

# Glioblastoma multiforme

Dr. J. Sales Llopis

## Epidemiología

Los glioblastomas multiformes son los tumores cerebrales primarios más frecuentes. Se presenta con una frecuencia de 2 a 3 casos nuevos anuales por cada 100.000 habitantes, en la mayor parte de los países europeos y EE.UU.

Los hallazgos histológicos asociados a estos tumores son (es posible que no todos estén presentes; esta lista no sigue ninguno de los sistemas convencionales de clasificación ya mencionados):

- astrocitos gemistocíticos
- neovascularización con proliferación endotelial
- zonas de necrosis
- células en pseudoempalizada que rodean las áreas de necrosis

## Tipos

Existen dos formas de presentación de los glioblastomas: por una parte, los denominados glioblastomas primarios o de novo, que se desarrollan más rápidamente, con una historia clínica de corta duración, y en segundo lugar los glioblastomas secundarios, desarrollados mediante progresión tumoral a partir de astrocitomas de bajo grado (grado II de la OMS), o anaplásicos (grado III de la OMS).

Existe una evidencia creciente de que estos subtipos de glioblastomas constituyen dos entidades clínicas diferentes, que se manifiestan en pacientes de edad diferente y se desarrollan mediante rutas genéticas distintas.

Los glioblastomas primarios se presentan en pacientes de mayor edad y se caracterizan por la presentación de amplificación/sobreexpresión de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), mutaciones de PTEN, deleciones

de p16 o sobreexpresión de MDM2, mientras que los glioblastomas secundarios se presentan en pacientes más jóvenes y contienen mutaciones de p53 como característica genética preponderante, aunque no exclusiva.

Los glioblastomas multiformes de ubicación infratentorial son infrecuentes y, a menudo, representan una diseminación subaracnoidea de un tumor supratentorial, lo cual se utiliza como justificación para someter a radioterapia a todos los pacientes que presentan un glioblastoma multiforme en la fosa posterior.

## Grado de Kernohan Características radiológicas

- I TC: hipodensidad RM: señal anómala no se observa efecto de masa ni refuerzo
- II TC: hipodensidad RM: señal anómala se observa efecto de masa pero no refuerzo
- III: refuerzo complejo
- IV: necrosis (refuerzo en anillo)

La clasificación de los gliomas mediante TC o RM es imprecisa, pero es de utilidad como evaluación preliminar. esta clasificación no es aplicable a los pacientes pediátricos.

La mayoría de los gliomas de bajo grado no se observan con refuerzo ni en la TC ni en la RM (aunque algunos autores opinan que hasta 40% presenta refuerzo, en cuyo caso probablemente tengan peor pronóstico). Por lo general, son hipodensos en la TC. La mayoría son hipointensos en las imágenes T1 de RM y, en T2, presentan cambios que exceden el volumen del tumor. Algunos gliomas malignos se observan sin refuerzo. Refuerzo en anillo de los glioblastomas multiformes: el centro de hipodensidad que se observa en la TC representa la necrosis. El anillo de refuerzo que lo rodea es el tumor

celular, pero también se han hallado células tumorales hasta una distancia de 15 mm del anillo.

### Etiología

Se han descrito multitud de factores etiológicos como la exposición a corrientes eléctricas, el uso de teléfonos móviles pero de todos ellos el único factor etiológico descrito como causante de un glioma de alto grado es la exposición crónica a derivados petroquímicos.

### Etiopatogenia

El desarrollo de glioblastomas podría estar ligado a amplificación de EGFR (cromosoma 7) y ERBB2 (cromosoma 17), además de a otros loci, mientras que las deleciones podrían asociarse a pérdida de función de los genes supresores de tumores RB (cromosoma 13), p16 (cromosoma 9), PTEN y DMBT1 (cromosoma 10). Por el contrario, p53, en el cromosoma 17, no se mostró afectado.

### Características anatomopatológicas

Se observan astrocitos gemistocíticos sólo en los astrocitomas gemistocíticos y en los glioblastomas multiformes.

La tinción para detectar la proteína ácida fibrilar de la neuroglía es positiva en la mayoría de los astrocitomas (sin embargo, es probable que no sea positiva en algunos gliomas indiferenciados y en los astrocitomas gemistocíticos, porque es necesario que haya astrocitos fibrilares para que el resultado sea positivo).

Los gliomas pueden contener una zona de necrosis quística central, pero también pueden estar asociados a quistes, incluso sin necrosis. Cuando se aspira líquido de estos quistes, es posible diferenciarlo del LCR porque, por lo general, es xantocrómico y, con frecuencia, se coagula una vez extraído (a diferencia de, p. ej., el líquido extraído de un quiste higroma subdural crónico). Si bien los quistes

pueden estar asociados a gliomas malignos, se asocian con mayor frecuencia a los astrocitomas pilocíticos.

Los gliomas de alto grado se clasifican en grado tres y cuatro y según Kernohan el grado 3 presenta atipias celulares mitosis y proliferación endotelial vascular. El grado 4 presentaría además necrosis.

Según Daumas-Dauport el astrocitoma anaplásico presenta dos de estas características y el glioblastoma multiforme tres o cuatro de estos criterios.

### Alteraciones Genéticas.-

En el desarrollo están implicados numerosos genes. Los estudios de pérdida de heterocigosidad (LOH) constituyen el método más ampliamente usado, desde el punto de vista molecular, para determinar la pérdida de material genético

- 1.-Pérdida de heterocigosidad (LOH) del cromosoma 10.
- 2.-Alteración gene p53-gene
- 3.-Amplificación gen-EGFR.

La combinación de la amplificación gen-EGFR y pérdida de heterocigosidad (LOH) del cromosoma 10, son de peor pronóstico.

### EGFR

Los factores de crecimiento pertenecen a una familia de polipéptidos que se unen a sus correspondientes receptores y estimulan la proliferación y diferenciación celular tanto en las células normales como en las malignas. Uno de los receptores de factores de crecimiento cuya unión a su ligando específico lleva a la proliferación celular es el EGFR cuyo gen se encuentra en el cromosoma 7 en la región 7p12 .

El producto del gen del EGFR es un polipéptido constituido por 1.186 aminoácidos y cuyo peso molecular es de 170 kDa y su producto se expresa en la superficie celular de la mayoría de las células. La proteína consta de tres dominios:

- Dominio extracelular de unión al ligando que está constituido por cuatro subdominios, de los cuales el dominio III es el responsable de la unión al ligando.

- Dominio transmembrana que contiene una secuencia de carácter hidrofóbico gracias a la cual atraviesa la membrana.

- Dominio intracelular en el que reside la actividad tirosín kinasa del receptor y que también es el encargado de la regulación negativa del receptor. Posee cinco sitios de autofosforilación, necesarios para la internalización del receptor tras la unión del ligando.

La unión del ligando al EGFR induce cambios conformacionales en el receptor activando la tirosín kinasa intracelular, y conduciendo a una autofosforilación necesaria para su actividad biológica. Los principales ligandos del EGFR son el factor de crecimiento epitelial (EGF) y el TGF- $\beta$ . El EGF y el TGF- $\beta$  son capaces de activar al EGFR por vía auto- o paracrina mientras permanecen unidos a la membrana .

La autofosforilación del extremo C-terminal remueve un sustrato inhibidor y permite el acceso de otros sustratos celulares al dominio tirosín kinasa. La tirosín kinasa activada del EGFR fosforila a un amplio número de sustratos celulares entre los que se incluyen la fosfolipasa-C- $\beta$ ; (PLC- $\beta$ ;; MAPK (mitogen activated protein kinase) y GAP (ras GTPase-activating protein). La activación de la PLC- $\beta$ ; lleva a la liberación de Ca<sup>2+</sup> de los compartimentos intracelulares y se genera diacilglicerol que activa a la proteínakinasa C (PKC) que es una serín/treonín kinasa que hace que el receptor

se deslocalice. También Ras puede ser activada por la tirosín kinasa del EGFR y esto conduce a la proliferación celular y a la síntesis de DNA. En esta vía están incluidos un amplio número de factores de transcripción nucleares y otros factores proteicos. La tirosín kinasa también es la responsable de la progresión del ciclo celular de fase G1 a fase S .

El complejo ligando-receptor activo es endocitado y degradado en los lisosomas o reciclado a la membrana plasmática. La endocitosis y degradación del receptor forman parte de la regulación negativa de la señal transducida por el EGFR. Para que el EGFR sea endocitado se requiere un dominio regulador en el extremo C-terminal de la región intracelular del receptor .

El gen del EGFR se encuentra amplificado en aproximadamente el 40% de los glioblastomas. En la mitad de los casos se dan reordenamientos del gen amplificado que dan lugar a un transcrito y proteínas aberrantes.

Se han descrito un gran número de deleciones del mRNA del EGFR en distintos tipos de neoplasias, entre las que se encuentran los glioblastomas. Las deleciones descritas se dan tanto en el dominio extracelular como en el intracelular, sin embargo no se han descrito deleciones en el dominio transmembrana o en el subdominio tirosín kinasa. La mayoría de estas deleciones se deben a una alteración del corte y empalme (splicing) del mRNA como resultado de reordenamientos génicos.

Los reordenamientos más frecuentes se dan en la región extracelular del receptor y se ha detectado la existencia de tres tipos diferentes de deleciones en este dominio extracelular del EGFR 7:

- EGFRvI: consiste en una deleción total y tiene cierta semejanza a la oncoproteína v-erb-B. Está constitutivamente activa y no se puede regular a través del ligando. Este tipo

de alteración ha sido observada en una línea celular derivada de un glioma humano maligno.

- EGFRvII: se ha descrito en gliomas con genes amplificados y/o reordenados y se caracteriza por una delección de 83 aminoácidos en el subdominio IV. Este tipo de EGFR es capaz de transducir la señal de proliferación celular de la misma forma que el EGFR sin alterar.

- EGFRvIII: es la más común en las neoplasias humanas y, por ello, la mejor descrita de las tres. Resulta de un reordenamiento intragénico que lleva a la sobreexpresión de transcritos que carecen de los exones 2-7 del gen (801 bp). A este receptor le faltan 267 aminoácidos del dominio externo, del aminoácido 6 al 273, y no es capaz de unir al ligando dando lugar a una tirosín kinasa que está activa constitutivamente, por lo que se estimula la proliferación celular de forma independiente a la unión del ligando 8. Este tipo de alteración se ha descrito en el 50% de los gliomas tanto de alto como de bajo grado y en otros tumores como meduloblastomas, carcinomas de mama, riñón, cervix, vejiga, ovarios y pulmón. Esta delección confiere capacidad tumorigénica a las células de glioma en la que la síntesis de DNA no está estimulada por los factores de crecimiento.

Las delecciones en el dominio citoplasmático o intracelular son menos frecuentes y están localizadas en el dominio inhibidor intracelular y en el regulador de Ca<sup>2+</sup>/internalizador. Todas las delecciones comienzan en el mismo punto, pero tienen distinta longitud. Este tipo de alteraciones dan lugar a un receptor constitutivamente activo que no es internalizado al perder secuencias necesarias para la regulación negativa tras la unión del ligando, por lo que no resulta difícil que se sobreexpresen en la membrana 7. Se ha estudiado esta región 3' terminal 9 y se ha realizado el mapa de los exones 22-26. Se vio que la mayoría de los

reordenamientos resultan en la pérdida de las bases que codifican los exones 23-25.

También se ha hallado que existen dos regiones ricas en CA en el intrón 25 que están asociadas a la inestabilidad genómica.

Un amplio número de tumores presentan un EGFR alterado o sobreexpresado que conlleva un crecimiento celular descontrolado y un fenotipo maligno. Al parecer, este tipo de alteración es un evento tardío en la progresión de los gliomas al igual que la pérdida del cromosoma 10. Se ha usado el EGFR como marcador de pronóstico, ya que en algunos tumores se puede correlacionar su sobreexpresión con el mal pronóstico. Actualmente se está estudiando el empleo del EGFR como diana en la terapia génica contra el cáncer, como por ejemplo usar oligonucleótidos antisentido de EGFR envueltos en lipofectina para inhibir el crecimiento de las células de glioma 10.

En los tumores cerebrales, la amplificación del gen EGFR es frecuente en gliomas, especialmente en los glioblastomas. Esta amplificación, como ya se ha mencionado anteriormente, se encuentra frecuentemente asociada con el reordenamiento genómico.

Liu y col 11 detectaron amplificación de EGFR en un 49% de los glioblastomas estudiados, mientras que su frecuencia era mucho menor en los gliomas de grado III. También vieron que no existía correlación entre la incidencia de alteración del gen PTEN/MMAC1 y la de amplificación de EGFR, a pesar de que cabría esperar que se encontraran en distintos tumores por su efecto contrario.

Schwechheimer y col 12 estudiaron la amplificación y el reordenamiento del gen EGFR en glioblastomas. Hallaron sobreexpresión de la proteína en la gran mayoría de los casos (17 de 18 glioblastomas estudiados) viendo inmunotinción con anticuerpos frente a EGFR tanto en la

membrana como en el citoplasma. En aproximadamente el 50% de los glioblastomas tenían amplificado el gen de EGFR, de los cuales en dos se identificó una delección de los exones 2-7 perdiéndose 801 bp del dominio externo de la proteína receptor (EGFRvIII) debido a un reordenamiento.

Se ha visto que la amplificación del EGFR 13 es menos frecuente en glioblastomas pediátricos (10%) que en adultos (35%). Esto podría significar que existen diferencias en el patrón de alteraciones genéticas entre adultos y niños. Además, en adultos rara vez se encuentran p53 alterado y sobreexpresión de EGFR, mientras que en niños sí que se suele encontrar. Todo esto sugiere distintas vías de génesis de este tipo de tumores en niños y adultos.

Goike y col 14 estudiaron los reordenamientos en la región 3' del gen del EGFR. Encontraron un fragmento aberrante de 4 kb que indicaba un reordenamiento del gen amplificado en la región que codifica para las bases 2801-3832. La secuenciación de este producto mostró una delección de 325 bases debida a la introducción de un codón stop entre las bases 3464-3466. La truncación se daba al final del dominio tirosín kinasa y resultaba en la pérdida de 228 aminoácidos terminales. Este receptor carecía de los cinco tirosinas que se autofosforilan necesarias para finalizar la señalización proteica.

Hunter y col 15 estudiaron 43 gliomas entre los que se encontraban 30 glioblastomas, 7 astrocitomas anaplásicos, 3 astrocitomas de bajo grado, 2 endimomas y un oligodendroglioma. Observaron que la amplificación del gen EGFR y MDM2 se hallaba limitada al grupo de los glioblastomas dándose con una frecuencia del 40% y 10% respectivamente.

Biernat y col 16 vieron que la alteración más frecuente en astrocitomas era la amplificación

del gen EGFR, hallándola con una frecuencia del 45% de los casos. Sugawa y col 10 sugirieron que el EGFR aberrante afecta a la malignidad del glioma debido a su capacidad de estimular la proliferación celular y de inhibir la apoptosis.

p53

La proteína p53 juega un papel crucial en el control del ciclo celular. El gen que la codifica se sitúa en el cromosoma 17q, y tiene 20 kilobases repartidas en un total de 11 exones, de los cuales el primero no codifica para la proteína. Dicha proteína consta de 393 aminoácidos, y su peso molecular es de 53 kilodaltons 17-19.

La proteína p53 presenta un tiempo de vida media muy corto (entre seis y veinte minutos). Como monómero, es una proteína inactiva, que ha de formar tetrámeros para poder actuar. Básicamente, su función es la de un factor de transcripción capaz de activar la transcripción de distintos genes fundamentales en el control del ciclo celular 17,18.

Esta proteína responde a señales de daños en el DNA, ante los cuales detiene la progresión en el ciclo celular de dos maneras 17,18:

- Deteniendo el ciclo celular en la fase G1, cuando el daño en el DNA es pequeño y puede ser reparado. Aquí, la función de p53 sería impedir la división celular ante la presencia de alteraciones en las hebras de DNA que podrían generar células hijas mutantes, que podrían suponer el inicio del desarrollo de un tumor. Durante esta parada de ciclo, son activados los sistemas de reparación del DNA, que detectan la alteración y la eliminan, pudiendo entonces la célula continuar en su ciclo de división.

- Promoviendo la muerte celular programada, cuando el daño en el genoma es irreversible.

Hasta el momento, se conocen seis genes activados por p53: P21, Waf 1, Cip 1, MDM2, GADD45, Ciclina G1, Bax, IGF- BP3.

La proteína MDM2 se une a p53 inhibiendo su actividad. Así, es una forma de regulación por el producto, feed-back o retroalimentación. Se ha encontrado amplificación o sobreexpresión de MDM2 en muchos procesos cancerosos .

p53 activa la expresión de p21 y GADD45 cuando el daño en el DNA es detectado en la fase G1 .

El ciclo de división celular consta de cuatro fases sucesivas: una fase de síntesis de DNA, o fase S; otra de división celular, mitosis o fase M; y dos fases de transición, una fase G1 entre las fases M y S, y otra G2 entre S y M. La progresión en el ciclo celular responde a señales tanto de regulación positiva como de regulación negativa. Las moléculas que inducen la progresión en el ciclo pueden considerarse oncogenes, puesto que su sobreexpresión puede llevar a la célula a una proliferación incontrolada y, por tanto, a la formación de un tumor. Estas moléculas son, principalmente, las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) 20,21, moléculas que forman complejos que fosforilan otras proteínas de forma que el ciclo de división pueda continuar. En cambio, las moléculas que regulan negativamente el ciclo celular pueden considerarse genes supresores de tumores, puesto que un déficit en éstas puede tener las mismas consecuencias que la sobreexpresión de un oncogén .

Al final de la fase G1, los factores de transcripción de la familia E2F, que promueven el paso a la fase S del ciclo, permanecen acoplados con la proteína pRb (retinoblastoma, un supresor tumoral), y por lo tanto, inactivos. Estos factores son liberados cuando pRb es fosforilado por el complejo ciclina D1/CDK4y, por lo tanto, se

activarán todos aquellos genes necesarios para la entrada en la fase S y la progresión en el ciclo celular. p21 responde a la señal activadora de p53 inhibiendo la actividad de los complejos Ciclina/CDK, de manera que pRb no es fosforilado, permanece activo y retiene los factores E2F, impidiendo, por tanto, que prosiga el ciclo celular .

GADD45 es una proteína capaz de unir e inhibir la actividad de otra, el PCNA (Antígeno Nuclear de Proliferación Celular), que forma parte del complejo proteico implicado en la replicación del DNA. La expresión de GADD45 es inducida por p53. Asimismo, p21 también es capaz de unir PCNA, inactivándolo, de forma que, entre ambas, contribuyen a la detención del ciclo celular en una fase quiescente, o G0. p53 también es capaz de llevar a la célula hacia la apoptosis cuando el daño en el DNA es irreparable. Ello puede realizarlo induciendo la expresión de dos proteínas: Bax e IGF-3 (Insulin Growing Factor-Binding Protein 3).

#### ALTERACIONES DE p53

Un 55% de los cánceres hasta hoy conocidos presentan mutaciones en ambos alelos de p53. Las mutaciones aparecen, principalmente, en los exones 5- 8 del gen, recayendo un 93% de ellas en el dominio de unión al DNA (18,23). Un 85,6% son mutaciones puntuales (transversiones -cambio de una base púrica por otra pirimidínica, y viceversa-, y transiciones -cambio de una base púrica por otra púrica, o de una pirimidínica por otra pirimidínica-), un 8,1%, deleciones e inserciones, un 5,5 %, mutaciones sin sentido (que dan lugar a proteínas truncadas), y un 0,8%, mutaciones silenciosas (que no afectan a la secuencia aminoacídica de la proteína) .

En adultos, se han encontrado alteraciones de p53 en un 15% de astrocitomas de bajo grado, y en un 38% de astrocitomas de alto grado 21,23. En niños, en cambio, la frecuencia de

alteraciones de p53 es mucho más baja, estando la proteína alterada en un 1 o 2 % del total de astrocitomas. Esto puede corresponderse con un mejor pronóstico de este tipo de tumores en los niños.

El papel predictivo de las mutaciones de p53 en la progresión de gliomas es todavía poco claro. En un estudio reciente se analizaron 144 biopsias de 67 pacientes con astrocitomas recidivantes, mediante SSCP y secuenciación directa. Se encontró que 46 de 67 pacientes (69%) tenían una mutación de p53 en, al menos, una biopsia. En 41 de éstos (89%), la mutación se presentaba en la primera biopsia, indicando que las mutaciones de p53 son eventos tempranos en la evolución de los astrocitomas difusos. En 3 tumores se encontraron mutaciones dobles de p53, y también aparecían en la primera biopsia. De 28 astrocitomas de bajo grado con una mutación de p53, 7 (25%) mostraron pérdida del alelo normal en la primera biopsia. El estado alélico continuó igual en el 95% de los casos, incluso si la recidiva tenía el mismo o mayor grado de malignidad. La progresión de astrocitomas de bajo grado a anaplásicos o glioblastomas se dio con similar frecuencia en las lesiones con (79%) o sin (63%) mutaciones de p53, indicando que esta alteración genética se asocia a recidiva tumoral, pero no es predictiva de progresión a un fenotipo más maligno. Sin embargo el intervalo de tiempo en que se desarrolla la progresión tumoral es más corto en los pacientes con astrocitomas de bajo grado que llevan una mutación de p53.

Otro trabajo analizó 15 astrocitomas de bajo grado que progresaron a astrocitomas de mayor grado, examinando el estado del gen p53 en los tumores primarios y en las recidivas. También se estudiaron las relaciones entre el estado de p53, a nivel de mutación y expresión, y grado tumoral. Ocho de los 15 tumores (53%) tenían mutaciones de p53. Nueve de 14 (64%) mostraron inmunotinción positiva inicialmente, y 8 de

éstos también fueron inmunopositivos en las recidivas. Los tumores de bajo grado que recurrían como astrocitomas anaplásicos se caracterizaban por presentar mutaciones de p53 y ser inmunopositivos. Por el contrario, los tumores de bajo grado que recidivaban como glioblastomas, generalmente mantenían su p53 intacto y eran inmunonegativos. Esto indica que los astrocitomas de bajo grado destinados a evolucionar a grados más altos, lo hacen a través de dos vías clínicopatológicas: una, a astrocitomas anaplásicos y posteriormente a glioblastomas (p53 mutado), y otra, directamente a glioblastomas (p53 no mutado)

p16

La proteína p16 es codificada por el gen MTS1, también llamado CDKN2A, localizado en el cromosoma 9p. Este gen participa en la génesis de gliomas, melanomas, leucemias y cáncer de pulmón no microcítico 26. p16 actúa como un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas del ciclo celular, en concreto de CDK4. La primera diana de los complejos ciclina D/cdk4, en G1, es la proteína Rb, proteína que sufre fosforilación progresiva en sus residuos de serina y treonina mientras las células desarrollan el ciclo celular. p16 regula negativamente al complejo ciclina D/cdk4, inhibiendo la fosforilación de Rb que este complejo lleva a cabo. La inhibición del ciclo celular mediante Rb se debe a que el Rb hipofosforilado (forma activa) se une al factor de transcripción E2F, inhibiendo la actividad de éste como factor de transcripción. El E2F activa los genes necesarios para la división celular. Por el contrario, Rb pasa a estado hiperfosforilado (forma inactiva) gracias a la acción del complejo ciclina D/cdk4, cuando éste no está sometido a inhibición por parte de p16. Es entonces cuando Rb se libera de E2F, y éste activa otros genes necesarios para la división celular. Por tanto, la pérdida de función de p16, a través de varios posibles mecanismos como son delección homocigótica, mutación, o

hipermetilación de su promotor, inhibe la función de Rb al fosforilarse éste, y por tanto, la célula se introduce en un programa de crecimiento celular descontrolado, promoviendo la iniciación o progresión tumoral.

La pérdida de función de p16 ha sido ampliamente descrita en gliomas. Entre un 30 y un 40% de los GBMs primarios presentan deleciones de p16, dato que no ocurre en los GBMs secundarios. El grado de malignidad también parece tener relación con la frecuencia de deleción de p16, ya que los astrocitomas de bajo grado no presentan deleciones.

#### Fisiopatología

Los gliomas pueden diseminarse de los siguientes modos (nota: < 10% de los gliomas recidivantes aparecen alejados del lugar afectado originalmente)

#### 1. a través de la sustancia blanca

##### A. cuerpo calloso (CC)

1. a través de la rodilla o del cuerpo del CC -> compromiso bilateral del lóbulo frontal ("glioma en alas de mariposa")

2. a través del rodete del CC -> compromiso bilateral del lóbulo parietal

B. pedúnculos cerebrales -> compromiso del mesencéfalo

C. cápsula interna -> los tumores alojados en los núcleos basales invaden el centro semioval

D. fascículo uncinado -> tumores simultáneos de los lóbulos frontal y temporal

E. comisura intertalámica -> gliomas talámicos bilaterales

2. por vía del LCR (siembra subaracnoidea): los gliomas de alto grado provocan siembras meníngeas y ventriculares con una frecuencia de 10%-25%

3. es infrecuente que la diseminación se produzca por vía circulatoria general.

#### Clínica

La clínica de estos tumores viene dictada por la compresión que produce, la destrucción parenquimatosa, el bloqueo de la circulación del líquido cefaloraquídeo así como la compresión vascular.

Se caracteriza por el déficit neurológico progresivo.

Un 50% presentan cefaleas de carácter matutino acompañado de náuseas y vómitos.

Un 30% de los casos presenta una crisis epiléptica.

Pueden haber alteraciones psiquiátricas en el sentido de cambios de carácter.

Compresión de Pares craneales.

Deterioro brusco del nivel de conciencia por hemorragias edema peritumoral masivo, hidrocefalia por obstrucción del líquido cefaloraquídeo.

Puede haber también síndrome de isquemia transitorias por obstrucción de vasos.

#### Diagnóstico

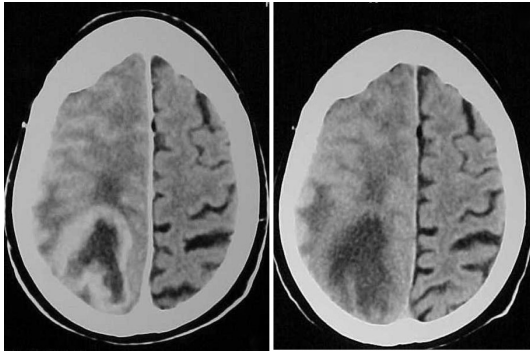
Se debe realizar TAC y/o resonancia nuclear magnética con contraste y los hallazgos los subdividiremos en cuatro grados de Kernohan:

El grado tres que se caracteriza por captación de contraste sin efecto masa y el cuarto grado por captación de contraste y efecto masa.

Rn RM tras la administración de Gadolinio endovenoso se evidencia un realce heterogéneo y periférico, con componente quístico necrótico, generalmente la lesión se acompaña de alteración de la señal de morfología digitiforme de la sustancia blanca adyacente.

Glioblastoma parietal sin y con contraste.

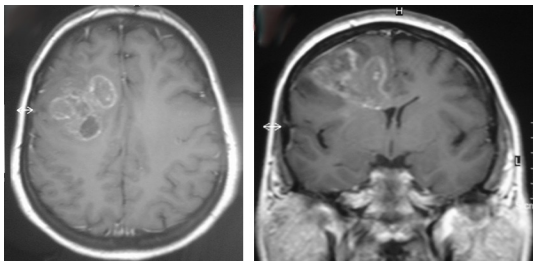




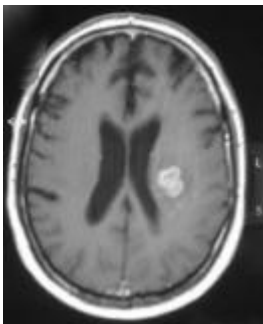
RM axial, sagital y coronal con contraste de un astrocitoma anaplásico temporal



RM axial y coronal con contraste de un glioblastoma multiforme con afectación de cuerpo caloso



Glioblastoma del centro semioval



#### Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial habrá que realizarlo con todas las lesiones que captan contraste en

anillo como son la metástasis, absceso cerebral pero también con infarto cerebral y linfoma.

#### Tratamiento

El tratamiento quirúrgico va a depender de la localización del tumor la edad del paciente y el grado de Karnofski.

En localizaciones no elocuentes se realizará una citoreducción lo más amplia posible seguida de un régimen de radioterapia que consiste en una aplicación de 60 Gy (veinte Gy sobre el hecho tumoral y 40 Gy holocraneales).

Se puede además realizar un régimen de quimioterapia consistente en:

1.- Temozolamida (2), En 2002 Stupp y cois, publican sus resultados finales en un grupo de pacientes a los que se les administra TMZ concomitantemente con RDT como tratamiento de primera línea, en pacientes diagnosticados de G.M. de novo, mostrando su seguridad y eficacia, al prolongar la supervivencia global.

Ha mostrado una buena actividad como quimioterápico usado individualmente, un perfil de seguridad aceptable y beneficios en la supervivencia con AA recurrentes. Incluso el ensayo de la EORTC, que compara la supervivencia de los pacientes intervenidos de GM con Temozolamida adyuvante simultánea con radioterapia (RDT) (dosis de 75 mgr/día) seguido de TMZ a dosis de 200 mgr/día durante 6 ciclos (5 días de cada 28), frente a RDT sola, ha mostrado eficacia y aumento en la supervivencia.

Recientemente se ha identificado que los glioblastomas que contienen el gen MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase), reparador del ADN tumoral pueden beneficiarse con la Temozolamida (1).

2.- Carmustine endovenoso o Taxol (NABTT),-amino-camptothecin (NABTT), PCV etc...

El tratamiento quimioterápico, particularmente con nitrosoureas, se ha mostrado sólo parcialmente eficiente.

Otros tratamientos.-

Proton beam radiosurgery Boron-neutron capture

Terapia génica etc.....

Biopsia estereotáxica en los siguientes casos:

Tumores muy pequeños

Pacientes en mal estado para anestesia general.

En localizaciones elocuentes. (La diana debe ser el centro necrótico y el anillo hipercaptante).

Pronóstico

En 1949, J. Kernohan fue el primer autor en relacionar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con el grado histológico en los gliomas. Desde entonces se han comparado diversas clasificaciones intentando determinar cual es el valor pronóstico de los hallazgos histológicos. El diagnosticar a un paciente un glioblastoma multiforme (G.M) supone, hasta la fecha, el aventurarle un sombrío pronóstico con supervivencias que, en la mayor parte de los casos, no excederán de los 12 meses.

No obstante, hemos conseguido identificar en los pacientes afectos de un G.M algunos factores que implican un mejor pronóstico, como son la edad inferior a los 40 años, la resección quirúrgica macroscópicamente completa, o un índice de proliferación celular bajo.

El glioblastoma multiforme presenta una supervivencia media a los dos años de aproximadamente 10%.

El astrocitoma anaplásico 44 %.

## Bibliografía

1. KLEIHUES P, BURGER PC, SCHEITHAUER BW. Histologic typing of tumors of the central nervous system. New York, NY, Springer-Verlag 1993.
2. KLEIHUES P, OHGAKI H. Genetics of glioma progression and the definition of primary and secondary glioblastoma. Brain Pathol 1997; 7: 1131-1136.
3. KLEIHUES P, OHGAKI H. Primary and secondary glioblastoma: from concept to clinical diagnosis. Neuro-Oncology 1999; 1: 44-51.
4. SCHMITT HP. Rapid anaplastic transformation in gliomas of adulthood: selection in neuro-oncogenesis. Pathol Res Pract 1983; 176: 313-323.
5. KleihUES P, CAVANEE WK(ed). Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. IARC Press, Lyon 2000.
6. ODA T, TSUDA H, SAKAOTO M, HIROHASHI S. Different mutations of the p53 gene in nodule-in-nodule hepatocellular carcinoma as an evidence for multistage progression. Cancer Lett 1994; 83: 197-200.
7. VOLDORGB BR, DAMSTRUP L, SPANGTHOMSEN M, POULSEN HS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. Ann Oncol 1997; 8: 1197-1206.
8. EKSTRAND AJ, LONGO N, HAMID ML, OLSON JJ, LIU L, COLLINS VP, JAMES CD. Functional characterization of an EGF receptor with a truncated extracellular domain expressed in glioblastomas with EGFR gene amplification. Oncogene 1994; 9: 2313-2320.
9. ELEY G, FREDERICK L, WANG XY, SMITH DI, JAMES CD. 3' end structure and

- rearrangements of EGFR in glioblastomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 23: 248-254.
10. SUGAWA N, YAMAMOTO K, UEDA S, MORITA N, KITA M, NISHINO H, FUSHIKI S, OAKABE T. Function of aberrant EGFR in malignant gliomas. *Brain Tumor Pathol* 1998; 15: 53-57.
11. LIU W, JAMES CD, FREDERICK L, ALDERETE BE, JENKINS RB. PTEN/MMAC1 mutations and EGFR amplification in glioblastomas. *Cancer Res* 1997; 57: 5254-5257.
12. SCHWECHHEIMER K, HUANG S, CAVENEE WK. EGFR gene amplification-rearrangement in human glioblastomas. *Int J Cancer* 1995; 62: 145-148.
13. SURE U, RUEDI D, TACHIBANA O, YONEKAWA Y, OHGAKI H, KLEIHUES P, HEGI ME. Determination of p53 mutations, EGFR overexpression, and loss of p16 expression in pediatric glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 782-789.
14. GOIKE HM, ASPLUND AC, PETTERSSON EH, SANOUDOU D, COLLINSVP. Acquired rearrangement of an amplified epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in a human glioblastoma xenograft. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 697-701.
15. HUNTER SB, ABBOTT K, VARMA VA, OLSON JJ, BARNETT DW, JAMES CD. J. Reliability of differential PCR for the detection of EGFR and MDM2 gene amplification in DNA extracted from FFPE glioma tissue. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 57-64.
16. BIERNAT W, DEBIEC-RYCHTER M, LIBERSKI PP. Mutations of TP53, amplification of EGFR, MDM2 and CDK4, and deletions of CDKN2A in malignant astrocytomas. *Pol J Pathol* 1998; 49: 267-271.
17. LEVINE JA. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88: 323-331.
18. LÓPEZ GUERRERO JA, GILABERT BOLUFER P, BARRAGÁN GONZÁLEZ E. Significado oncológico y biológico de las alteraciones moleculares de p53 en cáncer humano. *Oncología* 1997; 20: 769-782.
19. POMEROY SL. The p53 tumor suppressor gene and pediatric brain tumors. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 632-635.
20. DIRKS PB, RUTKA JT. Current contents in Neuro-Oncology: the cell cycle - a review. *Neurosurgery* 1997; 40: 1000-1015.
21. WESTERMARK B, NISTER M. Molecular genetics of human glioma. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 220-225.
22. BURNS KL, UEKI K, JHUNG SL, KOH J, LOUIS DN. Molecular genetic correlates of p16, cdk4 and pRb immunohistochemistry in glioblastomas. *J Neuropathol Exp Oncol* 1998; 57: 122-130.
23. REIFENBERGER J, RING GU, GIES U, COBBERS L, OBERSTRAB J, AN H-X et al. Analysis of p53 Mutation and Epidermal Growth Factor Receptor Amplification in recurrent gliomas with malignant progression. *J Neurophatol Exp Neurol* 1996; 55: 822-831.
24. WATANABE K, SATO K, BIERNAT W, TACHIBANA O, VON-AMMON K, OGATA N, YONEKAWA Y, KLEIHUES P, OHGAKI H. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 523-530.

25. VAN MEYEL DJ, RAMSAY DA, CASSON AG, KEENEY M, CHAMBERS AF, CAIRNCROSS JG. p53 mutation, expression, and DNA ploidy in evolving gliomas: evidence for two pathways of progression. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1011-1017.
26. NOBORI T, MIURA K, WU DJ, LOIS A, TAKABAYASHI K, CARSON DA. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994; 368: 753-756.
27. MOULTON T, SAMARA G, CHUNG WY, YUAN L, DESAI R, SISTI M et al. MTS1/p16/CDKN2 lesions in primary glioblastoma multiforme. *Am J Pathol* 1995; 146: 613-619.
28. WALKER DG, DUAN W, POPOVIC EA, KAYE AH, TOMLINSON FH, LAVIN M. Homozygous deletions of the multiple tumor suppressor gene 1 in the progression of human astrocytomas. *Cancer Res* 1995; 55: 20-23.
29. KARLBOM AE, JAMES CD, BOETHIUS J, CAVENEE WK, COLLINS VP, NORDENSKJÖLD M et al. Loss of heterozygosity in malignant gliomas involves at least three distinct regions on chromosome 10. *Hum Genet* 1993; 92: 169-174.
30. LI J, YEN C, LIAW D, PODSYPANINA K, BOSE S, WANG SI et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947.
31. STECK PA, PERSHOUSE MA, JASSER SA, YUNG WK, LIN H, LIGON AH et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15: 356-362.
32. LI DM, SUN H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997; 57: 2124-2129.
33. LI DM, SUN H. PTEN/MMAC1/TEP1 suppresses the tumorigenicity and induces G1 cell cycle arrest in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15406-15411.
34. FURNARI FB, LIN H, HUANG HS, CAVENEE WK. Growth suppression of glioma cells by PTEN requires a functional phosphatase catalytic domain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 12479-12484.
35. MYERS MP, PASS I, BATTY IH, VANDER-KAAY J, STOLAROV JP, HEMMING BA et al. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 13513-13518.
36. TOHMA Y, GRATAS C, BIERNAT W, PERAUD A, FUKUDA M, YONEKAWA Y et al. PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 684-689.
37. RASHEED BK, STENZEL TT, MCLENDON RE, PARSONS R, FRIEDMAN AH, FRIEDMAN HS et al. PTEN gene mutations are seen in high-grade but not in low-grade gliomas. *Cancer Res* 1997; 57: 4187-4190.
38. FUJISAWA H, KURRER M, REIS RM, YONEKAWA Y, KLEIHUES P, OHGAKI H. Acquisition of the glioblastoma phenotype during astrocytoma progression is associated with loss of heterozygosity on 10q25-qter. *Am J Pathol* 1999; 155: 387-394.
39. CHENEY IW, JOHNSON DE, VAILLANCOURT MT, AVANZINI J, MORIMOTO A, DEMERS GW et al. Suppression of tumorigenicity of glioblastoma cells by adenovirus-mediated

MMAC1/PTEN gene transfer. *Cancer Res* 1998; 58: 2331-2334.

40. MOLLENHAUER J, WIEMANN S, SCHEURLIN W, KORN B, HAYASHI Y, WILGENBUS KK. DMBT1, a new member of the SRCR superfamily, on chromosome 10q25.3-26.1, is deleted in malignant brain tumours. *Nat Genet* 1997; 17: 32-39.

41. SOMERVILLE RPT, SHOSHAN Y, ENG C, BARNETT G, MILLER D, COWELL JK. Molecular analysis of two putative tumour suppressor genes, PTEN and DMBT, which have been implicated in glioblastoma multiforme disease progression. *Oncogene* 1998; 17: 1755-1757.