporte reciente de Brastianos et al. (15) comparando las mutaciones presentes en pacientes con adenocarcinoma pulmonar y metástasis cerebrales asociadas muestra que estas son ricas en mutaciones que involucran las vías de quinasas dependientes de ciclinas y el eje PI3K/AKT/mTOR. Avances en la genómica tendrán impacto significativo sobre el desarrollo de nuevas terapias para el manejo de las metástasis cerebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cada día es más frecuente que el diagnóstico se establezca en pacientes en ausencia de síntomas neurológicos, como hallazgo dentro del estudio de etapificación o diseminación, mediante el uso de técnicas de imágenes.

En los casos que existen manifestaciones clínicas, éstas van a depender de la localización, tamaño y edema perilesional que generen las metástasis. Aquellas de gran tamaño y edema generalmente se manifiestan con cefalea como síntoma principal, debido a la hipertensión endocraneana que se produce. Algo similar ocurre en los casos donde la

metástasis obstruye el flujo del líquido cefalorraquídeo, con la consiguiente hidrocefalia asociada. En el caso de metástasis ubicadas cercanas a la corteza; las crisis convulsivas y fenómenos ictales son manifestaciones frecuentes. Cuando el tumor se localiza en una zona funcional específica dará origen a las alteraciones correspondientes de ella: parestia, afasia, diplopía, entre otras.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Habitualmente se utiliza la tomografía computada sin contraste como método de *screening* dada su amplia disponibilidad, rapidez, bajo costo y la capacidad de identificar complicaciones como la hemorragia cerebral. Sin embargo, si existe una alta sospecha clínica de la presencia de metástasis cerebrales, la resonancia magnética contrastada con gadolinio es lo recomendable como estudio de primera línea (16,17).

Un 11% de las lesiones cerebrales identificadas como hallazgo en TAC de cerebro en pacientes con cáncer no corresponden a metástasis cerebrales; por lo que se deben considerar los diagnósticos diferenciales: absceso, granuloma, necrosis por radiación y patologías desmielinizantes aguda, y en pacientes con inmunosuprimidos como el VIH considerar linfomas y patología infecciosa como toxoplasma entre otras. La RM y el PET son útiles para diferenciar estas lesiones.

PRONÓSTICO

Una vez establecido el diagnóstico, el pronóstico es sombrío, con sobrevida de 1-2 meses (18); si no se realiza ninguna intervención y 6-12 meses con el apoyo de las terapias disponibles (19). A la mortalidad de las metástasis cerebrales, sigue al deterioro severo de la calidad de vida y los síntomas pueden incluir dolores de cabeza, convulsiones, disfunción cognitiva o motora y coma (20,21).

La sobrevida se ve influenciada por múltiples factores, de los cuales se han identificado como de buen pronóstico: edad <65 años, control del tumor primario, ausencia de compromiso extra craneal, *Karnofsky Performance Status* (KPS) elevado, histología favorable del tumor, buena respuesta a tratamiento esteroideal y ausencia de sintomatología neurológica (22). El peso de éstos y otros factores es distinto para cada tipo de cáncer, por ejemplo, para cáncer de mama, el subtipo de tumor basado en el *status* de receptores HER2, estrógeno y progesterona, es un factor pronóstico para sobrevida global (23); y en el caso del cáncer pulmonar de células no pequeñas, la mutación de EGFR y translocación EML4-ALK se ha indicado que representan genotipos más radiosensibles, mientras que aquellos con mutación KRAS

logran peor control de la enfermedad local (24). Como otra modalidad de valoración pronóstica, Sperduto et al. (25) en 2008, propusieron la Evaluación Pronóstica Graduada (GPA), determinada mediante el análisis de los resultados de RTOG 9508. Los factores que incluyen son: edad, KPS, presencia o ausencia de metástasis extracraneales, y el número de lesiones cerebrales.

Independientemente del sistema de pronóstico utilizado, se reserva las modalidades de tratamiento más agresivas para pacientes más jóvenes y en buenas condiciones generales, especialmente aquellos con lesiones cerebrales únicas. Estos pacientes, con altas puntuaciones de GPA, pueden sobrevivir de 1 a 2 años dependiendo de la malignidad primaria y de las terapias sistémicas disponibles. Bajo DS-GPA puntuaciones confieren una esperanza de vida de 3 meses, independientemente de la histología y puede sugerir que la terapia más conservadora está indicada.

MANEJO

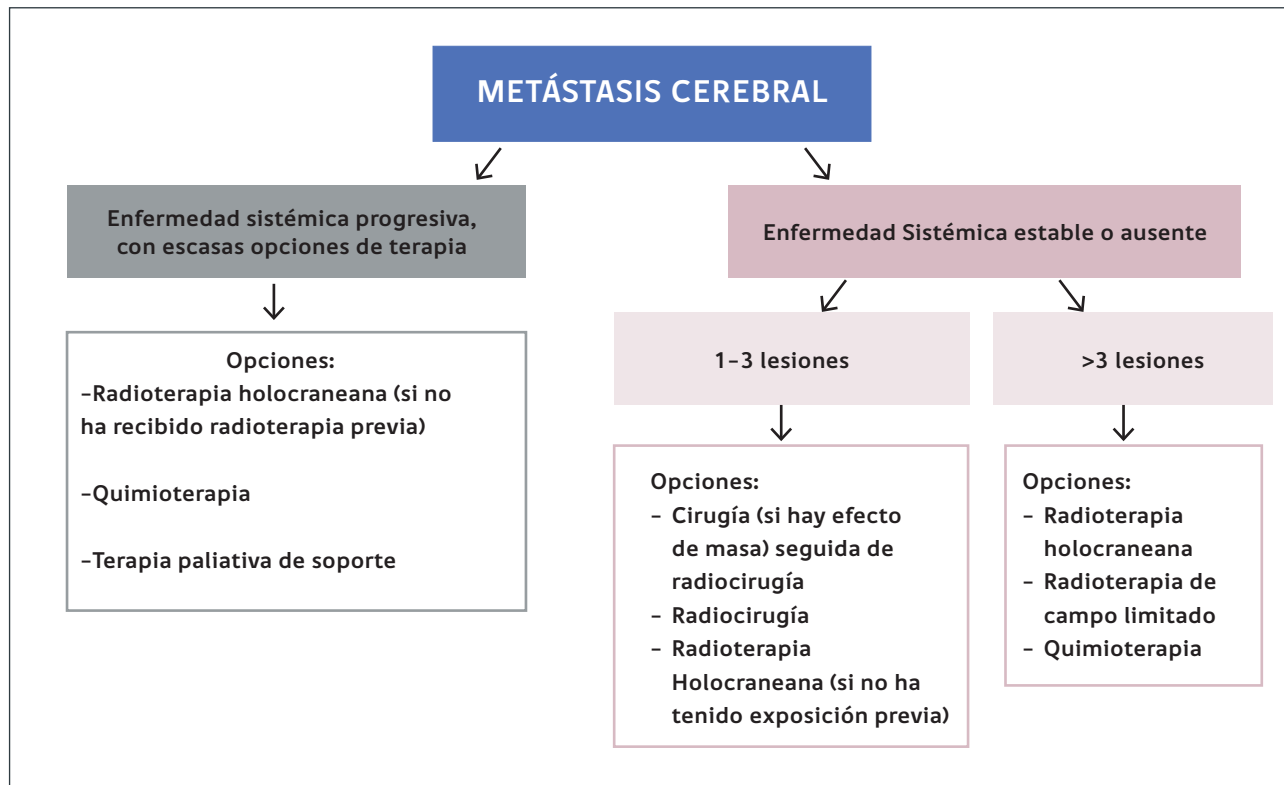
Dentro del manejo general, si existen síntomas como cefalea debe realizarse estudio de imágenes para descartar complicaciones que requieran intervención quirúrgica (hidrocefalia, hemorragia intracraneal). El edema cerebral también es frecuente en estos pacientes, su mecanismo es principalmente vasogénico y puede causar deterioro cognitivo y déficits motores o sensitivos; el tratamiento de elección en estos casos es dexametasona, dado su escaso efecto mineralocorticoide. Otro elemento importante de manejar son las convulsiones, que afectan a un 30-40% de los pacientes con metástasis cerebrales. Los anticonvulsivantes se reservan para pacientes que han presentado crisis clínicas, no se recomienda el uso profiláctico; los fármacos comúnmente utilizados son fenitoína, ácido valproico y levetiracetam.

En cuanto al tratamiento específico de las metástasis cerebrales, las opciones actualmente disponibles incluyen la resección quirúrgica, radioterapia holocraneana, radiocirugía estereotáxica, y quimioterapia. Una recomendación simplificada del manejo se puede ver en figura 1.

a. Resección quirúrgica

La resección es una alternativa con diversos beneficios: remueve el efecto de masa, elimina la fuente de edema perifocal, y además ha demostrado beneficios en sobrevida global en dos estudios prospectivos comparando resección de metástasis única seguida de radioterapia holocraneana versus radioterapia holocraneana por sí sola (26,27). La evidencia en casos de lesiones múltiples no es tan robusta, pero existe un estudio retrospec-

FIGURA 1. RECOMENDACIÓN PARA EL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES



tivo que sugiere que pacientes con lesiones múltiples (en su mayoría con dos lesiones) tienen mayor supervivencia si son sometidos a resección que aquellos que no (28). Además de la limitante de la cantidad de lesiones, existen otros factores que pueden determinar que el paciente no sea candidato a cirugía, como localización del tumor y condición clínica del paciente.

b. Radioterapia Holocraneana

La radioterapia holocraneana históricamente ha sido considerada el tratamiento de elección cuando la carga tumoral es elevada (26,29). También ha demostrado utilidad como adyuvante al tratamiento quirúrgico, disminuyendo de forma significativa la incidencia de recurrencias después de una resección. Los efectos secundarios más frecuentes son alopecia, fatiga, cefalea, eritema cutáneo y en el largo plazo puede asociarse a pérdidas de memoria y leucoencefalopatía. Las alteraciones cognitivas secundarias a esta terapia son leves a moderadas, pero son las más preocupantes para la mayoría de los pacientes y existe un intenso debate respecto al real costo/beneficio y cuando estaría indicado su uso en el manejo de las metástasis cerebrales. Los avances en los métodos utilizados para suministrar radiación han permitido mejores resultados y menor toxicidad neurocognitiva en ciertas neoplasias malignas (30,31).

Se ha reportado que el uso de memantina ayuda a retrasar y disminuir los efectos cognitivos mencionados (32). Se cree que los efectos neurocognitivos están en relación a la radiación en giro dentado hipocámpal, de manera que hoy se busca analizar la efectividad de radioterapia modulada con reducción de dosis en hipocampo (30).

c. Radiocirugía Estereotáctica

Este procedimiento involucra la entrega de una elevada cantidad de radiación de manera focal al tumor, habitualmente en una sola fracción, disminuyendo los efectos deletéreos potenciales de la radiación (33). Es un tratamiento ambulatorio, no requiere anestesia general y ha ido creciendo la frecuencia con la que se utiliza en el manejo de las metástasis cerebrales. Su eficacia fue evaluada en múltiples estudios retrospectivos y posteriormente un estudio prospectivo (RTOG 9508), comparó radioterapia holocraneana+radiocirugía estereotáctica versus radioterapia holocraneana por sí sola en pacientes con 1-3 lesiones y KPS >70. Mostró mejor supervivencia y menor recurrencia en aquellos pacientes con 1 lesión y mejor control local, pero sin diferencia estadísticamente significativa en supervivencia en aquellos pacientes con 2 o 3 lesiones (34) y así como con menor deterioro cognitivo que las terapias de radiación holocraneana tradicional (35).

d. Quimioterapia

Las metástasis cerebrales son de manera casi universal-refractarias a la quimioterapia, por lo que, clásicamente sólo se ha utilizado como terapia de rescate o dentro del esquema de tratamiento de metástasis sistémicas que crecen de forma sincrónica con las metástasis cerebrales (36,37). Sin embargo, la integración de nuevas alternativas terapéuticas como los agentes *target* y los inhibidores de puntos de control inmunitario han intensificado la investigación en esta área.

e. Agentes Target

Una clase de terapias que está revolucionando el tratamiento del cáncer es la de las terapias *target* que consisten en inhibidores moleculares y anticuerpos monoclonales, en vías de crecimiento, proliferación y apoptosis.

Algunos tumores primarios son más sensibles a agentes *target*. NSCLC con frecuencia expresa mutaciones de EGFR (38) y reorganizaciones de ALK (39), melanoma frecuentemente se presenta con mutaciones BRAF V600 (40) y cáncer de mama puede ser impulsado por HER2 (41).

Los agentes *target* pueden combinarse con la radioterapia de dos maneras con ventajas en cada uno. Con radioterapia holocranea aprovecha las propiedades radiosensibilizantes de un agente dado. Existe evidencia de que combinar radioterapia holocraneana con agentes *target* en el manejo de metástasis cerebrales puede ser bien tolerado y logra mejor control de enfermedad. Específicamente se ha estudiado el uso de inhibidores de EGFR e inhibidores de tirosina quinasa con resultados promisorios (42-44), pero estos estudios son en su mayoría Fase II, con escasa cantidad de pacientes, y sus resultados deben ser confirmados en estudios de mayor escala.

f. Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario

La inmunidad de las células T puede manipularse por vacunas tumorales o mediante inmunoterapia adoptiva con células T inmunes, por ejemplo, el antígeno citotóxico asociado a linfocitos T 4 (CTLA-4), o la acción anti PDL-1, evitando la señal de muerte de los linfocitos, aumentando su sobrevida.

Su utilización en pacientes con metástasis cerebrales hasta el momento sólo ha sido reportada en estudios retrospectivos, lo cuales muestran resultados prometedores con ipilimumab (anti-CTLA-4) (45), nivolumab (anti-PD1) (46). Existen estudios prospectivos en curso que debiesen dar cuenta de la real utilidad de estas terapias en los próximos años.

La mayoría de los estudios en curso implican el uso de terapias dirigidas en combinación con radioterapia en especial con bloqueo de control inmunológico. Estas terapias pueden

actuar tanto como sensibilizadores de radiación contra células tumorales como radioprotectores para células normales para aumentar el índice terapéutico de radiación (33). Algunos pueden reducir el porcentaje de células en la fase S resistentes a la radiación, para un efecto antitumoral más sinérgico con radioterapia (47). Se cree que hay un efecto antitumoral inmunológico, mejorando en un sitio cerebral distante de la lesión irradiada objetivo, denominado efecto abscopal, pudiendo potenciar el efecto de las inmunoterapias y controlar tanto las enfermedades micro como macroscópicas (48,49). La radioterapia parece activar a su vez la muerte celular del tumor, por medio de linfocitos T, por aumento de la presentación de antígenos dentro del tumor (50). Puesto que las terapias dirigidas modifican las funciones celulares específicas en lugar de los procesos genéricos de división celular, sus toxicidades son distintas de las de la radioterapia, por lo que una combinación de ambas puede ser mejor tolerada.

DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS EN TUMORES ESPECÍFICOS

1. CÁNCER DE PULMÓN

30-50% de NSCLC desarrollará metástasis a cerebro durante el curso de su enfermedad (51,52).

a. NSCLC EGFR mutado

10 a 15% de NSCLC en Estados Unidos son EGFR positivos, los cuales tienen posibilidad de recibir tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Los datos actualmente disponibles sugieren que los TKI tienen actividad clínica sobre las metástasis cerebrales de este tipo de tumores. Entre la evidencia encontramos un estudio fase 2 prospectivo con tasa de respuesta objetiva (ORR) de 83% en 28 pacientes con metástasis cerebrales tratado con gefitinib o erlotinib (53), aunque se sabe que la concentración de erlotinib y gefitinib en líquido cefalorraquídeo es significativamente menor que en plasma (5% y 2.5% respectivamente) (54-56). Fase II demostró que gefitinib en 41 pacientes con metástasis cerebrales con ORR 87.8%, sobrevida libre de progresión (PFS) de 14.5 meses (IC del 95%, 10.2-18.3 meses) y sobrevida media de 21.9 meses (IC del 95%, 18.5-30.1 meses) (57).

Afatinib, un TKI de segunda generación quien también inhibe a HER2 y ERBB4, en estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 el subgrupo de metástasis cerebrales informó un ORR de 82% (58). En un análisis combinado de estos estudios, en comparación con la quimioterapia, el tratamiento con afatinib mejoró PFS de 5.4 meses a 8.2 meses y el tiempo hasta la progresión del SNC de 7 meses a 15.2 meses, respectivamente. Afatinib es activo en pacientes pre tratados con metástasis cerebrales, en efecto se ha observado un 35% de ORR intracraneal y un

66% de tasa de control de la enfermedad intracraneal (59), sin comparación en SNC entre afatinib vs erlotinib o gefitinib.

El uso de los TKI tercera generación para mutación T790M de EGFR, han generado respuestas sistémicas duraderas para pacientes que han experimentado progresión de la enfermedad en TKI de EGFR de primera y segunda generación (60). Entre estos se encuentran; osimertinib quien tiene actividad metástasis cerebrales y para pacientes con NSCLC con metástasis cerebrales con mutación T790M (61).

b. NSCLC ALK+

3-7% de los pacientes con NSCLC tendrán una fusión aberrante que involucra a los genes de los microtúbulos similares a los microtúbulos 4 (EML4) y anaplásicos de linfoma quinasa (ALK), resultando en una proteína quimérica con actividad quinasa constitutiva generando actividad en fosfoinositol 3-quinasa y las vías RAS (62-65). A pesar de las respuestas clínicamente significativas de ALK con el uso de TKI, la mayoría tendrá progresión de la enfermedad en el plazo de un año y el SNC es un sitio común de progresión de la enfermedad.

Crizotinib, TKI ALK de primera generación, que tiene actividad contra quinasa ROS1 y MET en subanálisis de estudios PROFILE 1005 y 1007 informó una tasa de control de la enfermedad intracraneal de 56% a las 12 semanas en pacientes no tratados (66). El tiempo medio intracraneal para la progresión de los datos agrupados fue de 7 meses para metástasis cerebrales no tratadas y 13.2 meses con metástasis cerebrales tratadas.

ALK TKI de nuevas generaciones tienen actividad del SNC. Alec-tinib en estudio fase 2 mostró una tasa de respuesta intracraneal informada de 75% y la duración intracraneal media de respuesta fue de 10 a 11 Meses (67-70). El ensayo fase I de ceritinib (ASCEND-1) acumuló 14 pacientes con metástasis cerebrales medibles, 7 pacientes mostraron una respuesta intracraneal y 3 pacientes tenían enfermedad estable. A diferencia del crizotinib y el ceritinib, el alectinib no es un sustrato para las bombas de eflujo de glicoproteína P (P-gp), lo que puede resultar en una mayor concentración de alectinib en el cerebro a plasma (71), de manera que se sugiere que alectinib puede ser particularmente eficaz en pacientes con carcinomatosis leptomeníngea. Otra fase I/II de alectinib en pacientes que progresaron o fueron intolerantes al crizotinib (72), tuvo 21 pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, 11 respondieron objetivamente (6 respuestas completas, 5 respuestas parciales).

c. Cáncer pulmonar de células pequeñas

15% de los cánceres de pulmón, está marcado por una rápida proliferación, diseminación temprana y predisposición a metástasis cerebrales. 66% de SCLC se presentará en estadio

extenso (es decir, una enfermedad que se extiende más allá de un hemitórax) al diagnóstico.

Dado el éxito limitado de los agentes quimioterapéuticos en pacientes resistente al platino, se están explorando otras estrategias para tratar el SCLC, incluyendo inhibidores del punto de control. Por ejemplo, en el estudio de fase I/II *Checkmate* 032 se observaron ORRs sistémicos del 10% y hasta el 33% con nivolumab o la combinación de nivolumab e ipilimumab, respectivamente, en SCLC resistente a platino (73). Aunque los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de este ensayo, la actividad de agentes similares en NSCLC es alentadora (74).

El uso profiláctico de radioterapia en pacientes sin metástasis cerebrales ha sido ampliamente estudiado como una estrategia para reducir la incidencia de metástasis cerebrales. En etapas iniciales que responden a terapia inicial, los estudios demuestran que radioterapia profiláctica aumenta sobrevida (5.4% a 3 años) y disminuye incidencia de metástasis cerebrales en 50% (75), siendo controversial en etapa avanzada, en términos de sobrevida, con efecto de reducción de incidencia de metástasis cerebral para esta etapa al año entre 15-40% (76).

2. CÁNCER DE MAMA

El segundo cáncer más común para metastatizar al cerebro (77). La incidencia estimada de metástasis cerebrales: estadio 4 está entre el 10 y el 16% basado en varias series de casos (78,79) y por autopsia son del 30% (78,80,81). En mujeres con cáncer resecable localizado, la incidencia acumulada total de recaída en SNC en 10 años es del 5% (82).

Los factores de riesgo para metástasis cerebrales son: ganglios linfáticos positivos, grado histológico elevado, receptores hormonales negativos, expresión de HER2, edad más temprana al diagnóstico, metástasis pulmonar y tumores grandes en la presentación (82-85). El cáncer de mama triple triple (TNBC), el subtipo basal de cáncer de mama y los cánceres de mama enriquecidos con HER2 se asocian con una predisposición a metastatizar a cerebro en la recurrencia (86,87).

Existe abundante literatura que apoya la diferencia de expresión entre los receptores hormonales del primario y a metástasis cerebral. Se revela en estudios retrospectivo la pérdida de expresión de receptores hormonales en las metástasis cerebrales (88,89).

a. Cáncer de mama HER2+

En el cáncer de mama HER2+ localizado y localmente avanzado, la incidencia acumulada de metástasis cerebrales a

los 10 y 15 años se estima 11.8 y 14.3 %, respectivamente (82,86).

Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular de HER2, ha llevado a mejoras significativas en PFS y sobrevida como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano (90,91). Los estudios retrospectivos informan una incidencia general de metástasis cerebrales en mujeres que recibieron trastuzumab adyuvante hasta un 35% (85, 92-95). Se cree que la propensión hacia las metástasis cerebrales con el cáncer de mama HER2+ está relacionada tanto con la biología del tumor así como con la escasa penetración del sistema nervioso central del trastuzumab (96,97).

La experiencia con otros agentes HER2+ ha sido prometedora. Un fase 2 de 242 mujeres con metástasis cerebrales que habían recibido radioterapia previa, tratadas con lapatinib, un inhibidor doble de HER2+ y EGFR, informó un ORR del 6%; con el 21% de los pacientes observaron tener al menos 20% de reducción en las metástasis cerebrales (98).

También se ha explorado la combinación de lapatinib con capecitabina, con ORR de 20% en 50 pacientes evaluables tratados con esta combinación (98). La ORR para pacientes que recibieron radioterapia previa a la combinación de capecitabina y lapatinib fue de 21 y el 38% en estudios subsiguientes (99,100). En el estudio LANDSCAPE, fase 2 de 45 mujeres con metástasis cerebrales sin radioterapia o lapatinib previa, con seguimiento de 21.2 meses, el ORR con la combinación de lapatinib y capecitabina fue del 65.9% y sólo respuestas parciales (101).

Pertuzumab, un anticuerpo monoclonal contra HER2 que inhibe la dimerización de HER2 con otros receptores, tiene actividad en metástasis cerebral. Estudio CLEOPATRA, fase 3 que pertuzumab puede retrasar el desarrollo de metástasis cerebrales (102). Se ha demostrado que pertuzumab, aumenta su eficacia cuando se utiliza con trastuzumab y docetaxel entre pacientes con cáncer de mama metastásico HER+ (103) y hay demostración de actividad intracraneal de la combinación (104).

Otra fase 2 de pacientes con cáncer de mama HER2+ con metástasis cerebrales, 38 recibieron afatinib y vinorelbina y otros 43 con régimen de elección de los investigadores (105), donde los más elegidos fueron trastuzumab y vinorelbina (11 de 43 pacientes) y lapatinib más capecitabina (8 pacientes). El *outcome* primario compuesto (ausencia de progresión del SNC o de la enfermedad extracraneal, nuevos síntomas neurológicos o uso de nuevos corticosteroides [denominado como beneficio para el paciente]) a las 12 semanas, se observó

en 12 de 40 pacientes (30%) con afatinib, 13 de 38 (34%) afatinib más vinorelbina y 18 de 43 pacientes (42%) en la rama de elección de tratamiento por equipo investigador.

Neratinib, inhibidor irreversible TKI transmembrana EGFR, HER2 y ERBB4, en fase 2 con una sola rama en cáncer de mama HER+ con metástasis cerebrales (106), la tasa de respuesta intracraneal de los pacientes incluidos en el estudio fue del 8%, cabe destacar la valoración como *outcomes* los aspectos cognitivos y la calidad de vida.

b. Cáncer de Mama Triple Negativo (TNBC)

Sobrevida media de cinco meses después de metástasis cerebrales y las mujeres con TNBC que desarrollan metástasis cerebrales tienen peor sobrevida que sus pares HER2+ (107, 108). En un estudio retrospectivo de 679 mujeres con TNBC no metastásico, la incidencia acumulada de metástasis cerebrales fue de 5.6% a los 2 años y 9.6% a 5 años (108). Mientras más avanzada es la etapa, mayor es el riesgo de desarrollar una recurrencia a nivel cerebral (108,109). Debido a que la mayoría de los pacientes con TNBC con metástasis cerebrales tienen enfermedad metastásica extracraneal, el alto riesgo de metástasis cerebrales en TNBC se debe esencialmente a la falta de terapias sistémicas efectivas, en lugar de un efecto de un santuario en cerebro (110). Los regímenes más antiguos y menos usados, son activos en metástasis cerebrales implican combinaciones de metotrexato (111). Eribulin, un inhibidor de la dinámica de los microtúbulos aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama, mostró actividad contra metástasis cerebrales y protege contra el desarrollo de metástasis cerebrales nuevas en una serie de casos (112).

c. Cáncer luminal

Tipo histológico más frecuente de cáncer de mama, en general tienen una menor frecuencia de metástasis cerebrales (82). Se ha sugerido que los receptores hormonales se pierden o se alteran durante el proceso de adquirir metástasis cerebrales (113). Los agentes más recientes, como los inhibidores de mTOR y CDK4/6, han mostrado actividad extracraneal en cáncer de mama luminal avanzado. Sin embargo, su papel en el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales está aún por definir.

3. MELANOMA

Se estima que al menos el 50% de los pacientes con melanoma metastásico desarrollará metástasis cerebrales. 50% de los melanomas metastásicos tendrán una mutación activadora en el oncogén BRAF que conduce a la activación de la ruta de señalización MAPK (114,115). Los pacientes con melanoma BRAF mutado tienen un peor pronóstico en ausencia de tratamiento con inhibidores BRAF (114). Se ha

observado una mayor prevalencia de metástasis cerebrales de melanoma en el melanoma BRAF y NRAS mutados (24% y 23%, respectivamente) en comparación con el tipo *wild type* (12%) (116).

La tasa de respuesta intracraneal con inhibidores de BRAF oscila entre el 30 y el 50% en los estudios publicados, con mayor probabilidad de respuesta en pacientes asintomáticos y aquellos que no han recibido previamente terapias locales para su metástasis cerebrales (117). PFS y sobrevida en un estudio con vemurafenib en pacientes con metástasis cerebrales sintomática se reportaron como 3.9 meses y 5.3 meses, respectivamente (118). Un estudio clínico multicéntrico abierto fase 2 con dabrafenib informó un PFS 16 semanas y una sobrevida de 31 semanas en pacientes con metástasis cerebrales (119).

Respecto a inmunoterapia, aún faltan ensayos prospectivos que evalúen a pacientes con metástasis cerebrales. Se sabe que ipilimumab para melanoma avanzado, tiene una tasa de respuesta sistémica en torno a 11%. Las tasas de respuesta mejoran hasta 21% en pacientes con tumores de tipo BRAF *wild type* (no mutado) que expresan el punto de control inmune PD-L1 (120,121). La tasa global de control de la enfermedad con ipilimumab en pacientes con metástasis cerebrales es 18-27%. Las tasas de control de la enfermedad intracraneal son 24% para asintomáticos y 10% metástasis estables tratados con esteroides (122,123). En forma de terapia combinada con radioterapia, en una revisión 77 pacientes que recibieron ipilimumab después de la radiocirugía para las metástasis cerebrales indicó que había un aumento de sobrevida media de 4.9 a 21.3 meses, con una tasa de supervivencia de 2 años de 20 frente a 47% en comparación con la radiocirugía sola.

4. CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS

La incidencia reportada de metástasis cerebrales al momento del diagnóstico oscila entre 3.5 y 17% (124-127) y sobrevida media después del diagnóstico de metástasis cerebrales en estudios retrospectivos entre 4.1 meses y 15 meses, siendo menores si hay evidencia de metástasis extracraneales (127-130).

Desafortunadamente, los estudios de terapia dirigida a la angiogénesis y señalización de mTOR en su mayoría han excluido a los pacientes con metástasis cerebrales. Sin embargo se ha visto que los pacientes con metástasis cerebrales, han mostrado la mutación en la vía PI3K-mTOR pueden encontrarse en estas metástasis (15).

El tratamiento con TKI puede proteger contra el desarrollo de metástasis cerebrales en pacientes con carcinoma de

células renales (131-133). Un estudio retrospectivo informó una disminución en el riesgo a cinco años de desarrollar metástasis de 40% a 17% con el uso de TKI en pacientes con cáncer renal metastásico (133). El uso de estos agentes dirigidos también está asociado con mejoras en la sobrevida de los pacientes con metástasis cerebrales (133,134). Otro estudio retrospectivo, informó de una mejoría de la sobrevida media de 12.1 a 25 meses y una mejoría de la sobrevida media desde el momento del diagnóstico con metástasis cerebral de 4.41 meses a 23.6 meses para los pacientes con TKI después del diagnóstico de metástasis cerebrales (134). Sin embargo, en los ensayos prospectivos la respuesta TKI en cáncer renal ha sido más modesta. La ORR en pacientes con metástasis cerebrales tratados con sunitinib fue de sólo 12% (135,136) y sobrevida fue de sólo 5.3 meses en pacientes con metástasis cerebrales (136).

La combinación de terapia estereotáctica y terapia dirigida parece ser eficaz, un estudio mostró una tasa de respuesta completa del 12%, una tasa de respuesta parcial del 39% y una tasa de enfermedad estable del 24% con terapia secuencial (137). La terapia antiangiogénica sistémica simultánea y radioterapia estereotáctica se encuentra aún en investigación (138).

CONCLUSIONES

La metástasis cerebral son un problema médico importante, pues su incidencia es elevada y el pronóstico sigue siendo pobre. La barrera hematoencefálica junto a una serie de mecanismos le confieren características especiales de protección. Si bien estos mecanismos pueden ser efectivos, también resultan ser una complejidad adicional al momento de seleccionar una terapia adecuada.

Es así que el manejo de las metástasis cerebrales sigue siendo un importante desafío de la oncología actual. La cirugía y radioterapia han mejorado de forma significativa la evolución de los pacientes candidatos a estos procedimientos, especialmente cuando la carga tumoral es limitada. A pesar de estos la sobrevida promedio es en torno a un año con las mejores herramientas disponibles actualmente. En este contexto, se hace indispensable el manejo interdisciplinario de esta patología, incluyendo a oncólogos, radioterapeutas y neurocirujanos, para definir de mejor manera el manejo óptimo para cada paciente en particular.

Las terapias *target* han mejorado la sobrevida en un subconjunto de pacientes con NSCLC, cáncer de mama y melanoma con mutaciones activas. Para los pacientes con metástasis cerebrales, estos agentes proporcionan no sólo el control intracraneal de la enfermedad, sino que también ayudan a controlar el cáncer sistémico. La clínica y la fisiopatología

de las metástasis cerebrales en pacientes con mutaciones como el EGFR pueden diferir de otros pacientes con NSCLC sin estas mutaciones (139). Algunos de las terapias *target* han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de metástasis cerebrales, a pesar de las limitaciones en barrera hematoencefálica y bombas de eflujo.

Actualmente hay un creciente reconocimiento de la heterogeneidad genómica y la discordancia molecular entre los tumores primarios y las metástasis cerebrales (15, 113, 140). Esto sugiere que las modificaciones en el diseño de fármacos y el uso de la terapia multimodal para mejorar la penetración del sistema nervioso central sólo pueden conducir a ganancias modestas. Es esencial invertir en la

caracterización molecular de las metástasis cerebrales y al conocer la experiencia con terapias *target* en pacientes con metástasis cerebrales se enfatiza las implicaciones pronósticas y predictivas de la definición de subgrupos molecularmente distintos de pacientes.

De esta forma, la mejor comprensión biológica con avances en genómica de las metástasis cerebrales y el desarrollo de biomarcadores predictores de respuesta, el tratamiento multimodal, el desarrollo innovador de fármacos, permitirán mejorar el manejo de metástasis cerebrales llegando a terapias racionales, individualizadas y con un impacto significativo en la calidad de vida y pronóstico de los pacientes en el mediano plazo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. *Epidemiology of Brain Metastases*. *Curr Oncol Rep* 2012 Feb;14:48-54.
2. DeAngelis LM, Posner JB. *Intracranial metastases. Neurologic complications of cancer*. New York: Oxford University Press 2009:141-193.
3. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. *Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival*. *Cancer* 1996;78:1781-8.
4. Lovo E, Torrealba G, Villanueva P, Gejman R, Tagle P. *Survival of patients with brain metastases*. *Rev Méd Chile* 2005;133:190-4.
5. Posner JB, Chernik NL. *Intracranial metastases from systemic cancer*. *Adv Neurol* 1978;19:579-92.
6. Bos PD, Zhang XH, Nadal C, et al. *Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain*. *Nature* 2009;459:1005-9.
7. Johansson BB. *The physiology of the blood-brain barrier*. *Adv Exp Med Biol* 1990;274:25-39.
8. Fidler IJ. *The Biology of Brain Metastasis, Challenges for Therapy*. *Cancer J* 2015;21: 284-93.
9. Strilic B, Yang L, Albarran-Juarez J, et al. *Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis*. *Nature* 2016;536: 215-8.
10. Feng S, Cen J, Huang Y, et al. *Matrix metalloproteinase-2 and -9 secreted by leukemic cells increase the permeability of blood-brain barrier by disrupting tight junction proteins*. *PLoS One* 2011;6:e20599.
11. Boecker A, Carstens AC, Neacsu CD, et al. *TNF-receptor-1 adaptor protein FAN mediates TNF-induced B16 melanoma motility and invasion*. *Br J Cancer* 2013;109:422-32.
12. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. *A perivascular niche for brain tumor stem cells*. *Cancer Cell* 2007;11:69-82.
13. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al. *Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF*. *Science* 1999;284:1994-8.
14. Valiente M, Obenaus AC, Jin X, et al. *Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis*. *Cell*;156:1002-16.
15. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, et al. *Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets*. *Cancer Discov* 2015;5:1164-77.
16. Cha S. *Neuroimaging in neuro-oncology*. *Neurotherapeutics* 2009;6(3):465-77.
17. Barajas RF Jr, Cha S. *Metastasis in Adult Brain Tumors*. *Neuroimag Clin N Am* 2016;26:601-20.
18. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. *Treatment for patients with cerebral metastases*. *Arch Neurol* 1978;35:754-6.
19. Freilich RJ, Seidman AD, DeAngelis LM. *Central nervous system progression of metastatic breast cancer in patients treated with paclitaxel*. *Cancer* 1995;76:232-6.
20. Sawaya R. *Considerations in the diagnosis and management of brain metastases*. *Oncology (Williston Park)*, 2001;15:1144-54, 1157-8; discussion 1158, 1163-5.
21. Lassman AB, DeAngelis LM. *Brain metastases*. *Neurol Clin* 2003;21:1-23, vii.
22. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. *Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751.

23. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2111-7.
24. Johung KL, Yao X, Li F, et al. A clinical model for identifying radiosensitive tumor genotypes in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:5523-32.
25. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-4.
26. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
27. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583-90.
28. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79:210-6.
29. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-91.
30. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810-6.
31. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014;9:139.
32. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-oncology* 2013;15:1429-37.
33. Moraes FY, Taunk NK, Marta GN, Suh JH, Yamada Y. The rationale for targeted therapies and stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases. *Oncologist* 2016;21:244-51.
34. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665-72.
35. Brown P, Asher A, Ballman K, et al. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33, (suppl; abstr: LBA4).
36. Peak S, Abrey LE. Chemotherapy and the treatment of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:1287-95.
37. Fabi A, Felici A, Metro G. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:10.
38. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511:543-50.
39. Kwak EL1, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
40. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015;161:1681-96.
41. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490
42. Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:895-902.
43. Zhuang H, Yuan Z, Wang J, Zhao L, Pang Q, Wang P. Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma. *Drug Des Dev Ther* 2013;7:1179-86.
44. Fan Y, Huang Z, Fang L, et al. A phase II study of icotinib and whole-brain radiotherapy in Chinese patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76:517-23.
45. Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VL. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012;117:227-33.
46. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol* 2016;27:434-41.
47. Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer Res* 2005;65:3328-35.
48. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366:925-31.
49. Bloy N, Pol J, Manic G, et al. Trial watch: radioimmunotherapy for oncological indications. *Oncoimmunology*. 2014;3:e954929.
50. Demaria S, Bhardwaj N, McBride WH, Formenti SC. Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:655-66.
51. Hubbs JL, Boyd JA, Hollis D, Chino JP, Saynak M, Kelsey CR. Factors associated with the development of brain metastases: analysis of 975 patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:5038-46.
52. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J. Natl. Cancer Inst* 2015;107:djv059.
53. Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer* 2012;77:556-60.
54. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in

- patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:950-5.
55. Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res* 2002;62:5749-54.
 56. Broniscer A, Panetta JC, O'Shaughnessy M, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420. *Clin. Cancer Res* 2007;13:1511-15.
 57. Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013;82:282-287.
 58. Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. *J. Thorac. Oncol* 2016;11:380-90.
 59. Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker selpercatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J. Thorac. Oncol* 2015;10:156-63.
 60. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99.
 61. Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin. Cancer Res* 2016;22:5130-40.
 62. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
 63. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.
 64. Gainor JF, Varghese AM, Ou S, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4273-81.
 65. Pan Y, Zhang Y, Li Y, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer* 2014;84:121-6.
 66. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015;33:1881-8.
 67. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016;34:661-8.
 68. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234-42.
 69. Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol* 2015;10:232-6.
 70. Ou SH, Sommers KR, Azada MC, et al. Alectinib induces a durable (>15 months) complete response in an ALK-positive non-small cell lung cancer patient who progressed on crizotinib with diffuse leptomeningeal carcinomatosis. *Oncologist* 2015;20:224-6.
 71. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:1023-8.
 72. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-28.
 73. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17: 883-95.
 74. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a nonrandomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:976-83.
 75. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001;1:5.
 76. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
 77. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22: 2865-72.
 78. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52:2349-54.
 79. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *South Med J* 1988;81:1109-12.
 80. Cho SY, Choi HY. Causes of death and metastatic patterns in patients with mammary cancer. Ten-year autopsy study. *Am J Clin Pathol* 1980;73: 232-4.
 81. Hagemester FB, Buzdar AU, Luna MA, Blumenschein GR. Causes of death in breast cancer: a clinicopathologic study. *Cancer* 1980;46:162-7.
 82. Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012;136:153-60.
 83. Slimane K, Andre F, Delaloge S, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol* 2004;15:1640-4.
 84. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS)

- metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006;17:935-944.
85. Musolino A, Ciccolallo L, Panebianco M, et al. Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. *Cancer* 2011;117:1837-46.
 86. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271-7.
 87. Shen Q, Sahin AA, Hess KR, et al. Breast cancer with brain metastases: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis. *Oncologist* 2015;20: 466-73.
 88. Hoefnagel LD, van de Vijver MJ, van Slooten HJ, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res* 2010;12:R75.
 89. Bachmann C, Grischke EM, Fehm T, Staebler A, Schittenhelm J, Wallwiener D. CNS metastases of breast cancer show discordant immunohistochemical phenotype compared to primary. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139: 551-6.
 90. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12: 236-44.
 91. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;365:1273-83.
 92. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972-7.
 93. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:639-43.
 94. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B, Heinemann V. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 2006;15:219-25.
 95. Yau T, Swanton C, Chua S, Sue A, Walsh G, Rostom A, et al. Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol* 2006;45:196-201.
 96. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000;18:2349-51.
 97. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 2007;13:1648-55.
 98. Lin N, Diéras, V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452-9.
 99. Sutherland S, Ashley S, Miles D, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases--the UK experience. *Br J Cancer* 2010;102:995-1002.
 100. Lin NU, Eierman W, Greil R, et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol* 2011;105: 613-20.
 101. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:64-71.
 102. Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol* 2014;25:1116-21.
 103. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
 104. Senda N, Yamaguchi A, Nishimura H, Shiozaki T, Tsuyuki S. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel reduced the recurrence of brain metastasis from breast cancer: a case report. *Breast Cancer* 2016;23:323-8.
 105. Cortes J, Dieras V, Ro J, et al. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1700-10.
 106. Freedman RA, Gelman RS, Wefel JS, et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022: a phase II trial of neratinib for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2016;34:945-52.
 107. Niikura N, Hayashi N, Masuda N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:103-12.
 108. Dawood S, Lei X, Litton JK, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2009;20:621-7.
 109. Dawood S, Lei X, Litton JK, Buchholz TA, Hortobagyi GN, and Gonzalez-Angulo AM. Incidence of brain metastases as a first site of recurrence among women with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer* 2012;118:4652-9.
 110. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008;113:2638-45.
 111. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986;58:832-9.
 112. Chang AY, Ying XX. Brain Metastases from Breast Cancer and Response to Treatment with Eribulin: A Case Series. *Breast*

- Cancer Basic Clin Res* 2015;9:19-24.
113. Duchnowska R, Dziadziuszko R, Trojanowski T, et al. Conversion of epidermal growth factor receptor 2 and hormone receptor expression in breast cancer metastases to the brain. *Breast Cancer Res* 2012;14:R119.
 114. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29: 1239-46.
 115. Anforth R, Menzies A, Byth K, et al. Factors influencing the development of cutaneous squamous cell carcinoma in patients on BRAF inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:809-15.
 116. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012;118:4014-23.
 117. Rastrelli M, Pigozzo J, di Maggio A, Tosi AL, Sileni VC, Rossi CR. Neoadjuvant treatment with dabrafenib of unresectable localizations from occult melanoma. *Melanoma Res*. 2014;24: 413-4.
 118. Peuvrel L, Saint-Jean M, Quéreux G, et al. Incidence and characteristics of melanoma brain metastases developing during treatment with vemurafenib. *J Neurooncol* 2014;120:147-54.
 119. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087-95.
 120. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
 121. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372: 2006-17.
 122. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465.
 123. Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol* 2014;118: 109-16.
 124. Sandock D, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995;154:28-31.
 125. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1163-7.
 126. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84:405-11.
 127. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg* 2003;98:342-9.
 128. Vogl UM, Bojic M, Lamm W, et al. Extracerebral metastases determine the outcome of patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:480.
 129. Nieder C, Spanne O, Nordøy T, Dalhaug A. Treatment of brain metastases from renal cell cancer. *Urol Oncol* 2011;29: 405-10.
 130. Bennani O, Derrey S, Langlois O, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Neurochirurgie*. 2014;60:12-6.
 131. Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2010;21:1027-31.
 132. Dudek AZ, Raza A, Chi M, et al. Brain metastases from renal cell carcinoma in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 155-60.
 133. Verma J, Jonasch E, Allen P, Tannir N, Mahajan A. Impact of tyrosine kinase inhibitors on the incidence of brain metastasis in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117:4958-65.
 134. Verma J, Jonasch E, Allen PK, et al. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36:620-4.
 135. Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117:501-9.
 136. Gore M.E., Szczylik C., Porta C., Bracarda S., Bjarnason, G.A., Oudard, S., Lee, SH. Haanen, J, Castellano D, Vrdoljak E., et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 2015; 113; 12-19.
 137. Vickers MM, Al-Harbi H, Choueiri TK, et al. Prognostic factors of survival for patients with metastatic renal cell carcinoma with brain metastases treated with targeted therapy: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Clin Genitourin. Cancer* 2013;11:311-5.
 138. Kothari G, Foroudi, F, Gill S, Corcoran NM, Siva S. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Acta Oncol* 2015;54:148-57.
 139. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK. The biology of brain metastases translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:344-56.
 140. Gow CH, Chang YL, Hsu YC, et al. Comparison of epidermal growth factor receptor mutations between primary and corresponding metastatic tumors in tyrosine kinase inhibitor naive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009;20:696-702.

PSICOONCOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL. ALCANCES EN DEPRESIÓN Y CÁNCER

PSYCHO-ONCOLOGY IN THE GENERAL HOSPITAL. APPROACHES IN CANCER AND DEPRESSION

DR. OCTAVIO ROJAS (1) (2), DR. CRISTIÁN FUENTES (1) (2), PS. VERÓNICA ROBERT (1).

COLABORADORES: PS. MARÍA DE LOS ÁNGELES BRIGANTI (1), DR. MAURICIO DROGUETT (1) (2), DRA. CATHERINE IRIBARNE (1)(2), DRA. VANIA KRAUSKOPF (1) (2), DR. EMILIO MUÑOZ (1) (2).

(1) Unidad de Psicooncología, Centro Clínico del Cáncer, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Departamento de Psiquiatría, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: orojas@clc.cl

RESUMEN

La psicooncología estudia el impacto del cáncer en la función psicológica de los pacientes y sus familiares. Su desarrollo ha sido posible gracias al avance sostenido de la oncología médica y de los actuales protocolos de asistencia integral a pacientes terminales que ofrecen las unidades de cuidados paliativos. Esta evolución ha contribuido objetivamente al desarrollo de los aspectos psiquiátricos y psicológicos vinculados al cáncer. El énfasis de los esfuerzos en esta área, está dirigido a contribuir a una mejor calidad de vida de los pacientes oncológicos desde el impacto inicial del diagnóstico. Son frecuentes los trastornos de adaptación, el trastorno depresivo mayor y el delirium en los pacientes oncológicos. Existen protocolos de tratamiento efectivos para tales patologías. El diagnóstico y tratamiento de la depresión en los pacientes oncológicos constituye una de las principales tareas que deben acometer los integrantes de las unidades de psicooncología. Intentamos con este artículo ofrecer una perspectiva histórica, conceptual y bioética en relación a la psicooncología.

Palabras clave: Psicooncología, cáncer, capacidad para la toma de decisiones en salud, depresión, anti-depresivos.

SUMMARY

Psycho-oncology studies the impact of cancer on the psychological function of patients and their families. Its development has been possible thanks to the sustained advance of medical oncology and the current protocols of comprehensive assistance to terminal patients offered by palliative care units. This evolution has contributed objectively to the development of psychiatric and psychological aspects linked to cancer. The emphasis of efforts in this area are aimed at contributing to a better quality of life for cancer patients since the initial impact of the diagnosis. Adjustment disorders, major depressive disorder, and delirium are common in oncology patients. There are effective treatment protocols for such pathologies. The diagnosis and treatment of depression in cancer patients is one of the main tasks that must be undertaken by the members of psycho-oncology units. We attempt with this article to offer a historical, conceptual and bioethical perspective in relation to psycho-oncology.

Key words: Psycho-oncology, cáncer, capacity for health decision making in health, depression, antidepressant.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha habido una necesidad creciente de incorporar psiquiatras, psicólogos y otros profesionales de la salud mental a determinadas áreas del hospital general (1). Una de las razones de este hecho, es la alta prevalencia de trastornos psiquiátricos en estas unidades tales como: trastorno por *stress* post-traumático, depresión, delirium y trastornos de ansiedad (1,2). Estos cuadros producen un alto deterioro en la calidad de vida de los pacientes, tensiones en los sistemas familiares y rechazos de tratamiento. Existen reportes de altos índices de *burnout* en el personal de enfermería y en los equipos de salud de algunas unidades específicas, entre las que destacan: unidades de cuidado intensivo, unidades de hemodiálisis, servicios de hematología, unidades de cirugía y unidades de trasplante de órganos (1). La psiquiatría de enlace e interconsulta, estudia la relación existente entre los trastornos médicos y psiquiátricos (1). Los psiquiatras y psicólogos de enlace, forman parte activa de los equipos médicos del hospital general (1). Las unidades de psicooncología representan un claro ejemplo de la importancia de la psiquiatría de enlace en los hospitales actuales. Por interesante y atractivo que parezcan las conjeturas acerca del dilema cartesiano alma-cuerpo/cuerpo-alma, aún en el vasto territorio de la medicina psicosomática actual, no hay evidencias de peso que sostengan una relación etiológica entre cuadros de índole psiquiátrica-psicológica o traumática con la aparición de las patologías oncológicas o el agravamiento de las mismas (3-6). En el área hubo mucho entusiasmo en las investigaciones entre los años 60 y 80 del siglo pasado. Aunque se continúa investigando, por el momento hay consenso de que la búsqueda de probables gatillantes emocionales o biográficos como factores etiológicos de cáncer, ha generado problemas prácticos en el tratamiento del sufrimiento y de las patologías psiquiátricas asociadas a las enfermedades oncológicas (6). En ocasiones no se profundiza en la idea de la muerte y la finitud, y muchos pacientes al final de sus vidas se sienten "*culpables*", "*aturdidos por no ser capaces de dar la pelea*" y en muchos casos "*responsables*" por padecer cáncer: "*qué hice en mi vida que estoy recibiendo este castigo*"; "*esa decisión que tomé en ese momento me produjo este cáncer*", son algunas de las frases empleadas por pacientes oncológicos.

ASPECTOS HISTÓRICOS

La psicooncología registra sus primeros pasos en el contexto del hospital general en el año 1950, cuando se constituye la unidad de psiquiatría en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de Nueva York (7). Por varios decenios la psiquiatra J.C. Holland ha estado a cargo de dicha unidad desarrollando una vasta trayectoria académica, asistencial y de investigación (8). En el año 1984 se constituyó la Sociedad Internacional

de Psicooncología (IPOS). La propia Dra. Holland ha señalado que el desarrollo de la psicooncología ha ido de la mano de los importantes avances que se han logrado en el diagnóstico y tratamiento de las patologías oncológicas (9). La comprensión humana de los elementos psicológicos y sociales en el cuidado del paciente oncológico, constituye uno de los aportes fundamentales del *Movimiento Hospice*. Muchos de estos principios fueron incorporados, como veremos más adelante, a las unidades de cuidados paliativos en el hospital general. Ambos desarrollos, el de la psicooncología y el de los cuidados paliativos son el resultado del potente avance de la oncología médica. En EE.UU. al año del diagnóstico de cáncer, la mitad de las personas continúa viva 5 años después (10).

Las palabras *hospices* y *hospital* derivan de la misma raíz latina, *hospes*, con dos significados compartidos, anfitrión y huésped (11). A partir del Siglo XIX, la palabra *hospice*, comienza a emplearse para referirse específicamente a los moribundos. Madame Jaeanne Garnier, en 1842, funda la primera institución para estos fines en la ciudad de Lyon, Francia (11). La creación del primer *hospice* en Nueva York está fijada en 1899 y en la época actual bajo las nuevas concepciones de los cuidados paliativos en Connecticut, en el año 1974 (11,12). Hoy día en EE.UU. predominan los programas de cuidados paliativos a domicilio (12). Es imposible para los fines de este artículo, no nombrar el notable aporte de dos mujeres en la historia de los cuidados paliativos y de la psicooncología: Cicely Saunders (1918-2005) y Elisabeth Kübler-Ross (1926-2004). Saunders precedida de una intensa relación personal con el mundo de los pacientes terminales, fue la gran impulsora de los cuidados paliativos tal cual como los conocemos hoy día (11-13). Uno de sus máximos logros fue la fundación en Inglaterra del *Saint Christopher's Hospice* (11-13). Posteriormente esta modalidad, los nuevos hospices, se extendió por todo Reino Unido e Irlanda. Miguel Ángel Sánchez ha señalado los principios generales del movimiento *hospice* (13):

1. Asistencia integral con objetivos no curativos: aspectos físicos, psicológicos, sociales y espirituales.
2. Participación del paciente en el tratamiento.
3. Atención unitaria del paciente junto con su familia. Incluido el duelo posterior.
4. Funcionamiento como equipo interdisciplinario: distintos profesionales, las 24 horas del día.
5. Control del dolor y alivio de síntomas.
6. Atención accesible económicamente para cualquier enfermo.

La incorporación de estos principios al funcionamiento del hospital general la materializó el Dr. Balfour Mount en Canadá.

Extendió y aplicó los principios generales del movimiento *hospice* recién expuestos al contexto del hospital general. Así se crea en Montreal la primera unidad de cuidados paliativos en el *Royal Victoria Hospital* en 1975 (11,12).

Como habíamos mencionado anteriormente, fueron cruciales los aportes de Elisabeth Kübler-Ross, psiquiatra de origen suizo, quien publica en EE.UU. *“On Death and Dying”*, basado en entrevistas y testimonios de pacientes terminales (11,13,14). Sus descripciones daban cuenta del penoso aislamiento y soledad en que ocurría el fallecimiento de pacientes con patologías oncológicas terminales. Básicamente con sus aportes se instala la necesidad impostergable de mantener el apoyo psicológico a los pacientes terminales, asistiendo en sus necesidades en las etapas finales de la vida. Visto desde hoy día puede parecer una obviedad pero, hasta hace muy pocos años no se consideraban temas de importancia. Si no había cura, todo terminaba para la persona enferma. Tal como afirma Miguel Ángel Sánchez: *“los moribundos padecían una situación de aislamiento y negación que impedía que sus últimos días tuvieran un sentido humano”* (13).

Desde el año 1994, existe en Chile el Programa de “Alivio del dolor por cáncer terminal y cuidados paliativos” para los pacientes que reciben atención médica en el servicio público de salud (12). Posteriormente en el año 2005 la asistencia para el alivio del dolor en pacientes con cáncer terminal fue incorporada al plan GES (Garantías Explícitas en Salud) (12). Se cuenta además con el uso de indicadores de resultados de calidad de la atención como el empleo de la Escala Visual Análoga (EVA) y Consumo Terapéutico de Morfina, medido en mg por día (g por año) (12). La nueva Ley 20.584 que regula “Los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud”, promulgada el 13 de abril de 2012, contiene varios artículos que protegen los derechos de autonomía de los pacientes terminales (15).

OBSERVACIONES SOBRE EL ROL DE LAS UNIDADES DE PSICOONCOLOGÍA EN EL CONTEXTO DEL HOSPITAL GENERAL

Los equipos de psicooncología funcionan integrados plenamente al trabajo diario de las unidades de hospitalización oncológica. El acento está colocado en dar apoyo psicológico y psiquiátrico a los pacientes que lo requieran y a sus familiares (6). En los pacientes más graves, en estado terminal, con frecuencia se presentan dificultades en torno a las decisiones de final de la vida, sobre todo si mantuvieron cuadros psiquiátricos sin tratamiento, ni apoyo familiar (16).

Los integrantes de las unidades de psicooncología deben estar pendientes de las fluctuaciones anímicas y cogni-

tivas de los pacientes. Otras de sus funciones, consiste en asesorar a los médicos tratantes en cuanto a si los cuadros pesquidados pudieran o no comprometer la capacidad de los pacientes para tomar decisiones en salud. Es recomendable estar atentos a no sobre-diagnosticar psiquiátricamente a los pacientes, pudiendo incurrir en un no respeto por las decisiones autónomas de los mismos y de su sistema de valores. Acorde al bioeticista español Pablo Simón, poseer capacidad para decidir en salud, significa que estamos dotados de una serie de aptitudes psicológicas: volitivas, cognitivas y afectivas que nos permiten conocer y valorar lo que se nos propone; tomar una decisión libre y expresarla (17).

En una reciente investigación donde participaron 21 médicos oncólogos que se desempeñan en tres importantes centros de atención oncológica de la Región Metropolitana (esta cifra representa el 35% del total de los oncólogos que trabajan actualmente en Santiago de Chile), a través de un cuestionario, el 66.6% refirió apoyarse en otros especialistas o redes al momento de realizar evaluaciones de la capacidad para la toma de decisiones en salud de los pacientes que se encuentran bajo su cuidado (18). El 90.5% de los médicos oncólogos que se desempeñan en el Instituto Nacional del Cáncer (INCANCER), la Fundación Arturo López Pérez (FALP) y en el Centro Clínico del Cáncer de Clínica Las Condes; afirmaron apoyarse en las unidades de psicooncología cuando optan por el uso de redes de apoyo al momento de realizar evaluaciones de la capacidad para la toma de decisiones en salud (18). Dato muy positivo que refleja la importancia que otorgan estas tres importantes instituciones al desarrollo de las unidades de psicooncología.

La psicooncología estudia el impacto del cáncer en la función psicológica de los pacientes y sus familiares (19). Los nuevos protocolos de tratamiento han convertido al cáncer de enfermedad incurable, a crónica y en muchos casos curable (1). Esta evolución ha contribuido objetivamente al desarrollo de los aspectos psiquiátricos y psicológicos vinculados al cáncer (6). Como ya hemos comentado, el acento de los esfuerzos en esta área, está dirigido a contribuir a una mejor calidad de vida de los pacientes (6). En el contexto de los pacientes oncológicos, son frecuentes los trastornos de adaptación, el trastorno depresivo mayor y el *delirium* (6).

El **trastorno adaptativo** es el más frecuente, encontrándose en algunas series hasta en un 19.4% de los pacientes oncológicos, en sus tres variables: ansioso, depresivo y mixto (20). Los **trastornos depresivos** ostentan cifras que oscilan entre un 16 y un 22% en este grupo de pacientes (20). Se plantea que el principal gatillante es precisamente, el peso psicológico de saber que se tiene cáncer (6). Los pacientes oncológicos verbalizan con frecuencia sentimientos de miedo a la muerte, a la

desfiguración, al abandono y a convertirse en una pesada carga económica para sus familiares (21). Los pacientes deprimidos, sobre todo en los casos de episodios moderados a graves, expresan sentimientos de desesperanza y pensamientos con contenidos pesimistas (6). Estos cuadros depresivos pudieran ocasionar una merma en la capacidad para tomar decisiones en salud, menoscabo de la calidad de vida e incluso rechazo al tratamiento (22). Algunos subtipos de cáncer se asocian a mayores tasas de suicidio sobre todo en hombres: cáncer de páncreas, gástrico, orofaringe y pulmón (22). Este último grupo de pacientes debido a la ideación suicida descrita, se adhiere con dificultad a las indicaciones médicas y rechaza esquemas terapéuticos propuestos con mayor frecuencia (22).

Debido al menoscabo en la calidad de vida de los pacientes con cáncer y a las complicaciones médicas y psiquiátricas asociadas, se procederá desarrollar algunos puntos relacionados con las características del trastorno depresivo mayor asociado al cáncer.

ASPECTOS ESPECÍFICOS RELATIVOS AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

Una de las dificultades más comunes para diagnosticar correctamente un episodio depresivo en un paciente oncológico, sin lugar a dudas, es la superposición de síntomas explicables por la condición médica propia del paciente. Raison y Miller intentaron profundizar en este aspecto, buscando precisar qué era lo intrínsecamente depresivo en un paciente oncológico (23). Encontraron una serie de síntomas comunes entre una depresión y lo que estos autores definieron como "comportamiento de enfermedad" (*Sickness behavior*) (23). Tal como se aprecia en la Tabla 1, en este estudio del año 2003, concluyeron que el ánimo depresivo, los sentimientos de culpa e inutilidad más la presencia de ideación suicida serían las características más sugerentes para plantear un episodio depresivo mayor en un paciente oncológico (23). Toda vez que un paciente está cursando con los síntomas depresivos descritos, se hace pertinente indicar un tratamiento a la brevedad, dado el compromiso en la calidad de vida; más el riesgo agregado por la presencia de ideas autolíticas (Tabla 1).

La depresión se asocia con peor pronóstico para el tratamiento de los pacientes con patología oncológica, con aumento de morbilidad y mortalidad (24). Un paciente con historia de síntomas depresivos tiene 2.6 veces mayor riesgo de morir a los 19 meses, luego del diagnóstico de su patología oncológica (25). Otro estudio correlacionó un "estilo de afrontamiento depresivo" en cuanto a la enfermedad oncológica, con disminución de la supervivencia incluso considerando el tipo histológico, factores médicos y estadio del tumor (26). La depresión

TABLA 1.

COMPORTAMIENTO DE ENFERMEDAD	DEPRESIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Anhedonia • Aislamiento social • Fatiga • Anorexia • Baja de peso • Alteraciones del sueño • Alteración cognitiva • Disminución de líbido • Enlentecimiento Psicomotor • Hiperalgnesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Anhedonia • Aislamiento social • Fatiga • Anorexia • Baja de peso • Alteraciones del sueño • Alteración cognitiva • Disminución de líbido • Enlentecimiento Psicomotor • Ánimo depresivo • Culpa/inutilidad • Ideación suicida

Adaptado de Charles L. Raison and Andrew H. Miller. Depression in Cancer: New Developments Regarding Diagnosis and Treatment. *BIOL* 2003;54:283–294.

disminuye la adherencia al tratamiento, aumenta el tiempo de hospitalización, disminuye la calidad de vida y la capacidad de autocuidado (27–30).

Los síntomas depresivos que se generan como consecuencia colateral de algunos tipos de tratamientos oncológicos también empeoran el pronóstico. Un estudio en pacientes con melanoma que recibieron tratamiento con altas dosis de interferón, arrojó que el 35% de los que presentaron cuadros depresivos abandonaron el tratamiento, en contraposición con el 5% que no desarrolló depresión (31).

En abril del año 2012, la *American Society of Clinical Oncology*, a través de un extenso número del *Journal of Clinical Oncology*, publicó una revisión de las complicaciones psiquiátricas y psicológicas asociadas a las patologías oncológicas. Uno de los artículos más relevantes versa sobre el tratamiento basado en la evidencia de la depresión en los pacientes con cáncer (22). Otras publicaciones han dado cuenta de resultados similares, como el ya citado metanálisis de Mitchell A, Chan M y Bhatti H del año 2011 (20). Acorde a dichas publicaciones, los síntomas depresivos son comunes en los pacientes oncológicos. En este mismo sentido, otro estudio realizado en Canadá con 10153 pacientes, arrojó como resultado que un cuarto del total de los mismos, presentó niveles clínicos o subclínicos de ansiedad y un 16.5% tenía el diagnóstico de depresión (32). En Alemania, un estudio con una muestra de 4020 pacientes arrojó como resultado que un 32% de los mismos presentaba algún tipo de trastorno mental. De estos, un 12% desarrolló sintomatología ansiosa y un 7% fue diagnosticado con depresión (33). Otro estudio en China, reportó que el 30 al 40% de pacientes diagnosticados de cáncer presentaba algún tipo de trastorno del ánimo (34). La severidad de los síntomas depresivos se asocia con mayor estadía hospitalaria, baja adherencia a indicaciones médicas, bajos índices de

calidad de vida, desesperanza y suicidio (21). Por otro lado, la probabilidad de desarrollar depresión aumenta con la severidad de la enfermedad (35). Existe además una variación en relación con la localización de la patología oncológica, siendo más frecuentes según este orden; páncreas, orofaringe, mama, colon, localización ginecológica, linfoma, gástrico, leucemia (36).

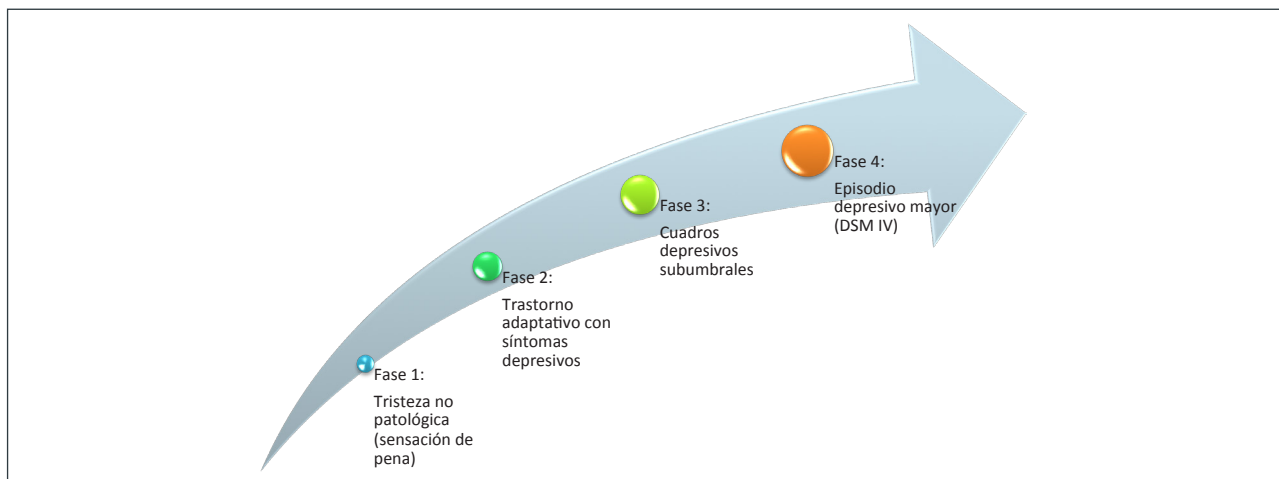
Como aparece en la figura 1, analizar los síntomas depresivos como un *continuum* permite precisar mejores estrategias de enfrentamiento en las unidades de hospitalización oncológica y ayuda a establecer protocolos de tratamiento (22). Definir si el paciente se encuentra en una etapa de duelo, de un trastorno adaptativo o de un cuadro depresivo, indicará si se requerirá de intervenciones psicoterapéuticas y/o tratamiento psico-farmacológico, acorde a estos autores. Una gran cantidad de pacientes con cáncer presenta síntomas depresivos sub-umbrales siendo sub-diagnosticados y no tratados adecuadamente.

Es conveniente resaltar el hecho de que las transiciones entre el trastorno adaptativo con ánimo depresivo y cuadros depresivos sub-umbrales son difíciles de precisar. Acorde a estos autores, los clínicos deben estar pendientes de estas transiciones para iniciar a tiempo el tratamiento indicado.

Todas estas posibilidades pueden beneficiarse de intervenciones psicoterapéuticas pero las fases 3 y 4 requerirán de tratamiento psicofarmacológico, según estos autores (22).

Madeline Li, Peter Fitzgerald y Gary Rodin, vinculados al Departamento de Psicooncología y la Unidad de Cuidados Paliativos del *Princess Margaret Hospital* de Toronto, consideran como muy relevante considerar y conocer los factores que influyen en el citado *continuum* de síntomas depresivos en pacientes oncológicos (22). Dichos factores, los cuales aparecen en la Tabla 2, fueron publicados previamente por este mismo grupo de investigadores en el año 2011 (27).

FIGURA 1. SÍNTOMAS DEPRESIVOS COMO CONTINUUM



Adaptado de Li M, Fitzgerald P, Rodin G. Evidence-based treatment of depression with cancer. *J Clin Oncol*.2012; 30, 11: 1187-1196 (22).

TABLA 2. FACTORES ASOCIADOS A DEPRESIÓN EN ONCOLOGÍA

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y MÉDICOS	FACTORES VINCULADOS A LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA	FACTORES PSICOSOCIALES
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Red de apoyo • Diagnóstico oncológico • Tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor y distress físico • Mecanismos biológicos • Etapa de la enfermedad • Proximidad a la muerte 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguridad del apego (calidad del vínculo) • Autoestima • Soporte y apoyo social • Espiritualidad y religiosidad

Adaptado de: Li M, Fitzgerald P, Rodin G. Evidence-based treatment of depression with cancer. *J Clin Oncol*.2012; 30, 11: 1187-1196. Li M, Rodin G: Depression, in Levenson JL (ed): *Textbook of Psychosomatic Medicine: Psychiatric Care of the Medically Ill* (ed 2). Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, 2011:175-197.(21-27).

Otros enfoques más recientes como el de Lei Zhul y colaboradores, proponen una división en síntomas depresivos leves, moderados o severos, distinta la del *continuum* de Li y Fitzgerald. Los pacientes con cuadros leves presentarían sintomáticamente: alteraciones de concentración, del sueño y fatiga. Acorde a estos autores, representan hasta el 47% de los pacientes. En los cuadros moderados se aprecia un aumento de la intensidad de los síntomas leves, agregándose un ánimo depresivo. Estos pacientes representan hasta el 41% del total. Los cuadros severos se caracterizarían por un ánimo depresivo, con problemas de concentración y fatiga intensa, apreciándose en el 12% de los pacientes oncológicos que cursan con síntomas depresivos (37).

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN DEPRESIÓN Y CÁNCER

En la tabla 3, se resumen las recomendaciones de Li, Fitzgerald y Rodin propuestas para el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con patologías oncológicas. Dichas recomendaciones se basan en la gravedad clínica del cuadro depresivo. Las intervenciones sugeridas por estos autores son de un perfil integrador y con un claro enfoque

inclusivo de tratamientos biológicos, psicológicos que toma en cuenta el contexto sociológico y cultural del paciente. En la Tabla 4 aparecen desglosadas las distintas actividades psicosociales con sus funciones fundamentales.

En relación al uso de fármacos, debe analizarse siempre, los principales efectos adversos, las interacciones enzimáticas fundamentales y el perfil de toxicidad (22). Los antidepresivos más frecuentemente usados en los servicios de oncología son los siguientes:

Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina.

Antidepresivos duales:

Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina, bupropion

Antidepresivos tricíclicos:

Amitriptilina, imipramina, nortriptilina, desipramina.

Merece especial atención el caso del uso concomitante de tamoxifeno, en el año 2010, un estudio mostró que el uso concomitante de tamoxifeno y paroxetina aumentaba la

TABLA 3. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS CUADROS DEPRESIVOS EN ONCOLOGÍA

Subumbral o leve
<ul style="list-style-type: none"> •Evaluar y optimizar síntomas físicos •Evaluación psicosocial e identificación de factores precipitantes y perpetuantes de la enfermedad, psicosociales o espirituales •Psicoeducación, manejo de estrés, apoyo espiritual o apoyo por voluntarios
Moderada
<ul style="list-style-type: none"> •Igual a leve o subumbral y agregar apoyo psicológico y/o farmacológico •El tipo de intervención psicológica depende de la experiencia del equipo o preferencia del paciente, estadio de enfermedad y la naturaleza de los problemas relacionados al cáncer. •Psicoeducación, cognitivo conductual o resolución de conflictos en etapas tempranas •Terapia de apoyo y expresiva en estadio avanzado
Severa
<ul style="list-style-type: none"> •Farmacoterapia en combinación con intervenciones psicosociales las mismas de depresión leve y moderada •El manejo psicosocial especializado es imprescindible

mortalidad por cáncer de mama (38). Tal como aparece en la tabla 5, el tamoxifeno, usado en el tratamiento para algunos tipos de cáncer de mama, es metabolizado por el citocromo p450 CYP 2D6 en su metabolito activo y varios antidepresivos, de los más comúnmente utilizados, son inhibidores del mismo citocromo (39). La recomendación es utilizar fármacos como desvenlafaxina para evitar posibles interacciones.

Respecto del tratamiento, este estudio del año 2015, plantea las siguientes estrategias para las intervenciones no farmacológicas (40). Aparecen otros enfoques no contemplados en los esquemas propuestos por los autores citados anteriormente. La aplicación de técnicas como *mindfulness*, aparece como un

interesante campo de desarrollo para el grupo de pacientes oncológicos que desarrollan cuadros depresivos (40):

- Psico-educación
- Apoyo emocional breve
- Líneas telefónicas de apoyo
- Intervenciones por Inet
- Terapia de grupo
- Aproximación solución de problemas
- Técnicas de relajación
- Manejo de stress
- Mindfulness*
- Terapia cognitivo conductual
- Psicoterapia de apoyo/expresiva

TABLA 4. INTERVENCIONES PSICOSOCIALES EN PSICOONCOLOGÍA

Consejería	Término genérico usado para referirse al apoyo psicosocial que brinda un profesional calificado.
Psicoeducación	Está centrada en proveer información que incrementa el conocimiento sobre la patología y los síntomas y reduzca la incertidumbre del paciente.
Técnicas de relajación	Entrega herramientas que disminuyen la tensión mental mediante actividades de meditación, ejercicios de relajación muscular e imaginiería
Terapia centrada en la solución de problemas	Focalizada en la generación, aplicación y solución de conflictos identificados por los pacientes.
Terapia cognitivo conductual	Focalizada en la identificación y cambio de pensamientos y comportamientos no adaptativos y en la reducción de emociones negativas promoviendo la adaptación psicológica.
Terapia interpersonal	Focalizada en los problemas y las dificultades relativas a la actividad interpersonal y las relaciones humanas, enfatizando los roles en torno al duelo oncológico y promoviendo la adaptación psicológica.
Psicoterapias psicodinámicas (apoyo expresivo)	Focalizada en la comunicación y el procesamiento de la experiencia subjetiva y en la creación de significados basados en la relación terapéutica para reducir el distrés y promover el <i>ajust</i> psicológico (Ej: <i>Meaning-Centered therapy, Dignity Therapy and CALM</i>)(Managing Cancer and Living Meaningfully)

Adaptado de Li M, Fitzgerald P, Rodin G. Evidence-based treatment of depression with cancer. J Clin Oncol.2012; 30, 11: 1187-1196. (22)

TABLA 5. ANTIDEPRESIVOS Y TAMOXIFENO

Inhibidores Potentes
<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion • Fluoxetina • Paroxetina
Inhibidores Moderados
<ul style="list-style-type: none"> • Duloxetina • Sertralina
Inhibidores débiles
<ul style="list-style-type: none"> • Citalopram • Clomipramina • Escitalopram • Moclobemida

Adaptado de Jane Cass-Verco, Catherine Mason and Nicholas Wilcken. Antidepressants and tamoxifen: interaction concerns. *Australas Psychiatry* 2013 21: 508 (38).

Nos parece de suma importancia la visión crítica que plantea un reciente metaanálisis de Ostuzzi y Matcham, en torno a las publicaciones acerca del tratamiento de los cuadros depresivos en pacientes oncológicos (41). El citado metaanálisis plantea una serie de observaciones y recomendaciones que nos parece necesario considerar. En primer lugar, acorde a estos autores, existe en forma general una baja calidad en los estudios publicados (41). En relación al tratamiento farmacológico, sólo el antidepresivo mianserina (similar a mirtazapina) fue superior a placebo (41). Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) pueden ayudar en *hot flashes*, sofocos o bochornos, que aparecen como efectos colaterales de tratamientos farmacológicos en oncología (41). Los antidepresivos duales pueden ayudar en dolor, lo cual merece ser considerado como prioritario para el grupo de pacientes oncológicos (41). Ostuzzi y Matcham recomiendan especial cuidado con el citocromo CYP2D6 y uso de tamoxifeno, tal como mencionamos anteriormente (41). Insisten

estos autores en que los diseños de tratamiento para la depresión en los pacientes aquejados de cáncer sean el resultado de evaluaciones caso a caso (41).

CONCLUSIONES

La psicooncología se ha ido desarrollando gracias al notorio avance de la oncología médica y de la medicina paliativa. El acento está colocado en la calidad de vida del paciente, toda vez que ya está realizado el diagnóstico médico de cáncer. Es un modelo a seguir dentro de la psiquiatría de enlace, donde tanto psiquiatras como psicólogos, forman parte activa de los equipos médicos oncológicos y de las unidades de cuidados paliativos. Sus labores esenciales giran en torno a la pesquisa y tratamiento de cuadros psiquiátricos frecuentes en este grupo de pacientes.

Dichos profesionales deben además, desarrollar habilidades para la evaluación de la capacidad para la toma de decisiones en salud; dado el tipo de decisiones en las que muchas veces se ven involucrados los equipos médicos oncológicos. Su labor central es el apoyo al paciente, a los familiares y a los miembros de los equipos de salud.

La depresión constituye una de las patologías psiquiátricas más frecuentes y de mayor impacto en las personas que padecen cáncer. Su temprana pesquisa, garantiza el inicio de un tratamiento precoz que redundaría en una mejor calidad de vida para estos pacientes.

Resulta complejo en este grupo de pacientes lograr diferenciar lo característicamente depresivo, dado el solapamiento con síntomas específicos de la patología oncológica.

Existen medidas terapéuticas efectivas para el tratamiento de los síntomas depresivos en los pacientes oncológicos. Dichas estrategias incluyen tanto medidas farmacológicas, como psicoterapéuticas.

Es recomendable la planificación del tratamiento para los pacientes con depresión y cáncer en forma individualizada, caso por caso.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadock B, Alcott V. *Medicina psicosomática, Sinopsis de Psiquiatría Ciencias de la conducta/Psiquiatría clínica*, Décima edición, Barcelona, Wolters Kluwer Health España, S.A., 2008:813-838.
2. Cassem NH, Bernstein JG. *Pacientes deprimidos*, Cassem NH, Stern TA, Rosenbaum JF, Jellinek MS, *Manual de psiquiatría en*

hospitales generales, 4ta edición en español, Madrid, Harcourt Brace de España, 1998:37-71

3. Levenson J (ed), *Textbook of Psychosomatic Medicine: Psychiatric care and medically ill* (ed 2), Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, 2011.
4. Levenson J, Mc Donald M. *The role of psychological factors in cancer onset and progression: a critical appraisal, in the The psychoinmunology of Cancer, 2nd Edition, Edited by Lewis CE, O'Brien R, Barraclough J. New York, Oxford University Press, 2002: 149-163.*
5. Stoudemire A (ed). *Psychological Factors Affecting Medical conditions.* Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995.
6. Levenson J. *Factores psicológicos que afectan a las enfermedades clínicas*, Hales R, Yudofsky S, Gabbard G, *Tratado de Psiquiatría Clínica, 5ª Edición, Barcelona, Elsevier Masson España, 2009: 935-957.*
7. Sanz J, Modolell E. *Oncología y Psicología: un modelo de interacción. Psicooncología. 2004;1: 3-12.*
8. Holland JC, Lewis S, *What is the human side of cancer?*, Holland JC, Lewis S, *The human side of cancer, New York, Herder, 2001: 1-49.*
9. Holland JC. *Psycho-Oncology: Overview, obstacles and opportunities. Psychooncology. 1992;1:1-13.*
10. Lowitz B, Casciato D. *Principios, definiciones y datos estadísticos.*, Casciato D, Territo M, *Manual de Oncología Clínica, 6ª edición, Barcelona, Wolters Kluwer Health España, 2009: 3-19.*
11. López E, Luque J. *Filosofía de los cuidados paliativos*, Couceiro A, *Ética en cuidados paliativos, 1ª edición, Madrid, Triacastella, 2004: 19-30.*
12. Luco L. *Cuidados paliativos: una deuda con los pacientes terminales*, Beca J, Astete C, *Bioética clínica, Santiago de Chile, Mediterráneo, 2012: 448-457.*
13. Sánchez M. *Enfermos terminales. Cuidados paliativos. Adelantamiento de la muerte, Bioética en ciencias de la salud, Barcelona, Elsevier Masson, 2013: 345-358.*
14. Kübler-Ross E. *Sobre la muerte y los moribundos, 6ta edición, Barcelona, Grupo Editorial Ramdon House Mondadori, 1972.*
15. Ley 20.584, *Que regula Los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud. Promulgada el 13 de abril de 2012. Documento Generado en Noviembre 19, 2012, en <http://www.leychile.cl/> . Biblioteca del Congreso Nacional.*
16. Sulmasy D, Hughes M, Thompson R, et al. *How would terminally ill patients have others make decisions for Them in the event of decisional incapacity? A longitudinal study. J Am Geriatr Soc., 2007;55,12:1981-1988.*
17. Simón-Lorda P, *La capacidad de los pacientes para tomar decisiones: una tarea todavía pendiente, Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq., 2008; 28 (102): 325-350.*
18. Rojas O. *Estudio exploratorio acerca de los métodos empleados por los oncólogos en la evaluación de la capacidad para la toma de decisiones en salud de los pacientes oncológicos de la región metropolitana, Tesis de Grado Magíster en Bioética, Universidad de Chile, 2016, www.cybertesis.cl<http://www.cybertesis.cl>*
19. Philbrick K, Rundell J, Netzel P, J, Levenson J, *Medicolegal issues, Clinical Manual of Psychosomatic Medicine: A guide to Consultation-Liaison Psychiatry, Second Edition, Washington D.C., American Psychiatric Publishing, Inc, 2012:13-29.*
20. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. *Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview based studies. Lancet Oncol. 2011; 12: 160-174.*
21. Li M, Boquiren V, Lo C, et al. *Depression and anxiety in supportive oncology, Davis M, Feyer P, Ortner P, et al eds, Supportive oncology, Philadelphia, PA, Elsevier, 2011:528-540.*
22. Li M, Fitzgerald P, Rodin G. *Evidence-based treatment of depression with cancer. J Clin Oncol. 2012; 30, 11: 1187-1196.*
23. Raison Ch, Miller AH. *Depression in Cancer: New Developments Regarding Diagnosis and Treatment. BIOL 2003;54:283-294*
24. Ramasubbu R, Patten SB. *Effect of depression on stroke morbidity and mortality. Can J Psychiatry 2003; 48:250-7. PMID: 12776392.*
25. Stommel M, Given BA, Given CW: *Depression and functional status as predictors of death among cancer patients. Cancer. 2002. 94:2719-2727.*
26. Faller H, Bulzebruck H, Drings P, Lang H.: *Coping, distress, and survival among patients with lung cancer. Arch Gen Psychiatry. 1999. 56:756-762*
27. Koenig HG, Cohen HJ, Blazer DG, Meador KG, Westlund R, *A brief depression scale for use in the medically ill. Int J Psychiatry Med. 1992. 22:183-195.*
28. Koenig HG, Shelp F, Goli V, Cohen HJ, Blazer DG: *Survival and health care utilization in elderly medical inpatients with major depression. J Am Geriatr Soc. 1989. 37:599-606.*
29. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagan N: *Quality of life in brain tumor atients: The relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. J Neurooncology, 2002. 57:41-49.*
30. Stoudemire A, Thompson TL 2nd: *Medication noncompliance: Systematic approaches to evaluation and intervention. Gen Hosp Psychiatry. 1983. 5:233-239.*
31. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al.: *Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa [see comments]. N Engl J Med 2001a 344:961-966.*
32. Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D. *Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. J Affect Disord 2012;141(2-3):343-351*
33. Mehnert A, Brähler E, Faller H et al. *Four week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumour entities. J Clin Oncol 2014;32:3540-355.*
34. Yang YL, Liu L, Wang Y et al. *The prevalence of depression and anxiety among Chinese adults with cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2013;13:393.*
35. Ciaramella A, Poli P: *Assessment of depression among*

- cancer patients: The role of pain, cancer type and treatment. Psychooncology. 2001. 10:156-165.*
36. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB *Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry. 1995. 52:89-99.*
 37. Zhu L, Ranchor A, Van der Lee M et al. *Subtypes of depression in cancer patients: an empirically driven Approach. Support Care Cancer; 2016, 24:1387-1396.*
 38. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ. 2010; 340:c693.*
 39. Cass-Verco J, Mason C, Wilcken N. *Antidepressants and tamoxifen: interaction concerns. Australas Psychiatry 2013 21: 508.*
 40. Phyllis Butow, Melanie A. Price, Joanne M. Shaw, Jane Turner, Josephine M. Clayton, Peter Grimison, et al. *Clinical pathway for the screening, assessment and management of anxiety and depression in adult cancer patients: Australian guidelines. Psycho-Oncology; 2015,24: 987-1001.*
 41. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. *Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer (Review). The Cochrane Library 2015, Issue.*



CIRUGÍA GUIADA POR IMÁGENES PARA LA RESECCIÓN DE TUMORES CEREBRALES

JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión:

Cirugía guiada por imágenes para la resección de tumores cerebrales (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 1. Art. No.: CD009685. DOI: 10.1002/14651858.CD009685.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Se cree que el grado de resección es un factor pronóstico clave en neurooncología. La cirugía guiada por imágenes utiliza diversas herramientas o tecnologías para ayudar a alcanzar esta meta. No está claro si alguna de estas herramientas, a veces muy costosas (o su combinación), debe recomendarse como parte de la atención estándar para el paciente con tumores cerebrales. Se intentó determinar si la cirugía guiada por imágenes ofrece alguna ventaja en cuanto al grado de resección sobre la cirugía sin ninguna guía por imágenes y si alguna herramienta o tecnología es más efectiva.

Objetivos

Comparar la cirugía guiada por imágenes con la cirugía sin guía por imágenes o comparar la cirugía que utiliza dos formas diferentes de guía por imágenes. Los criterios de resultado

primarios fueron el grado de resección y los eventos adversos. Otros criterios de resultado fueron la supervivencia general; supervivencia libre de progresión; y calidad de vida (CdV).

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) (CENTRAL) (número 1, 2013), MEDLINE (1948 hasta marzo, semana 10, 2013) y en EMBASE (1970 hasta 2013, semana 10). Se hicieron búsquedas en las listas de referencias de todos los estudios identificados. Se hicieron búsquedas en dos revistas, *Journal of Neuro-Oncology* y *Neuro-oncology*, desde 1991 a 2013, incluyendo todos los resúmenes de congresos. Se estableció contacto con neurooncólogos, revisores y fabricantes para obtener ensayos en curso y no publicados.

Crterios de seleccin

Los participantes en estudio fueron pacientes de todas las edades con sospecha de tumor cerebral nuevo o recurrente (cualquier ubicacin o histologa) a partir del examen clnico y la imaginologa (tomografa computarizada [TC], imaginologa de resonancia magntica [IRM] o ambas). Las intervenciones con gua por imgenes incluyeron IRM intraoperatoria (IRMi); ciruga guiada por fluorescencia; neuronavegacin con imaginologa por tensor de difusin (ITD); y ecografa. Los estudios incluidos tenan que ser ensayos controlados aleatorios (ECA) con comparaciones realizadas con pacientes sometidos a ciruga sin la herramienta de gua por imgenes en cuestin o con otro tipo de herramienta de gua por imgenes. Los subgrupos deban incluir glioma de grado alto; glioma de grado bajo; metstasis cerebral; meningiomas en la base del crneo; y tumores selares o paraselares.

Obtencin y anlisis de los datos

Dos revisores evaluaron de forma independiente los resultados de la bsqueda en cuanto a su relevancia, realizaron la evaluacin crtica segn las guas conocidas y extrajeron los datos mediante un formulario predeterminado.

Resultados principales

Se identificaron cuatro ECA, de los cuales cada uno utiliz una tcnica diferente de gua por imgenes: 1. IRMi (58 pacientes), 2. ciruga guiada por fluorescencia con cido 5-aminolevulnico (5-ALA) (322 pacientes), 3. neuronavegacin (45 pacientes) y 4. neuronavegacin con ITD (238 pacientes). El metanlisis no fue apropiado debido a las diferencias en los tumores incluidos (ubicaciones elocuentes versus no elocuentes) y a las variaciones en las herramientas de gua por imgenes utilizadas en los brazos de control (generalmente utilizacin selectiva de la neuronavegacin). Hubo inquietudes significativas con respecto al riesgo de sesgo en todos los estudios incluidos, especialmente para el estudio que utiliz neuronavegacin con ITD. Todos los estudios incluyeron a pacientes con glioma de grado alto, y un estudio tambin incluy a pacientes con glioma de grado bajo. El grado de reseccin aument con la IRMi (cociente de riesgos [CR] [reseccin incompleta] 0.13; IC del 95%: 0.02 a 0.96; pruebas de baja calidad), 5-ALA (CR 0.55; IC del 95%: 0.42 a 0.71) y neuronavegacin con ITD (CR 0.35; IC del 95%: 0.20 a 0.63; pruebas de muy baja calidad). No hay datos suficientes disponibles para evaluar los efectos de la neuronavegacin sobre el grado de reseccin. El informe de los eventos adversos fue incompleto, y se sugiri la presencia de sesgo de informe significativo. En trminos generales, los eventos informados fueron escasos en la mayora de los estudios, aunque hubo inquietudes en cuanto a que la reseccin quirrgica con 5-ALA puede dar lugar a dficits neurolgicos tempranos ms frecuentes. No hubo pruebas claras de una mejoría en la supervivencia general (SG) con 5-ALA (cociente de

riesgos instantneos [CRI] 0.82; IC del 95%: 0.62 a 1.07) o con la neuronavegacin con ITD (CRI 0.57; IC del 95%: 0.32 a 1.00) en los pacientes con glioma de grado alto. Los datos sobre la supervivencia libre de progresin (SLP) no estaban disponibles en el formato apropiado para el anlisis.

Los datos de la calidad de vida (CdV) slo estaban disponibles para un estudio y presentaron sesgo de desercin significativo.

Conclusiones de los autores

Hay pruebas de calidad baja a muy baja (según los criterios GRADE) de que la ciruga guiada por imgenes mediante IRMi, 5-ALA o neuronavegacin con ITD aumenta la proporcin de pacientes con glioma de grado alto que presentan una reseccin tumoral completa en la IRM posoperatoria. Hay inquietudes teóricas de que la maximizacin del grado de reseccin puede dar lugar a eventos adversos ms frecuentes aunque estos datos no se informaron de manera adecuada en los estudios incluidos. No se conocen los efectos de la ciruga guiada por imgenes en la supervivencia y la CdV. Se necesita investigacin adicional que incluya estudios de la ciruga guiada por ecografa.

RESUMEN EN TRMINOS SENCILLOS

Ciruga guiada por imaginologa para los tumores cerebrales

Antecedentes

La ciruga tiene una funcin clave en el tratamiento de muchos tipos de tumor cerebral. En algunos tipos de tumor cerebral la cantidad que puede extraer el cirujano es muy importante para ayudar a los pacientes a vivir ms tiempo y a sentirse mejor. Sin embargo, a veces la extraccin de un tumor cerebral puede ser difcil, debido a que se parece al tejido cerebral normal o es tejido cercano al cerebro que es muy importante para que los pacientes tengan funciones normales. Se han desarrollado nuevos mtodos de visualizacin de los tumores durante la ciruga para ayudar a los cirujanos a identificar mejor un tumor del tejido cerebral normal.

Pregunta

1. ¿La ciruga guiada por imgenes es ms efectiva para extraer los tumores cerebrales que la ciruga sin gua por imgenes?
2. ¿Una tecnologa o herramienta de gua por imgenes es mejor que otra?

Caractersticas de los estudios

La estrategia de bsqueda fue actualizada hasta marzo de 2013. Se encontraron cuatro ensayos que consideraron cuatro tipos diferentes de herramientas para ayudar a mejorar la cantidad de tumor que se extrae. El tumor que consideraron generalmente fue el glioma de grado alto aunque un estudio tambin incluy a pacientes con glioma de grado bajo. Las

intervenciones de imaginología utilizadas durante la cirugía incluyeron imaginología de resonancia magnética (IRMi) durante la cirugía para evaluar la cantidad de tumor restante, o un colorante fluorescente (ácido 5-aminolevulínico [5-ALA]) para distinguir el tumor. Dos ensayos utilizaron imaginología preoperatoria para identificar la ubicación del tumor, que luego se usó en el momento de la cirugía para guiar la resección (neuronavegación). Todos los estudios estuvieron en riesgo significativo de sesgo y algunos fueron pequeños y se interrumpieron de forma temprana. Otros fueron financiados por los fabricantes de la herramienta de guía por imágenes utilizada.

Resultados clave

Se encontraron pruebas de muy baja calidad de que el uso de cirugía guiada por imágenes puede dar lugar a la extracción de una cantidad mayor del tumor de forma quirúrgica en algunos pacientes. No se ha demostrado que alguna de las técnicas evaluadas mejore la supervivencia general. Los datos acerca de la forma en que cada técnica puede afectar la calidad de vida del paciente no se informaron de manera adecuada. Los efectos secundarios de cada técnica tampoco se informaron de manera adecuada, aunque no parecieron ser más frecuentes con la cirugía guiada por imágenes. Hay inquietudes en cuanto a que la extracción de una cantidad mayor del tumor mediante 5-ALA pueda dar lugar a que los pacientes sufran un tipo de accidente cerebrovascular poco después de la cirugía aunque a largo plazo el riesgo parece no ser diferente entre las técnicas. Hubo pruebas de calidad muy baja sobre la neuronavegación y no se identificó ningún ensayo sobre la guía con ecografía.

Calidad de la evidencia

Las pruebas sobre la cirugía guiada por imágenes para extraer los tumores cerebrales son escasas y de baja calidad. Se necesita más investigación para evaluar dos cuestiones principales.

- 1.** ¿La extracción de más cantidad del tumor es mejor para el paciente a largo plazo?
- 2.** ¿Cuáles son los riesgos de causar que empeoren los síntomas del paciente al extirpar más cantidad del tumor, y cómo lo anterior puede afectar la calidad de vida del paciente?



TERAPIA ANTIANGIÓGENICA PARA EL GLIOMA DE ALTO GRADO

JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión:

Terapia antiangiogénica para el glioma de alto grado (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 9. Art. No.: CD008218. DOI: 10.1002/14651858.CD008218

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Los tumores cerebrales primarios más frecuentes en adultos son los gliomas. Existe un espectro de gliomas desde grado bajo a alto y se califican patológicamente en una escala de uno a cuatro según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El glioma de alto grado (GAG) conlleva un pronóstico deficiente. El glioma de grado IV se conoce como glioblastoma (GBM) y conlleva una supervivencia mediana en pacientes tratados de alrededor de 15 meses. Los GBM son ricos en vasos sanguíneos (es decir, altamente vasculares) y en una proteína conocida como factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), que promueve la formación de vasos sanguíneos nuevos (proceso de angiogénesis). Los agentes antiangiogénicos inhiben el proceso de formación de vasos sanguíneos nuevos y promueven la regresión de los vasos existentes. Se han investigado varios agentes antiangiogénicos en ensayos clínicos en pacientes con

GAG recién diagnosticado y recurrente, que muestran resultados preliminares promisorios. Esta revisión se realizó para informar sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales asociados con el uso de agentes antiangiogénicos en el tratamiento de los GAG.

Objetivos

Evaluar la eficacia y la toxicidad de la terapia antiangiogénica en pacientes con glioma de alto grado. Esta intervención se puede utilizar en dos grandes grupos de pacientes: los que presentan un primer diagnóstico como parte del tratamiento "coadyuvante", y los que presentan enfermedades recurrentes o progresivas. Las comparaciones incluirán lo siguiente.

- Tratamiento con terapia antiangiogénica versus placebo.
- Tratamiento (como quimioterapia o quimiorradioterapia) con terapia antiangiogénica agregada versus el mismo tratamiento sin el agregado de terapia antiangiogénica.

Estrategia de búsqueda

Las búsquedas se realizaron para identificar ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados y no publicados desde el año 2000; se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL*) (Número 3, 2014; MEDLINE hasta abril 2014 y en EMBASE hasta abril 2014. Se hicieron búsquedas manuales en actas de congresos de oncología relevantes desde el año 2000.

Criterios de selección

ECA que evaluaban el uso de terapia antiangiogénica versus tratamiento de control sin terapia antiangiogénica en el tratamiento del GAG.

Obtención y análisis de los datos

Los autores de la revisión analizaron los resultados de la búsqueda y examinaron los resúmenes de los artículos potencialmente relevantes antes de recuperar el texto completo de los artículos elegibles.

Resultados principales

Tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva, se identificaron siete ECA eligibles (un total de 2987 participantes). Se observó una heterogeneidad significativa en el diseño en los estudios incluidos, especialmente en los criterios de evaluación de la respuesta utilizados. Todos los estudios aptos estuvieron restringidos al GBM, y ningún estudio elegible evaluó otros GAG. Cuatro estudios estaban disponibles sólo en forma de resumen. Se reservó una evaluación general de la calidad de las pruebas hasta recibir las publicaciones finales de los estudios. Los tres estudios que han sido publicados en su totalidad se considera que tienen un bajo riesgo de sesgo. Los siete ensayos de 2987 participantes incluidos en esta revisión sistemática no mostraron una mejoría en la SG con el agregado de terapia antiangiogénica (cociente de riesgos instantáneos [CRI] agrupado 0.94; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.86 a 1.02; Valor de $P=0.16$). Sin embargo, el análisis agrupado de la SLP de seis estudios (2847 participantes) mostró una mejoría en la SLP con el agregado de terapia antiangiogénica (CRI 0.74; IC del 95%: 0.68 a 0.81; Valor de $P<0.00001$). El bevacizumab fue la terapia antiangiogénica que presentó más probabilidades de producir resultados favorables. El CRI agrupado para la SLP para los estudios del bevacizumab (tres estudios con 1712 participantes) fue significativo a los 0.66 (IC del 95%: 0.59 a 0.74; Valor de $p<0.00001$), lo cual se reflejó en el cociente de riesgos instantáneos inferior informado en el análisis agrupado de los estudios del bevacizumab en comparación con el análisis general. No obstante, este hallazgo no fue significativo para la SG (CRI 0.92; IC del 95%: 0.83 a 1.02; Valor de $P=0.12$). Los eventos adversos relacionados con esta clase de tratamiento

incluyeron hipertensión y proteinuria, curación deficiente de la herida y la posibilidad de eventos tromboembólicos, lo cual es similar a los ensayos de las terapias antiangiogénicas en otros tumores sólidos, aunque en general, la ocurrencia de eventos de grado 3 de esta clase fue baja ($<14.1\%$), lo cual es compatible con los hallazgos informados en los estudios del bevacizumab en otros tumores.

Conclusiones de los autores

En los pacientes con GBM recién diagnosticado, el uso de terapia antiangiogénica no mejora la supervivencia, a pesar de las pruebas de una mejoría en la supervivencia libre de progresión. Por lo tanto, en este momento, las pruebas son insuficientes para apoyar el uso de terapia antiangiogénica en los pacientes con GBM recién diagnosticado en base a los efectos sobre la supervivencia.

El bevacizumab puede otorgar un beneficio de supervivencia libre de progresión en pacientes con GBM; sin embargo, las pruebas a favor del uso de otras terapias antiangiogénicas en pacientes con GBM recurrente son insuficientes.

Aunque el bevacizumab parece prolongar la supervivencia libre de progresión en pacientes con GBM recién diagnosticado y recurrente, el impacto de lo anterior sobre la calidad de vida sigue siendo poco claro.

Se necesitan estudios aleatorios controlados con placebo y con el poder estadístico suficiente del bevacizumab para el GBM recurrente (o GAG).

La revisión no consideró si los subgrupos de pacientes con GBM recién diagnosticado pueden beneficiarse con las terapias antiangiogénicas y si dichas terapias son útiles en el glioma de alto grado de otras histologías.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Fármacos dirigidos a los vasos sanguíneos en los tumores cerebrales malignos

Antecedentes

Los tumores cerebrales primarios más frecuentes en los adultos son los gliomas, los cuales representan alrededor de dos quintas partes de todos los tumores cerebrales primarios. Existe un espectro de gliomas desde grado bajo a alto y se califican patológicamente en una escala de uno a cuatro según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El glioma de alto grado (GAG), incluido el glioblastoma, o GBM, es difícil de tratar y conlleva un pronóstico deficiente. Estos tumores cerebrales forman vasos sanguíneos nuevos para ayudarlos a crecer. Se han desarrollado fármacos para reducir

la formación de vasos sanguíneos nuevos (angiogénesis) y desacelerar el crecimiento tumoral. El bevacizumab, el cediranib administrado directamente y el cilengitide administrado de forma indirecta se dirigen a la formación de vasos sanguíneos y se han estudiado en ensayos clínicos aleatorios para el tratamiento del GBM.

Características de los estudios

Después de una búsqueda exhaustiva de la literatura, se identificaron siete ensayos clínicos aleatorios elegibles (con un total de 2987 participantes). Todos los estudios aptos estuvieron restringidos al GBM, y ningún estudio elegible incluyó otros tipos de tumores cerebrales. Los ensayos más grandes se realizaron en pacientes con GBM recién diagnosticado que fueron tratados con terapia antiangiogénica. En términos generales, los ensayos incluidos en esta revisión sistemática no mostraron una mejoría en la supervivencia general con el uso de terapia antiangiogénica. Sin embargo, en los ensayos clínicos en pacientes con GBM tratados con bevacizumab se prolongó el tiempo hasta el crecimiento tumoral (supervivencia libre de progresión).

Resultados clave

Los eventos adversos observados fueron poco frecuentes y fueron similares a los observados en los ensayos de las terapias antiangiogénicas en otros tumores. Los eventos adversos incluyeron hipertensión, pérdida de proteínas en la orina, curación deficiente de la herida y mayor riesgo de coágulos sanguíneos.

En resumen, se encontraron pruebas insuficientes para indicar si las terapias antiangiogénicas evaluadas hasta el presente prolongan la vida en los pacientes con tumores cerebrales malignos de alto grado.



CIRUGÍA O RADIOCIRUGÍA MÁS RADIOTERAPIA CEREBRAL TOTAL VERSUS CIRUGÍA O RADIOCIRUGÍA SOLA PARA LAS METÁSTASIS CEREBRALES

JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión:

Cirugía o radiocirugía más radioterapia cerebral total versus cirugía o radiocirugía sola para las metástasis cerebrales (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 3. Art. No.: CD009454. DOI: 10.1002/14651858.CD009454.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

No están claros los efectos beneficiosos de agregar la radioterapia cerebral total (RTCT) por adelantado a la cirugía o a la radiocirugía estereotáctica (RCE) en comparación con cirugía o RCE sola para el tratamiento de las metástasis cerebrales.

Objetivos

Comparar la eficacia y la seguridad de la cirugía o la RCE más RTCT con las de la cirugía o la RCE sola para el tratamiento de las metástasis cerebrales en pacientes con cáncer sistémico.

Estrategia de la búsqueda

Se realizaron búsquedas de estudios relevantes en MEDLINE, EMBASE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL*) hasta mayo de 2013 y actas de congresos anuales de ASCO y ASTRO hasta septiembre de 2012.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon cirugía o RCE más RTCT con cirugía o RCE sola para el tratamiento de las metástasis cerebrales.

Obtención y análisis de los datos

Dos revisores realizaron la evaluación de la calidad y la extracción de los datos. El resultado primario fue la supervivencia general (SG). Los resultados secundarios incluyen supervivencia sin progresión (SSP), progresión de la enfermedad intracraneal distante y local, función neurocognitiva (FN), calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y eventos neurológicos adversos. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para calcular los cocientes de riesgos instantáneos (CRI), el cociente de riesgos (CR), los intervalos de confianza (IC) y los valores de *p* (*p*) mediante Revman 5.1.

Resultados principales

Se identificaron cinco ECA que incluyeron a 663 pacientes con una a cuatro metástasis cerebrales. El riesgo de sesgo asociado con la falta de cegamiento fue alto y repercutió en mayor o menor grado en la calidad de las pruebas para todos los resultados. El agregar la RTCT por adelantado disminuyó el riesgo relativo de cualquier progresión de la enfermedad intracraneal al año en el 53% (CR 0.47; IC del 95%: 0.34 a 0.66; valor de $p < 0.0001$; $I^2 = 34\%$; Chi^2 valor de $p = 0.21$, pruebas de baja calidad), pero no hubo pruebas claras de una diferencia en la SG (CRI 1.11; IC del 95%: 0.83 a 1.48; valor de $p = 0.47$; $I^2 = 52\%$; Chi^2 valor de $p = 0.08$, pruebas de baja calidad) ni la SSP (CRI 0.76; IC del 95%: 0.53 a 1.10; valor de $p = 0.14$; $I^2 = 16\%$; Chi^2 valor de $p = 0.28$, pruebas de baja calidad). Los análisis de subgrupos mostraron que los efectos sobre la supervivencia general fueron similares independientemente de los tipos de tratamiento focales utilizados, el número de metástasis cerebrales, la dosis y la secuencia de la RTCT. La evaluación de la repercusión de la RTCT por adelantado sobre la FN, la CVRS y los eventos neurológicos adversos fue limitada por el alto e incierto riesgo de sesgo de informe, realización y detección, así como por la inconsistencia en los instrumentos y métodos utilizados para medir e informar los resultados entre los estudios.

Conclusiones de los autores

Existen pruebas de muy baja calidad de que agregar la RTCT por adelantado a la cirugía o la RCE reduce cualquier progresión de la enfermedad intracraneal al año. No hubo pruebas claras del efecto sobre la supervivencia general y la supervivencia sin progresión. No fue posible determinar la repercusión de la RTCT por adelantado sobre la función neurocognitiva, la calidad de vida relacionada con la salud y los eventos neurológicos adversos debido al alto riesgo de realización y detección, así como a la inconsistencia en los instrumentos y métodos utilizados para medir e informar los resultados entre los estudios.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Efectos beneficiosos y secundarios de agregar la radioterapia cerebral total por adelantado a la cirugía o radiocirugía para el tratamiento de las metástasis cerebrales

Antecedentes

En ciertos pacientes con una única metástasis cerebral se puede utilizar la cirugía para eliminarla. En ciertos pacientes con enfermedad metastásica cerebral pequeña se podría utilizar un único tratamiento con radiaciones muy focalizado llamado radiocirugía. No están claros los efectos beneficiosos y secundarios de agregar radiación cerebral total por adelantado (es decir, un tratamiento administrado a pacientes anterior-

mente sin tratamiento) a la cirugía o radiocirugía. El objetivo fue establecer si agregar la radiación cerebral total por adelantado a la cirugía o la radiocirugía sería un tratamiento útil para la metástasis cerebral.

Características de los estudios

Se incluyeron cinco estudios. Estos estudios informaron el efecto de agregar la radiación cerebral total a la cirugía o radiocirugía en cuanto a la supervivencia, la progresión de la enfermedad cerebral, la calidad de vida y los efectos secundarios del tratamiento. El tamaño de la muestra de estos estudios varió entre 19 y 359 pacientes.

Hallazgos clave

Al agregar la radioterapia cerebral total a la cirugía o radiocirugía se redujeron de manera significativa las tasas de progresión de las metástasis cerebrales, pero no hubo pruebas claras de un efecto sobre la supervivencia y tampoco está claro si puede causar efectos secundarios como la pérdida de la memoria.

Calidad de la evidencia

Las pruebas sobre la supervivencia, la progresión de la enfermedad intracraneal, la función neurocognitiva, la calidad de vida y los efectos secundarios del tratamiento fueron de baja calidad.



RADIOTERAPIA POSOPERATORIA TEMPRANA VERSUS TARDÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO

JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión:

Radioterapia posoperatoria temprana versus tardía para el tratamiento de los gliomas de bajo grado (Revisión Cochrane traducida).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 6. Art. No.: CD009229. DOI: 10.1002/14651858.CD009229

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

En la mayoría de los pacientes con gliomas de bajo grado (GBG), el régimen de tratamiento primario aún es una combinación de cirugía seguida de radioterapia posoperatoria. Sin embargo, el momento óptimo de la radioterapia es polémico. No está claro si se debe utilizar la radioterapia en el período posoperatorio temprano o si la radioterapia se debe retrasar hasta que se produzca progresión del tumor.

Objetivos

Evaluar los efectos de la radioterapia posoperatoria temprana versus la radioterapia retardada hasta la progresión del tumor para los gliomas intracraneales de bajo grado en pacientes a los que se les realizó biopsia inicial o resección quirúrgica.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas hasta septiembre de 2014 en las siguientes bases de datos electrónicas: Registro Cochrane de Ensayos Controlados (*Cochrane Register of Controlled Trials*)

(CENTRAL, número 8, 2014), MEDLINE (1948 hasta agosto 3, 2014) y en EMBASE (1980 hasta agosto, semana 3, 2014) para identificar ensayos para la inclusión en esta revisión Cochrane.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon radioterapia temprana versus tardía posterior a la biopsia o la resección quirúrgica para el tratamiento de los pacientes con GBG intracraneal recién diagnosticado (astrocitoma, oligodendroglioma, oligoastrocitoma mixto, astroblastoma, xantastrocitoma o ganglioglioma). La radioterapia puede incluir radioterapia de haz externo (RTHE) conformal con acelerador lineal o fuentes de cobalto-60, radioterapia de intensidad modulada (RTIM), o radiocirugía estereotáctica (RCE).

Obtención y análisis de los datos

Tres autores de la revisión evaluaron de forma independiente los ensayos para la inclusión, el riesgo de sesgo y extrajeron

los datos de los estudios. Cualquier desacuerdo entre los autores de la revisión se resolvió mediante discusión. Los efectos adversos también se extrajeron del informe de estudio. Los metanálisis se realizaron mediante un modelo de efectos aleatorios con ponderación de las varianzas inversas.

Resultados principales

Se incluyó un ECA prospectivo multiinstitucional grande, con 311 participantes; el riesgo de sesgo en este estudio era incierto. Este estudio encontró que la radioterapia posoperatoria temprana se asocia con un aumento del tiempo hasta la progresión en comparación con la observación (y la radioterapia tardía con la progresión de la enfermedad) en pacientes con GBG, pero no mejora significativamente la supervivencia general (SG). La mediana de la supervivencia sin progresión (SSP) fue 5.3 años en el grupo de radioterapia temprana y 3.4 años en el grupo de radioterapia tardía (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0.59; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.45 a 0.77; valor de $p < 0.0001$; 311 participantes; un ensayo; pruebas de baja calidad). La mediana de la SG en el grupo de radioterapia temprana fue 7.4 años, mientras que el grupo de radioterapia tardía tuvo una mediana de la supervivencia general de 7.2 años (CRI 0.97; IC del 95%: 0.71 a 1.33; valor de $p = 0.872$; 311 participantes; un ensayo; pruebas de baja calidad). La dosis total de radioterapia administrada fue 54 Gy; se administraron cinco fracciones de 1.8 Gy por semana durante seis semanas. Los efectos adversos después de la radioterapia consistieron en reacciones cutáneas, otitis media, cefalea leve, náuseas y vómitos. Se le proporcionó tratamiento de rescate al 65% de los participantes asignados al azar a radioterapia tardía. Los pacientes de ambas cohortes que no presentaban progresión del tumor no mostraron diferencias en el déficit cognitivo, el déficit focal, el estado funcional y la cefalea después de un año. Sin embargo, los participantes asignados al azar al grupo de radioterapia temprana presentaron significativamente menos crisis epilépticas que los participantes del grupo de radioterapia posoperatoria tardía al año (25% versus 41%; valor de $p = 0.0329$, respectivamente).

Conclusiones de los autores

Dado el alto riesgo de sesgo en el estudio incluido, los resultados de este análisis deben interpretarse con precaución. La radioterapia temprana se asoció con los siguientes efectos adversos: reacciones cutáneas, otitis media, cefalea leve, náuseas y vómitos. Los pacientes con GBG que recibieron radioterapia temprana tuvieron un aumento en el tiempo hasta la progresión en comparación con los pacientes que se observaron y recibieron radioterapia al momento de la progresión. No hubo diferencias significativas en la supervivencia general entre los pacientes que recibieron radioterapia temprana versus tardía; sin embargo, este

resultado se puede deber a la efectividad del tratamiento de rescate con radiación en el brazo control. Los pacientes que recibieron radiación temprana tuvieron mejor control de las crisis epilépticas al año que los pacientes que recibieron radiación tardía. No hubo casos de transformación maligna del GBG inducida por la radiación. Sin embargo, aún no está claro si hay diferencias en la memoria, la función ejecutiva, la función cognitiva o la calidad de vida entre los dos grupos, ya que estas medidas no se evaluaron.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

¿Hay alguna diferencia en la supervivencia entre los pacientes con glioma de bajo grado que recibieron radioterapia temprana en comparación con radioterapia tardía al momento de la progresión?

El problema

Los gliomas de bajo grado son tumores cerebrales que afectan predominantemente a los adultos jóvenes. Tienen tasas más lentas de crecimiento y se asocian habitualmente con un pronóstico favorable comparados con los gliomas de alto grado. Uno de los síntomas de presentación más frecuentes de los pacientes con GBG son las crisis epilépticas. Aunque no hay una pauta definitiva para el tratamiento de los GBG, la mayoría de los pacientes con GBG se trata con una combinación de cirugía seguida de radioterapia. Sin embargo, no está claro si se debe administrar la radioterapia en el período posoperatorio temprano, o retardarla hasta que la enfermedad progrese.

Objetivo de la revisión

Se intentó comparar si el momento de utilizar la radioterapia debe ser temprano (en el período posoperatorio) o si se debe retardar hasta que la enfermedad (tumor) reaparezca.

¿Cuáles son los principales hallazgos?

De las búsquedas bibliográficas en septiembre de 2014 se incluyó un ensayo controlado aleatorio con 311 participantes que examinó la radioterapia temprana o tardía administrada al momento de la progresión de la enfermedad en pacientes con GBG. Este estudio tuvo un diseño adecuado e informó datos útiles sobre la supervivencia, pero no incluyó otra información clínicamente importante como la supervivencia funcional independiente (deterioro funcional o neurológico, o ambos) ni la calidad de vida. Por lo tanto, pareció que la calidad del ensayo fue incierta. Los pacientes que recibieron radioterapia temprana (poco después de la cirugía) tuvieron un tiempo más largo hasta el progreso de la enfermedad que los pacientes que solamente recibieron radioterapia una vez que la enfermedad había progresado. Sin embargo, los pacientes que se observaron inicialmente tuvieron una supervivencia similar a los pacientes que recibieron radioterapia temprana. La calidad

de vida medida como diferencias en la memoria, la función ejecutiva y el deterioro cognitivo no se evaluó en los grupos. Los hallazgos no indicaron que los pacientes que recibieron radioterapia temprana vivieran más tiempo que los que recibieron radioterapia tardía. Sin embargo, los pacientes que recibieron radioterapia temprana tuvieron mejor control de las crisis epilépticas que los que recibieron radioterapia tardía. Los efectos tóxicos de la radioterapia se calificaron como mínimos en ambos grupos mediante un sistema de calificación que midió la gravedad e incluyó reacciones cutáneas, inflamación del oído, cefalea leve, náuseas y vómitos.

¿Cuáles son las conclusiones?

Según las pruebas actuales los resultados se deben interpretar con cuidado. No está claro si la radioterapia temprana es mejor que la radioterapia tardía porque la supervivencia fue la misma en ambos grupos. Los pacientes que recibieron radioterapia temprana tuvieron períodos más largos de remisión del tumor comparados con los pacientes que recibieron radioterapia tardía. Sin embargo, no está claro si estos pacientes presentaron tasas mayores de deterioro cognitivo, disfunción neuroendocrina o necrosis por radiación comparados con los pacientes que recibieron radioterapia tardía. Los efectos tóxicos de la radiación fueron mínimos en ambos grupos y no hubo casos de segundas neoplasias malignas.

VIÑETA HISTÓRICA

1939. UN AÑO PARA RECORDAR. La primera neurocirugía realizada en Chile por el Dr. Alfonso Asenjo

DR. JUAN PABLO ÁLVAREZ (1)

(1) Departamento de Anestesiología. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: jpabloalvarez@gmail.com

El 17 de junio de 1906 nació en Valparaíso, Alfonso Asenjo Gómez. Un hombre que realizaría múltiples aportes a la medicina nacional, especialmente a la neurocirugía. Sin embargo, además de las características personales que lo llevaron a ser uno de los médicos más distinguidos del siglo pasado, fue un hijo de su tiempo que, gracias a su fuerza de voluntad y a su visión de futuro, logró realizar una obra monumental que perdura hasta nuestros días.

Este escrito no se trata de otra biografía de sus logros y de sus grandes aportes. Es más bien el recuerdo de uno de los hechos que fue fundacional en el desarrollo de la especialidad y que de haber salido mal, tal vez habría dado otro curso a su historia.

EL MUNDO EN 1900

A principios del siglo XX el mundo era muy diferente del que conocemos ahora. Los esposos Curie habían publicado su descubrimiento del Radio hacía 2 años y estaban iniciando los estudios de los efectos de la radioactividad. Rutherford había descubierto las partículas alfa y beta. En 1899 en París se había hecho la nueva definición de la unidad de distancia "metro", se construía en Alemania el primer zeppelin y Landsteiner descubría los grupos sanguíneos.

A nivel político, los grandes imperios coloniales estaban en constantes guerras con sus súbditos de ultramar y los límites de ellas variaban rápidamente. El conflicto de los "Boxers"

DR. ALFONSO ASENJO GÓMEZ. 1950



© 2017 Colección Museo Nacional de Medicina. Facultad de Medicina Universidad de Chile.

estaba en desarrollo y las grandes potencias luchaban por sus propios intereses. Picasso, Gaudí, Gauguin estaban en pleno apogeo. Sus creaciones estaban por cambiar las concepciones del arte. Por otro lado, Mahler, Debussy y Puccini hacían estrenos de obras imperecederas que marcarían el desarrollo de la música, tal como lo conocemos ahora. Muere Oscar Wilde. Se realiza la exposición Universal de París en honor al desarrollo de la ciencia y tecnología.

Muchas más cosas ocurrían fuera de nuestras fronteras, siendo Europa el lugar donde se estaban creando las directrices del mundo moderno.

QUÉ PASABA EN CHILE

En 1900 gobernaba en Chile don Federico Errázuriz Echaurren. Ese mismo año se instaura el servicio militar obligatorio, con el fin de dotar al país de un ejército profesionalizado. Se inicia la construcción del servicio de tranvías eléctricos en Santiago y se inaugura la Estación Central. Otro hito fue la inauguración del diario "El Mercurio" en la capital.

En esos años la salud en Chile, así como las condiciones sociales de sus habitantes, no eran un asunto de Estado. La Encíclica Papal "Rerum Novarum" de 1891 insta a las clases más pudientes a practicar la caridad con la inmensa población que vive en condiciones deplorables. La salud de la gran mayoría de la población era administrada por sociedades de beneficencia y se hacía lo posible por ayudar al enfermo desde la caridad. El Estado no era capaz de hacerlo.

En un país cuya economía dependía de materias primas como los productos agrícolas y el salitre, la salud como un problema social no era tema.

En ese contexto nació en Valparaíso, Alfonso Asenjo.

EDUCACIÓN MÉDICA

El Dr. Asenjo hizo sus estudios de medicina en la Universidad de Chile. Se tituló de médico a los 22 años, en 1928. Como médico general se interesó por el área quirúrgica. De hecho, publicó más de 15 artículos de los más diversos temas quirúrgicos como cirujano general de la Asistencia Pública, mientras ejercía como ayudante de la cátedra de cirugía de los profesores Álvaro Covarrubias Pardo y Ernesto Molina Castañeda.

Sin embargo, inquieto como era, decidió salir de Chile para perfeccionar sus estudios y habilidades. Luego de ejercer 10 años como cirujano, la primera mitad de la década de 1930, visitó el Hospital John Hopkins y estuvo en el servicio de

neurocirugía que era dirigido por el Dr. Walter Dandy. Este médico es considerado uno de los padres de la neurocirugía (junto a Victor Horsley y Harvey Cushing). Entre otros aportes, describió la circulación del Líquido Cefalorraquídeo (LCR), inventó técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la hidrocefalia, inventó la ventriculografía y realizó el primer clipaje de aneurisma cerebral. En el momento en que el Dr. Asenjo estuvo en su servicio, estaba en pleno desarrollo toda esta vorágine de descubrimientos y técnicas, lo que debe haber causado en él una gran impresión. Además, este servicio contaba con la primera unidad de cuidados especializados dedicada a la neurocirugía. Fue en este ambiente en el que decidió seguir esta especialidad.

En 1935 se ganó una beca de la Fundación Alexander Von Humboldt para ir a Alemania, específicamente al servicio de neurocirugía dirigido por otro gigante de la especialidad, el Dr. Wilhelm Tönnis, en Berlín. Estuvo con él por tres años, luego de los cuales, visitó otros centros europeos antes de volver a Chile en agosto de 1939.

CHILE 1939

En los últimos 33 años hubo muchos cambios. Ya fue la Gran Guerra y los efectos y consecuencias derivadas de ella se hicieron patentes en las relaciones entre las potencias victoriosas y las perdedoras. Hitler ya tiene su discurso a punto y ha demostrado ser un brillante estratega, aún sin entrar en guerra con sus vecinos. Se sienten los vientos de cambio.

En Chile gobierna Pedro Aguirre Cerda, desde el 24 de diciembre de 1938. Pero, hay eventos que están frescos en la memoria colectiva. Un año antes, ocurrió la "masacre del seguro obrero". Sesenta y tres jóvenes nacionalsocialistas fueron abatidos en el edificio de la Caja del Seguro Obrero, en la calle Morandé 107. Entre otras cosas, fue uno de los hechos que gatilló la elección de Aguirre Cerda con el 50.2% de los votos y su lema "Pan, Techo y Abrigo". Con la Segunda Guerra Mundial *ad portas*, el Dr. Asenjo retorna a Chile, con la idea de hacer de la neurocirugía su *leitmotiv*.

Antes de su llegada le escribe a su amigo, el Dr. Héctor Valladares en los siguientes términos: "Europa ha sido para mí, un sésamo ábrete'. He trabajado mucho, he aprendido más y lo que es más importante, he aprendido a apasionarme por una especialidad y los resultados que a través de ella puede obtener la fisiología cerebral, es decir, el funcionamiento de esta máquina que sirve para eso que se ha llamado, en forma pomposa, el pensamiento".

Es posible imaginarse que después de haber visto tantas cosas maravillosas, sistemas de atención modernas de pacientes y personas trabajando en la punta del desarrollo tecnológico

de la época, el retorno del Dr. Asenjo debe haber sido, a lo menos, difícil.

A su llegada a Chile ya contaba con el apoyo del Presidente de la República. Junto al Ministro de Salud de la época, Dr. Salvador Allende, miembros de la Junta Central de Beneficencia, los Dres. Sótero del Río, Enrique Laval y Javier Castrol Oliveira y del Director del Hospital Salvador, Dr. Luis Araos, se concretó la creación del primer Servicio de Neurocirugía de Chile en las dependencias del Hospital Salvador, el 20 de octubre de 1939.

Pronto llegaron donaciones de equipos médicos especializados desde Alemania y comenzó la atención de pacientes ambulatorios y hospitalizados.

Por supuesto que no todo fue miel sobre hojuelas. El Dr. Asenjo tuvo sus detractores, como todo hombre que va al frente de una nueva causa. Incluso algunos médicos antiguos argumentaron que no valía la pena desarrollar la neurocirugía ya que *“en Chile no existen los tumores cerebrales...”*. Sin embargo, no se amilanó y siguió adelante con sus proyectos.

LOS PRIMEROS CASOS

Tengo que ser sincero. No fue posible encontrar los registros de la primera neurocirugía realizada por el Dr. Asenjo. Pero algunos datos dispersos nos pueden ayudar a hacer un ejercicio de imaginación basado en lo que conocemos y al que los invito a acompañarme.

El Hospital Salvador en 1939 era administrado por una Junta de Beneficencia. Los recursos eran escasos y su desarrollo como centro hospitalario llevaba más de 70 años (el 1 de enero de 1872 se puso su primera piedra). Hasta 1921, el trabajo se desarrolló en base a la creación de salas. Cada sala podía tener un número variable de pacientes (desde 20 a 28 camas) y quedaba a cargo de un médico clínico. El Dr. Alejandro del Río logra cambiar este sistema y en vez de dejar un médico a cargo de una sola sala (con la consiguiente actividad aislada e individual de cada uno de los responsables de la sala), crea una organización similar a la que se hacía en Europa: definió jefes de servicios y ayudantes, con lo que la gestión y manejo de los pacientes se hizo de manera más coordinada y eficiente.

El caso es que el Dr. Asenjo consiguió crear en el Hospital Salvador un servicio de Neurocirugía totalmente nuevo. Nombre pomposo para describir solo dos salas mal iluminadas con dos camas en una de esas salas y tres ampolletas que proyectaban una luz amarillenta sobre los grandes

espacios. Una vez que la comunidad supo de la existencia de este servicio, llegaron los primeros pacientes. Incluso conocemos los apellidos: Muñoz y Villegas.

Sabemos que eran jóvenes y también sabemos que el motivo de consulta era uno de los más frecuentes: cefalea acompañada de vómitos explosivos, que aliviaban temporalmente el mortificante dolor. El diagnóstico de ingreso: Hidrocefalia. De la causa de la hidrocefalia, no se sabía, sin embargo, se podían hacer exámenes complementarios.

Imagino el cuadro en color sepia y no en blanco y negro. En un Santiago antiguo, mal iluminado durante la noche y frío en las mañanas. Veo al Dr. Asenjo llegando un poco ansioso al nuevo servicio de neurocirugía. A pesar de ser un cirujano de mano segura, está nervioso, no obstante esa inquietud no se deriva de inseguridad quirúrgica. Él ya ha operado pacientes en los más prestigiosos centros europeos de neurocirugía. No, no es eso. Ahora no está en Berlín, está en Santiago de Chile, no solo a 12.517 kilómetros de distancia, sino como a 50 años atrás en el tiempo.

Sin embargo, al pasar la mampara de la primera sala de su servicio se relaja. Ve a su equipo preparando todo y se siente más tranquilo. Ellos saben que formarán parte de la historia médica de Chile, aunque quizás pocos los recuerden con nombre y apellido. Va a ver el paciente, quien lo mira con esa mirada de agradecimiento y desdicha propias de alguien cuyo dolor solo ha aumentado con el tiempo y, aunque está agotado, su expresión es de esperanza. La familia espera inquieta el inicio de esta cirugía, pero confían en este doctor.

El Dr. Asenjo va a la sala de operaciones. Probablemente alguno de sus ayudantes se lavó las manos con él mientras repasaban las últimas cosas que se debían tener listas en caso de que faltara algo. Las donaciones habían llegado desde Alemania trayendo el instrumental adecuado para la cirugía. Sin embargo, siempre algo puede salir mal a última hora... Un penetrante olor a alcohol, yodo y otras soluciones antisépticas llenan el ambiente. Paños blancos por todas partes y muebles de fierro enlozados completan el mobiliario de la sala. Una gran luz amarilla en el centro del techo, donde bajo su cenit se encuentra el paciente en la mesa operatoria.

“Su paciente está listo doctor...”, dice el encargado de administrar la anestesia. Y la cirugía parte.

Asenjo, tranquilo, con un débil latido en las sienas comienza la incisión. Con mano firme guía a su ayudante en su propio beneficio, para ver mejor, para tomar las mejores decisiones. Hay gente que siempre piensa, en estas situaciones, en todo lo que puede salir mal, mas, Asenjo ya no

está aquí. Está en un lugar distinto. Ya no siente dudas y su mano y cerebro trabajan totalmente coordinados. Luego de abrir la duramadre y aliviar el aumento de presión del líquido cefalorraquídeo, se siente aún mejor. La luz amarillenta que ilumina el campo no le permite ver tan bien, pero no importa, ve el camino, se siente más confiado y ningún asomo de inseguridad o miedo aparecen en él. Ya no hay sensaciones desagradables. Solo placer. El placer de saber que sabe exactamente lo que tiene el paciente: un astrocitoma. Y sigue evaluando su extensión y ubicación. En las radiografías previas ya se podía sospechar la existencia de este tumor y ahora podía confirmarlo con el examen macroscópico. Estaba en Chile, pero por un segundo se sintió en Europa, en Berlín, tan a gusto como en ese pabellón en el que confirmó su vocación de neurocirujano.

La cirugía siguió su curso, más tranquila. Extrajo todo lo que pudo del tumor y luego de cerrar la duramadre y colocar el hueso en su lugar, pudo respirar más relajado. El paciente estaría bien. Requeriría de muchos cuidados y vigilancia permanente sobre todo las primeras 24 horas. Sin embargo, él sabía que podría hacerlo y la gente que creía en él también. Salió del pabellón cansado, como si hubiera envejecido veinte años, pero a la vez aliviado. Entró en su precaria oficina, se sentó en ese escritorio de metal de color verde y sintió que las cosas que había aprendido en Europa se podían hacer en Chile. Requeriría esfuerzo, pero se sentía capaz de hacerlo. Se levantó de nuevo, salió de su oficina y fue a ver al joven a la sala de recuperación. Los registros de la época dicen que el joven respondió bien a la cirugía y que el Dr. Asenjo estuvo en la cabecera del enfermo durante siete días, hasta que pudo darlo de alta. Y el resto es historia...

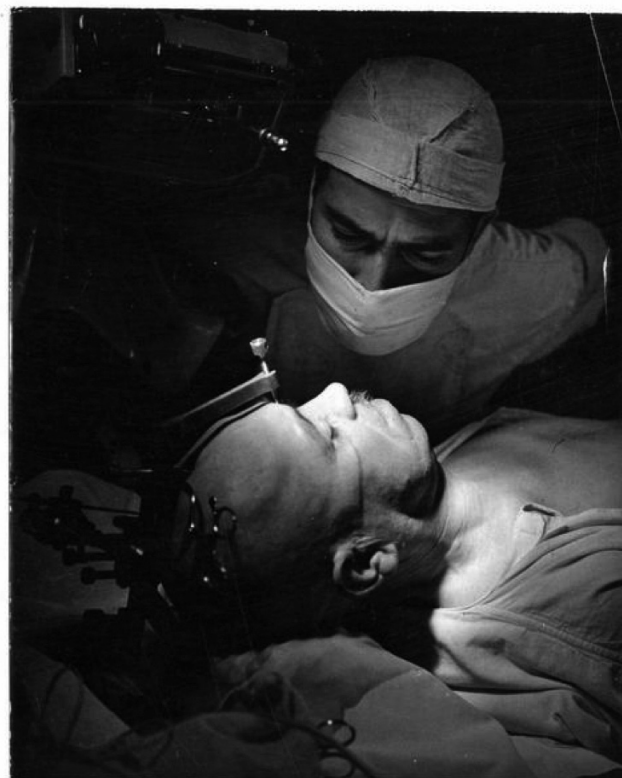
El Dr. Asenjo fue un grande de la historia de la medicina chilena, latinoamericana y mundial. Tal vez es uno de los médicos que mayor prestigio tuvo en su momento. Recibió doctorados *Honoris Causa* de múltiples universidades del mundo. Fue un hombre enérgico, voluntarioso, trabajador y con una gran visión de futuro. Fundador del Instituto de

Neurocirugía que actualmente lleva su nombre. Estuvo exiliado en Panamá y volvió a Chile para terminar sus últimos años en su tierra natal.

Falleció a los 74 años, víctima de un infarto al miocardio en el Hospital Clínico de la Universidad Católica, pero inició en Chile la certeza de que podemos hacer historia, podemos hacer cosas a nivel mundial, que no hay que pensar en pequeño, sino en grande.

Y todo partió en una vieja y gran sala del Hospital Salvador.

FIGURA 2. OPERACIÓN AL CEREBRO EN EL INSTITUTO DE NEUROCIROLOGÍA EN 1960

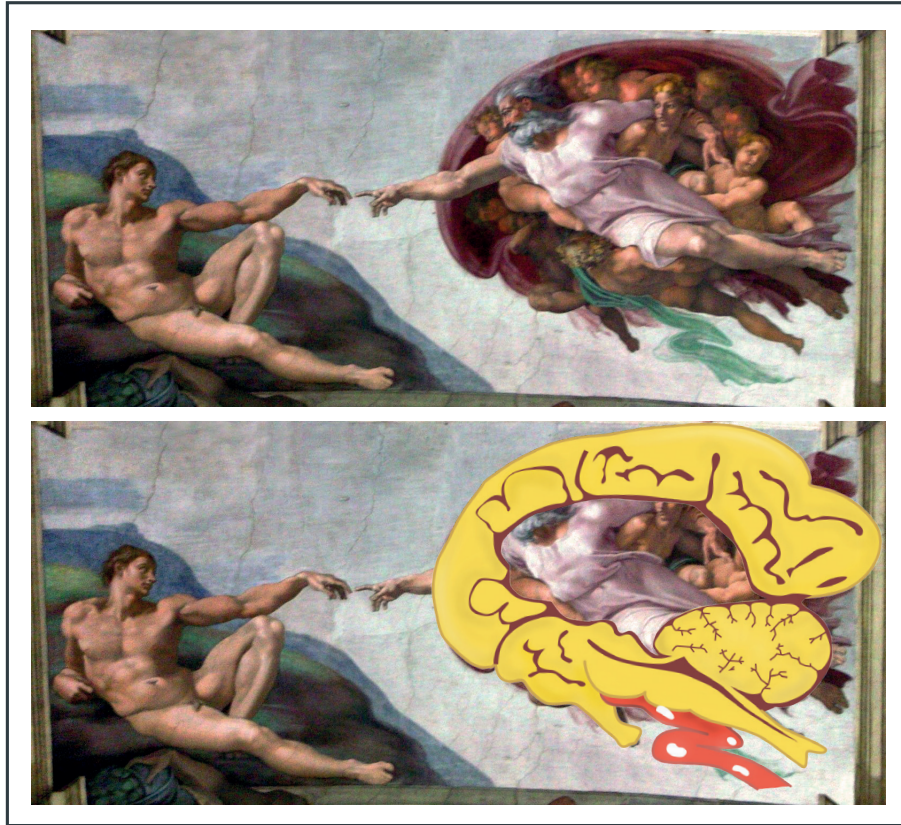


(Ulloa, Domingo. Operación al cerebro [en el] Inst. de Neurocirugía del Dr. Alfonso Asenjo [fotografía] Archivo Fotográfico. Disponible en Biblioteca Nacional Digital de Chile <http://www.bibliotecanacionaldigital.cl/bnd/635/w3-article-164358.html>).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. https://es.wikipedia.org/wiki/Alfonso_Asenjo_Gómez
2. *Revista Patrimonio Cultural* N° 48 (Año XIII) Invierno de 2008 consultada en http://www.dibam.cl/patrimonio_cultural/pdf_revistas/patrimonio_ciudad.pdf
3. Holzer F., Guzmán V. (2002). *Semblanza histórica*. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40(3), 277-278. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000300010>
4. Otaiza E. *Historia de la Cirugía en el Hospital del Salvador. Santiago-Chile*. *Rev Chil Cir.* 46(3);1994: 315-327
5. Chico-Ponce de Leon. *Historia de la cirugía de cráneo, de los tumores cerebrales y de la epilepsia en México*. *Neurocirugía* 2009 (20): 388-399.
6. https://es.wikipedia.org/wiki/Presidente_de_Chile
7. Tagle P., Villanueva P. *A Brief History of Neurosurgery in Chile and Its Incidence in Latin America*. *World Neurosurg.* (2012) 77, 3/4:427-430.
8. *Medicina Chilena en el Siglo XX (Reseña Histórica)*. Miguel Laborde Duronea. Editorial Recalcine. 2002
9. www.memoriachilena.cl
10. *Historia de las ideas y cultura de Chile*. Consultado en <http://www.ideasyculturaenchile.cl/documentos/cronologico.pdf>
11. *Cronología 900 a.c.-1985 d.c. Latinoamérica y el Mundo*. Biblioteca Ayacucho. Caracas, Venezuela.
12. Héctor Valladares Arriagada (1909-2001). *Palabras en los funerales del Dr. Héctor Valladares Arriagada, por el Dr. Gustavo Díaz Pérez*. Santiago, 03 de Marzo 2001. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2001; 39(2):167-169
13. <http://www.institutodeneurocirugia.cl/historia/>
14. *History of Latin America's contribution to the scientific development and institutional world of neurosurgery" 56th week National and International Surgical Week, Mexico City September 24 2014*. *Cirugía y Cirujanos*. 2015;83(2):91-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.04.001>
15. *Revista "Hoy" Santiago Chile no 152 jun 18 1980*. Consultado en <http://www.bibliotecanacionaldigital.cl>
16. *Diario La Tercera mayo 30 1980 p 9*. Consultado en <http://www.bibliotecanacionaldigital.cl>
17. *La Tercera Diario Santiago Chile sep 22 1981 p 3 suplemento Premios nacionales de ciencia*. Consultado en <http://www.bibliotecanacionaldigital.cl>

MICHELANGELO BUONARROTI (1475-1564)



La creación de Adán (1511)

La portada corresponde al fresco pintado por Miguel Ángel alrededor del año 1511, que se encuentra en la Capilla Sixtina del Vaticano, Roma. Cronológicamente corresponde al cuarto de los paneles que representen episodios del Génesis y que se encuentran en el techo de dicha Capilla (1).

Las figuras corresponden a Adán, recostado en un triángulo de tierra y a Dios flotando en el aire, con sus dedos casi tocándose, basándose en el Génesis 1:27 que dice que Dios creó al Hombre a su imagen y semejanza.

Como Miguel Ángel tenía experiencia en anatomía humana, han surgido teorías anatómicas para explicar esta pintura. La más interesante corresponde al trabajo publicado en el JAMA en 1990 (2).

El autor, Frank L. Meshberger, sostiene que la imagen de Dios corresponde a un cerebro humano, con sus

diferentes partes, para lo cual compara los frescos de Miguel Ángel con el Atlas de Frank Netter MD, *"The CIBA Collection of Medical Illustrations, Volume I-The Nervous System"*. Es posible para el autor reconocer diferentes partes del cerebro en la imagen de Dios y de los ángeles que lo acompañan.

El punto importante no es distinguir las diferentes estructuras neuroanatómicas en el fresco, sino que la gran imagen que representa a Dios es compatible con un cerebro. El cuadro de Miguel Ángel dice que Dios le está dando a Adán el intelecto para que así el Hombre sea capaz de aspirar a lo mejor y lo más alto.

Reproducimos en esta página la imagen original del fresco y la interpretación del cerebro, pues nos parece muy adecuada y provocativa, como imagen de portada para este número de Tumores Cerebrales.

Referencias:

1. [https://es.wikipedia.org/La creación de Adán](https://es.wikipedia.org/La%20creaci3n%20de%20Ad3n). (visitada el 12/04/17)
2. Frank Lynn Meshberger, JAMA, October 10, 1990-Vol 264(14)1837-1841.

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

Actualizada según los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) actualizadas 2014: Redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica. Disponibles en el sitio web: www.icmje.org

Revista Médica Clínica las Condes está dirigida a médicos generales y especialistas, quienes pueden utilizarla a modo de consulta, para mejorar o actualizar conocimientos o como guía en el manejo de sus pacientes. De allí que los artículos deben contener todos los elementos que permitan cumplir con esos objetivos. Todos los artículos serán sometidos al proceso de revisión por pares.

Las instrucciones para la estructuración de los artículos de revisión de la literatura es la siguiente:

REVISIONES DE LA LITERATURA

La página inicial, separable del resto y no numerada deberá contener:

- a) El título del capítulo debe estar en español e inglés, ser breve y dar una idea exacta del contenido del trabajo.
 - b) El nombre de los autores, el primer apellido y la inicial del segundo, la filiación (una sola) y/o grado académico si corresponde.
 - c) El artículo debe contar con un resumen en español y en inglés de no más de 200 palabras.
 - d) Key words de acuerdo al MeSH Data base - Pubmed, en español e inglés.
- El resto de las páginas deberán estar numeradas

TEXTO

1. La extensión máxima será de 12 páginas, en letra Times New Roman, cuerpo 12, espacio simple. No incluye las tablas, gráficos y figuras.
2. Las referencias bibliográficas deberán numerarse en el texto entre paréntesis en el orden en que aparecen citadas.
3. El desarrollo del texto deberá ser congruente con el objetivo del artículo, previamente mencionado en el resumen.
4. Al final del escrito el o los autores deberán explicitar si existen o no conflictos de interés con el artículo.

LAS TABLAS Y/O LAS FIGURAS:

1. Deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando la posición en el texto que les corresponde y ser citada en el texto.
2. Las ilustraciones y gráficos se clasificarán como figuras. Deberán ser de buena calidad en formato jpg o tiff a 300 dpi peso mínimo de 1MB preferentemente de tamaño 12 a 17 cms. Enviarlas en formato digital.
3. Si las tablas y/o figuras no son propias, citar la referencia bibliográfica. Si están en inglés, deben ser traducidos y especificar que es modificado o traducido de la referencia que corresponda.
4. Todas las tablas y/o figuras deben tener título y sus leyendas correspondientes. Se deben presentar en hoja separada y deberán permitir comprender las figuras sin necesidad de recurrir al texto.

FOTOS E IMÁGENES

1. Deberán tener la autorización del paciente y/o tutor según corresponda. Si el autor no la tiene o no es posible solicitarla, la foto o imagen no podrá ser publicada.
2. Se aplican las mismas instrucciones dadas para las tablas y figuras.

BIBLIOGRAFÍA

1. La bibliografía se presentará al final del texto por el sistema Vancouver. Por lo tanto, cada referencia debe especificar:

- a) Apellido de los autores seguidos de la primera inicial el nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión et al. o y cols. según corresponda.
 - b) Título del trabajo.
 - c) Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus año (punto y coma), volumen (dos puntos), página inicial y final de texto. Para cita de libros debe señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (s) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año; página inicial-final.
 - d) No más de 40 referencias bibliográficas.
 - e) Para distintas fuentes existen formas de referirlas, ver http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. 2014.
2. No deben presentarse referencias que no estén citadas en el texto.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN: ESTUDIOS CON DISEÑOS ESPECÍFICOS (REPORTE DE CASOS, SERIE DE CASOS, ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y/O EXPERIMENTALES)

El texto de los artículos sobre estudios observacionales y experimentales normalmente está dividido en los siguientes apartados: Introducción, Método, Resultados y Discusión, aunque no necesariamente.

Primera Página

La primera página debe incluir la siguiente información:

1. El título del artículo. Los títulos concisos son más fáciles de leer que los largos o intrincados. Sin embargo, si los títulos son demasiado cortos pueden no ofrecer información importante, como el diseño del estudio (es especialmente importante para identificar los ensayos controlados aleatorizados). Los autores deberán incluir en el título toda la información para que la recuperación electrónica del artículo sea a la vez sensible y específica (con palabras que están en el data Mesh pubmed: keywords)
2. Los nombres de los autores y su filiación institucional. Grado académico si corresponde.
3. El nombre del/de los departamento(s) e instituciones a los que debe atribuirse el trabajo.
4. Descargos de conflictos de interés.
5. Información para contactar con el autor correspondiente (corresponding author). El nombre, dirección postal, números de teléfono y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia sobre el manuscrito.
6. La(s) fuente(s) de ayuda de financiamiento del estudio en forma de becas, equipo, medicamentos o todas ellas, si corresponden.
7. Un encabezamiento de página o título abreviado del artículo, que no supere los 40 caracteres (incluidos espacios).
8. Recuentos de palabras abstract y texto, no más de 250 palabras.
9. Número de figuras y tablas. Las cuales deben ir separadas del texto, con los requisitos ya explicitados en el punto de tablas y/o figuras de las revisiones de la literatura.

El artículo debe ser enviado a la Enfermera editora científica y ejecutiva, Sra. Magdalena Castro al correo

electronicoregistro@clinicalascondes.cl

Cualquier consulta comuníquese por mail al Editor general Dr Jaime Arriagada S.: jarragada@clc.cl, oficina Revista Médica CLC, 226103258-226103279, o cel 96-7077802.

ANTES DE EMPEZAR

Ética de la publicación científica

Si desea obtener información sobre las consideraciones éticas en la publicación científica, consulte: <http://www.elsevier.com/publishingethics> y <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Derechos humanos y de los animales

Si el trabajo cuenta con la participación de personas o animales, el autor debe asegurarse de que el trabajo descrito se llevó a cabo cumpliendo el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki) en experimentos con humanos <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; Directiva UE 2010/63/UE para experimentos con animales http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; requisitos de uniformidad de los manuscritos enviados a revistas biomédicas <http://www.icmje.org>. Los autores deben declarar en su manuscrito que han obtenido el consentimiento informado para la experimentación con humanos. Deben tenerse en cuenta en todo momento los derechos de privacidad de las personas.

Conflicto de intereses

Todos los autores deben informar de cualquier relación financiera y personal con otras personas u organizaciones que pudieran influenciar (hacer parcial) su trabajo de manera inadecuada. Entre los ejemplos de posibles conflictos de interés se consideran: estar empleado por la organización, servicios de consultoría, titularidad de acciones, remuneración, testimonio de experto remunerado, solicitudes/registros de patentes y becas u otro financiamiento. En caso de que no haya conflicto de intereses, hay que declarar lo siguiente: «Conflictos de intereses: ninguno». Consulte también: <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Encontrará más información y un ejemplo de declaración de conflicto de intereses en: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923.

Declaraciones inherentes al envío del manuscrito

La presentación de un artículo requiere que el trabajo descrito no se haya publicado previamente (solo en forma de resumen o en el marco de una conferencia publicada o una tesis académica, o como prepublicación electrónica; véase <http://www.elsevier.com/sharingpolicy>), que no esté siendo contemplado para publicarse en ningún otro medio, que su publicación esté autorizada por todos los autores y expresa o tácitamente por las autoridades responsables del lugar en el que se llevó a cabo el trabajo, y, en caso de aceptarse, no se publicará en ningún otro medio con el mismo formato, en inglés ni en ningún otro idioma, ni siquiera en formato electrónico, sin el consentimiento por escrito del titular del copyright. Para comprobar que es original, es posible que su artículo se evalúe con el servicio de verificación de la originalidad CrossCheck <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

Contribución

Cada autor debe declarar su contribución individual al artículo: todos deben haber participado materialmente en la investigación y/o preparación del artículo, de modo que deberán describirse las funciones de todos ellos. La manifestación de que todos los autores aprueban el artículo definitivo debe ser verdadera e incluirse en la declaración.

Autoría

Todos los autores deben haber hecho contribuciones sustanciales para todo lo siguiente: (1) la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos, (2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, (3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Cambios en la autoría

Esta política atañe a la incorporación, supresión o reordenación de los nombres de los autores de los manuscritos aceptados:

Antes de que el manuscrito aceptado se publique en una edición en línea: el autor encargado de la correspondencia del manuscrito aceptado debe enviar cualquier solicitud para añadir o eliminar un autor o para reordenar los nombres de los autores al director de la revista, y esta debe incluir: (a) el motivo por el cual se incorpora o se elimina el nombre, o por el que se reordenan los nombres de los autores, y (b) una confirmación por escrito (correo electrónico, fax, carta) de todos los autores en la que manifiesten su acuerdo con la incorporación, eliminación o reordenación. En el caso de la incorporación o eliminación de autores, se debe añadir la confirmación del autor que se incorpora o se elimina. En caso de que la solicitud no haya sido enviada por el autor encargado de la correspondencia, el director de la revista la reenviará a dicho autor, el cual deberá seguir el procedimiento como se indica en este apartado. Tenga en cuenta que: (1) El Journal Manager de la revista informará a la redacción de cualquier solicitud de ese tipo y (2) la publicación del manuscrito aceptado para una edición en línea se suspenderá hasta que se acepte la autoría. *Después de que el manuscrito* aceptado se publique en una edición en línea: Las solicitudes para incorporar, eliminar o reordenar los nombres de los autores publicados en una edición en línea seguirán las directrices indicadas anteriormente y darán lugar a una corrección.

Resultados de ensayos clínicos

De acuerdo con las directrices del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, la revista no aceptará para publicación los resultados publicados previamente en el registro de ensayos clínicos en el cual se encuentre el registro primario si los resultados publicados se presentan en forma de tabla o resumen breve estructurado (menos de 500 palabras). Además, se desaconseja dar a conocer los resultados en otras circunstancias (p. ej., en reuniones de inversores) y podría poner en riesgo la aceptación del manuscrito. Los autores deben revelar completamente todas las publicaciones en registros de resultados del mismo trabajo o de uno estrechamente relacionado.

REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS

Para publicar en esta revista se requiere registrarse en el registro público de ensayos, de acuerdo con las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Los ensayos deben registrarse en el momento o antes del inicio de la inclusión de pacientes. El número de registro del ensayo clínico debe incluirse al final del resumen del artículo. Un ensayo clínico se define como un estudio de investigación que asigna futuros participantes o grupos de participantes a una o más intervenciones relacionadas con la salud para evaluar los efectos del desenlace para la salud. Las intervenciones relacionadas con la salud son intervenciones utilizadas para modificar un resultado biomédico

o relacionado con la salud (por ejemplo, fármacos, operaciones quirúrgicas, dispositivos, tratamientos conductuales, intervenciones dietéticas y cambios en el proceso de atención sanitaria). Los resultados para la salud incluyen cualquier medida biomédica o relacionada con la salud obtenida en pacientes o participantes, incluidas las medidas farmacocinéticas y los acontecimientos adversos. Los estudios puramente observacionales (aquellos en los que la asignación de intervenciones médicas no está en manos del investigador) no están obligados a registrarse.

Copyright

Revista Médica Las Condes es una revista Open Access, por lo que todos los artículos pueden consultarse y descargarse de forma gratuita. La licencia Creative Commons (CC BY-NC-ND) para usos no comerciales permite a los terceros la distribución y copia del artículo, e incluirlo en una obra colectiva (como una antología), siempre y cuando que se respete el crédito al autor y no se modifique el artículo.

Costes de publicación Open Access:

Los autores están exentos de pagar los costes de publicación, así como del envío de los artículos, de los cuales se hará cargo la Revista.

Derechos de autor

Como autor, usted, o su empleador o institución, posee derechos para reutilizar su trabajo. Si desea obtener más información, consulte <http://www.elsevier.com/copyright>. Después de la aceptación de un artículo, el Copyright será transferido a la Revista si el manuscrito es aceptado para su publicación. Se requiere el permiso de la Revista para la venta o distribución fuera de la Institución y cualquier otra obra derivada, incluyendo las compilaciones y traducciones.

Fuente de financiación

Se le solicitan los datos de quien ha proporcionado ayuda económica para la realización de la investigación y/o preparación del artículo y que describa brevemente la función del patrocinador, en caso de que haya, en el diseño del estudio; en la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos; en la redacción del informe; y en la decisión de presentar el artículo para su publicación. Si la/s fuente/s de financiación no participaron de ese modo, también debe declararlo.

Consentimiento informado y datos de los pacientes

Los estudios realizados con pacientes o voluntarios requieren la aprobación del comité ético y el consentimiento informado, que deberá constar en el artículo. Cuando un autor desee incluir datos de los casos u otra información personal, o imágenes de los pacientes y de otras personas en una publicación de Elsevier, deberá obtener los permisos, consentimientos y cesiones apropiados. El autor deberá conservar los consentimientos por escrito y, si Elsevier lo solicita, tendrá que facilitar copias de estos o las pruebas de que se han obtenido dichos consentimientos. Si desea obtener más información, consulte la Política de Elsevier sobre el uso de imágenes o de información personal de pacientes u otras personas, <http://www.elsevier.com/patient-consent-policy>. A menos que tenga la autorización del paciente por escrito (o, cuando sea necesario, de su pariente más cercano), los datos personales del paciente incluidos en cualquier parte del artículo y del material complementario (incluidos vídeos e ilustraciones) deben eliminarse antes de la presentación.

Presentación

Nuestro sistema de presentación en línea le orienta paso a paso en el proceso de inserción de los datos del artículo y de carga de archivos. En el proceso de revisión

por pares, el sistema convierte los archivos de su artículo en un solo archivo en PDF. Debe proporcionar los archivos editables (como Word, LaTeX) para componer el artículo en el formato de publicación definitivo. Toda la correspondencia, incluidas las notificaciones de la decisión del director y la solicitudes de revisión, se enviará por correo electrónico.

Envío del artículo

Los manuscritos se enviarán desde el sitio Web <http://ees.elsevier.com/rmclc>. El tutorial del sistema de gestión de manuscritos de Elsevier está disponible en <http://epsupport.elsevier.com>.

PREPARACIÓN

El texto electrónico debe prepararse de un modo muy similar al de los manuscritos convencionales (consulte también la guía para la publicación con Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidedpublication>).

Tenga en cuenta que tendrá que incluir los archivos de figuras, tablas y gráficos de texto tanto si las figuras están insertadas en el texto como si no. Consulte también la selección sobre material gráfico electrónico.

Para prevenir errores innecesarios, le recomendamos encarecidamente que utilice las funciones de corrección ortográfica y gramatical de su procesador de textos.

Los autores deberán incluir obligatoriamente uno de los textos indicados a continuación para cada sección, en función de las características de su artículo/investigación:

PROTECCIÓN DE PERSONAS Y ANIMALES EN INVESTIGACIÓN:

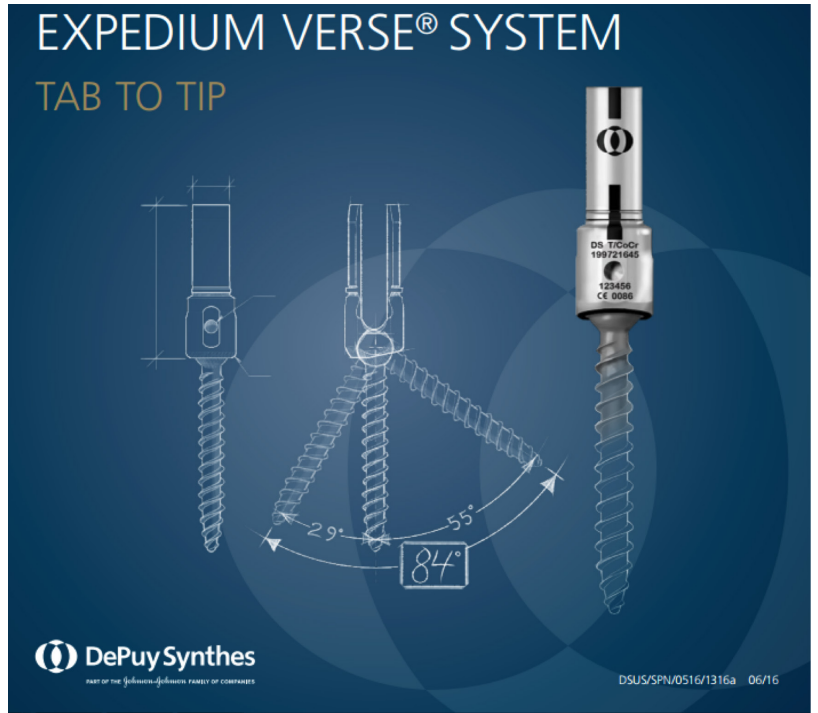
Protección de personas y animales: Los autores declaran que en esta investigación no se han llevado a cabo experimentos con humanos ni animales; o **Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos cumplían los reglamentos del comité ético de investigación clínica responsable y de Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. **Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos cumplían los reglamentos del comité ético de investigación clínica responsable y de Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

PROTECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES:

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han cumplido los protocolos de su centro de trabajo para la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido suficiente información y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en él; o **Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

DERECHO A LA PRIVACIDAD Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos mencionados en el artículo. El autor para la correspondencia conserva ese documento; o **Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.



OPMI PENTERO 900



ZEISS OPMI PENTERO 900 ofrece una funcionalidad avanzada con un diseño elegante. Soluciones basadas en el flujo de trabajo diseñado a conciencia y a la medida para cumplir con las necesidades de aplicaciones clínicas. Integración completa de los componentes del puesto de trabajo, así como la capacidad de adaptar tecnologías emergentes.

ZEISS OPMI PENTERO 900 proporciona una experiencia que va mucho más allá de la visualización, brinda simplicidad, velocidad y precisión al procedimiento quirúrgico.

W. Reichmann y Cía. Ltda.

Miguel Claro 997, Providencia, Santiago de Chile.

Fono: +56 229128120

E-mail: m.aracena@wreichmann.cl





Indication:

gliolan® is indicated in adult patients for visualization of malignant tissue during surgery for malignant glioma (WHO grade III and IV).



medac



gliolan®
seeing is the
beginning.

