

DEPARTAMENT DE MEDICINA

TUMORES GLIALES ASTROCITARIOS DE ALTO GRADO.
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, RADIOLÓGICA Y
NEUROPATOLÓGICA. VALORACIÓN DE LA
IMPORTANCIA EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO.

JUAN MANUEL SANCHIS GARCÍA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 14 de setembre de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Antonio Mateo Navarro
- Dr. José Luis Carreras Delgado
- Dr. Ignasi Carrió i Gasset
- Dra. Francesca Pons Pons
- Dr. Javier José Boix Ferrero

Va ser dirigida per:

Dr. Miguel Cerdá Nicolás

Dr. Federico Ferrando Valls

©Copyright: Servei de Publicacions
Juan Manuel Sanchis García

Dipòsit legal: V-4182-2010

I.S.B.N.: 978-84-370-7705-5

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITAT D VALÈNCIA



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
Departamento de Medicina

**TUMORES GLIALES ASTROCITARIOS
DE ALTO GRADO.
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA,
RADIOLÓGICA Y NEUROPATOLÓGICA.
VALORACIÓN DE LA IMPORTANCIA EN
EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO**

Tesis doctoral presentada por Juan Manuel Sanchis García

Directores de la tesis

Dr. D. Miguel Cerdá Nicolás

Dr. D. Federico Ferrando Valls

Valencia, 2009

D. Miguel Cerdá Nicolás, Profesor Titular Universitario del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia (Valencia), España y

D. Federico Ferrando Valls, Profesor Asociado Universitario de Radiología del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia (Valencia), España.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “TUMORES GLIALES ASTROCITARIOS DE ALTO GRADO. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, RADIOLOGICA Y NEUROPATOLÓGICA. VALORACIÓN DE LA IMPORTANCIA EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO”, presentado por D. Juan Manuel Sanchis García para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo su dirección y reúne los requisitos establecidos por la legislación vigente para su presentación y defensa frente al Tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente en Valencia, 2009.

Fdo.Miguel Cerdá Nicolás

Fdo. Federico Ferrando Valls.

“Si el cerebro humano fuese tan simple que pudiésemos entenderlo, entonces seríamos tan simples que no podríamos entenderlo”.

(Anónimo)

A todos mis familiares y amigos por estar siempre ahí, en los buenos y en los malos momentos; y especialmente me gustaría dedicar este trabajo a las siguientes personas.

A mis padres, Manolo y Enriqueta, por haberme dado todo aquello que me hacía falta en cada momento de mi vida, sin que me faltara nunca de nada. Por el esfuerzo realizado para que pudiera estudiar aquello que siempre anhelé desde pequeño y llegar a ser lo que soy. Nunca os podré recompensar todos los sacrificios y desvelos que habéis tenido por mí. Gracias por todo.

A mi hermana Cristina, por todo tu amor y consideración hacia mí, por tu apoyo constante en todas las facetas de mi vida, y especialmente en mi época de estudiante en la Universidad y durante el MIR. Por ser mi consejera particular y asesorarme en muchos aspectos de mi vida. Gracias Cristina.

A mi tío Juan, por prestarme su vivienda en Valencia.

A José Manuel, M^a Dolores, Sergio, M^a Gracia y Rafa, mis familiares y amigos más cercanos, por todos los buenos momentos vividos juntos y los que nos quedan por vivir, si Dios quiere.

Aunque estas líneas aparecen en las primeras páginas, son las últimas que se han escrito, y he de reconocer la dificultad que uno encuentra para redactarlas. Resulta difícil poder plasmar y expresar en un reducido espacio de papel todos los recuerdos y sentimientos que a uno le vienen a la cabeza cuando empieza a escribir estas palabras; y sin evitarlo mira hacia atrás y contempla el camino recorrido, haciéndose presentes nuevamente todos los acontecimientos personales y familiares vividos durante los años de la realización de esta tesis; todos los esfuerzos realizados, las incertidumbres, dudas, contratiempos y dificultades superadas para ver cumplido el sueño de cualquier doctorando que es ver finalizada su tesis doctoral y cómo la misma toma forma material, estando así lista para darse a conocer al mundo; y poder recoger los frutos de toda esta empresa.

Y como reza el refranero popular *es de bien nacido ser agradecido*, por ello me gustaría dar las gracias a las siguientes personas.

Al Dr. D. Miguel Cerdá Nicolás, por haber dirigido mi tesis, por haber creído ciegamente desde el principio en este proyecto. Por todas las horas que has invertido en atender y resolver mis dudas e inquietudes. Recuerdo que me describías las etapas por las que va pasando el doctorando, y el símil que hiciste entre la inscripción del proyecto de tesis y la preciosa ópera Turandot de Puccini, cuando los aspirantes al amor de la princesa Turandot hacían sonar el gong y ya no había vuelta atrás. Por haberme animado a seguir adelante para conseguir que al final todo el esfuerzo realizado se vea recompensado con sus frutos. Gracias por haber podido llevar a cabo este proyecto bajo tu dirección, pues a parte de ser un gran profesional y experto en la materia, eres una excelente persona. Gracias Miguel.

Al Dr. D. Federico Ferrando Valls por haberme animado desde el principio de mi residencia a dar este paso tan importante en el ámbito profesional de cualquier persona. Gracias por haber confiado desde el principio en este proyecto, por tu ilusión en el tema elegido para esta tesis. Gracias por animarme y apoyarme constantemente para que siguiera adelante hasta finalizar esta obra. Gracias por todo el interés mostrado durante la duración de esta tesis, y fundamental-

mente la etapa referente a la burocracia administrativa. Gracias por haberme dirigido docentemente durante estos años.

A D. José Santiago Pons Doménech, familiar y amigo, por haber puesto a mi servicio todos sus conocimientos informáticos y académicos, y así darle forma física a este trabajo. Gracias por todas las horas que has dedicado en atender todas mis dudas informáticas y haberlas resuelto de forma extraordinaria como es costumbre y habitual en ti. Sin tu colaboración hubiera sido imposible que todo este trabajo hubiera tomado la forma que presenta.

Finalmente, y no por ello menos importante, agradecer a todos los pacientes afectados por este tipo de tumores y que han participado en este estudio, para que este trabajo no sea únicamente un esfuerzo intelectual y puramente académico, sino un esfuerzo por intentar mejorar la atención y cuidado de su enfermedad. Gracias a todos ellos.

ÍNDICE

ÍNDICE	11
Índice de tablas	21
Índice de figuras	23
Abreviaturas	27
INTRODUCCIÓN. OBJETIVOS	29
I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	33
1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	35
1.A. Tumores gliales astrocitarios	39
1.A.1. Glioblastoma multiforme	40
1.A.2. Astrocitoma anaplásico grado III	44
1.A.3. Astrocitoma grado II o astrocitoma de bajo grado	46
1.A.4. Diseminación	47
1.A.5. Tratamiento	48
1.A.6. Evolución o pronóstico	49
1.B. Epidemiología y factores de riesgo para el desarrollo de astrocitomas	51
1.B.1. Factores de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales	52
1.B.1.1. Síndromes hereditarios	52
1.B.1.2. Infección	53
1.B.1.3. Traumatismos y lesiones craneales	54

1.B.1.4. Exposición a productos químicos	54
1.B.1.5. Radiaciones.....	54
1.C. Diagnóstico	55
1.D. Neuropatología: histopatología e inmunohistoquimia	56
1.D.1. Histopatología.....	56
1.D.2. Inmunohistoquimia	59
1.E. RM y ERMH ¹	62
1.E.1. Recuerdo histórico	62
1.E.2. Fundamentos físicos de la Resonancia Magnética	66
1.E.3. Medios de contraste usados en Resonancia Magnética	74
1.E.4. Componentes de un equipo de RM.....	77
1.E.5. Espectroscopia	81
II. MATERIAL Y MÉTODOS	95
1. Material	97
2. Métodos	98
2.A. Estudio clínico	98
2.A.1. Edad y sexo del paciente.....	98
2.A.2. Síntoma inicial	99
2.A.3. Exploración neurológica inicial.....	99
2.A.4. Índice de Karnofsky (IK) en el momento de la consulta	100
2.A.5. Tiempo de evolución del síntoma inicial.....	100
2.A.6. Tratamiento.....	100
2.A.6.1. Cirugía	100
2.A.6.2. Radioterapia.....	101
2.A.6.3. Hidroxiurea	101
2.A.6.4. Quimioterapia	101
2.A.7. Exploración neurológica tras el tratamiento quirúrgico.....	101
2.A.8. Índice de Karnofsky (IK) tras el tratamiento quirúrgico.....	102

2.A.9. Reintervención y tiempo hasta la reintervención	102
2.A.10. Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta	102
2.B. Estudio radiológico	104
2.B.1. Localización.....	106
2.B.2. Morfología del tumor.....	106
2.B.3. Tamaño del tumor.....	107
2.B.4. Captación del contraste.....	107
2.B.5. Efecto masa.....	108
2.B.6. Edema peritumoral.....	109
2.B.7. Lesiones satélites	109
2.B.8. Disposición de estudio con espectroscopia.....	109
2.B.9. Comportamiento de la colina en la espectroscopia.....	109
2.B.10. Comportamiento del N-Acetil aspartato en la espectroscopia.....	110
2.B.11. Comportamiento de los lípidos en la espectroscopia.....	110
2.B.12. Comportamiento del lactato en la espectroscopia.....	110
2.B.13. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia.....	111
2.C. Estudio neuropatológico	120
2.C.1. Histopatología.....	120
2.C.2. Inmunohistoquímica	120
2.D. Análisis de supervivencia en relación con los distintos parámetros clínicos, radiológicos y neuropatológicos analizados. Curvas de Kaplan-Meier	124
III. RESULTADOS.....	125
1. Estudio clínico.....	127
1.A. Resultados clínicos del grupo de pacientes con glioblastoma multiforme.....	128
1.A.1. Edad y sexo.....	128

1.A.2.	Síntoma de inicio	128
1.A.3.	Exploración neurológica inicial	128
1.A.4.	Índice de Karnofsky al inicio.....	129
1.A.5.	Tiempo de evolución	129
1.A.6.	Intervención quirúrgica.....	129
1.A.7.	Uso de radioterapia y dosis de la misma	129
1.A.8.	Uso de hidroxíurea.....	130
1.A.9.	Empleo de quimioterapia y régimen de quimioterapia	130
1.A.10.	Exploración neurológica tras tratamiento	130
1.A.11.	Índice de Karnofsky tras el tratamiento.....	130
1.A.12.	Reintervención y tiempo hasta la reintervención	131
1.A.13.	Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta	131
1.B.	Resultados clínicos del grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III.....	142
1.B.1.	Edad y sexo.....	142
1.B.2.	Síntoma de inicio	142
1.B.3.	Exploración neurológica inicial	142
1.B.4.	Índice de Karnofsky al inicio.....	142
1.B.5.	Tiempo de evolución	143
1.B.6.	Intervención quirúrgica.....	143
1.B.7.	Uso de radioterapia y dosis de la misma	143
1.B.8.	Uso de hidroxíurea.....	143
1.B.9.	Empleo de quimioterapia y régimen de quimioterapia	144
1.B.10.	Exploración neurológica tras tratamiento	144
1.B.11.	Índice de Karnofsky tras el tratamiento.....	144
1.B.12.	Reintervención y tiempo hasta la reintervención	145
1.B.13.	Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta	145
1.C.	Resultados clínicos del grupo de pacientes con astrocitoma grado II.....	151

1.C.1.	Edad y sexo.....	151
1.C.2.	Síntoma de inicio	151
1.C.3.	Exploración neurológica inicial.....	151
1.C.4.	Índice de Karnofsky al inicio.....	151
1.C.5.	Tiempo de evolución	152
1.C.6.	Intervención quirúrgica.....	152
1.C.7.	Uso de radioterapia y dosis de la misma	152
1.C.8.	Uso de hidroxuurea.....	152
1.C.9.	Empleo de quimioterapia y régimen de quimioterapia	152
1.C.10.	Exploración neurológica tras tratamiento	153
1.C.11.	Índice de Karnofsky tras el tratamiento.....	153
1.C.12.	Reintervención y tiempo hasta la reintervención	154
1.C.13.	Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta	154
2.	Estudio radiológico.....	159
2.A.	Resultados radiológicos del grupo de pacientes con glioblastoma multiforme.....	160
2.A.1.	Localización del tumor	160
2.A.2.	Morfología del tumor.....	160
2.A.3.	Tamaño del tumor.....	160
2.A.4.	Captación del contraste.....	160
2.A.5.	Efecto masa.....	161
2.A.6.	Edema peritumoral.....	161
2.A.7.	Existencia de lesiones satélites	161
2.A.8.	Disposición de estudio con espectroscopia.....	161
2.A.9.	Comportamiento de la colina en la espectroscopia.....	161
2.A.10.	Comportamiento del N-Acetil aspartato en la espectroscopia.....	162
2.A.11.	Comportamiento de los lípidos en la espectroscopia.....	162
2.A.12.	Comportamiento de los lactatos en la espectroscopia.....	162

2.A.13. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia.....	163
2.A.14. Estudio correlativo.....	163
2.B. Resultados radiológicos del grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III.....	174
2.B.1. Localización del tumor	174
2.B.2. Morfología del tumor.....	174
2.B.3. Tamaño del tumor.....	174
2.B.4. Captación del contraste.....	174
2.B.5. Efecto masa.....	175
2.B.6. Edema peritumoral.....	175
2.B.7. Existencia de lesiones satélites	175
2.B.8. Disposición de estudio con espectroscopia.....	175
2.B.9. Comportamiento de la colina en la espectroscopia.....	176
2.B.10. Comportamiento del N-Acetil aspartato en la espectroscopia.....	176
2.B.11. Comportamiento de los lípidos en la espectroscopia.....	176
2.B.12. Comportamiento de los lactatos en la espectroscopia.....	176
2.B.13. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia.....	177
2.B.14. Estudio correlativo.....	177
2.C. Resultados radiológicos del grupo de pacientes con astrocitoma grado II.....	181
2.C.1. Localización del tumor	181
2.C.2. Morfología del tumor.....	181
2.C.3. Tamaño del tumor.....	181
2.C.4. Captación del contraste.....	181
2.C.5. Efecto masa.....	181
2.C.6. Edema peritumoral.....	182
2.C.7. Existencia de lesiones satélites	182
2.C.8. Disposición de estudio con espectroscopia.....	182

3. Estudio neuropatológico: histopatológico e inmunohistoquímico	185
3.A. Resultados inmunohistoquímicos del grupo de pacientes con glioblastoma multiforme	188
3.A.1. Expresión de la GFAP	188
3.A.2. Expresión del EGFR	188
3.A.3. Número de mitosis en 10 campos de 40 x	188
3.A.4. Expresión del antígeno Ki-67	188
3.A.5. Expresión de p53	189
3.B. Resultados inmunohistoquímicos del grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III	196
3.B.1. Expresión de la GFAP	196
3.B.2. Expresión del EGFR	196
3.B.3. Número de mitosis en 10 campos de 40 x	196
3.B.4. Expresión del antígeno Ki-67	196
3.B.5. Expresión de p53	196
3.C. Resultados inmunohistoquímicos del grupo de pacientes con astrocitoma grado II	199
3.C.1. Expresión de la GFAP	199
3.C.2. Expresión del EGFR	199
3.C.3. Número de mitosis en 10 campos de 40 x	199
3.C.4. Expresión del antígeno Ki-67	199
3.C.5. Expresión de p53	199
4. Estudio comparativo entre los tres grupos	201
4.A. Resultados clínicos comparativos entre los tres grupos.....	201
4.A.1. Edad y sexo.....	202
4.A.2. Síntoma de inicio	202
4.A.3. Exploración neurológica inicial.....	202
4.A.4. Índice de Karnofsky al inicio.....	203
4.A.5. Tiempo de evolución	203
4.A.6. Intervención quirúrgica.....	203
4.A.7. Uso de la radioterapia y dosis de la misma.....	203
4.A.8. Uso de hidroxiiurea.....	204

4.A.9. Empleo de quimioterapia y régimen de quimioterapia	204
4.A.10. Exploración neurológica tras tratamiento	204
4.A.11. Índice de Karnofsky tras el tratamiento.....	205
4.A.12. Reintervención y tiempo hasta la reintervención	206
4.A.13. Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta	206
4.B. Resultados radiológicos comparativos entre los tres grupos.....	209
4.B.1. Localización del tumor	209
4.B.2. Morfología del tumor.....	209
4.B.3. Tamaño del tumor.....	210
4.B.4. Captación del contraste.....	210
4.B.5. Efecto masa.....	210
4.B.6. Edema peritumoral.....	211
4.B.7. Existencia de lesiones satélites	211
4.B.8. Disposición de estudio con espectroscopia.....	211
4.B.9. Comportamiento de la colina en la espectroscopia.....	211
4.B.10. Comportamiento del N-Acetil aspartato en la espectroscopia.....	212
4.B.11. Comportamiento de los lípidos en la espectroscopia.....	212
4.B.12. Comportamiento de los lactatos	212
4.B.13. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia.....	213
4.C. Resultados neuropatológicos: histopatológicos e inmunohistoquímicos comparativos entre los tres grupos.....	217
4.C.1. Expresión de la GFAP	217
4.C.2. Expresión del EGFR	217
4.C.3. Número de mitosis en 10 campos de 40 x	217
4.C.4. Expresión del antígeno Ki-67	218
4.C.5. Expresión de p53	218

5. Análisis de supervivencia en relación con los distintos parámetros clínicos, radiológicos y neuropatológicos analizados. Curvas de Kaplan-Meier. Correlación de los parámetros analizados	221
5.A. Parámetros clínicos de los grupos glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico grado III	221
5.A.1. Edad	221
5.A.2. Radioterapia	222
5.A.3. Quimioterapia	222
5.A.4. Índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento	223
5.A.5. Otros parámetros clínicos analizados	223
5.B. Parámetros radiológicos del grupo de glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico grado III	224
5.B.1. Edema peritumoral	224
5.B.2. Otros parámetros radiológicos analizados	224
5.C. Parámetros neuropatológicos	225
5.C.1. Índice Ki-67/MIB-1	225
5.C.2. Otros parámetros neuropatológicos analizados ...	225
5.D. Correlación entre los distintos parámetros	226
5.D.1. Edad e índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento	226
5.D.2. Captación del contraste y edema peritumoral	226
5.D.3. Diámetro máximo y edema peritumoral	226
5.D.4. Diámetro máximo y efecto masa	226
5.D.5. Edema peritumoral y efecto masa	227
5.D.6. Niveles de metabolitos de la espectroscopia e índice proliferativo Ki-67/MIB-1	227
IV. DISCUSIÓN	235
1. Características clínicas	237
2. Características radiológicas	259
3. Características neuropatológicas	275
CONCLUSIONES	279
BIBLIOGRAFÍA	281
ÍNDICE ONOMÁSTICO	309

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Localización en la espectroscopia de los metabolitos más relevantes.	84
Tabla 2. Índice de Karnofsky.....	103
Tabla 3. Anticuerpos utilizados en el estudio inmunohistoquímico.	123
Tabla 4. Resultados clínicos de los 60 pacientes.	133
Tabla 5. Resultados radiológicos de los 60 pacientes.....	165
Tabla 6. Estudio correlativo en el grupo de GBM.	173
Tabla 7. Estudio correlativo en el grupo de AAIH.	180
Tabla 8. Resultados inmunohistoquímicos de los 60 pacientes.	190
Tabla 9. Resultados clínicos comparativos entre los tres grupos.	207
Tabla 10. Resultados radiológicos comparativos entre los tres grupos.....	215
Tabla 11. Resultados inmunohistoquímicos comparativos entre los tres grupos.	219

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Isidor Isaac Rabi.	63
Figura 2. Edgard Purcell y Felix Bloch.....	64
Figura 3. Precesión del momento magnético del protón.....	69
Figura 4. Curva T_1 magnetización longitudinal.	71
Figura 5. Curva T_2 magnetización transversal.	72
Figura 6. Efecto del contraste sobre las curvas T_1 y T_2	75
Figura 7. Johann Carl Friedrich Gauss y Nikola Tesla.	79
Figura 8. Curva espectroscopia normal.	89
Figura 9. Curva espectroscopia del meduloblastoma.	90
Figura 10. Curva de espectroscopia del meningioma.	90
Figura 11. Curva de espectroscopia del glioblastoma multi- forme.	91
Figura 12. Curva de espectroscopia del astrocitoma de bajo grado.	92
Figura 13. Curva de espectroscopia de metástasis.	92
Figura 14. Modelos de Resonancia Magnética empleados para la realización del estudio.....	104
Figura 15. Bobina de cabeza de un canal.....	105
Figura 16. Localización de los tumores cerebrales.....	111
Figura 17. Morfología del tumor.	112
Figura 18. Formas de captación del contraste.....	113
Figura 19. Efecto masa.	114

Figura 20. Edema peritumoral.	115
Figura 21. Comportamiento de la colina en la espectroscopia.	116
Figura 22. Comportamiento del NAA en la espectroscopia.	117
Figura 23. Comportamiento de los lípidos y lactato en la espectroscopia.	118
Figura 24. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia.	119
Figura 25. Síntoma de inicio de los pacientes con GBM.	137
Figura 26. Exploración neurológica inicial de los pacientes con GBM.	138
Figura 27. Índice de Karnofsky al inicio en el grupo de GBM.	138
Figura 28. Intervención quirúrgica inicial en el grupo de GBM.	139
Figura 29. Porcentaje de administración y régimen de quimioterapia en el grupo de GBM.	139
Figura 30. Exploración neurológica en el grupo de GBM tras tratamiento quirúrgico.	140
Figura 31. Índice de Karnofsky en GBM tras tratamiento.	140
Figura 32. Supervivencia en el grupo de GBM.	141
Figura 33. Síntoma de inicio de los pacientes con AAI.	147
Figura 34. Exploración neurológica inicial de los pacientes con AAI.	147
Figura 35. Índice de Karnofsky al inicio en el grupo de AAI-II.	148
Figura 36. Porcentaje de administración y régimen de quimioterapia en el grupo de AAI.	148
Figura 37. Exploración neurológica en el grupo de AAI tras tratamiento quirúrgico.	149
Figura 38. Índice de Karnofsky en AAI tras tratamiento.	149
Figura 39. Supervivencia en el grupo de AAI.	150
Figura 40. Síntoma de inicio de los pacientes con AII.	155
Figura 41. Exploración neurológica inicial de los pacientes con AII.	155

Figura 42. Índice de Karnofsky al inicio en el grupo de AII.	156
Figura 43. Índice de Karnofsky en AII tras tratamiento.	156
Figura 44. Supervivencia en el grupo de AII.	157
Figura 45. Localización del tumor en el grupo de GBM.	169
Figura 46. Morfología del GBM.	170
Figura 47. Forma de captación del contraste del GBM.	170
Figura 48. Efecto masa del GBM.	171
Figura 49. Edema peritumoral en GBM.	171
Figura 50. Disminución de NAA en espectroscopia de GBM.	172
Figura 51. Aumento de lípidos en espectroscopia de GBM.	172
Figura 52. Aumento de lactato en espectroscopia de GBM.	173
Figura 53. Localización del tumor en el grupo de AAIII.	178
Figura 54. Forma de captación del contraste del AAIII.	178
Figura 55. Efecto masa del AAIII.	179
Figura 56. Edema peritumoral en AAIII.	179
Figura 57. Localización del tumor en el grupo de AII.	183
Figura 58. Forma de captación del contraste del AII.	183
Figura 59. Efecto masa del AII.	184
Figura 60. Edema peritumoral en AII.	184
Figura 61. Expresión del EGFR en GBM.	193
Figura 62. Expresión de Ki-67 en GBM.	193
Figura 63. Expresión de p53 en GBM.	194
Figura 64. Imágenes de microscopía óptica de GBM.	194
Figura 65. Expresión de p53 en AAIII.	198
Figura 66. Imágenes de microscopía óptica de AAIII.	198
Figura 67. Supervivencia de los pacientes relacionada con la edad.	228
Figura 68. Supervivencia de los pacientes relacionada con el empleo de radioterapia.	229
Figura 69. Supervivencia de los pacientes relacionada con el empleo de quimioterapia.	230
Figura 70. Supervivencia de los pacientes relacionada el índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento.	231

Figura 71. Supervivencia de los pacientes relacionada con el edema peritumoral.	232
Figura 72. Supervivencia de los pacientes relacionada con el índice Ki-67/MIB-1.	233

ABREVIATURAS

AAIII	Astrocitoma anaplásico grado III.
ABC	Avidina-biotina-peroxidasa.
ACV	Accidente cerebrovascular.
AII	Astrocitoma grado II.
AP	Ántero-posterior.
BCNU [®]	Carmustina.
Cho	Colina.
Cr	Creatina.
CrC	Cráneo-caudal.
DAB	Diaminobenzidina tetrahidroclorhídrica.
EEG	Electroencefalograma.
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor receptor).
ERMH ¹	Espectroscopia por Resonancia Magnética de protón.
FID	Caída libre de la inducción (free induction decay)
FISH	Hibridación in situ con fluorescencia.
GBM	Glioblastoma multiforme.
GFAP	Proteína gliofibrilar ácida (glial fibrillary acidic protein).
Gy	Grays.
HTC	Hipertensión endocraneal.
IK	Índice de Karnofsky.
LCR	Líquido cefalorraquídeo.

NAA	N-Acetil aspartato.
NACC	Residuos N-acetilados.
PAS	Ácido periódico de Schiff.
PCr	Fosfocreatina.
PET	Tomografía por emisión de positrones.
ppm	Partes por millón.
RM	Resonancia Magnética.
RME	Resonancia Magnética espectroscópica.
SBF	Suero bovino fetal.
SNC	Sistema nervioso central.
TC	Tomografía computerizada.
TCE	Traumatismo craneoencefálico.
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor).
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN. OBJETIVOS

Los tumores cerebrales representan un 1% de las enfermedades cancerígenas en los adultos, y un 15-20%, según las series, de las enfermedades cancerígenas en la edad infantil, sobre todo en menores de 15 años, lo que las convierte en la segunda patología neoplásica infantil.

A pesar de su baja frecuencia suponen un problema de gran trascendencia, debido a la gran morbi-mortalidad que asocian secundaria a las lesiones provocadas por el propio tumor y a la agresividad de las distintas acciones terapéuticas sobre un órgano con funciones no sólo vitales sino de una gran importancia funcional. Por otra parte, suponen un importante gasto sanitario tanto para el diagnóstico como para el tratamiento implicándose a profesionales de distintas especialidades (neurocirujanos; neurólogos, oncólogos; radiólogos, anatomopatólogos, rehabilitadores, etcétera.) así como utilización de múltiples recursos sanitarios: quirófanos, estancia en el hospital, personal sanitario, aparatos de tomografía computerizada (TC) y de resonancia magnética (RM); fármacos, etcétera. También suponen un importante trauma psíquico para el paciente y sus familiares por las connotaciones que lleva implícita esta patología tumoral en sí.

Los signos y síntomas que pueden presentar los tumores intracra-neales son diversos y van a derivar de la localización anatómica del tumor (lóbulo o lóbulos cerebrales afectados) y del compromiso continente-contenido con síndrome de hipertensión intracraneal.

En general el tratamiento consiste en neurocirugía y radioterapia. La introducción de la quimioterapia como método de tratamiento demostró una clara eficacia en los linfomas y en la actualidad se utiliza como apoyo en un gran número de neoplasias del sistema nervioso central (SNC).

La tendencia actual de actuar con el mínimo de agresión sobre un órgano como el cerebro conlleva a la necesidad de unas técnicas de diagnóstico con una mayor capacidad discriminativa no sólo para establecer el diagnóstico del tumor sino además para definir el tipo o subtipo del mismo.

Aunque el método diagnóstico de fiabilidad sigue siendo el estudio de la muestra biopsica por método de Anatomía Patológica, el diagnóstico radiológico siempre ha sido de gran importancia en el estudio de los tumores del SNC. La progresiva introducción de técnicas como tomografía computerizada (TC), resonancia magnética (RM), y con esta última realización de estudios de perfusión, espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERMH¹) o RM espectroscópica (RME), otras técnicas como tomografía por emisión de positrones (PET), angiografía; y con mayor sensibilidad y especificidad en las mismas obligan a un conocimiento detallado de la información que aportan estos métodos con una síntesis de dicha información para la orientación de un mejor diagnóstico de estas neoplasias.

El trabajo que planteamos es un análisis retrospectivo de una serie de 60 pacientes con neoplasias gliales astrocitarias, con un estudio protocolizado de la clínica, radiología (RM y en algunos pacientes ERMH¹) así como neuropatológico de estas neoplasias con los siguientes objetivos:

1. Establecer un patrón de caracterización clínico, radiológico y neuropatológico de los tumores gliales astrocitarios del SNC.

2. Caracterizar protocolizadamente los criterios radiológicos con las técnicas de RM y ERMH¹.
3. Establecer criterios diferenciales mediante un estudio comparativo de Astrocitoma anaplásico (grado III) y Glioblastoma multiforme (grado IV).
4. Analizar el valor pronóstico de los criterios clínicos, neuropatológicos y radiológicos estudiados.

Estos objetivos se desarrollan a partir de la hipótesis de partida de que suponemos que deben existir diferencias clínicas y radiológicas suficientes para poder distinguir un Astrocitoma anaplásico (grado III) de un Glioblastoma multiforme (grado IV), y utilizamos el estudio neuropatológico como “patrón diagnóstico” de referencia.

I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los tumores intracraneales son un problema de gran trascendencia a pesar de su baja frecuencia, debido a las repercusiones que presentan tanto en lo que se refiere al gasto sanitario que suponen, en términos de personal sanitario y material empleado, como a repercusiones psicológicas tanto al propio paciente como a sus familiares, así como la gran morbi-mortalidad que asocian.

Se pueden presentar a lo largo de toda la vida, pero muestran dos picos de incidencia marcados. Un primer pico en niños menores de 10 años, y un segundo pico en adultos entre 60-75 años.

La incidencia de estos tumores en distintos países oscila entre un 3,9 a 10 casos por cada 100.000 habitantes/año en la población general y siendo la frecuencia de un 9% de los tumores diagnosticados en un servicio de Anatomía Patológica de un gran hospital. En España hay unos 2800 nuevos casos cada año, que corresponde a 6-8 casos por cada 100.000 habitantes. Además ocupan el décimo lugar en cuanto a causas de muerte. Representan un 1% de las enfermedades cancerígenas en los adultos, y un 15-20%, según las series, de las enfermedades cancerígenas en la edad infantil, sobre todo en menores de 15 años (Franceschi et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Croteau y Mikkelsen 2001; Burton y Prados 2000; Rosenfeld et al., 1999; Pérez Ortiz et al., 2001).

De todos los tumores intracraneales primarios malignos, los gliomas, y especialmente los astrocitomas son los más frecuentes suponiendo el 40-50% de los tumores intracraneales. Los tumores gliales astrocitarios constituyen el 70-80% de los gliomas (Franceschi et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Croteau y Mikkelsen 2001; Pérez Ortiz et al., 2001; Burton y Prados 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996;

Smirniotopoulos y Lee, 1993). Aunque algunos autores consideran como tumor más frecuente a las metástasis (Pina Latorre, 1999), la mayor parte de los autores considera que existe una frecuencia de un 50% tanto para los tumores primarios como para los metastáticos, es decir, igual frecuencia para los tumores primarios y los metastáticos (Gavrilovic y Posner, 2005; Klos y O'Neill, 2004; Perry et al., 1997; De Girolami et al., 1995).

Los tumores del sistema nervioso central (SNC), tienen una serie de características que los hacen diferentes del resto de tumores de la economía:

1. Por un lado, debido a que la cavidad craneal es un espacio rígido, cualquier tipo de crecimiento intracraneal, por problemas de continente-contenido, va a producir un fenómeno compresivo sobre los centros vitales capaz de ocasionar la muerte al portador, independientemente de la estirpe histológica.
2. Por otro lado, debido a la presencia o a la existencia de la llamada “barrera hematoencefálica”; los tumores del SNC van a presentar un crecimiento restringido al propio SNC, siendo muy baja la incidencia de metástasis extraneurales (Franceschi et al., 2006; Nicolini et al., 2006; Burton y Prados, 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994).

Estas neoplasias forman un grupo de tumores heterogéneo, difícilmente encuadrable en un sistema de clasificación, sin embargo, a lo largo de la historia han ido apareciendo distintas clasificaciones sin que ninguna de todas ellas haya sido totalmente satisfactoria.

La primera clasificación que intenta dar una visión unitaria de estos tumores es la del año 1926 realizada por Bailey y Cushing. Estos autores basándose en criterios morfológicos e histogénicos intentan correlacionar cada lesión tumoral con los distintos tipos de células que surgen durante el desarrollo embrionario del SNC, aunque sin implicar por ello una procedencia directa de las mismas (Smirniotopoulos, 1999; Bailey y Cushing, 1925). Esta clasificación enumera hasta 13 tipos tumorales distintos, que son los siguientes:

1. **Meduloepitelioma.** Se trata de tumores con células similares a las de la matriz neuroepitelial primitiva, que poseen capacidad para diferenciarse en neuronas, células gliales o ependimarias.
2. **Meduloblastoma.** Son tumores con células similares a las células neuroepiteliales indiferenciadas del cerebelo y cuarto ventrículo.
3. **Pineoblastoma.** Son aquellos tumores con células similares a las células gliales primitivas del área pineal, que poseen capacidad para diferenciarse en astrocitos, pineocitos o neuronas.
4. **Pinealoma.** Se trata de tumores constituidos por células similares a las células especializadas del área pineal.
5. **Ependimoblastoma.** Son tumores formados por células similares a los ependimoblastos o células primitivas del conducto ependimario, derivadas del neuroepitelio.
6. **Ependimoma.** Son aquellos tumores constituidos por células ependimarias maduras.
7. **Neuroepitelioma.** Se trata de tumores cuyas células presentan características similares a las de la matriz neuroepitelial primitiva, con diferenciación inicial hacia formas neuronales.
8. **Espongioblastoma.** Son tumores formados por células similares a los espongioblastos o células gliales primitivas, que poseen capacidad para diferenciarse hacia astrocitos u oligodendrocitos. Se subdivide en:
 - 8.1. multiforme.
 - 8.2. unipolar.
9. **Astroblastoma.** Estos tumores están constituidos por células de características similares a las células gliales inmaduras o astroblastos, que se encuentran ya diferenciadas a la serie astrocitaria.
10. **Astrocitoma.** Se trata de tumores cuyas células son similares a los astrocitos maduros. Se subdivide en:
 - 10.1. protoplásmico.

10.2. fibrilar.

11. **Oligodendroglioma.** Son tumores con células similares a los oligodendrocitos maduros.
12. **Ganglioneuroma.** Incluye a aquellos tumores formados por células similares a las neuronas ya diferenciadas hacia células ganglionares.
13. **Papiloma coroideo.** Se trata de tumores con células similares a las del epitelio coroideo.

Esta primera clasificación da una visión unitaria histogénica de los tumores del SNC y aporta la terminología básica de las distintas clasificaciones posteriores. Resulta poco práctica en la actualidad por su escaso valor pronóstico y de tratamiento. Además, otra crítica que se le hizo es que muchos tumores están constituidos por poblaciones celulares heterogéneas, sin que se puedan encuadrar en un único tipo (Burger y Scheithauer, 1994; Schiffer et al., 1993; Weller, 1992).

A esta primera clasificación le siguen las del español Ríó Hortega de 1933 titulada Anatomía microscópica de los tumores del sistema nervioso central y periférico y la clasificación de 1945 titulada Nomenclatura y clasificación de los tumores del sistema nervioso. Resulta significativo que en el año 1962 se publica en los Estados Unidos una traducción al inglés de la clasificación de 1933.

Posteriormente a estas clasificaciones han aparecido numerosas clasificaciones y modificaciones de las mismas, pero destaca la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) iniciada en 1979 (Zülch, 1980) que intenta aunar los criterios morfológicos y clínicos.

La actual clasificación de la OMS 2007 preconiza una clasificación morfológica, basada en la clasificación, anteriormente comentada, con modificaciones. Esta clasificación introduce una clasificación en grados de agresividad con valor pronóstico. Preserva la localización del tumor como parte de la clasificación y la relaciona con el pronóstico (Louis et al., 2007; Kleihues et al., 2002; Kleihues y Cavenee, 1999; Kleihues et al., 1993; Weller, 1992).

La clasificación de la OMS 2007 para los tumores gliales queda de la siguiente manera:

1. Tumores astrocíticos.

- 1.1. Astrocitoma pilocítico
Astrocitoma pilomixoide.
- 1.2. Astrocitoma subependimario de células gigantes.
- 1.3. Xantastrocitoma pleomórfico.
- 1.4. Astrocitoma difuso
 - a) Astrocitoma fibrilar.
 - b) Astrocitoma gemistocítico.
 - c) Astrocitoma protoplásmico.
- 1.5. Astrocitoma anaplásico.
- 1.6. Glioblastoma
 - a) Glioblastoma de células gigantes.
 - b) Gliosarcoma.
- 1.7. Gliomatosis cerebri.

2. Tumores oligodendrogliales.

- 2.1. Oligodendroglioma.
- 2.2. Oligodendroglioma anaplásico.

3. Tumores oligoastrocíticos.

- 3.1. Oligoastrocitoma.
- 3.2. Oligoastrocitoma anaplásico.

4. Tumores ependimarios.

- 4.1. Subependimoma.
- 4.2. Ependimoma mixopapilar.
- 4.3. Ependimoma
 - a) Celular.
 - b) Papilar.
 - c) Células claras.
 - d) Tanicítico.
- 4.4. Ependimoma anaplásico.

1.A. TUMORES GLIALES ASTROCITARIOS

Los tumores gliales astrocitarios o genéricamente astrocitomas son un grupo histológicamente heterogéneo de neoplasias primitivas del SNC formadas por células gliales astrocíticas transformadas de forma neoplásica. Los astrocitomas no entran en categorías bien de-

limitadas y fácilmente definibles, sino que representan un continuo biológico que va desde los tumores histológicamente bien diferenciados hasta los poco o nada diferenciados, con pleomorfismo nuclear y celular, proliferación endotelial vascular y necrosis.

Dentro de los tumores gliales astrocitarios se encuentran, según la clasificación de la OMS del 2007, los siguientes subtipos: 1) el difuso que a su vez incluye las formas fibrilar, protoplásmica y gemistocítica; 2) astrocitoma anaplásico; 3) glioblastoma que incluye las formas de glioblastoma de células gigantes y gliosarcoma; 4) astrocitoma pilocítico que incluye el astrocitoma pilomixoide; 5) xantoastrocitoma pleomórfico, 6) astrocitoma subependimario de células gigantes y 7) gliomatosis cerebri (Brat et al., 2007; Louis et al., 2007; Osborn, 1996).

1.A.1. Glioblastoma multiforme

Después de haber realizado una visión general y somera de los tumores astrocíticos o astrocitomas, nos vamos a centrar en el grupo del glioblastoma multiforme, del que podemos decir que es el más frecuente de todos los tumores malignos intracraneales primarios del SNC. En 1863 fue identificado por Virchow como tumor de origen glial. En 1926 Bailey y Cushing cambian la nomenclatura de espongioblastoma multiforme por el término de glioblastoma multiforme, que ya había sido empleado por Mallory en 1914 (Kleihues et al., 2000). El aspecto, tanto macro como microscópico, de esta neoplasia maligna es muy variable, motivo por el que se le denomina “multiforme” (Louis et al., 2007; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994).

Aunque aparece en numerosas clasificaciones como un grupo aparte, la mayoría de autores lo consideran formado principalmente por células gliales astrocitarias. El carácter astrocitario del glioblastoma multiforme se ha demostrado tanto *in vivo* como *in vitro*. *In vivo* se han visto áreas astrocitarias más diferenciadas en la periferia de los tumores en la mayoría de los casos. También *in vitro* se ha demostrado el carácter astrocitario de estos tumores, así destacan los estudios clásicos de Svien, quien observó la diferenciación hacia células astrocitarias tras realizar cultivos de células de glioblastomas

multiformes (Verstegen et al., 1997; Schiffer et al., 1993). Además, se observa en la historia natural de los astrocitomas que hasta en un 56% de los casos se produce una evolución hacia glioblastoma multiforme (Behling et al., 2004; Smirniotopoulos, 1999; Burger y Scheithauer 1994).

El glioblastoma multiforme representa el 15-20% de los tumores malignos primarios del SNC; y suponen aproximadamente la mitad de los tumores gliales astrocitarios, con una frecuencia entre el 50 y el 60% según los diferentes autores. Es el tumor supratentorial más frecuente en adultos (Ohgaki y Kleihues, 2005, Ohgaki et al., 2004, Sandoval Balanzario et al., 2004; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos, et al., 2001; Osborn, 1996).

Pueden encontrarse a cualquier edad, habiéndose descrito casos de glioblastoma multiforme en la 29 semana de gestación hasta pacientes nonagenarios, si bien, se puede decir que la incidencia de estos tumores aumenta con la edad, con un 26% de casos en el grupo de 51-60 años, y son muy infrecuentes antes de los 30 años. En la infancia el intervalo de presentación va de los 5 a los 15 años, con una media de $8,8 \pm 3,9$ años (Louis et al., 2007; Schwartzbaum et al., 2006; Wrensch et al., 2002; Escalante et al., 2001; Hemminki et al., 2001; Kleihues et al., 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Smirniotopoulos y Lee, 1993).

En cuanto al síntoma de inicio es variado. Pueden presentarse con cefalea que posee unas características típicas: es una cefalea de predominio nocturno, más intensa por la mañana, que mejora durante el día, empeora con la posición de decúbito y no suele mejorar con los analgésicos normales. Si el paciente suele sufrir cefaleas de forma habitual, percibe la cefalea con matices diferentes. En otras ocasiones, se manifiestan con crisis convulsiva, déficits neurológicos focales, síndrome de hipertensión craneal, trastornos de la coordinación, alteraciones de la marcha, alteración de la memoria, limitaciones en el habla y comprensión, cuadros similares a un accidente cerebrovascular (ACV), cambios de personalidad desarrollados de forma larvada, mostrando el paciente indiferencia, irritabilidad y agresividad con frecuencias distintas para cada síntoma según los autores consultados

(Tait et al., 2007, Kreth et al., 2006, Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Bussière et al., 2005, Ohgaki y Kleihues, 2005; Sandoval Balanzario et al., 2004, Tortosa et al., 2003, Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues y Ohgaki, 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993; Schiffer et al., 1993).

Es ya clásica la consideración dentro del glioblastoma multiforme de dos subtipos clínicos: glioblastoma multiforme primario o de novo y el glioblastoma multiforme secundario. Esta división del glioblastoma multiforme en cuanto a su origen no es una división puramente académica, sino que define dos subgrupos de glioblastoma en cuanto a edad de presentación, genética, evolución y pronóstico-supervivencia (Kleihues et al., 2000, Kleihues y Ohgaki, 1999; Osborn, 1996).

El glioblastoma multiforme primario o de novo es aquel tipo de glioblastoma multiforme que debuta directamente como tal, es decir, sin existir una evolución desde formas histológicas menos agresivas. Se caracteriza por un desarrollo muy rápido de los síntomas clínicos. Aparece en personas mayores de 50 años, con una media de edad de 55 años al diagnóstico. Es más frecuente en varones que en mujeres con una proporción hombre/ mujer de 1,5-2 (Schwartzbaum et al., 2006; Mehrazin y Yavari, 2006; Ohgaki y Kleihues, 2005; Wrensch et al., 2002; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Smirniotopoulos y Lee, 1993). Genéticamente se caracteriza por tener amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, *EGFR*, por sus siglas en inglés (epidermal growth factor receptor), en un 39% de los pacientes, amplificación de *MDM2* en un 7% de los pacientes, mutación de *TP53* en un 11% de los pacientes, mutación de *PTEN* en un 32% de los pacientes y delección de *P16* en un 36% de los pacientes. Su evolución es más rápida y la supervivencia más corta. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen una historia clínica prequirúrgica de menos de 3 meses, habiéndose descrito tiempos de evolución entre 1 y 120 días con media entre 75 y 90 días, según los distintos autores (Tait et al., 2007, Kreth et al., 2006, Wilne et al.,

2006, Bussière et al., 2005, Tortosa et al., 2003, Kleinhues y Cavane, 1999).

El glioblastoma secundario es aquel tipo de glioblastoma multiforme que procede de una evolución más larga desde astrocitoma, astrocitoma anaplásico y finalmente glioblastoma multiforme. La edad de los pacientes al diagnóstico es de 39-41 años. Es más frecuente en mujeres con una proporción hombre/mujer del 0,8. Se caracteriza por presentar mutación de *P53* que está presente en el 67% de los casos. No se ha identificado amplificación de *MDM2* ni de *EGFR*. Existe delección de *p16* en el 4% de los pacientes. La mutación de *PTEN* se presenta también en el 4% de los pacientes. Suele tener una historia clínica prequirúrgica de 53 meses desde astrocitoma de bajo grado y 25 meses desde astrocitoma anaplásico. Se ha descrito una supervivencia ligeramente mayor a las formas primarias de glioblastoma multiforme (Tait et al., 2007, Kreth et al., 2006, Wilne et al., 2006, Bussière et al., 2005, Tortosa et al., 2003, Kleinhues y Cavane, 1999).

En cuanto a la frecuencia de cada uno de los dos subtipos clínicos existe un claro predominio del subtipo primario con una prevalencia del 95% frente al subtipo secundario que presenta una prevalencia del 5% (Iza et al., 2006; Demir et al., 2005; Ohgaki et al., 2004; Kleihues et al., 2000; Kleihues y Ohgaki, 1999).

El glioblastoma multiforme es el tumor primario del cerebro que tiene peor pronóstico. Disemina de forma rápida, precoz y amplia. Las metástasis en el SNC son raras y se producen por LCR, las metástasis extracraneales también han sido descritas (Mujic et al., 2006; Schultz et al., 2005; Santos et al., 2003; Yasuhara et al., 2003). Entre un 2-10%, según los distintos autores, los glioblastomas son múltiples, es decir con diferentes focos sin conexión macro ni microscópica. En estas formas se ha descrito una mayor frecuencia de evolución más benigna con supervivencia más larga. Para explicar esto, algunos autores han sugerido que este mejor pronóstico sería consecuencia de ese cúmulo de alteraciones genéticas que conllevaría a la apoptosis precoz de las células malignas, controlándose así hasta cierto punto la tasa de crecimiento tumoral. Para otros autores, la

mayor supervivencia sería consecuencia de que la inestabilidad genética produciría ciertas mutaciones que conducirían a la presentación de antígenos de superficie nuevos que desembocarían en una respuesta inmunoprotectora (Iza et al., 2006; Ohgaki et al., 2004; Kleihues et al., 2000; Kleihues y Ohgaki, 1999).

La localización habitual del glioblastoma multiforme es la sustancia blanca cerebral profunda. Los lóbulos más afectados son el frontal, el temporal y el parietal sucesivamente, siendo frecuente la afectación de varios lóbulos por el tumor. La fosa posterior es una localización infrecuente en el glioblastoma multiforme. Puede existir afectación de los ganglios basales e incluso afectación a ambos hemisferios cerebrales porque atraviesan el cuerpo calloso. En la infancia, por el contrario, predomina la localización infratentorial aunque en artículos más recientes algunos autores señalan una mayor frecuencia en los tumores supratentoriales (51%) que en los infratentoriales (49%). Dentro de los tumores supratentoriales en la infancia, la localización hemisférica es la más frecuente (57%) y en los tumores infratentoriales la línea media es la localización más frecuente (68%) (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006; Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006; Lamborn et al., 2004; Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz et al., 2001; Kleihues et al., 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993).

El tiempo de supervivencia, expresado en semanas, que ha sido publicado para el glioblastoma multiforme varía entre 48 y 96 semanas (12 a 24 meses), según los distintos autores consultados. La supervivencia sin recidivas a los 5 años es prácticamente nula (Combs, Thilmann et al., 2005; Chan et al., 2005; Lamborn et al., 2004; Ohgaki et al., 2004; Daneyemez et al., 1998; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996).

1.A.2. Astrocitoma anaplásico grado III

El astrocitoma anaplásico grado III o astrocitoma maligno ocupa una posición intermedia entre el astrocitoma benigno o de bajo grado

y el glioblastoma multiforme. Supone aproximadamente un tercio de los astrocitomas con una frecuencia de entre el 25 al 35% de los tumores gliales astrocitarios según los distintos autores (Ohgaki y Kleihues, 2005, Ohgaki et al., 2004, Sandoval Balanzario et al., 2004; Pérez Ortiz et al., 2001; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994).

Pueden presentarse a cualquier edad, pero típicamente se observan en pacientes con edad comprendida entre los 40 y los 50 años (Houillier et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006; Wrensch et al., 2002; Escalante et al., 2001; Hemminki et al., 2001; Pérez Ortiz et al., 2001, Kleihues et al., 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993).

Son más frecuentes en hombres que en mujeres con una proporción de 1,5-2:1, según los diferentes autores (Mehrazin y Yavari, 2007; Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006; Ohgaki y Kleihues, 2005; Wrensch et al., 2002; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn 1996).

En cuanto al síntoma de inicio ocurre como en el caso del glioblastoma multiforme, es variado y pueden presentarse con cefalea con las características descritas anteriormente, crisis convulsiva, déficits neurológicos focales, síndrome de hipertensión craneal, trastornos de la coordinación, alteraciones de la marcha, alteración de la memoria, limitaciones en el habla y comprensión, cuadros similares a un accidente cerebrovascular (ACV), cambios de personalidad desarrollados de forma larvada, mostrando el paciente indiferencia, irritabilidad y agresividad con frecuencias distintas para cada síntoma según los autores consultados (Tait et al., 2007; Kreth et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006; Bussièrre et al., 2005; Ohgaki y Kleihues, 2005; Sandoval Balanzario et al., 2004; Tortosa et al., 2003; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001; Kleihues y Ohgaki, 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993; Schiffer et al., 1993).

La localización del astrocitoma anaplásico grado III puede ser en cualquiera de los hemisferios cerebrales. Al igual que en el glioblas-

toma multiforme, los lóbulos más afectados son el frontal, el temporal y el parietal sucesivamente, siendo frecuente la afectación de varios lóbulos por el tumor. La localización de estos tumores en fosa posterior es muy infrecuente (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006; Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006; Lamborn et al., 2004; Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001; Kleihues et al., 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Smirniotopoulos et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993).

El astrocitoma anaplásico grado III tiene mal pronóstico habiéndose descrito un tiempo de supervivencia medio, expresado en semanas, de entre 132 a 200 semanas (33 a 50 meses), según los diferentes autores (Combs, Thilmann et al., 2005; Chan et al., 2005; Ohgaki et al., 2004; Daneyemez et al., 1998; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Ammirati et al., 1987). Es frecuente la diseminación epidimaria y por el LCR (Osborn, 1996).

1.A.3. Astrocitoma grado II o astrocitoma de bajo grado

El astrocitoma grado II o de bajo grado es menos frecuente que los dos grupos tumorales anteriores, con una frecuencia del 15 al 25% según los distintos autores (Ohgaki y Kleihues, 2005, Ohgaki et al., 2004; Sandoval Balanzario et al., 2004; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001).

Suele presentarse en población más joven que los grupos anteriores, y suele aparecer en edad pediátrica y en adultos entre los 20 y 30 años según las distintas series publicadas (Houillier et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006; Wrensch et al., 2002; Hemminki et al., 2001; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001; Kleihues et al., 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993).

Como en los grupos anteriores hay un predominio en varones, con una proporción de 1,5 a 2 hombres por cada mujer (Mehrazin y Yavari, 2007; Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne

et al., 2006; Ohgaki y Kleihues, 2005; Wrensch et al., 2002; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn 1996).

Como en los dos grupos anteriores, el síntoma de inicio es variado y puede presentarse con las manifestaciones clínicas anteriormente descritas, siendo un síntoma inicial frecuente la presencia de convulsiones (Tait et al., 2007; Kreth et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006; Bussièrre et al., 2005; Ohgaki y Kleihues, 2005; Sandoval Balanzario et al., 2004; Tortosa et al., 2003; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001; Kleihues y Ohgaki, 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching e al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993; Schiffer et al., 1993).

Como en los grupos anteriores, la localización del astrocitoma grado II o de bajo grado, puede ser en cualquiera de los hemisferios cerebrales. También los lóbulos más afectados son el frontal, el temporal y el parietal sucesivamente, siendo frecuente la afectación de varios lóbulos por el tumor. La localización de estos tumores en fosa posterior es muy infrecuente (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006; Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006; Lamborn et al., 2004; Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001; Kleihues et al., 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Smirniotopoulos y Lee, 1993).

En el astrocitoma grado II el tiempo de supervivencia de los pacientes está comprendido entre 240 y 444 semanas (60 a 111 meses), según los distintos autores consultados (Combs, Thilmann et al., 2005; Chan et al., 2005; Ohgaki et al., 2004; Daneyemez et al., 1998; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994; Ammirati et al., 1987).

1.A.4. Diseminación

Los tumores cerebrales primarios malignos, al igual que los tumores malignos de otras regiones anatómicas del organismo, pueden diseminar localmente o a distancia. Ambas posibilidades son infrecuentes en los tumores cerebrales. Se ha descrito o clasificado las

formas de diseminación de los tumores cerebrales como frecuentes, infrecuentes y muy infrecuentes. En el patrón de diseminación frecuente se describe la existencia de lesiones en el mismo hemisferio o el hemisferio contralateral, que pueden corresponder a lesiones satélites, es decir, lesiones metacrónicas a la tumoración de mayor tamaño o bien a metástasis del tumor. Son consideradas como vías de diseminación los tractos compactos de la sustancia blanca, corona radiata, alrededor del epéndimo ventricular, por debajo de la piamadre, en las leptomeninges, y a siembra en el LCR del espacio subaracnoideo. También se ha descrito un patrón de diseminación infrecuente por invasión dural. Finalmente, se ha descrito como patrón de diseminación muy infrecuente la existencia de metástasis a distancia fuera del SNC, pero es un hecho excepcional, debido a que por la gran agresividad de estos tumores el paciente fallece antes de que se haya producido la diseminación a distancia y a las características de la barrera hematoencefálica; sin embargo, es un hecho importante a considerar en los trasplantes de órganos. Fundamentalmente, los patrones de diseminación comentados anteriormente han sido descritos para el glioblastoma multiforme y para el astrocitoma anaplásico grado III, siendo excepcional la diseminación local o a distancia del astrocitoma grado II (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006, Mehrazin et al., 2006; Mujic et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Schultz et al., 2005; Lamborn et al., 2004; Santos et al., 2003; Yasuhara et al., 2003 Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues et al., 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993; Hoffman y Duffner, 1985).

1.A.5. Tratamiento

El tratamiento de los tumores cerebrales va a ser multidisciplinar con la cooperación de distintos especialistas como son neurocirujanos, neurólogos, oncólogos, radiólogos, anatomopatólogos, rehabilitadores, etcétera.

En general el tratamiento consiste en neurocirugía y radioterapia, aunque en algunos casos, como los linfomas, la quimioterapia será la piedra angular (sólo se pueden tratar con quimioterapia y radioterapia). Los trabajos más recientes recomiendan utilizar quimioterapia para tratar tumores cerebrales en menores de 3 años, dado que la radioterapia puede alterar el desarrollo normal del cerebro ocasionando problemas de aprendizaje (Grundy et al., 2007; Kreth et al., 2006).

El tratamiento dependerá del tipo y grado de malignidad del tumor, así como de la localización del mismo.

Los mejores resultados se consiguen combinando distintas modalidades de tratamiento (Sathornsumetee et al., 2007; Schwartzbaum et al., 2006; Ohgaki y Kleihues, 2005; Stupp et al., 2005; Westphal et al., 2003; Wrensch et al., 2002; Burton y Prados, 2000; Verstegen et al., 1997).

En algunos pacientes junto a la radioterapia se emplea la hidroxiurea. La hidroxiurea es un fármaco citostático derivado de la urea desarrollado aproximadamente hace 30 años y empleado como tratamiento de la leucemia, el melanoma, el cáncer de ovario, de pulmón, tumores primarios cerebrales y otros tipos de cáncer. El efecto secundario más común de hidroxiurea es la supresión de la médula ósea. Este hecho restringe el empleo del fármaco en aquellas personas que padezcan anemia, trombocitopenia y neutropenia. Administrado junto con la radioterapia aumenta la sensibilidad de las células a la radiación. Basándose en ese aumento de sensibilidad de las células a la radiación se ha empleado también en algunas ocasiones en el tratamiento de los tumores primarios malignos cerebrales (Little et al., 2006; Prados et al., 1998; Matsutani et al., 1994; Levin, 1992).

1.A.6. Evolución o pronóstico

En general, la supervivencia de los tumores está fuertemente relacionada con el *tipo histológico* y la *edad*.

La agresividad aumenta con la edad. Los pacientes mayores tienen peor pronóstico que los pacientes jóvenes para el mismo tipo histológico.

gico. La población pediátrica menor de 20 años y los adultos entre 20 y 44 años tienen una supervivencia mejor que los adultos mayores de 44 años para cada tipo histológico. Esto explica que hasta un 90% de los gliomas intracerebrales en adultos mayores de 60 años correspondan a glioblastoma multiforme y la edad avanzada en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico más significativo. Una excepción a esta afirmación son los niños diagnosticados antes de los 3 años que presentan peor pronóstico que los diagnosticados entre los 3-14 años. En tumores primarios en población menor de 14 años la supervivencia a los 5 años es del 72% (Schwartzbaum et al., 2006; Ohgaki y Kleihues, 2005; Lamborn et al., 2004; Wrensch et al., 2002; Versteegen et al., 1997; Osborn 1996; Rausching et al., 1994).

Se ha descrito otros factores pronóstico como el sexo (mejor pronóstico para mujeres), localización (mejor para la localización infratentorial) y extensión del tumor (mejor cuanto menos extenso), pero no existen evidencias estadísticamente significativas.

Algunos autores han considerado a la necrosis como el único parámetro histológico, de forma individual, que muestra una verdadera significación pronóstica. Sin embargo, el problema no queda resuelto porque si bien es cierto que los tumores con necrosis muestran una supervivencia media mucho menor que los tumores sin necrosis (7 meses en los primeros frente a más de 24 meses en estos últimos), hasta un 50% de los astrocitomas anaplásicos (tumores sin necrosis) fallecen en los primeros 24 meses mientras que un 8% de los glioblastomas multiformes (tumores con necrosis) tienen una supervivencia mayor de 24 meses (Schwartzbaum et al., 2006; Ohgaki y Kleihues, 2005; Lamborn et al., 2004; Wrensch et al., 2002; Lote et al., 1998; Versteegen et al., 1997; Osborn 1996; Rausching et al., 1994).

También se ha descrito marcadores genéticos y moleculares dentro del tumor que pueden tener valor pronóstico. Se encuentra peor supervivencia en tumores que sobreexpresan *EGFR* y con *TP 53* normal (Wrensch et al., 2005; Nutt et al., 2003; Wrensch et al., 2002; Versteegen et al., 1997).

Una forma de valorar de forma cuantitativa el estado clínico o la calidad de vida del paciente es el llamado índice de Karnofsky (IK) que hace referencia al estado físico en el que se encuentra el paciente en un momento dado (Yates 2001). Se mide en tanto por cien (%) y oscila entre 0 y 100, con variaciones o intervalos tomados de 10 en 10. Los parámetros valorados en el índice de Karnofsky se muestran en la tabla 2 del apartado Material y métodos.

1.B. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ASTROCITOMAS

Como ya hemos mencionado, los tumores gliales representan el 40-50% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central, de ellos los astrocitomas son los tumores gliales más frecuentes, constituyendo en conjunto entre el 70-80% de este grupo (Franceschi et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Croteau y Mikkelsen, 2001; Tedeschi-Blok et al., 2001; Burton y Prados 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Smirniotopoulos y Lee, 1993; Pérez Ortiz, Galagarra Inza et al., 2001). De todos ellos, el grupo más numeroso corresponde al glioblastoma multiforme que supone un 50% de ellos y el otro 30% restante lo constituyen los astrocitomas, incluyendo aquí desde los astrocitomas bien diferenciados hasta los anaplásicos, con un predominio de las formas anaplásicas en el adulto (Schwartzbaum et al., 2006; Ohgaki y Kleihues, 2005; Schiffer et al., 1993). En la infancia estos tumores presentan unas características especiales como son un predominio de las formas más diferenciadas, siendo más frecuente en los niños el astrocitoma fibrilar de bajo grado representando el 40,4% de los tumores intracraneales en los niños (Mehrazin y Yavari, 2006; Gaensler, 1998).

En cuanto a la *distribución geográfica* de los tumores cerebrales se ha indicado que son más frecuentes en los países con mayor desarrollo y acceso a los cuidados médicos. Esta variabilidad de frecuencia, en parte, está debida a las diferencias socio-económicas que hacen que estén infradiagnosticados en los países menos desarrollados; sin embargo, hay que señalar que la incidencia de tumores cerebrales en Japón es menos de la mitad que en el Norte de Europa; en

Estados Unidos se afectan por glioma más los blancos que los negros pero en meningiomas la incidencia está cercana a la igualdad; ello hace que algunos autores señalen que no se puede atribuir que las diferencias entre razas sean debidas exclusivamente a la facilidad de acceso a los cuidados médicos (Wrensch et al., 2002; Surawicz et al., 1999).

1.B.1. Factores de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales

Los tumores gliales astrocitarios son un grupo de tumores altamente heterogéneo desde el punto de vista histológico. Esto junto con una valoración retrospectiva de exposición a factores de riesgo y un período de latencia indefinido hace imprecisas las asociaciones estimadas como factores de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales (Franceschi et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Ohgaki y Kleihues, 2005; Wiemels et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Brinton et al., 2001; Raaschou-Nielsen et al., 2001; Tedeschi-Blok et al., 2001; Teppo et al., 2001; Boffetta et al. 2000; Straif et al., 2000; Blot et al. 1999; McCredie et al., 1999; Norman et al., 1996).

A continuación, se analizan los factores de riesgo que han sido descritos en diferentes estudios como posibles causantes de alteraciones genéticas que conllevarán como resultado final el desarrollo de un tumor cerebral.

1.B.1.1. Síndromes hereditarios

En 1991, Narod et al. estimaron que la predisposición genética era un factor de riesgo sólo en un 2% de los tumores cerebrales diagnosticados en los niños en Gran Bretaña. Esta observación ha sido descrita también por otros autores como Melean et al., Paunu et al. y Bondy et al. (Melean et al., 2004; Zainuddin et al., 2004; Paunu et al., 2002; Malmer, Tavelin et al., 2000; Shadan y Koziol, 2000; Malmer, Gronberg et al., 1999; Trizna et al., 1998; Bondy et al., 1994; Narod et al., 1991).

En un estudio de 500 adultos con glioma, en San Francisco, Wrensch et al. en 1997, encontraron que menos del 1% de los pa-

cientes tenía un síndrome hereditario (1 caso de esclerosis tuberosa y 3 de neurofibromatosis). Este hecho también ha sido observado por Hill et al. (Hill et al., 2003; Wrensch et al., 1997).

Algunos síndromes hereditarios como la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis tipo 1 y 2, el síndrome carcinoma nevoide de células basales, el síndrome de Turcot, el síndrome de cáncer familiar Li-Fraumeni han sido descritos como síndromes en los cuales se presentan tumores cerebrales (Bondy et al., 1994).

A pesar de que a la predisposición genética se le considera responsable de un 5-10% de los tumores cerebrales se piensa que este dato está infraestimado debido a que algunos síndromes hereditarios no están realmente diagnosticados y porque a los pacientes con tumores cerebrales raramente se les realiza un estudio genético (Wrensch et al., 2002; Malmer, Tavelin et al., 2000; Shadan y Koziol, 2000; Malmer, Gronberg et al., 1999; Trizna et al., 1998).

A pesar de que muchos estudios demuestran ciertos casos de agregación familiar como consecuencia de desórdenes neurogenéticos o multisistémicos como los expuestos anteriormente, existe una pequeña proporción de casos familiares que no se ajusta a ningún síndrome hereditario conocido. Característicamente estos últimos afectan a pacientes más jóvenes, a distintas generaciones de diferente procedencia geográfica y no se presenta en cónyuges, datos que apoyan un origen genético más que debido a factores ambientales (Iza et al., 2006; Wrensch et al., 2002; Malmer, Tavelin et al., 2000; Shadan y Koziol, 2000; Malmer, Gronberg et al., 1999; McCredie et al., 1999; Trizna et al., 1998).

1.B.1.2. Infección

Clásicamente se ha reconocido la relación entre determinados agentes infecciosos y el desarrollo de neoplasias en el SNC.

Diferentes modelos experimentales utilizan tanto virus como retrovirus, papovavirus y adenovirus como agentes para la inducción de tumores en animales de experimentación, concretamente el glioblastoma multiforme y meduloblastoma. En seres humanos no se ha demostrado una asociación entre virus y tumores gliales astrocitarios.

Únicamente se ha demostrado una asociación entre VIH-linfoma (Wrensch et al., 2002; Cuomo et al., 2001; Del Valle et al., 2001; Wrensch et al., 2001; Fisher et al., 1999; Linos et al., 1998; Strickler et al., 1998; Berleur y Cordier, 1995; Ryan et al., 1993).

1.B.1.3. Traumatismos y lesiones craneales

Los traumatismos y las lesiones craneales han sido sospechosas de estar relacionadas con algunos tipos de tumores cerebrales, sin embargo algunos estudios no encuentran evidencias significativas de asociación con los tumores cerebrales (Monteiro et al., 2006; Wrensch et al., 2000; Strauss et al., 1999; Inskip et al., 1998; Preston-Martin et al., 1998; Gurney et al., 1996).

1.B.1.4. Exposición a productos químicos

Se ha descrito que la exposición a pesticidas es un factor de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales, pero los resultados publicados son dispares ya que en 9 muestras se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en 5 muestras las diferencias no eran estadísticamente significativas y en 3 muestras no se encontró asociación (Cantor et al., 1999; Zahm, 1999, Pogoda et al., 1997).

En el año 2000, Schreinemachers sugiere un posible papel de los herbicidas clorofenoxilados, empleados en la agricultura del trigo, y el desarrollo de tumores cerebrales mostrando una asociación positiva. Esta observación también ha sido señalada por Wrensch et al. (Wrensch et al., 2002; Schreinemachers, 2000; Straif et al., 2000).

1.B.1.5. Radiaciones

A. Radiaciones ionizantes

El uso terapéutico de radiaciones ionizantes es considerado como un factor de riesgo unido al desarrollo de tumores cerebrales. Los segundos tumores cerebrales primarios además ocurren más frecuentemente de lo esperado en pacientes tratados con radioterapia.

Por otra parte, los supervivientes de Hiroshima mostraron una alta incidencia de meningioma correlacionada con la dosis de radiación del cerebro.

Las técnicas diagnósticas no han sido asociadas con un incremento del riesgo de glioma.

Estudios realizados en trabajadores de centrales nucleares y manipuladores de material nuclear dan resultados poco concluyentes (Ohgaki y Kleihues, 2005; Wrensch et al., 2002; Wrensch et al., 2000; Salminen et al., 1999; Shintani et al., 1999).

B. Radiaciones no ionizantes

Aunque se ha indicado una asociación entre el uso del teléfono móvil y la incidencia de tumores cerebrales, esta asociación no ha sido demostrada (Hardell et al., 2003; Hardell et al., 2001; Inskip et al., 2001; Johansen et al., 2001; Muscat et al., 2000).

Según algunos estudios existe un incremento estadísticamente significativo del 10-20% de patología cerebral maligna en los trabajadores de campos electromagnéticos, mientras que otros artículos no encuentran tal asociación (Hardell et al., 2003; Wrensch et al., 2002; Minder y Pfluger, 2001; Savitz et al., 2000; Floderus et al., 1999). La forma en que los campos electromagnéticos se relacionan con el riesgo de tumor cerebral se explica, según algunos autores, porque los campos electromagnéticos disminuyen los niveles normales de producción de melatonina, la cual se piensa que tiene efectos oncoestáticos (Davis et al., 2001; Levallois et al., 2001).

1.C. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los tumores intracraneales se basa en la anamnesis, exploración neurológica y física del paciente, y pruebas complementarias, que incluyen técnicas de imagen: Tomografía Computerizada (TC) y Resonancia Magnética (RM); electroencefalograma (EEG), potenciales evocados, analítica (hormonas, marcadores tumorales), Tomografía por Emisión de Positrones (PET), angiografía. El diagnóstico definitivo se establece desde el estudio anatomopatológico. La explicación del uso de todas estas pruebas complementarias viene dada de las consecuencias que implica el diagnóstico de esta entidad.

1.D. NEUROPATOLOGÍA: HISTOPATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUIMIA

1.D.1. Histopatología

En el caso del glioblastoma multiforme, la heterogeneidad define el patrón morfológico de estos tumores. El estudio en autopsias y biopsias seriadas ha mostrado que el tumor expresa en diferentes áreas todos los grados de agresividad (astrocitoma, astrocitoma anaplásico y glioblastoma). Esta heterogeneidad puede resultar, en ocasiones, problemática para el diagnóstico en muestras pequeñas.

El glioblastoma multiforme se caracteriza por su alto polimorfismo celular con un predominio de células gliales anaplásicas (astrocitos) con mitosis. Se acompañan de proliferación vascular con formaciones glomerulares. Presenta necrosis. Todos estos elementos se distribuyen variablemente dentro del tumor.

La celularidad presente también puede resultar muy heterogénea en cuanto a su composición y al grado de diferenciación. Una parte de la población neoplásica mantiene patrones celulares astrocitarios y junto a ella se presentan diferentes tipos celulares: células pobremente diferenciadas, fusiformes, redondas o pleomórficas y ocasionalmente células gigantes multinucleadas.

La transición entre áreas en las que aún es reconocible la naturaleza astrocítica y áreas con células altamente anaplásicas puede ser continua o abrupta. El pleomorfismo celular viene dado por la diversidad y distribución de los tipos celulares que se encuentran a lo largo de toda la lesión, así como el predominio de cada uno de ellos en cada caso.

Se puede observar células pequeñas indiferenciadas, fusiformes, gemistocitos, células gigantes multinucleadas, células lipidizadas y granulares.

Los diferentes tipos celulares pueden aparecer de forma pura en algunos casos, pero normalmente son variables en su predominio. La mayoría de casos muestran predominio de células fusiformes irregulares. Estas células tienen núcleo ovalado hipercrómico, con nucleolo visible y un citoplasma bipolar. Se disponen continuamente a lo largo

de toda la lesión o en grupúsculos sin forma definida. También infiltran difusamente la sustancia blanca. Las mitosis son frecuentes y normales (Burger y Kleihues, 1989).

Las células gigantes multinucleadas se suelen considerar un elemento constante de los glioblastomas, pero no se les asocia un curso clínico diferente a los casos en los que están ausentes. A pesar de su apariencia maligna, se las considera un cambio de tipo regresivo. El citoplasma es abundante, también eosinófilo, que puede tener diversas expansiones de formas variables. Las mitosis de estas células suelen ser atípicas (Burger y Green, 1987).

Las células pequeñas tienen núcleos redondos hiperocrómicos, donde resulta difícil observar el nucleolo. El citoplasma es escaso, sin expansiones. Se observan frecuentemente mitosis.

En el otro extremo de diferenciación están los gemistocitos y astrocitos fibrilares. Los gemistocitos tienen un citoplasma abundante, no fibrilar. El núcleo es oscuro y desplazado hacia la periferia de la célula (Reis et al., 2001; Watanabe et al., 1997; Burger y Kleihues, 1989).

La infiltración de linfocitos es un acontecimiento habitual, sobre todo en áreas con un marcado componente gemistocítico. Ocurre en la mayoría de los glioblastomas. En el 75% de los casos se trata de linfocitos CD8+, siendo menos habitual la infiltración de linfocitos CD4+ y/o linfocitos B (Bodey et al., 2001; Bodey et al., 1995; Rossi et al., 1989).

Además del componente celular, la hiperplasia vascular y necrosis son los criterios diagnósticos fundamentales en el glioblastoma. La proliferación microvascular es un sello histopatológico de este tumor que junto a la necrosis son las estructuras morfológicas diferenciadoras del glioblastoma.

Las células neoplásicas han adoptado la capacidad de recluir vasos sanguíneos de tejidos vecinos. Los vasos crecen adoptando un patrón morfológico de vascularización angiodisplásico. Esta hiperplasia endotelial a menudo adopta formaciones glomerulares con varias luces vasculares rodeadas por células periteliales (Haddad et al., 1992; Nagashima et al., 1987).

La angiogénesis está regulada por receptores con actividad tirosina quinasa que no se expresan normalmente en el endotelio quiescente, pero que están sobreexpresados en los vasos tumorales proliferativos, asociados con la progresión del tumor. El factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF, por sus siglas en inglés (vascular endothelial growth factor), es el regulador más importante en la angiogénesis de gliomas y está altamente expresado en glioblastomas (Plate y Risau, 1995; Plate, Breier y Risau, 1994; Plate, Breier, Weich et al., 1994).

Como consecuencia de todas estas alteraciones vasculares se producen amplias regiones de necrosis por isquemia. Microscópicamente la necrosis se observa en áreas extensas en las que se pueden identificar algunas células gliales necróticas y grandes vasos necróticos dilatados. Ocasionalmente se observa, en el seno de una gran área de necrosis, algunos vasos intactos rodeados de células tumorales viables. También se observan múltiples y pequeñas necrosis, con formas irregulares y rodeadas por células fusiformes, orientadas radialmente y empaquetadas, dando un patrón de pseudoempalizada (Plate y Mennel, 1995).

El astrocitoma anaplásico grado III presenta un patrón histológico intermedio entre astrocitoma grado II o astrocitoma de bajo grado y el glioblastoma multiforme. Las células aún mantienen patrones morfológicos astrocitarios definiéndose el astrocitoma anaplásico como un astrocitoma con anaplasia focal o difusa, con una celularidad incrementada (de moderada a alta) respecto al de bajo grado, la cual también puede ser tanto difusa como focal (siendo este hecho un criterio diagnóstico importante), pleomorfismo, atipia nuclear, mitosis, proliferación vascular y ausencia de necrosis (Louis et al., 2007).

En el astrocitoma grado II, la visión microscópica que se observa es un aumento discreto y difuso de la celularidad. Son células de morfología astrocitaria con un patrón celular homogéneo, la vascularización es discretamente hiperplásica y mantiene la estructura regular de la pared endotelial. Con frecuencia hay infiltrados linfocitarios perivasculares.

El tumor infiltra el tejido nervioso englobando neuronas y axones. Se pueden distinguir tres variantes morfológicas según el astrocito predominante:

- *Fibrilar*: Es la variante más frecuente, formado por astrocitos estrellados con prolongaciones finas y largas que forman una matriz fibrilar. Presenta una densidad celular variable, en general escasa y ocasionalmente capilares con signos de hiperplasia endotelial, lo que suele asociarse a una mayor densidad celular. El citoplasma es escaso y en ocasiones aparecen microquistes eosinófilos en la matriz fibrilar.
- *Protoplásmico*: Las células son semejantes a astrocitos protoplásmicos, con citoplasmas estrellados, de prolongaciones más cortas, gruesas y escasas que los fibrilares. El cuerpo celular es un tanto globuloso, eosinófilo. El núcleo puede ser central o lateral. Los vasos son en general escasos, y pueden mostrar signos de proliferación endotelial. La matriz en esta variante es menos densa y la presencia de quistes, más abundante.
- *Gemistocítico*: Puede considerarse una variante del patrón protoplásmico porque sus células son parecidas pero más grandes, con citoplasma más hinchado y más eosinófilo. Las prolongaciones son múltiples, cortas y finas. El núcleo puede ser único o múltiple generalmente excéntrico, irregular. En ocasiones las células tumorales se sitúan en torno a los vasos sanguíneos, formando rosetas perivasculares (Louis et al., 2007).

1.D.2. Inmunohistoquimia

Las células gliales astrocitarias neoplásicas expresan como elemento diferencial la proteína gliofibrilar ácida, GFAP, por sus siglas en inglés (glial fibrillary acidic protein). GFAP es una proteína antigénica, que está presente en los astrocitos y que forma parte de la estructura de los gliofilamentos.

La intensidad y extensión de la expresión de GFAP es altamente variable (Kleihues et al., 2000). Generalmente las células tumorales

conservan cierta diferenciación astrocítica y son fuertemente positivas, especialmente los gemistocitos. Las células pequeñas indiferenciadas se tiñen más débilmente o son claramente negativas. Las células gigantes multinucleadas son las más variables en la expresión de GFAP.

Dentro de un tumor puede haber regiones sin expresión. Hay una tendencia a la ausencia de expresión de GFAP conforme el tumor va progresando, pero no se considera que tenga un valor pronóstico (Schmitt, 1983 a; Schmitt, 1983 b).

Los índices de Ki-67 son elevados oscilando entre el 15-20% en estos tumores (Karamitopoulou et al., 1994; Burger et al., 1986). El antígeno Ki-67 es una proteína nuclear que se define por su reactividad con el anticuerpo monoclonal murino MIB-1. Esta proteína Ki-67 se expresa predominantemente durante todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y M), estando ausente en las células quiescentes (G0). El antígeno se detecta exclusivamente en el núcleo durante la interfase. Sin embargo durante la mitosis la proteína se detecta en la superficie de los cromosomas observándose en este caso un marcaje citoplasmático, siendo rápidamente degradada cuando la célula entra en un estado no proliferativo. Es el marcador de proliferación más ampliamente usado para medir el índice de proliferación y para poder tener una estimación del crecimiento cuantitativo de la neoplasia, hasta el punto de actuar con frecuencia como una variable pronóstica (Johannessen y Torp, 2006; Torp, 2002; Bouvier-Labit et al., 1998; Jaros et al., 1992; Schröder et al., 1991; Deckert et al., 1989; Zuber et al., 1988).

La p53 es una proteína de un peso comprendido entre 53 y 55 Kda, descrita en 1979. En un inicio y de forma errónea se le atribuyó una función oncogénica. No fue hasta el año 1989 cuando el grupo de Levine et al le otorga su verdadera función fisiológica: proteína supresora de tumores. A partir de 1991 se la relaciona con procesos de apoptosis. Actualmente, sabemos que su función fundamental son los mecanismos de respuesta celular frente al daño o mutación en el genoma, hecho por el que recibe el nombre de “guardián del genoma”. Deleciones o mutaciones en el gen p53 se correlacionan con el

desarrollo de algunos tipos de cáncer, y aumentos en su forma nativa se han descrito en patologías donde los procesos apoptóticos se encuentran elevados, aparece expresada en los glioblastomas multiformes, en los astrocitomas anaplásicos grado III y astrocitoma grado II, de una manera heterogénea y con poco valor predictivo en estos tumores (Louis et al., 2007; Sarkar et al., 2005; Gómez-Lázaro, Fernández-Gómez y Jordán 2004; Sarkar et al., 2002).

Tanto el número de mitosis como los índices proliferativos varían según el área tumoral estudiada. Las células fusiformes y las células pequeñas indiferenciadas parece que muestran una marcada actividad proliferativa y por tanto podrían tener un comportamiento más agresivo. Sin embargo, los gemistocitos tienen menor grado de proliferación. La determinación de la actividad proliferativa puede ser indicativa del comportamiento tumoral y dar información adicional en el diagnóstico morfológico (Watanabe et al., 1997).

El factor de crecimiento epidérmico, EGFR, de sus siglas en inglés (epidermal growth factor receptor) es un receptor celular iniciador de cascadas de señales que se activan mediante la unión de ligando y finalizando con la expresión de genes diana en el núcleo. Los receptores celulares constituyen un grupo amplio de oncogenes, entre los que *EGFR* es uno de estos receptores y se ha clasificado dentro de la subclase I junto a otros receptores con los que comparte una similitud estructural, como son *HER-2*, *HER-3* y *HER-4*. Los receptores de esta familia poseen como característica estructural principal dos regiones ricas en residuos de cisteína en la parte extracelular de la molécula. El receptor EGFR está codificado por el gen *c-erbB-1* ó *Her-1*, situado en el cromosoma 7, en la región 7p12 (Kondo y Shimizu 1983). Fue el primer receptor en el que se detectó la capacidad de fosforilar residuos de tirosina en una parte de la molécula. Su activación por parte del ligando conduce a un aumento en la síntesis de DNA, y como consecuencia a un aumento de la proliferación celular y a un descenso en la actividad apoptótica. Esta estimulación de la división celular tiene su inicio en las acciones de su actividad tirosina-kinasa (Carpenter y Cohen, 1990).

La consideración del *EGFR* como un oncogen y su contribución a la transformación neoplásica es clásicamente conocida. La amplificación del *EGFR* fue una de las primeras alteraciones génicas implicadas en la tumorigénesis del glioblastoma. En 1985 Libermann et al., estudiaron el gen en tumores cerebrales (Libermann et al., 1985). Analizaron la estructura y expresión del gen, observando que sólo los tumores de alto grado (glioblastoma multiforme) tenían alteración del gen *EGFR* (Marquez et al., 2004; Huncharek y Kupelnick, 2000; Bouvier-Labit et al., 1998; von Deimling et al., 1992). Sin embargo, no se detectó este hecho en los astrocitomas de bajo grado (Jin et al., 2000).

Utilizando técnicas inmunohistoquímicas se ha observado un aumento de la expresión del receptor y de sus ligandos naturales. Esta expresión no se limita a la membrana, sino que también se observa en el núcleo de las células tumorales (Preusser et al., 2005; Marquez et al., 2004; Varela et al., 2004; Shinojima et al., 2003; Ekstrand et al., 1992; Libermann et al., 1985). Este aumento en la expresión es coincidente con la amplificación del gen codificante del receptor (Lopez-Gines et al., 2005; Marquez et al., 2004; Varela et al., 2004; Shinojima et al., 2003). Por el contrario, el tejido normal carece de la expresión de este marcador (Marquez et al., 2004).

1.E. RM Y ERMH¹

1.E.1. Recuerdo histórico

En 1929, Isidor Isaac Rabi (figura 1) y sus colegas de la Universidad de Columbia, desarrollaron la RM de haces moleculares al hacer pasar un haz de moléculas de cloruro de litio a través de una cámara de vacío y, a continuación, manipular el haz con distintos campos magnéticos. En 1937, siguiendo los consejos del físico holandés Cornelius J. Gorter, Rabi y su equipo añadieron un nuevo elemento a sus experimentos: sometieron un haz molecular a ondas de radio (señales electromagnéticas dentro del intervalo de la radiofrecuencia o la radiodifusión) mientras variaban la potencia del campo magnético. El equipo de Rabi empleó esta nueva técnica para deducir detalles

hasta entonces desconocidos acerca de las interacciones internas de las moléculas. Descubrieron una serie de resonancias dentro de una molécula simple que les permitió "ver" cómo los átomos individuales están unidos entre sí y cómo sus núcleos se ven afectados por los átomos vecinos (Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).



Figura 1. Isidor Isaac Rabi. Imagen tomada de Internet de www.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bio_007590-3.gif.

Estos extraordinarios experimentos y el desarrollo de la RM de haces moleculares como técnica de estudio de las propiedades magnéticas y la estructura interna de moléculas, átomos y núcleos le valieron a Rabi el premio Nobel de física en 1944.

En 1946, en USA de forma simultánea por dos grupos de trabajo: uno el de Felix Bloch (figura 2), William Hansen y Martin Packard de Stanford y el otro el de Edward Purcell (figura 2), Henry Torrey y Robert Pound en Harvard, se propusieron por separado desarrollar un método más simple para observar la RM en los núcleos de moléculas de líquidos y sólidos en lugar de en moléculas aisladas como en los experimentos de Rabi. Sus experimentos demostraron lo que técnicamente se conoce como resonancia magnética nuclear en materia condensada (actualmente abreviado como RM), para distinguirlo del descubrimiento de Rabi, la RM de haces moleculares. En 1952, Bloch y Purcell compartieron el premio Nobel de física por estos

experimentos (Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).



Figura 2. Edward Purcell (a la izquierda), y Felix Bloch (a la derecha). Tomadas de Internet de www.magnet.fsu.edu/education/tutorials/pioneers/images/edwardpurcell.jpg y www.tamu-commerce.edu/physics/links/bloch.jpg

En 1959, J. R. Singer, de la Universidad de California, propuso que la RM podía utilizarse como herramienta de diagnóstico en medicina.

En el año 1967, Jackson obtuvo lo que se supone fueron las primeras señales de RM procedentes de un animal vivo.

En 1968, Carlton Hazlewood, del Baylor College of Medicine, publicó los resultados de una serie de trabajos en los que se utilizó la RM para diagnosticar enfermedades musculares en pacientes humanos.

En 1969, Raymond Damadian, un médico del Downstate Medical Center de Brooklyn, Nueva York, comenzó a idear la forma de utilizar esta técnica para detectar los primeros signos del cáncer en el organismo. En un experimento realizado en 1970, Damadian extirpó una serie de tumores de rápido crecimiento que se habían implantado en ratas de laboratorio y comprobó que la resonancia magnética nuclear de los tumores era diferente de la de los tejidos normales. En 1971, Damadian publicó los resultados de sus experimentos en la revista Science. Sin embargo, aún no se había demostrado la fiabilidad clínica del método de Damadian en la detección o diagnóstico

del cáncer (Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

El gran avance técnico que hizo posible producir una imagen útil a partir de las señales de RM de tejidos vivos lo realizó el químico Paul Lauterbur, que a principios de la década de 1970 dirigía la compañía Nuclear Magnetic Resonance Specialties, ubicada en Pittsburgh. En 1971, Lauterbur observó al químico Leon Saryan repetir los experimentos de Damadian con tumores y tejidos sanos de ratas. Lauterbur llegó a la conclusión de que la técnica no ofrecía la información suficiente para diagnosticar tumores y se propuso idear un método práctico para obtener imágenes a partir de la RM. La clave estaba en ser capaz de localizar la ubicación exacta de una determinada señal de RM en una muestra: si se determinaba la ubicación de todas las señales, sería posible elaborar un mapa de toda la muestra. La innovadora idea de Lauterbur consistía en superponer al campo magnético estático espacialmente uniforme un segundo campo magnético más débil que variara de posición de forma controlada, creando lo que se conoce como gradiente de campo magnético. En un extremo de la muestra, la potencia del campo magnético graduado sería mayor, potencia que se iría debilitando con una calibración precisa a medida que se fuera acercando al otro extremo. Dado que la frecuencia de resonancia de los núcleos en un campo magnético externo es proporcional a la fuerza del campo, las distintas partes de la muestra tendrían distintas frecuencias de resonancia. Por lo tanto, una frecuencia de resonancia determinada podría asociarse a una posición concreta. En 1974, obtuvo una imagen de la caja torácica de un ratón vivo (Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

Por su parte, Peter Mansfield, de la Universidad de Nottingham, Inglaterra, tuvo una idea similar. En 1972, Mansfield estaba estudiando el modo de utilizar la RM para obtener información detallada acerca de la estructura de materiales cristalinos. En un trabajo publicado en 1973, Mansfield y sus colegas también utilizaron un esquema de gradiente de campo. En 1975, obtuvo imágenes de una serie de tallos de plantas y de un muslo de un pavo muerto. En 1976, ob-

tuvo la primera imagen de un dedo humano por resonancia magnética nuclear, en la que se podía diferenciar el hueso, la médula, los nervios y las arterias. Ese mismo año, desarrolló una técnica ultrarrápida para obtener imágenes con RM conocida como ecoplanar, que permite explorar todo el cerebro en cuestión de milésimas de segundo. La técnica ecoplanar es la clave para crear imágenes con RM de forma rápida para el diagnóstico de infartos cerebrales e imágenes con RM funcional en las investigaciones sobre el cerebro (Barrer et al., 2001; Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

En 1977, Damadian obtuvo una imagen de la caja torácica de un hombre vivo.

La RM, se mejoró enormemente durante las décadas de 1980 y 1990 con el desarrollo de su capacidad para captar un organismo en acción (estudiar las funciones). El gran avance que condujo a la RM funcional se produjo a principios de la década de 1980, cuando George Radda y sus colegas de la Universidad de Oxford, Inglaterra, descubrieron que la RM se podía utilizar para registrar los cambios en el nivel de oxígeno de la sangre, lo que a su vez podía servir para realizar un seguimiento de la actividad fisiológica. Otros investigadores, entre los que se incluían Ogawa, John W. Belliveau del Massachusetts General Hospital y Peter Bandettini del Medical College of Wisconsin, comenzaron a estudiar estos efectos en seres humanos (Hu y Norris, 2004; Conlan et al., 2001; Van Buchem y Tofts, 2000).

1.E.2. Fundamentos físicos de la Resonancia Magnética

La RM se basa en la interacción entre el núcleo de un átomo y un campo magnético externo.

Los átomos constan de un núcleo y una corteza, en la que se encuentran los electrones. En el núcleo se encuentran los protones, además de otras partículas, que no describiremos ya que no nos resultan imprescindibles para la comprensión de los fundamentos físico-químicos de la RM (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown, Semelka, Borrello y Lee, 1999).

Los protones son partículas con carga positiva. Los protones están girando constantemente alrededor de un eje, realizando un movimiento llamado *espín*. Por tanto, tenemos un protón con su carga positiva girando.

Por otra parte, sabemos que una carga eléctrica en movimiento, es decir, una corriente eléctrica, se acompaña o induce un campo magnético.

Existen dos modelos para describir los principios de la RM:

1. modelo de los *cuantos* que estudia la acción de cada espín por separado.
2. modelo *clásico* que considera la totalidad de los espines como una única entidad.

Ambos modelos son válidos y con frecuencia se emplean de forma complementaria.

El fenómeno del espín nuclear es una propiedad intrínseca del núcleo que depende de su propia composición isotópica. Todos los elementos de la tabla periódica excepto el argón y el cesio tienen al menos un isótopo que posee espín, por tanto, cualquier elemento puede ser examinado por RM (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

Los elementos candidatos para la aplicación de RM en seres humanos son: hidrógeno, fósforo, sodio, flúor y carbono 13 que son magnéticos en la forma común en la que se encuentran existentes en el cuerpo humano. De todos ellos, el de mayor sensibilidad es el flúor, pero se encuentra presente en pequeña proporción en los dientes; fósforo, sodio y carbono 13 poseen menor sensibilidad y se encuentran en bajas cantidades. Por todo ello, el *núcleo del 1H* es el modelo más utilizado para explorar el cuerpo humano mediante RM, lo cual se justifica porque los tejidos corporales, en su mayor parte contienen grasa y agua, y ambos elementos poseen grandes cantidades de hidrógeno. El H^1 es el isótopo más abundante del hidrógeno. Además, presenta la segunda sensibilidad más alta, por detrás del flúor, para el campo magnético de entre todos los isótopos de todos los elementos (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Brown, Semelka, Borrello y Lee, 1999).

Los protones se alinean en el campo magnético externo, a partir de ahora B_0 , y pueden hacerlo en el sentido del campo magnético externo, situación que se conoce como *en paralelo*, o bien pueden orientarse en sentido completamente opuesto, lo cual se denomina *en antiparalelo*.

La situación en paralelo a B_0 es un estado de baja energía, y los protones tienden a alinearse de esta forma más que en la situación en antiparalelo, ya que es un estado de alta energía. Por tanto, existe un predominio de protones en estado de baja energía.

Si se suman los vectores de cada uno de los protones en sus diferentes estados de energía, el resultado es distinto de cero. Se obtiene un vector de magnetización con un valor llamado M_0 , que se orienta en el mismo sentido que B_0 , es decir, en paralelo a B_0 . La situación de M_0 es el estado de equilibrio de los protones y al que tienden a volver tras cualquier tipo de perturbación (figura 3). Al estar en la dirección longitudinal al campo magnético externo, también se conoce como *magnetización longitudinal*. Ese valor M_0 es constante en el tiempo. Pero no se puede medir directamente esta fuerza magnética porque está en la misma dirección, paralela al campo magnético externo (B_0), lo cual obliga a una magnetización que no sea longitudinal sino transversal al campo magnético externo.

Además, los protones no solamente están alineados en paralelo o antiparalelo sino que se mueven alrededor del eje de dicho campo de una cierta manera, conocida como *movimiento de precesión* describiendo un giro de forma cónica, que se puede comparar con las últimas vueltas de una peonza antes de pararse (figura 3) (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

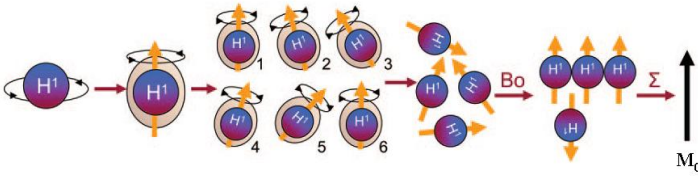


Figura 3. Precesión del momento magnético del protón. El protón de hidrógeno gira alrededor de un eje. Inicialmente precesa en varios ángulos, giro de forma cónica como “últimas vueltas de una peonza”. Cada protón estaría girando en la dirección de su eje. Al aplicar un campo magnético externo B_0 la mayoría de los protones se alinean en paralelo a dicho campo magnético externo, y una pequeña proporción estaría en antiparalelo. Al sumar los distintos estados de energía se obtendría el vector de magnetización M_0 paralelo a B_0 . Imagen tomada de Bitar et al. 2006.

La velocidad del movimiento de precesión se denomina *velocidad de precesión* y se mide como *frecuencia de precesión*, es decir, cuántas veces precesan los protones por segundo. La frecuencia de precesión no es constante sino que depende de la intensidad del campo magnético, siendo directamente proporcional al valor del mismo. Esto se expresa en la *ecuación de Larmor*:

$$\omega_0 = \frac{\gamma \cdot B_0}{2\pi}$$

Donde ω_0 es la frecuencia de precesión medida en megahertzios (MHz); B_0 es la intensidad del campo magnético al que está sometido el protón medido en Tesla (T); γ es la constante giromagnética, que toma un valor fijo para cada núcleo, se mide en MHz/T. En el caso del protón de hidrógeno su valor es de 42,57 MHz/T, por lo que la frecuencia de precesión en un campo magnético de 1,5 T es de 63,86 MHz. Finalmente, π es el número pi cuyo valor es 3,1415926...

Si queremos manipular la magnetización neta M_0 o longitudinal debemos aplicar una *ráfaga corta o pulso de energía de radiofrecuencia* (RF) que contiene, a su vez, muchas frecuencias. El propósito de este pulso de RF es, como hemos comentado, perturbar a los

protones que están precesando alineados con el campo magnético externo (B_0). Cualquier pulso de RF no perturba la alineación de los protones sino que necesitamos un pulso de RF que pueda intercambiar energía con los protones.

Cuando se irradia a un protón con una energía a la frecuencia adecuada, puede ser estimulado desde la orientación de baja energía hacia la orientación de alta energía; y esto se consigue con el llamado pulso de energía de radiofrecuencia. Por tanto, existe una transición de un nivel de baja energía a un nivel de alta energía (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

La *diferencia de energía* (ΔE) entre los dos niveles es proporcional a ω_0 , y por tanto, al campo magnético B_0 . Sólo la energía a esta frecuencia estimula la transición entre los dos niveles de energía.

La absorción de la energía del pulso de RF a la frecuencia adecuada produce que el vector de magnetización longitudinal M_0 comience a girar de modo distinto al de su posición de equilibrio, produciendo que M_0 gire en el plano transversal, disminuyendo de esta forma la magnetización longitudinal. Aparece, por tanto, una *magnetización transversal*. Además, los protones precesan sincrónicamente, en fase, emitiendo una energía. Para poder medir esa energía, colocamos una antena perpendicular al plano transversal. Los protones precesando inducirán un voltaje en dicha antena.

Al detener el pulso de RF los protones volverán a su estado de equilibrio original de baja energía, y por tanto, disminuyendo el voltaje inducido en la antena, desapareciendo la magnetización transversal, es lo que se conoce como *relajación transversal*, y la magnetización longitudinal vuelve a su tamaño original, lo que se llama *relajación longitudinal*. Por tanto, hay dos tiempos de relajación: T_1 o relajación longitudinal y T_2 o relajación transversal.

El T_1 , o relajación longitudinal (figura 4), se define como el tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperar el 63% de su valor original, ya que no se puede valorar cuando se ha completado la relajación. La energía absorbida tras el pulso de RF se libera al medio de alrededor, también llamado *red*, por ello al proceso de rela-

jación longitudinal se le conoce también como *relajación espín-red*. Es un tiempo constante. Si llevamos a una gráfica la magnetización longitudinal en función del tiempo obtenemos una curva de tipo exponencial que aumenta con el tiempo. Es la curva T_1 (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Brown et al., 1999).

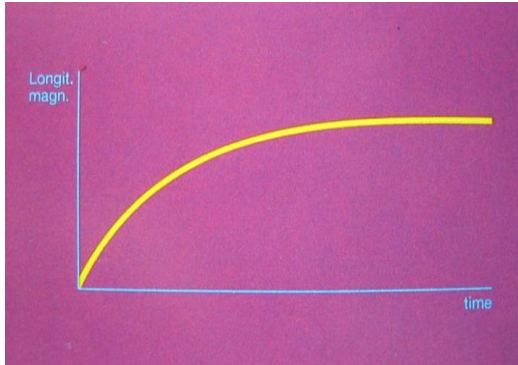


Figura 4. Curva T_1 muestra la magnetización longitudinal en función del tiempo. Imagen tomada de Schild 1992.

El T_2 , o relajación transversal (figura 5), es el tiempo que requiere el componente transversal de M_0 para disminuir hasta el 37% de su valor original, tras el pulso de RF de 90° . También se conoce como *relajación espín-espín*, haciendo referencia a la energía transferida de un protón a otro protón próximo. Al igual que el T_1 no es valorable cuando se ha completado la relajación. Si representamos en una gráfica la magnetización transversal en función del tiempo, obtenemos una curva descendente ya que la magnetización transversal desaparece con el tiempo. Es la curva T_2 .

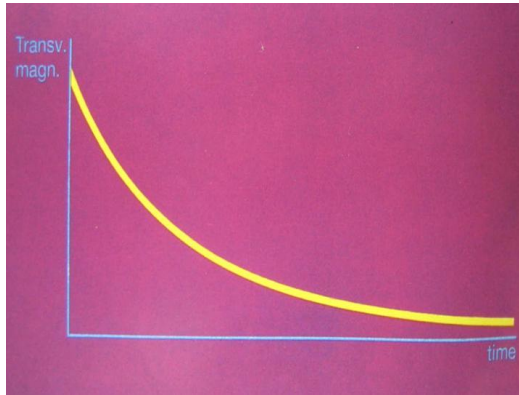


Figura 5. Curva T_2 muestra la magnetización transversal en función del tiempo. Imagen tomada de Schild 1992.

De los dos vectores de magnetización longitudinal y transversal aparece el *vector magnético suma* o *magnetización neta*, que al igual que los anteriores también realiza una precesión, describiendo un movimiento en espiral. Al ser una fuerza o momento magnético cambiante puede inducir una corriente eléctrica que es la que recibimos y utilizamos en RM. Si colocamos una antena obtendremos una señal. Este tipo de señal se llama *señal FID* o *free induction decay* (caída libre de la inducción).

El tiempo transcurrido entre dos pulsos de RF se denomina *tiempo de repetición* (TR). Por definición, un TR de menos de 500 milisegundos (mseg) se considera que es corto, un TR mayor de 1500 mseg se considera que es largo (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Brown et al., 1999).

Con el envío de un segundo pulso de RF, tras el TR, vuelve a aparecer una magnetización transversal, que empezará a desaparecer tras finalizar este segundo pulso de RF. La intensidad de esta señal depende, entre otras cosas, de la cantidad de magnetización longitudinal con la que se empieza. Cuando se espera un TR largo hasta enviar un segundo pulso de RF, la magnetización longitudinal se habrá recuperado totalmente, en este caso la señal será la misma que la obtenida después del primer pulso. Sin embargo, cuando el segundo

pulso se envía antes, la señal será diferente, porque la cantidad de magnetización longitudinal en ese momento es menor.

Si después de un tiempo aplicamos un *pulso de 180°*, éste hace que los protones vuelvan en dirección contraria, es decir, precesando en dirección opuesta. El resultado es que los protones que precesaban más rápidamente se colocan ahora detrás de los más lentos. Si esperamos otro tiempo los más rápidos habrán alcanzado a los más lentos. Los protones están casi en fase otra vez, dando por resultado una magnetización transversal mayor y por tanto una señal intensa. El pulso de 180° actúa como una pared contra la cual rebotan los protones, por ello la señal resultante, se llama *eco* o *espín eco* y el tiempo lo denominamos *tiempo de eco* (TE), consta del pulso de 90° y otro de 180°. El pulso de 180° solamente neutraliza los efectos que influyen en los protones de una manera constante y éstos son las inhomogeneidades constantes del campo magnético externo. Las inhomogeneidades inconstantes de los campos magnéticos locales del interior de los tejidos no pueden evitarse.

Cuanto más corto sea el TE, más fuerte será la señal que obtenemos de un tejido; pero con TE muy cortos las diferencias en la intensidad de señal entre distintos tejidos serán menores y por tanto, difíciles de distinguir ya que no existe contraste entre ellos (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

Por definición, un TE de menos de 30 mseg se considera que es corto, un TE mayor de 80 mseg se considera que es largo. Cuando la relación señal/ ruido se hace más pequeña, la imagen aparece con más grano, es decir, con menor calidad (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Brown et al., 1999).

Cuando se elige un TR largo, las diferencias en el T_1 no importan porque se habrá recuperado la magnetización longitudinal. Si se usa un TE corto, las diferencias en el T_2 no han tenido todavía tiempo suficiente para manifestarse. La señal que se obtiene, por tanto, no es ni T_1 ni T_2 , sino principalmente, influida por las diferencias en protones o densidad espín, por eso se denomina *señal o imagen densidad protónica* (DP). Cuantos más protones, más señal.

Si se utiliza un TR largo no hay diferencias en T_1 , por haber recuperado la magnetización longitudinal. Si además se emplea un TE largo las diferencias en T_2 se hacen más pronunciadas. Resulta una imagen potenciada en T_2 .

Con un TR corto los tejidos no han recuperado su magnetización longitudinal por lo que las diferencias en el T_1 se mostrarán en forma de diferencias en la intensidad de señal. Si se emplea un TE corto, las diferencias en el T_2 no pueden realmente manifestarse, por tanto se tendrá una imagen potenciada en T_1 .

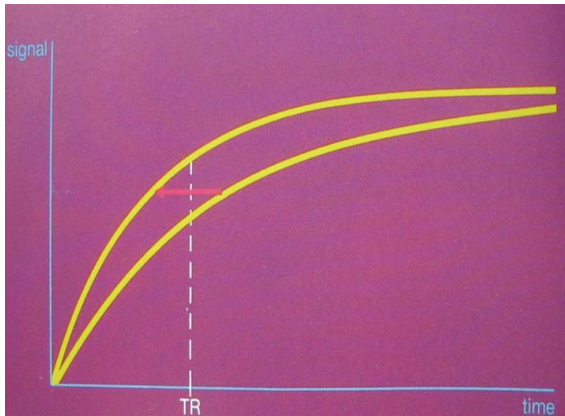
Variando el TR, TE, los ángulos de inclinación del campo magnético, pulsos de aplicación, etc., se pueden obtener distintas secuencias que permiten, aprovechando las características físico-químicas de los tejidos, caracterizar mejor aquello que se esté estudiando (Bitar et al., 2006; Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

1.E.3. Medios de contraste usados en Resonancia Magnética

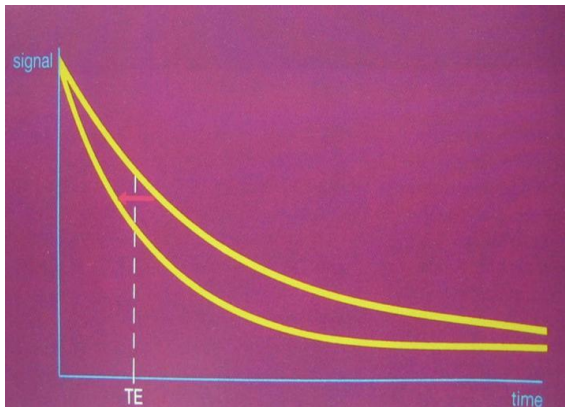
Los contrastes son sustancias que aumentan la detección de las lesiones y la precisión diagnóstica de la RM. Los medios de contraste según la vía de introducción pueden ser intravenosos o bien orales, estos últimos no tienen utilidad para el estudio del SNC.

Los medios de *contraste intravenoso* son típicamente medios de relajación en T_1 . Son sustancias paramagnéticas, es decir, tienen pequeños campos magnéticos locales que producen un acortamiento del tiempo de relajación de los protones de alrededor, es lo que se llama *refuerzo de la relajación de los protones*. El efecto del medio de contraste es un cambio en la intensidad de la señal acortando el T_1 y el T_2 de sus alrededores (figura 6). El resultado es que si tenemos dos tejidos A y B, el contraste por vía intravenosa, desvía la curva T_1 y T_2 hacia la izquierda, por tanto, la señal de un tejido en el TR es más intensa que antes y los dos tejidos pueden diferenciarse mejor. Al acortar el T_1 podemos acortar el TR del estudio, y como el tiempo de la imagen depende del TR, tardaremos menos en obtener la imagen (Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

En circunstancias normales, el cuerpo contiene sustancias paramagnéticas, por ejemplo, los productos de degradación de la hemoglobina, hemosiderina y metahemoglobina, las cuales se encuentran en los hematomas, y también el oxígeno molecular. Existen varias fórmulas disponibles, consistiendo todas ellas en uno o más iones metálicos que contienen uno o más electrones apareados. Los iones metálicos están ligados a un complejo quelante o formando parte de una macromolécula. Los medios de contraste intravenoso en T_1 están disponibles en fórmulas iónicas y no iónicas.



a)



b)

Figura 6. Efecto de los contrastes sobre las curvas T_1 (a) y T_2 (b). Las curvas se desvían hacia la izquierda, es decir, para un mismo TR hay más señal y para un mismo TE hay menos señal. Imágenes tomadas de Schild 1992.

Los medios de contraste más comunes usan *gadolinio* (gadopentato de dimeglumina) como ión metálico. Su símbolo es Gd, número atómico 64 y peso atómico 157,25. Se llama así en honor al científico sueco John Gadolin. El gadolinio es uno de los elementos del grupo de los lantánidos o lantanoides, que siguen al lantano en el grupo III B de la tabla periódica. Este grupo está compuesto por los siguientes: Cerio (Ce 58), Praseodimio (Pr 59), Neodimio (Nd 60), Prometio (Pm 61), Samario (Sm 62), Europio (Eu 63), Gadolinio (Gd 64), Terbio (Tb 65), Disprobio (Dy 66), Holmio (Ho 67), Erblio (Er 68), Tulio (Tm 69), Iterbio (Yb 70), Lutecio (Lu 71).

El óxido de gadolinio, Gd_2O_3 , en forma de polvo, es blanco y las soluciones de sus sales son incoloras. El gadolinio metálico es paramagnético y se vuelve fuertemente ferromagnético a temperaturas inferiores a la ambiente. El punto Curie donde ocurre esta transición es de unos $16^\circ K$, que corresponde a $-257,15^\circ C$. Químicamente es una tierra rara que se obtiene por reducción del fluoruro con calcio, y también por electrólisis, del cloruro con NaCl o KCl (McDonald y Watkin, 2003; Matson y Weiner, 2000; Brown et al., 1999).

Debido a que el gadolinio, en su estado libre es tóxico, se une por quelación al DTPA o bien al 1, 4, 7 -tris (carboximetil)- 10- (2'-hidroxipropil)- 1, 4, 7, 10- tetra- aziclododecano (H3DOTA), resolviendo el problema de la toxicidad. Son medios de contraste no específicos con una osmolalidad 6,9 veces mayor que la del plasma, por lo que el contraste difunde rápidamente desde el espacio vascular al intersticio. No se distribuye por igual por todo el cuerpo sino que depende de las características de los distintos tejidos para su distribución, por tanto, las señales de los diferentes tejidos se influirán también de manera distinta. Los tejidos tumorales vascularizados, por ejemplo, se aumenta la intensidad de señal. Entra en el tejido tumoral y acorta el T_1 , haciendo que brille más el tumor en las imágenes potenciadas en T_1 , mientras que el edema de alrededor no se ve influido. Se elimina por vía urinaria, al igual que los otros medios de contraste intravenoso de la radiología convencional. La dosis y concen-

tración de los contraste en RM es significativamente más baja que para los contrastes de la TC, por lo que las reacciones adversas son raras, si bien se han descrito casos de fibrosis sistémica nefrogénica o dermatopatía fibrosante nefrogénica asociados a la administración de compuestos de gadolinio, especialmente con los que contienen gadodiamida, aunque también se han notificado casos con otros quelantes; por lo que no deben usarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático, y su administración en niños menores de 1 año debe hacerse tras una cuidadosa valoración (Grobner, 2006; Marckmann et al., 2006).

Otros medios de contraste T_1 usan manganeso (Mn) como ión metálico, a menudo con N, N'-dipiridoxiletildiamina-N, N'-diacetato 5, 5'-difosfato (DPDP) como molécula quelante. El complejo Mn-DPDP es absorbido de forma selectiva por los hepatocitos.

Los medios de contraste intravenoso en T_2 son compuestos que típicamente contienen hierro, poseen grandes susceptibilidades magnéticas que distorsionan el campo magnético local en la vecindad del contraste. La distorsión del campo magnético produce que los protones de agua cercanos se desfasen más rápidamente que el tejido circundante, y por tanto, produce una pérdida de señal en las imágenes potenciadas en eco de gradiente o espín eco potenciadas en T_2 . Contrastes específicos como el superóxido de hierro se han usado como contrastes en T_2 para el hígado, bazo y médula ósea, ya que son captados por los sistemas retículo-endoteliales de estos órganos, sin embargo, estos contrastes no han sido aprobados todavía para su uso clínico general.

Generalmente es más difícil de apreciar la pérdida de señal que el aumento de la misma, por lo que después de administrar medio de contraste, la técnica de imagen utilizada se potencia en T_1 por lo comentado anteriormente.

1.E.4. Componentes de un equipo de RM

Para poder generar y detectar todos los fenómenos físico-químicos que hemos comentado precisamos de una serie de componentes.

En primer lugar, el *ordenador o procesador de datos*. Cada sistema de RM tiene un mínimo de dos ordenadores. El ordenador principal que controla todas las funciones del equipo: modificar parámetros de la exploración, disponer de imágenes de cada paciente, grabarlas, etc. Además del ordenador principal existen una o más consolas con su teclado y monitor o monitores para disponer de imágenes y de texto de información.

Para almacenar las imágenes de los pacientes tras la reconstrucción, se usa el disco duro, pero dado que el disco duro tiene una capacidad limitada disponemos de otros dispositivos como son una cinta magnética o un disco láser o discos ópticos para almacenar los datos de los distintos pacientes de forma definitiva e ir eliminándolos del disco duro para conseguir espacio libre para nuevos pacientes.

Otro elemento es el *imán* que es la parte más importante de una máquina de RM. Existen imanes de una gran variedad de intensidades de campo, forma y material.

La intensidad del campo magnético se mide en unidades de Tesla o Gauss, siendo $1 \text{ Tesla} = 10.000 \text{ Gauss}$ (Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

Johann Carl Friedrich Gauss (figura 7), nacido en Brunswick (Alemania), fue matemático, astrónomo y físico que realizó por primera vez la medida del campo magnético de la tierra, que está entre 0,3 y 0,7 Gauss. Nikola Tesla (figura 7), nacido en Similjan (Croacia) fue físico, matemático, inventor e ingeniero eléctrico cuyo mayor aporte fue la teoría de la corriente alterna en electricidad.

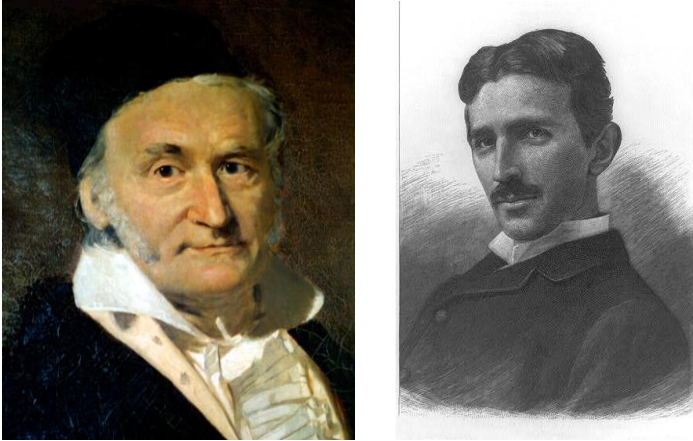


Figura 7. Johann Carl Friedrich Gauss (izquierda) y de Nikola Tesla (derecha). Imágenes tomadas de Internet de www.math.hope.edu/newsletter/2006-07/gauss.jpg y de www.focusdep.com/images/381px-Nikola_Tesla.jpg.

Los imanes se dividen en sistemas de bajos, medios o altos campos.

Los *imanes de bajo campo* son aquellos que tienen fuerzas de campo principal menores de 0,5T, son normalmente imanes permanentes o bien electroimanes. Un *imán permanente* es aquel que está fabricado por un metal que conserva sus propiedades magnéticas durante largos períodos de tiempo (años). Sus ventajas son que siempre están magnetizados y nunca utilizan energía para funcionar. Sus desventajas son: inestabilidad térmica, su limitación de intensidad de campo magnético y su peso (un imán de 0,3 T puede pesar unas 100 toneladas). Los *electroimanes o resistivos* están hechos de alambre de cobre dispuesto en espirales de varios tamaños, por ello también se conocen como resistivos porque la corriente eléctrica atraviesa esa espiral metálica venciendo una resistencia y generando calor. Un suministro de energía refrigerado proporciona el abastecimiento de corriente. El campo magnético está presente siempre que la corriente discorra a través del imán. No son muy prácticos con altos campos magnéticos porque generan mucho calor que debe disiparse. Los sistemas de bajo campo pueden tener un diseño solenoidal, en forma de

tubo, o ser más abiertos, en forma de C (Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

Los *sistemas de medio campo* son aquellos que tienen campos magnéticos principales entre 0,5 y 1T, mientras que los *sistemas de alto campo* tienen campos de 1T o mayores. Ambos sistemas usan *imanes solenoidales superconductores de niobio* (una mezcla de titanio inmersa en helio líquido). Esta mezcla no presenta resistencia al flujo de corriente eléctrica por debajo de una temperatura de 20° K, que equivale a -253,14° C. El criostato del imán superconductor puede estar diseñado de dos formas: con un recipiente de nitrógeno líquido rodeando al contenedor del helio, o helio con un sistema de refrigeración para mantener al mínimo la ebullición del helio. El nitrógeno y el helio actúan como criógenos siendo utilizados para enfriar estos imanes. Las ventajas de los imanes superconductores son: la mayor intensidad de campo magnético y la excelente homogeneidad o uniformidad del campo magnético. Las desventajas son el alto coste y la necesidad de utilizar criógenos, que son muy caros (Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

Debido a la naturaleza de los campos magnéticos, deben tomarse siempre las precauciones adecuadas. Cualquier metal que exista cerca del imán no debe ser magnético, ya que podría ser atraído por el imán, causando un posible daño. El equipo eléctrico debe estar protegido o blindado del campo magnético para que funcione adecuadamente. Los pacientes con implantes quirúrgicos, por ejemplo clips, o fragmentos de metal en su cuerpo por un traumatismo, etc. sólo se someterán a la prueba si no hay riesgo de que el implante o el fragmento se mueva durante el procedimiento. Los pacientes con marcapasos o clips ferromagnéticos intracraneales no deberían ser sometidos a la prueba bajo ningún concepto por el alto riesgo de lesión que ello les supone.

Las *bobinas de radiofrecuencia* son necesarias para enviar los pulsos de RF que excitan a los protones y recibir la señal resultante. Puede utilizarse una misma bobina o diferentes para transmitir el pulso de RF y recibir la señal. Se utilizan varios tipos de bobinas.

Bobinas de volumen, empleadas en todas las unidades de RM. Rodean completamente la parte del cuerpo que se desea estudiar.

Bobinas de compensación (shimming) sirven para conseguir una mejor homogeneidad del campo magnético.

Bobinas de gradientes, que se emplean para variar sistemáticamente el campo magnético, al producir campos magnéticos lineales adicionales, permitiendo seleccionar el corte y obtener la máxima información espacial posible. Como estas bobinas golpean contra sus sistemas de fijación, son las responsables del ruido que se escucha dentro del imán durante una exploración de RM.

Bobinas de superficie (antenas), se colocan directamente en el área de interés y tienen formas diferentes en función de la parte del cuerpo a examinar. Son bobinas receptoras solamente de la señal que viene de los tejidos próximos a ellas; las estructuras profundas no pueden ser examinadas con estas bobinas (Matson y Weiner, 2000; Van Buchem y Tofts, 2000; Brown et al., 1999).

1.E.5. Espectroscopia

La Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón (a partir de ahora ERMH¹) o RM espectroscópica (RME) se ha venido utilizando durante mucho tiempo, antes incluso de que se empleara para obtener imágenes.

La ERMH¹ es una técnica incruenta basada en el fenómeno de RM que proporciona información metabólica complementaria a las alteraciones anatómicas que se pueden encontrar en los estudios radiológicos. La técnica se utiliza como un instrumento de análisis, ya que permite identificar varios estados químicos de ciertos elementos sin destrucción de la muestra, con esto serán posibles estudios de seguimiento de la fisiología celular.

Sólo pueden realizarse con unidades de RM que tengan imanes superconductores. Los otros imanes no pueden hacer imágenes y espectroscopia.

La espectroscopia se puede aplicar al estudio de distintos órganos y sistemas como el sistema nervioso central (SNC), el corazón, riñón,

intestino, próstata y testículos. Lógicamente, en este trabajo se va a centrar en su aplicación al estudio del SNC.

Los primeros estudios de ERMH¹ de un encéfalo humano fueron realizados por Bottomley y colaboradores en el año 1984 aplicándose en el estudio de diferentes enfermedades como la demencia, encefalopatía hepática, patología vascular, patología tumoral, epilepsia, patología asociada al VIH, TCE, hipoxia neonatal y alteraciones en el desarrollo, esclerosis múltiple y enfermedades psiquiátricas (Nagar et al., 2007; Hollingworth et al., 2006; Stadlbauer et al., 2006; Majós, 2005; Tong et al., 2004; Majós et al., 2003; López y Huete, 2002; Cecil et al., 2001; Dowling et al., 2001; Castillo et al., 2000; Matson y Weiner, 2000; Perez-Gomez et al., 2000; Pascual et al., 1998; Castillo et al., 1996; Sutton et al., 1994; Ott et al., 1993; Bottomley et al., 1984). De todas ellas, nos hemos limitado a revisar su aplicación en el estudio de los tumores intracraneales, de hecho un campo en que la espectroscopia puede ser de mayor impacto es la tipificación prequirúrgica de los tumores cerebrales.

Como hemos comentado antes, la ERMH¹ determina señales de los metabolitos presentes en el tejido cerebral. Los núcleos atómicos que pueden ser estudiados mediante esta técnica son: ¹H, ³¹P, ¹³C, ¹⁹F y ²³Na.

Su aplicación en el estudio del SNC está basada en que la concentración normal de metabolitos varía entre sustancia gris y sustancia blanca, y también varía con la edad del paciente, fundamentalmente en los 3 primeros años de vida, pero se puede observar variaciones hasta los 16 años, reflejando procesos de maduración neuronal y el incremento del número de axones, dendritas y sinapsis.

Como ya se ha comentado anteriormente, el protón de ¹H o núcleo de hidrógeno 1 es el núcleo más abundante del cuerpo, y en consecuencia también será el más abundante en el cerebro, encontrándose en la concentración suficiente para poder ser estudiado y detectado con los equipos normalmente utilizados en la práctica clínica. Por ello lo denominamos Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón (ERMH¹). Si queremos estudiar otros núcleos y metabolitos

debemos disponer de equipos con más teslas de las que se suelen emplear en la actividad diaria.

Cada metabolito tiene una posición que es constante en las curvas que se obtienen, las cuales dependen de la composición interna. La posición del pico en la curva identifica el metabolito o el compuesto. Los núcleos de H de los distintos compuestos van a resonar a “*frecuencias de resonancia*” discretamente diferentes. Esas diferencias se denominan “chemical shift” y se representa en el eje de abscisas (el eje de las X), de derecha a izquierda. La frecuencia de precesión de los protones ahora no se representa como unidad de frecuencia en Hz sino medida en partes por millón o ppm (1 Hz por millón de Hz de la frecuencia del resonador). Según la frecuencia a la que resuenan o cambian de posición los núcleos se puede determinar a qué molécula corresponden (tabla 1). El valor se obtiene de calcular el desplazamiento químico (δ) del radical en cuestión respecto de un compuesto de referencia según la fórmula: $\delta = (f_{pA} - f_{pR}) / f_{pR}$, donde f_{pA} es la frecuencia de precesión del metabolito a estudio y f_{pR} es la frecuencia del metabolito de referencia. En el caso de la ERMH¹ el metabolito de referencia es el 3-trimetilsilil [2,2,3,3-²H] propionato sódico (TSP) (Nagar et al., 2007; Hollingworth et al., 2006; Stadlbauer et al., 2006; Majós, 2005; Tong et al., 2004; Majós et al., 2003; López y Huete, 2002; Dowling et al., 2001; Castillo et al., 2000; Matson y Weiner, 2000; Pérez-Gómez et al., 2000; Pascual et al., 1998; Castillo et al., 1996; Sutton et al., 1994; Ott et al., 1993; Bottomley et al., 1984).

Cuanto más potente sea el equipo la frecuencia aumentará (más Hz) y por tanto, permitirá separar mejor los distintos elementos metabólicos que tienen frecuencia de resonancia muy próximas entre sí.

Metabolito	Abreviatura	Localización (ppm)
Lípidos ^a	Lip	0,9
Lípidos ^a	Lip	1,3
Lactato ^b	Lact	1,35
Alanina ^b	Ala	1,47
Acetato	Ac	1,92
N-acetil aspartato	NAA	2,02
Glutamato	Glx	2,10
Glutamina	Glx	2,14
Glutamato	Glx	2,35
Succinato	Succ	2,42
Glutamina	Glx	2,46
N-acetil aspartato	NAA	2,50
Creatina	Cr	3,03
Colina	Cho	3,20
Scilloinositol	sI	3,35
Taurina	Tau	3,43
Colina	Cho	3,52
Mioinositol	mI	3,55
Glicina	Gly	3,56
Glutamato	Glx	3,77
Glutamina	Glx	3,78
Alanina	Ala	3,79
Creatina	Cr	3,93

Tabla 1. Localización en la espectroscopia de los metabolitos más relevantes.

ppm: partes por millón.

^aLos lípidos forman resonancias amplias en múltiples localizaciones. Las más importantes se encuentran centradas, aproximadamente en 0,9 y 1,3 ppm, y se han denominado también Lip 0,9 y Lip 1,3.

^bEl lactato y la alanina forman dobletes que en tiempos de eco intermedios (alrededor de 135 ms) aparecen invertidos en el espectro.

Una vez obtenido y procesado, se puede extrapolar cada resonancia en el espectro con un metabolito en el tejido, y la cantidad de este compuesto se puede valorar en relación con el área de resonancia.

La altura en la gráfica o área bajo la curva o área de resonancia, llamada *intensidad de la punta*, que se obtiene de cada metabolito es diferente y es directamente proporcional al número de núcleos de H que contribuyen a su formación en un volumen particular, es decir, depende de la concentración del metabolito, sin constituir una medida directa de éste. El valor para cada metabolito se puede estimar en términos relativos de cocientes metabólicos, es decir, relaciones entre las intensidades de las diferentes puntas.

Los metabolitos detectados por ERMH¹ son:

1. *N-Acetil aspartato (NAA)*, que forma parte de los residuos N-acetilados (NACC). El NAA es el metabolito más abundante del espectro cerebral normal y se desplaza químicamente a 2,02 ppm. Aparece sólo en el SNC, y sobre todo en las neuronas, y no en las células gliales; por tanto, va a ser un marcador de la densidad y viabilidad neuronal, de hecho es la señal más intensa que se observa en la ERMH¹ del parénquima sano. Presente en el cerebro de personas adultas, es el más sensible a la pérdida neuronal. Aumenta con el crecimiento neonatal, estado hipoosmolar y en la enfermedad de Canavan, única entidad en la que el NAA está aumentado debido a que existe una deficiencia de la enzima aspartoacilasa que ocasiona la acumulación del ácido-N-acetilaspártico en el cerebro, lo cual provoca degeneración de la materia blanca. Disminuye en múltiples situaciones que impliquen pérdida de neuronas o axones como son: retraso del desarrollo, hipoxia, anoxia, isquemia, epilepsia (esclerosis mesial), tumores (ausente en el meningioma), placas antiguas de esclerosis múltiple, estado hipoosmolar y en patología infecciosa.
2. *Colina (Cho) y derivados*, se obtiene de la suma de todos los metabolitos Cho visibles como son colina libre, la fosforilcolina, glicerofosforilcolina y fosfatidilcolina, en especial fosforilcolina y se desplaza químicamente a 3,20 ppm. Es un marcador de recambio de membrana ce-

lular, en consecuencia, su incremento refleja proliferación celular. La veremos aumentada en procesos que producen hiper celularidad como son tumores, neonatos, diabetes, hipoxia crónica, epilepsia, ictus (frecuente), vejez. La explicación de este aumento es la presencia de productos de degradación de la mielina por destrucción de ésta. Existe correlación de los valores de colina in vivo con el potencial de proliferación tumoral. Disminuye en enfermedad hepática, en demencias inespecíficas, hiposmolaridad, toxoplasmosis, criptococo, ictus (raro).

3. *Creatina (Cr)*, el pico de creatina está compuesto por creatina, fosfocreatina y en menor medida por ácido aminobutírico, lisina y glutatión. El alza de este metabolito ocurre a 3,03 ppm., y se puede encontrar otro pico a 3,94 ppm. Es el metabolito más constante y con menor variación, es por ello por lo que se utiliza de referencia para cocientes metabólicos, como por ejemplo NAA/Cr, Cho/Cr, etc. Es un marcador del metabolismo energético en las células del SNC, que aumenta en los estados de hipometabolismo y disminuye en el hipermetabolismo. También disminuye en los tumores cerebrales, ya sea por existencia de un bajo nivel energético o, en el caso de los tumores secundarios, por originarse de células que no contienen este compuesto.
4. *Lactato (Lact)*, presenta un pico a 1,3 ppm. Habitualmente no presente en el parénquima cerebral normal, pero se pueden detectar pequeñas cantidades en el cerebro de los recién nacidos. Se relaciona con el metabolismo aerobio-anaerobio. Su presencia indica alteración de la respiración oxidativa normal y que los carbohidratos están siendo catabolizados por la vía anaerobia. Esto ocurre en las lesiones altamente celulares y metabólicas que han crecido por encima de lo que su aporte vascular permite. Las situaciones de hipoxia originan, de manera prácticamente instantánea incremento de lactato por activación de la vía

anaerobia de degradación de la glucosa. También se encuentra presente en lesiones quísticas o necróticas. Está aumentado en lesiones de alto grado, pero su correlación con el grado tumoral o el metabolismo tumoral valorado por tomografía de emisión de positrones (PET) no es buena.

5. *Lípidos (Lip X)*, presentan dos resonancias principales en 0,9 ppm. (lípidos 0,9) y 1,3 ppm. (lípidos 1,3) relativamente anchas que se deben a los grupos metil y metileno, respectivamente, de la cadena de ácidos grasos no saturados. Pueden originar otras señales menores entre 2-2,5 y 5-6 ppm. Su presencia es anormal, aunque pueden aparecer como artefactos por contaminación del tejido adiposo subcutáneo. Su identificación en el espectro se ha relacionado con la presencia de necrosis micro-macroscópica. Su aumento en un tumor tratado indica evolución a necrosis y se proponen como criterio de malignidad, sobre todo si aparecen en espectros registrados con un TE largo.
6. *Mioinositol (Mi)*, su pico ocurre a 3,56 ppm. Es un azúcar que forma parte de un tipo de lípidos, fosfatidilinositol, y también de un grupo de mensajeros, los inositolpolifosfatos. También se le da un papel como osmolito, de hecho es el osmolito más importante en la regulación del volumen celular. Se ha sugerido como marcador astrocitario. Aumenta en astrocitomas de bajo grado y además se ha visto aumentado en neonatos, Alzheimer, insuficiencia renal, diabetes, recuperación tras hipoxia, estado hiperosmolar; en resumen, su elevación se relaciona con gliosis y astrocitosis reactiva. Disminuye en tumores no gliales y además en la hepatopatía crónica, encefalopatía hipóxica, ictus, hiponatremia, toxoplasma, criptococo y linfoma.

7. *Glicina (Gly)*, presenta un pico de resonancia en 3,56 ppm., que se superpone a la señal del mioinositol. Se ha descrito aumentada en el glioblastoma multiforme.
8. *Alanina (Ala)*, es un aminoácido no esencial que presenta una resonancia a 1,45 ppm., y se asocia de forma característica con los meningiomas.
9. *GABA-glutamina-glutamato-aspartato*, todos estos metabolitos resuenan juntos. Presentan señales en 2,2- 2,4 y 3,6-3,8 ppm. que se valora mejor con espectroscopia con TE corto. Son difíciles de separar en campos magnéticos de 1,5 T. Algunos estudios sugieren que se considere a la glutamina-glutamato como marcador glial. No obstante, la presencia de glutamina-glutamato aumentado es un prominente hallazgo de los meningiomas y se pueden alterar en patologías metabólicas.
10. *Taurina, scilloinositol, glucosa*, resuenan en el área entre 3,3 y 3,45 ppm. y su diferenciación es difícil. La taurina es un aminoácido implicado en la neurotransmisión, la osmorregulación y el crecimiento. Se ha detectado en cantidades elevadas en el meduloblastoma. El scilloinositol es un isómero del inositol. Su resonancia presenta menos intensidad que el isómero más común (mioinositol). La glucosa es una de las principales fuentes de energía; hasta el momento se le ha encontrado escasa utilidad.
11. *Otros*: como acetato o succinato, se relacionan con lesiones infecciosas o parasitarias (Nagar et al., 2007; Hollingworth et al., 2006; Stadlbauer et al., 2006; Majós, 2005; Tong et al., 2004; Majós et al., 2003; López y Hueyte, 2002; Dowling et al., 2001; Castillo et al., 2000; Matson y Weiner, 2000; Pérez-Gómez et al., 2000; Pascual et al., 1998; Castillo et al., 1996; Sutton et al., 1994; Bottomley et al., 1984).

De todos los metabolitos comentados anteriormente, el presente trabajo se ha basado en el estudio de los 5 primeros de ellos, es decir,

N-acetil aspartato, colina, creatina, lactato y lípidos (NAA, Cho, Cr, Lact, Lip X).

Una curva normal sería como la que se muestra en la figura 8.

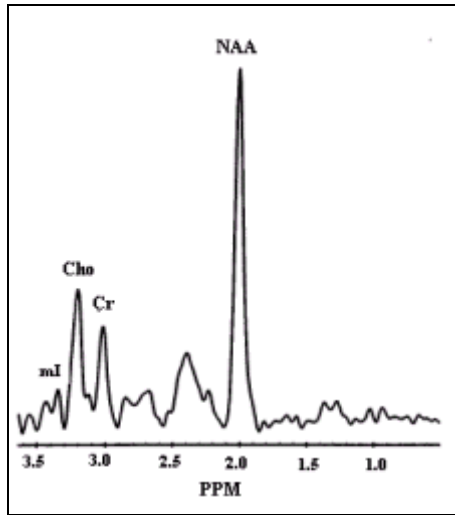


Figura 8. Curva de espectroscopia normal. Tomada de Majós 2005.

En la figura 8 se observa la morfología de una curva de espectroscopia normal. Se puede ver los picos de los distintos metabolitos comentados anteriormente, como son: colina, creatina (con los dos picos que puede presentar) y el N-acetil aspartato, que como se ha explicado en las páginas precedentes, es el metabolito más abundante en la curva de espectroscopia normal.

Las anomalías más comúnmente encontradas en el espectro cerebral de un tumor son: aumento de colina y fosfomonoésteres, lactatos por glucólisis anaeróbica, reducción de NAA, valores menores de Cr y PCr (Isobe et al., 2002)

A continuación se muestra unos ejemplos de curvas patológicas.

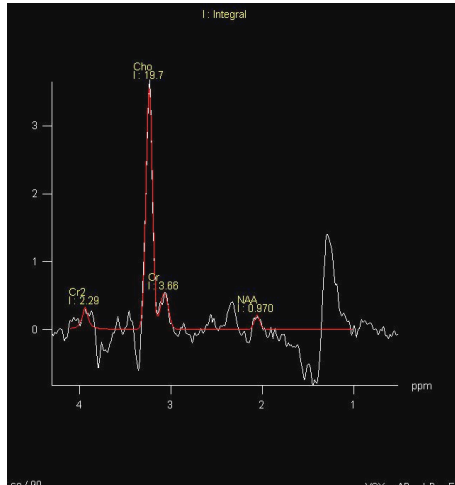


Figura 9. Curva de espectroscopia del meduloblastoma.

En la figura 9, se muestra una curva de espectroscopia patológica, en la que se puede observar una elevación significativa del pico de colina, lo que caracteriza a las curvas tumorales, así como una significativa caída de los niveles de N-acetil aspartato y creatina; apreciándose también un pico de lípidos y lactatos con inversión de lactatos. Esta curva corresponde a una lesión tumoral de alto grado, en concreto, se trata de un meduloblastoma.

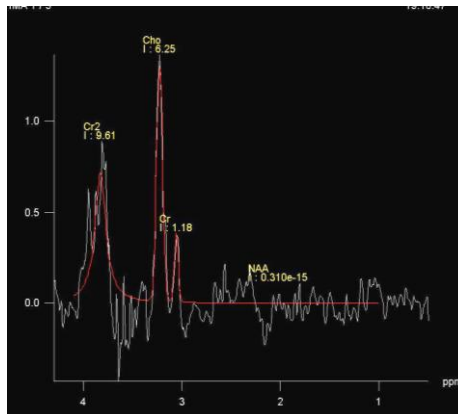


Figura 10. Curva de espectroscopia del meningioma.

En la figura 10 se muestra otra curva de espectroscopia patológica, en la que se observa un aumento significativo del pico de colina y una caída significativa del pico de N-acetil aspartato, con valores de creatina menos descendidos. Ligero aumento a nivel de lípidos y lactato. En este caso concreto corresponde a la curva de un meningioma.

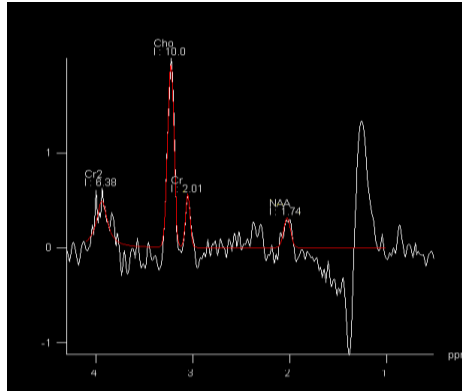


Figura 11. Curva de espectroscopia del glioblastoma multiforme.

En la figura 11, se muestra una curva patológica, de perfil tumoral, donde se observa un marcado ascenso del pico de la colina, descenso de los picos de creatina y N-acetil aspartato y la aparición de un pico de lípidos y lactatos (indicativos éstos últimos de metabolismo anaeróbico). Esta curva corresponde a un tumor de alto grado de malignidad, que en este caso concreto, se trataba de un glioblastoma multiforme.

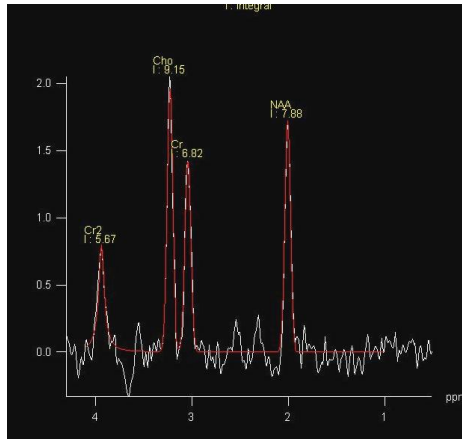


Figura 12. Curva de espectroscopia del astrocitoma de bajo grado.

En la curva de la figura 12 se observa un significativo aumento del pico de colina, con ligera caída del pico de N-acetil aspartato y valores de creatina más constantes. Corresponde a un tumor de bajo grado. En este caso concreto se trata de un astrocitoma de bajo grado.

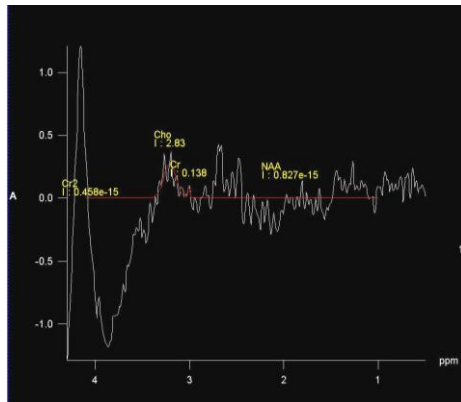


Figura 13. Curva de espectroscopia de metástasis.

En la figura 13 se evidencia un pico de colina y un marcado descenso de los valores de N-acetil aspartato; estos hallazgos corresponden a una curva de perfil tumoral. Con el contexto clínico adecuado, de existencia de un tumor primario conocido, plantea como diagnóstico más probable el que se trate de una curva de metástasis.

Se ha comprobado una gran variabilidad interindividual en los espectros de cada tipo tumoral. Se ha visto que las diferencias espectrales que presenta un solo tumor localizado en varias posiciones son a menudo mayores que las que aparecen entre espectros de tumores de histología diferente, por tanto, no existe una curva espectroscópica única para cada tipo histológico (Majós, 2005; Tong et al., 2004; Isobe et al., 2002; Matson y Weiner, 2000; Carpinelli et al. 1996). Por el contrario, cabe decir que existen algunos metabolitos que son característicos de un tipo histológico, por ejemplo: elevación de Ala con ausencia de inositol y NAA orienta hacia un meningioma; la glutamina e inositol se elevan más en los astrocitomas de bajo grado (I- II), que en los de alto grado (III-IV) y glioblastoma multiforme, menor aumento de Cho en el caso de metástasis (Nagar et al., 2007; Hollingworth et al., 2006; Stadlbauer et al., 2006; Majós, 2005; Tong et al., 2004; Majós et al., 2003; López y Huete, 2002; Dowling et al., 2001; Castillo et al., 2000; Matson y Weiner, 2000; Pérez-Gómez et al., 2000; Pascual et al., 1998; Sutton et al., 1994; Castillo et al., 1996).

Por tanto, podemos decir que existen patrones de espectroscopia característicos de determinados tipos tumorales y diferentes técnicas estadísticas se han mostrado capaces de relacionar estos patrones de ERMH¹ con sus grupos tumorales. A este respecto, estudios recientes sugieren que el aumento del ratio de Cho y NAA, y Cho y creatina, se correlacionan con tumores de alta malignidad; encontrando que todas las lesiones tumorales tienen unos ratios mayores de 1, mientras que en las lesiones no tumorales el ratio es menor de 1. Si bien, no se ha podido confirmar una correlación positiva entre valores de metabolitos y grado histológico de malignidad (Nagar et al., 2007; Oshiro et al., 2007; Kim et al., 2006, Stadlbauer et al., 2006; Hollingworth et al., 2006; Majós 2005, Guo et al., 2002; Law et al., 2002; Matson y Weiner, 2000).

No obstante, hay que destacar que existe una significativa superposición de patrones entre grupos, máxime cuando se trata de tumores poco comunes. Por ello habrá que recurrir a una cuantificación precisa y métodos más o menos sofisticados de reconocimiento de

patrones así como diferencias en la vascularización y niveles de metabolitos en la región peritumoral (C. Majós 2005; Tong et al., 2004; Law et al., 2002;).

Con las alteraciones anatómicas encontradas en los estudios radiológicos convencionales existe dificultad en la distinción entre tumor y proceso patológico no tumoral (inflamatorio-infeccioso, infarto subagudo, esclerosis múltiple). La ERMH¹ aporta información útil para su diferenciación; de todos modos el papel de los metabolitos más empleados (NAA, Cho, Cr, Lact, Lip X, Gly, Mi) en el diagnóstico de una lesión como tumoral debe valorarse con cautela. Por ejemplo, en la astrogliosis reactiva se observa moderada elevación de Gly/Mi y Cho, con moderada reducción de NACC, una gliosis severa puede confundir con tumor de bajo grado. Otro ejemplo son las lesiones isquémicas de más de una semana de evolución que se pueden confundir con tumores; algunas formas pseudotumorales de esclerosis múltiple pueden ser un falso positivo (Nagar et al., 2007; Hollingworth et al., 2006; Stadlbauer et al., 2006; Majós, 2005; Tong et al., 2004; Majós et al., 2003; Cha et al., 2002; López y Huete, 2002; Dowling et al., 2001; Capdevila-Cirera et al., 2000; Castillo et al., 2000; Matson y Weiner, 2000; Pérez-Gómez et al., 2000; Sartor et al., 1999; Pascual et al., 1998; Castillo et al., 1996; Sutton et al., 1994).

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL

El estudio realizado es un estudio retrospectivo, basado en 60 pacientes procedentes del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia), España con lesión cerebral solitaria o con lesiones satélites asociadas, sin sintomatología infecciosa ni tumor primario conocido, no tratada a los que se les practicó un estudio mediante Resonancia Magnética (RM) convencional completada en 23 casos con Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón (ERMH¹) antes de realizar resección quirúrgica o biopsia estereotáxica, desde el 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2007. Todos los pacientes incluidos en el estudio disponían de confirmación anatomopatológica.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron el consentimiento informado y lo firmaron voluntariamente.

Se incluyeron en la muestra 43 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de glioblastoma multiforme. Además, se incluyeron 17 pacientes con tumores de estirpe anatomopatológica distinta al glioblastoma multiforme utilizándolos como control negativo completando la serie hasta 60 casos. De los 17 pacientes utilizados como control negativo existía: 12 pacientes con diagnóstico de astrocitoma anaplásico grado III y 5 pacientes de astrocitoma grado II.

Se excluyeron 350 pacientes por uno o varios de los siguientes motivos: no poseían confirmación anatomopatológica, carecían de pruebas de imagen (RM/ ERMH¹), tenían sintomatología infecciosa o un tumor primario conocido.

2. MÉTODOS

2.A. ESTUDIO CLÍNICO

El estudio clínico está basado en la revisión y el análisis de las historias clínicas de los 60 pacientes depositadas en el Archivo Central del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia), España.

Se valoraron los siguientes parámetros referentes a la situación clínica del paciente: edad, sexo, síntoma de inicio, exploración neurológica inicial, índice de Karnofsky al inicio, tiempo de evolución hasta la primera consulta, intervención quirúrgica, utilización o no de radioterapia y dosis de la misma, empleo de hidroxiurea, administración o no de quimioterapia y fármaco utilizado para la misma, exploración neurológica tras el tratamiento quirúrgico, índice de Karnofsky tras el tratamiento quirúrgico medido en tres momentos diferentes que fueron: al mes, a los 3 meses y al año del mismo, reintervención quirúrgica y tiempo transcurrido hasta la misma, así como el tiempo de supervivencia desde que consultaron cada uno de los pacientes. A continuación se comenta de forma pormenorizada cada uno de estos parámetros.

2.A.1. Edad y sexo del paciente

Se refiere a la edad del paciente expresada en años y el sexo del mismo, expresado como masculino o femenino, en el momento de realizar el diagnóstico.

2.A.2. Síntoma inicial

Es la primera manifestación clínica que presentó el paciente.

Se agruparon en cinco epígrafes que fueron:

- a) *Hipertensión endocraneal* que se presentó como cefalea, vómitos en escopetazo.
- b) *Déficit neurológico focal* que podía manifestarse como hemiplejía, hemiparesia, parestesias, hipoestesias, disestesias, disfasia nominal, afasia sensitiva y/o motora, inestabilidad para la marcha o deambulación, disartria, amnesia, alteración de la fijación, deterioro del nivel de conciencia, deterioro cognitivo, desorientación témporo-espacial, bradipsiquia, alteraciones visuales.
- c) *Crisis comiciales* que se podían manifestar como crisis tónico-clónicas, crisis parciales motoras, crisis jacksonianas, faciales, crisis parciales secundariamente generalizadas, crisis parciales sensoriales tipo visual, ausencias.
- d) *Síndrome constitucional* que se manifestó como astenia, anorexia, pérdida de peso.
- e) *Cambio de carácter* que se podía presentar como labilidad emocional, agresividad, irritabilidad.

2.A.3. Exploración neurológica inicial

Se estableció mediante exploración física el estado neurológico del paciente en el momento de realizar la consulta al hospital.

Se agruparon en cuatro apartados que fueron:

- a) *No déficit ni focalidad neurológica.*
- b) *Déficit neurológico focal* que podía manifestarse como hemiparesia, hemiplejía, paresia, pérdida de fuerza, inestabilidad, alteración en la marcha o deambulación, rigidez en rueda dentada, desviación de la comisura bucal, dislalia, dismetría, hiporreflexia, temblor, hipoesterognosia, adiadococinesia, apraxia, alteración ocular que se puede presentar como cuadrantanopsia, hemianopsia, anisocoria, trastorno cognitivo, amnesia, desorientación témporo-

espacial, déficit de atención, bradipsiquia, disminución del nivel de conciencia o somnolencia, verborrea, pérdida del control de los esfínteres.

- c) *Hipertensión endocraneal* que se manifestó con edema de papila bilateral.
- d) *Crisis comiciales* que se podían presentar como crisis tónico-clónicas, parciales, motoras, ausencias, sensoriales, estupor postcrítico.

2.A.4. Índice de Karnofsky (IK) en el momento de la consulta

El índice de Karnofsky (IK) en el momento de la consulta hace referencia al estado físico en el que se encontraba el paciente en el momento de realizar la consulta en el hospital. Se mide en tanto por cien (%) y oscila entre 0 y 100, con variaciones o intervalos tomados de 10 en 10.

Los parámetros valorados en el IK son los que se muestran en la tabla 2.

2.A.5. Tiempo de evolución del síntoma inicial

Se estableció el tiempo transcurrido, expresado en días, entre el momento de la primera manifestación clínica y el momento en el que el paciente consultó en el hospital.

2.A.6. Tratamiento

2.A.6.1. Cirugía

En el tratamiento quirúrgico se establecieron 3 posibles situaciones:

- a) *Biopsia diagnóstica por esteroataxia.*
- b) *Resección subtotal*, era aquella en la que en el estudio radiológico postquirúrgico la masa tumoral residual era menor del 10% de la inicial sin llegar a la resección total.

- c) *Resección total*, fue aquella en la que se consiguió extirpar la totalidad del tumor.

2.A.6.2. *Radioterapia*

El tratamiento radioterápico se especificó en forma de “sí”, en los casos en los que se administró; indicando la dosis administrada, expresada en unidades grays (Gy) o en forma de “no” cuando no habían recibido tratamiento.

En este estudio ninguno de los pacientes recibió radioterapia antes de la cirugía.

2.A.6.3. *Hidroxiurea*

La utilización de hidroxiurea se especificó como “sí” en los pacientes en los que se administró o como “no” si no se administró, dentro del grupo de pacientes que recibieron radioterapia.

2.A.6.4. *Quimioterapia*

En el tratamiento quimioterápico se especificó en forma de “sí” en los pacientes que lo recibieron, indicándose el fármaco administrado (BCNU[®] o carmustina, temozolamida) o en forma de “no” cuando no habían recibido dicho tratamiento.

En este estudio ninguno de los pacientes recibió quimioterapia antes de la intervención quirúrgica.

2.A.7. Exploración neurológica tras el tratamiento quirúrgico

Se estableció mediante exploración física el estado neurológico del paciente tras haberse realizado o practicado el tratamiento quirúrgico.

Se consideraron cuatro apartados para definir la exploración neurológica tras el tratamiento quirúrgico, y fueron:

- a) *No déficit ni focalidad neurológica.*
- b) *Déficit neurológico focal* que se podía manifestar como hemiparesia, disartria, afasia (motora y/o sensitiva), agitación, paresia facial central, alteración de la marcha o deambulacion, hipoestesia, disestesia, parestesia, ecolalia,

desorientación, pérdida de la conciencia, pérdida de la memoria inmediata o reciente, pérdida del control de esfínteres, disminución del nivel de conciencia y amnesia, cuadrantanopsia, hemianopsia homónima, anisocoria, visión borrosa, diplopia, nistagmus horizontal.

- c) *Crisis comiciales* que podían presentarse como epilepsia secundaria al tratamiento.
- d) *Hipertensión endocraneal* que se expresó como edema de papila bilateral.

2.A.8. Índice de Karnofsky (IK) tras el tratamiento quirúrgico

El IK tras la cirugía hace referencia al estado físico en el que se encontraba el paciente tras haber practicado la intervención quirúrgica. Se realizaron tres medidas del mismo en momentos diferentes que fueron al mes, a los tres meses y al año de la intervención quirúrgica.

Como se ha comentado anteriormente, se mide en tanto por ciento (%) y oscila entre 0 y 100, con variaciones o intervalos de 10 en 10.

Los parámetros valorados en el índice de Karnofsky se muestran en la tabla 2.

2.A.9. Reintervención y tiempo hasta la reintervención

Se establecieron, en los casos en los que había recidiva tumoral, si se llevó a cabo la realización o no de un nuevo tratamiento médico-quirúrgico y el tiempo transcurrido, expresado en meses, desde el primer tratamiento hasta el segundo tratamiento.

2.A.10. Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta

Se determinó el tiempo transcurrido, expresado en semanas, entre el momento que consultó el paciente en el hospital hasta su fallecimiento, en el caso de que éste se hubiera producido en el momento de cerrar este estudio.

ESCALA DE KARNOFSKY		
Actividades	Puntuación (%)	Equivalente físico
Normal, sin quejas, faltan indicios de enfermedad.	100	Capaz de trabajo y actividad normales, sin necesidad de cuidados especiales.
Llevar a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves.	90	
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas morbosos.	80	
Capaz de cuidarse, incapaz de actividad normal o trabajo activo.	70	No apto para el trabajo. Capaz de vivir en la casa, satisfacer la mayoría de sus necesidades. Necesita una ayuda de importancia variable.
Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.	60	
Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.	50	
Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.	40	
Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.	30	Incapaz de satisfacer sus necesidades, necesita asistencia equivalente a la de un hospital. La enfermedad puede agravarse rápidamente.
Gravemente enfermo. Tratamiento activo necesario.	20	
Moribundo, irreversible.	10	
Muerto.	0	Muerto.

Tabla 2. Índice de Karnofsky, que valora en porcentaje (%) el estado físico del paciente.

2.B. ESTUDIO RADIOLÓGICO

El estudio radiológico está basado en la revisión y análisis de las historias radiológicas o exploraciones radiológicas: Resonancia Magnética (RM) de los pacientes depositadas en el Archivo Central del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Además se revisó el estudio de Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón (ERMH¹).

Los estudios se realizaron en las instalaciones de Resonancia Magnética de ERESA, dentro del Hospital Clínico de Valencia. Los aparatos empleados fueron: General Electrics modelo Signa MRI 1,5 T y General Electrics modelo Signa MRI 3 T (figura 14).



a



b

Figura 14. Modelos de Resonancia Magnética empleados para la realización del estudio. La imagen a corresponde al modelo General Electrics Signa MRI 1,5 T. La imagen b corresponde al modelo General Electrics Signa MRI 3 T.

Para la realización de la RM cerebral se empleó una bobina de cabeza que podía ser de uno o de varios canales. Para el estudio de espectroscopia se utilizó la bobina de un canal (figura 15).



Figura 15. Bobina de cabeza de un canal empleada para el estudio espectroscópico, vista en dos proyecciones.

El protocolo empleado en este estudio para el análisis radiológico morfológico incluía secuencias axial DPT2, axial, coronal y sagital T1 sin y con contraste, axial FLAIR, axial gradiente T2, difusión B1000 y perfusión. Los tiempos de eco y de repetición en el estudio morfológico fueron variables.

El agente utilizado como contraste paramagnético fue el gadolinio (gadopentato de dimeglumina) que fue introducido a través de un catéter intravenoso de 18-20 gauge en la región antecubital del miembro superior.

El estudio espectroscópico, en los pacientes a los que se les practicó, se llevó a cabo después del estudio radiológico convencional sin y con contraste (gadolinio) utilizando el software Functool 2 y Functool 2000 incluido en el pacs de aplicaciones de General Electrics.

Se realizaron con técnica de single voxel y los parámetros para la realización del mismo fueron TE 144, TR 1500, 8 Nex, con un tamaño del voxel estándar de 20 x 20, que se podía modificar según el tamaño del tumor. El voxel se colocó en la zona de realce tumoral. El tamaño del campo empleado o *field of view* varió para cada caso.

Los datos del estudio espectroscópico fueron procesados en una estación de trabajo con el software de General Electrics. Se eliminaron las señales de agua residual para mejorar la relación señal-ruido, se empleó la transformada de Fourier y se corrigió la línea de base y la fase. La mayoría de veces este proceso era automático pero en aquellos casos que el espectro aparecía distorsionado se podía reali-

zar un proceso manual. Se colocaron filtros para los metabolitos de interés: colina, NAA, creatina, lípidos y lactato. Se calcularon los ratios colina/creatina y NAA/creatina. Cuando existía lípidos y lactato se calculó también su ratio con la creatina.

Se valoraron los siguientes parámetros radiológicos referentes al tumor: la localización, morfología y tamaño del tumor, así como la captación del contraste por el tumor, el efecto masa que producía el tumor, el edema peritumoral existente, las lesiones satélites existentes, disponibilidad de estudio con espectroscopia, comportamiento de la colina, N-Acetil aspartato, lípidos, lactatos y creatina en la espectroscopia.

2.B.1. Localización

Se recogió la localización del tumor indicando el lóbulo o los lóbulos cerebrales que estaban afectados por el mismo (figura 16).

Se consideraron los siguientes epígrafes:

- a) *Frontal*: cuando el tumor afectaba a un lóbulo frontal.
- b) *Temporal*: cuando el tumor afectaba a un lóbulo temporal.
- c) *Parietal*: cuando el tumor afectaba a un lóbulo parietal.
- d) *Occipital*: cuando el tumor afectaba a un lóbulo occipital.
- e) *Mixto*: cuando el tumor afectaba a dos o más lóbulos.

2.B.2. Morfología del tumor

Se describió la morfología que presentaba el tumor por técnicas de imagen (TC y RM), siendo similar en ambas, tras la administración del contraste (figura 17).

La forma podía describirse de la siguiente manera.

- a) *Redondeada* haciendo referencia a aquella lesión que presentaba una morfología esférica o circunferencial.
- b) *Ovoidea* que expresaba aquella lesión que presentaba una morfología elíptica, en forma de huevo u ovalada.

- c) *Polilobulada* que hacía referencia a aquella lesión cuya morfología era compleja, no se ajustaba a una forma circular o elíptica y presentaba una o varias lobulaciones.
- d) *Mixta* que correspondía a aquella lesión que presentaba una morfología en un hemisferio y otra forma en el hemisferio contralateral.

2.B.3. Tamaño del tumor

Se recogieron la medida del tumor, expresada en centímetros, en los ejes o planos ántero-posterior (AP), transverso y cráneo-caudal (CrC), tras haberse delimitado mediante contraste los bordes del tumor.

Se utilizaron como criterios de valoración ≥ 5 cm. valor 1 y los < 5 cm. valor 2. Se consideró valor 1 como positivo y valor 2 como negativo. Se realizó un estudio correlativo entre los criterios: tamaño, edema, efecto masa y captación de contraste.

2.B.4. Captación del contraste

Hace referencia a las distintas formas que tenía el tumor de captar el medio de contraste (figura 18).

Los distintos patrones de captación del contraste considerados en el presente trabajo fueron:

- a) *No captación* que expresaba aquella situación donde el tumor no captaba el medio de contraste.
- b) *Captación en anillo* que hacía referencia a una captación del contraste en la periferia del tumor, es decir, una banda, más o menos regular o gruesa, de forma anular.
- c) *Anillo y nodular* que correspondía a aquella lesión que presentaba una captación mixta en anillo y un componente nodular.
- d) *Captación homogénea* que expresaba una captación del contraste por todo el tumor o por toda la masa

tumoral con una distribución homogénea, sin predominio en ninguna parte del tumor.

- e) *Captación heterogénea* que hacía referencia a una captación del contraste por todo el tumor o toda la masa tumoral de forma heterogénea con zonas de ausencia de captación de contraste, que se correspondían histológicamente a zonas de necrosis tumoral.

Se utilizaron como criterios de valoración una captación heterogénea, distinta de homogénea o que no captaba como valor 1; y una captación homogénea como valor 2. El valor 1 se consideró como positivo y el 2 como negativo. También se realizó un estudio correlativo entre los criterios: tamaño, edema, efecto masa y captación de contraste.

2.B.5. Efecto masa

En este apartado se determinó si la lesión tumoral, en el momento del diagnóstico, producía o no efecto masa sobre las estructuras intracraneales (figura 19).

Se dividió en los siguientes apartados:

- a) *Sin efecto masa*, se consideró que no producía efecto masa cuando no producía compresión sobre el sistema ventricular ni desplazamiento de estructuras.
- b) *Efecto masa leve*, se consideró que ejercía un efecto masa leve cuando la lesión tumoral ocasionaba compresión sobre el sistema ventricular sin llegar a producir herniación.
- c) *Efecto masa moderado*, cuando la lesión tumoral producía una compresión sobre el sistema ventricular con colapso del mismo y llegando a producir discreta herniación subfalciana.
- d) *Efecto masa importante*, cuando la lesión tumoral producía una compresión sobre el sistema ventricular con colapso del mismo y llegando a producir marcada herniación subfalciana, y en ocasiones, herniación uncal y transtentorial.

Se utilizaron como criterios de valoración un efecto masa moderado-importante como valor 1; y un efecto masa leve como valor 2. El valor 1 se consideró como positivo y el 2 como negativo. Se realizó un estudio correlativo entre los criterios: tamaño, edema, efecto masa y captación de contraste.

2.B.6. Edema peritumoral

En este apartado se determinó de forma cualitativa el edema existente alrededor de la lesión tumoral clasificándolo como leve, moderado y severo según la valoración subjetiva de las imágenes radiológicas (figura 20).

Se utilizaron como criterios de valoración un edema moderado-severo como valor 1; y un edema leve como valor 2. El valor 1 se consideró como positivo y el 2 como negativo. También se realizó un estudio correlativo entre los criterios: tamaño, edema, efecto masa y captación de contraste.

2.B.7. Lesiones satélites

Se refería a la existencia o no de otras lesiones diferentes además de la lesión principal.

2.B.8. Disposición de estudio con espectroscopia

La disposición de estudio con espectroscopia se especificó como “sí” en aquellos pacientes en los que se llevó a cabo o como “no” en aquellos pacientes en los que no se realizó.

Los aparatos empleados fueron: General Electrics modelo Signa MRI 1,5 T y General Electrics modelo Signa MRI 3 T.

2.B.9. Comportamiento de la colina en la espectroscopia

Se determinó, de forma cualitativa, el comportamiento de la colina en la espectroscopia. También se indicó si no disponía de espectroscopia en aquellos pacientes en los que no se realizó dicho estudio (figura 21).

Se establecieron dos epígrafes:

- a) *Aumento moderado.*
- b) *Aumento severo.*

2.B.10. Comportamiento del N-Acetil aspartato en la espectroscopia

Se determinó, de forma cualitativa, el comportamiento del N-Acetil aspartato (NAA) en la espectroscopia. También se indicó si no dispone de espectroscopia en aquellos pacientes en los que no se realizó dicho estudio (figura 22).

Se establecieron tres apartados:

- a) *Disminución leve.*
- b) *Disminución moderada.*
- c) *Disminución severa.*

2.B.11. Comportamiento de los lípidos en la espectroscopia

Se determinó, de forma cualitativa, el comportamiento de los lípidos en la espectroscopia. También se indicó si no disponía de espectroscopia en aquellos pacientes en los que no se realizó dicho estudio (figura 23).

Se establecieron tres epígrafes:

- a) *Aumento leve.*
- b) *Aumento moderado.*
- c) *Aumento severo.*

2.B.12. Comportamiento del lactato en la espectroscopia

Se determinó, de forma cualitativa, el comportamiento del lactato en la espectroscopia. También se indicó si no disponía de espectroscopia en aquellos pacientes en los que no se realizó dicho estudio (figura 23).

Se establecieron tres apartados:

- a) *Aumento leve.*
- b) *Aumento moderado.*
- c) *Aumento severo.*

2.B.13. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia

Se determinó, de forma cualitativa, el comportamiento de la creatina en la espectroscopia. También se indicó si no dispone de espectroscopia en aquellos pacientes en los que no se realizó dicho estudio (figura 24).

Se establecieron dos epígrafes:

- a) *Disminución leve.*
- b) *Disminución moderada.*

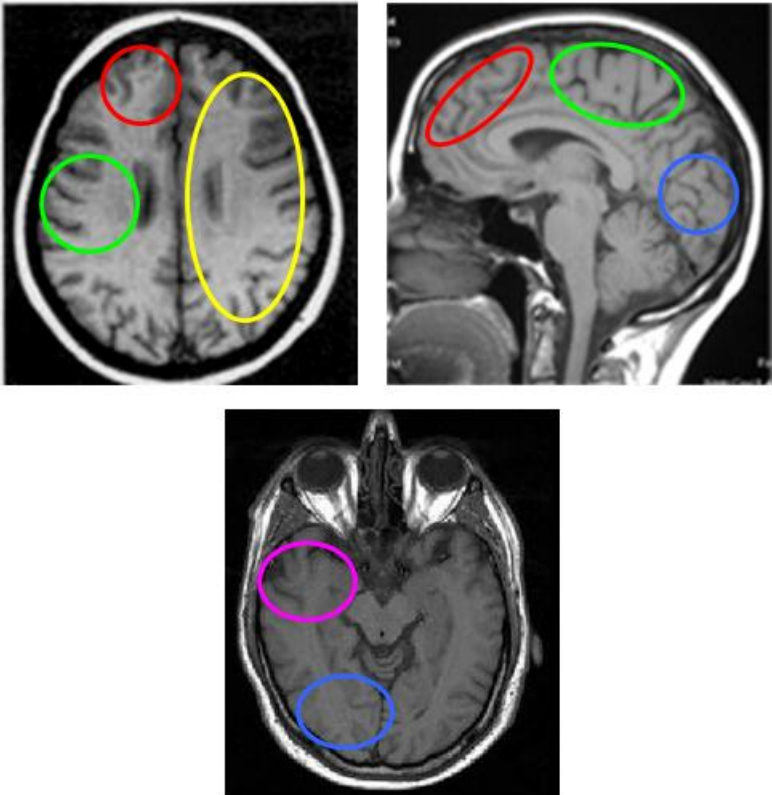


Figura 16. Localización de los tumores cerebrales. Imágenes de RM en planos axial (a, c) y sagital (b). Lóbulo frontal (círculo rojo), lóbulo parietal (círculo verde), lóbulo temporal (círculo violeta), lóbulo occipital (círculo azul), localización mixta, afectando dos o más lóbulos (círculo amarillo).

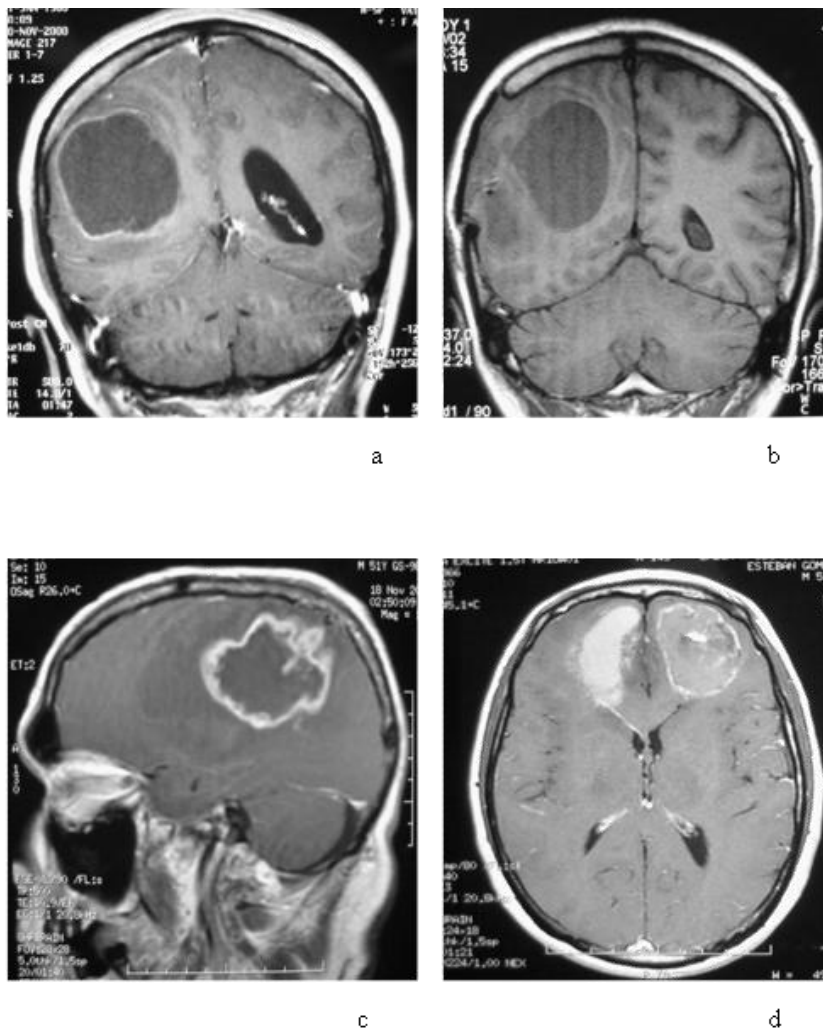


Figura 17. Morfología del tumor. Imágenes de RM secuencia potenciada en T1 con contraste intravenoso, planos coronal (a, b), sagital (c) y axial (d). Redondeada (a); ovoidea (b), polilobulada (c) y mixta (d).

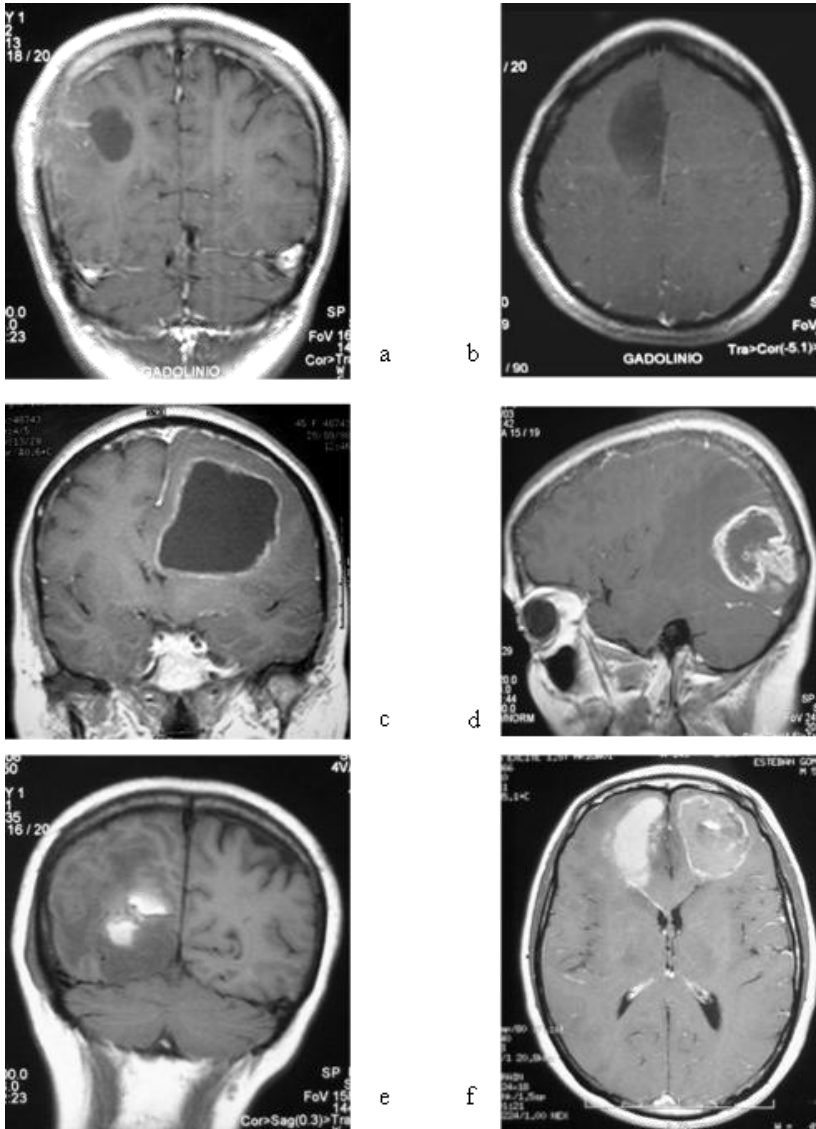


Figura 18. Formas de captación del contraste. Imágenes de RM secuencia potenciada en T1 con contraste intravenoso, planos coronal (a, c, e), plano axial (b, f) y plano sagital (d). Ausencia de captación de contraste (a, b), captación en anillo (c), captación anillo y nodular (d), captación homogénea (e) y captación heterogénea (f).

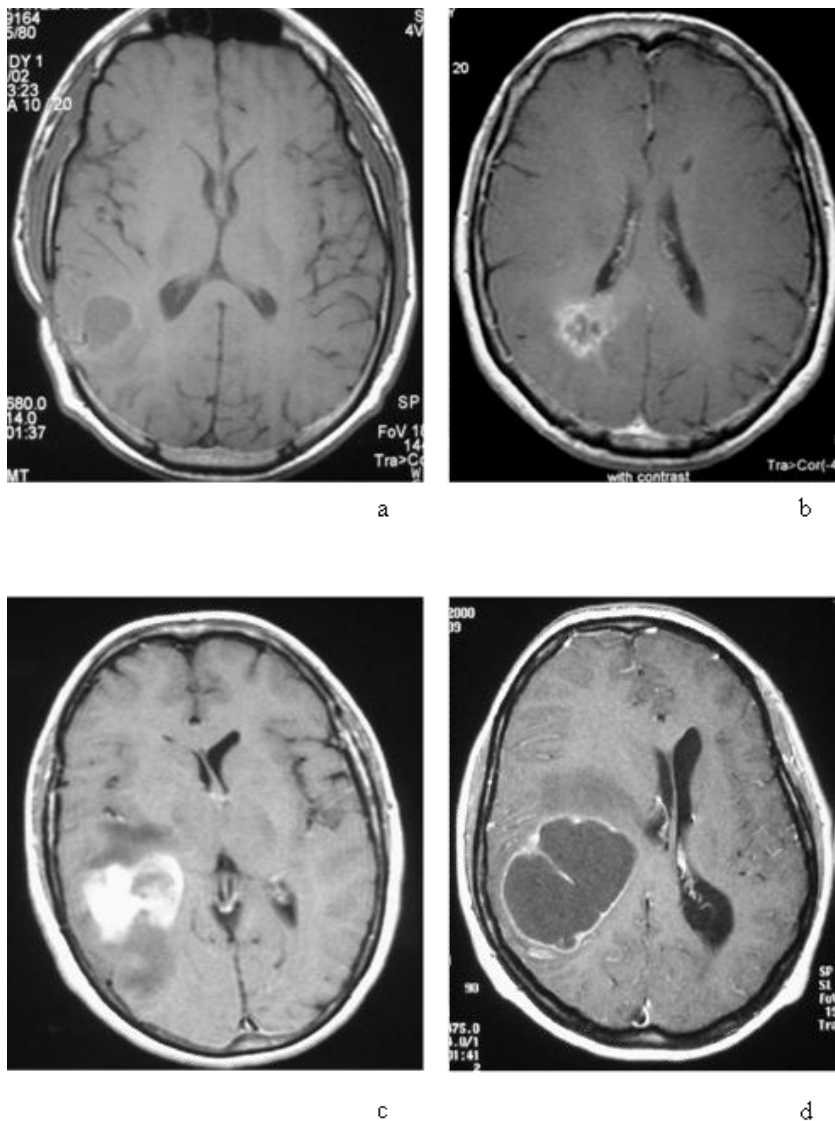


Figura 19. Efecto masa. Imágenes de RM secuencia potenciada en T1 con contraste intravenoso, plano axial. Lesión sin efecto masa (a), lesión con efecto masa leve (b), lesión con efecto masa moderado (c), lesión con efecto masa importante (d).

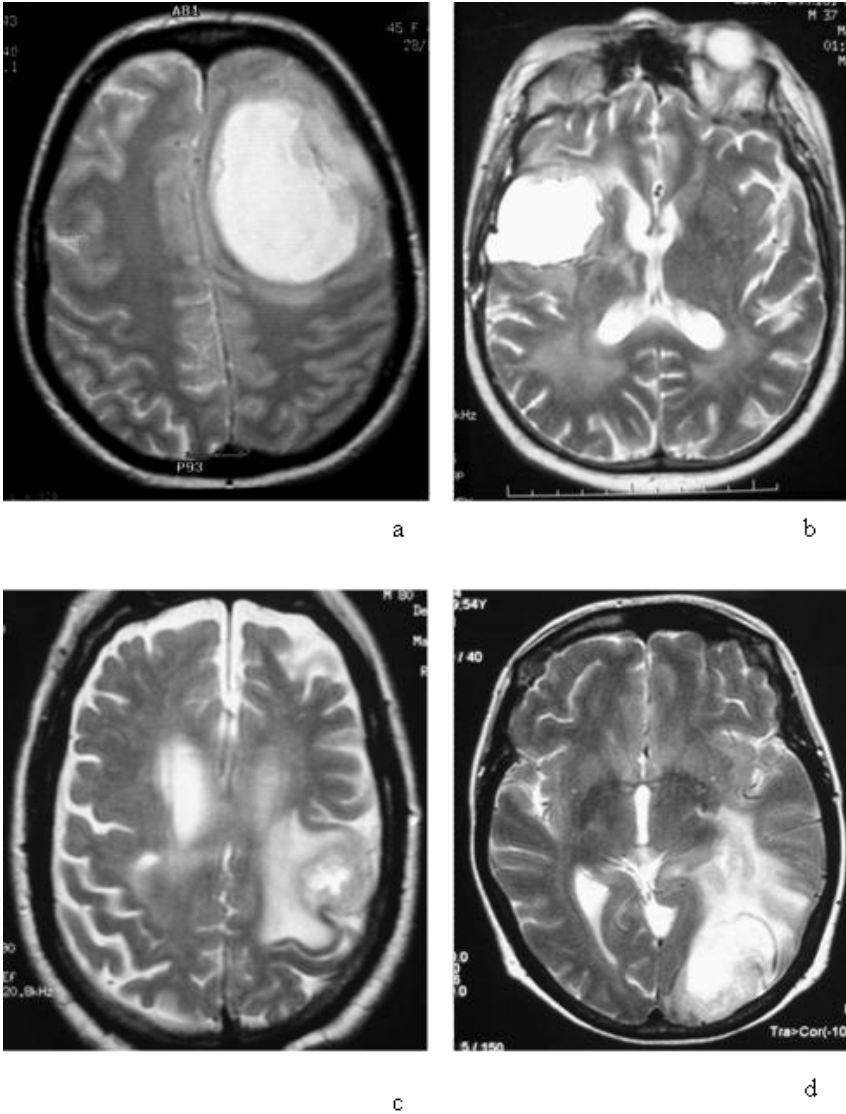


Figura 20. Edema peritumoral. Imágenes de RM secuencia potenciada en T2, plano axial. Lesión con leve edema perilesional (a, b), lesión con moderado edema perilesional (c) y lesión con severo edema perilesional (d).

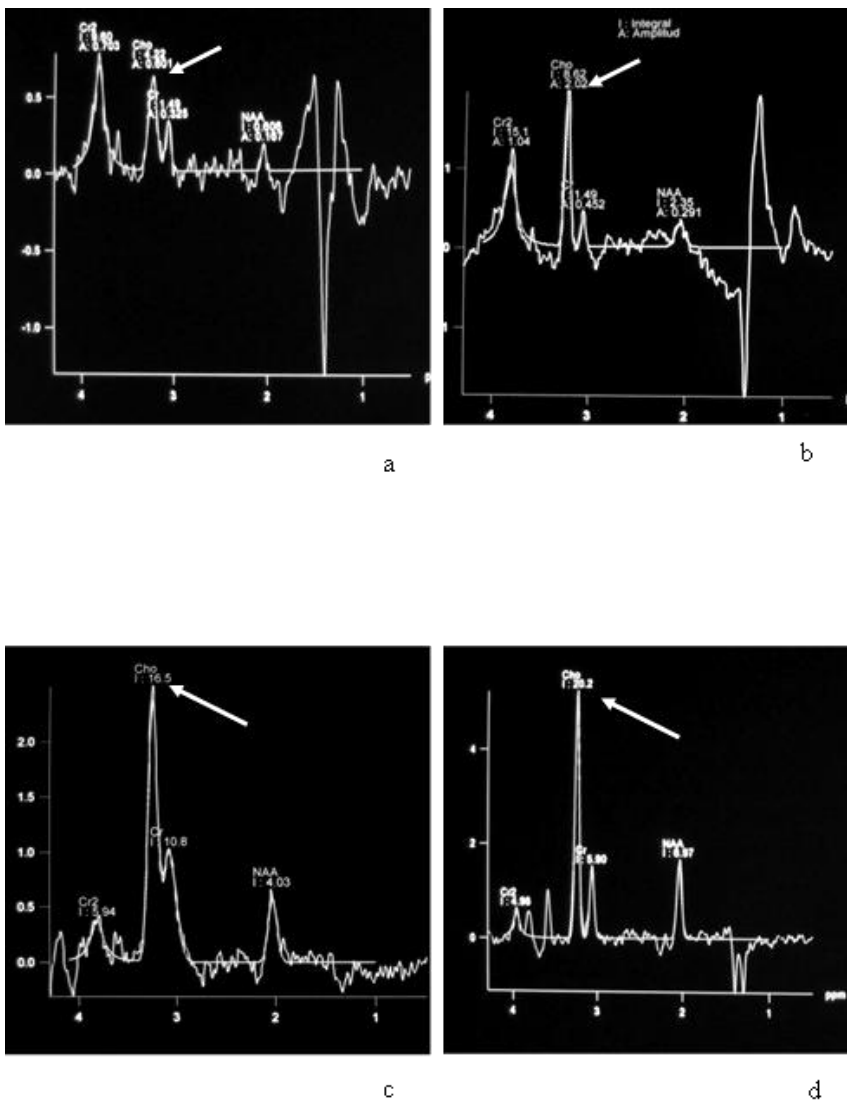
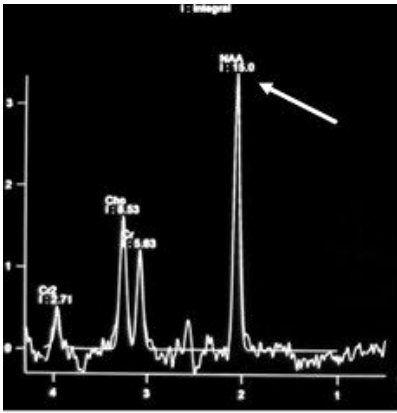
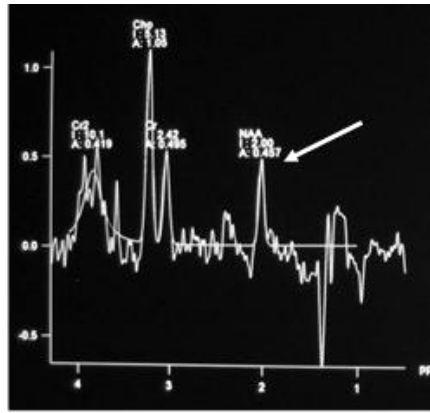


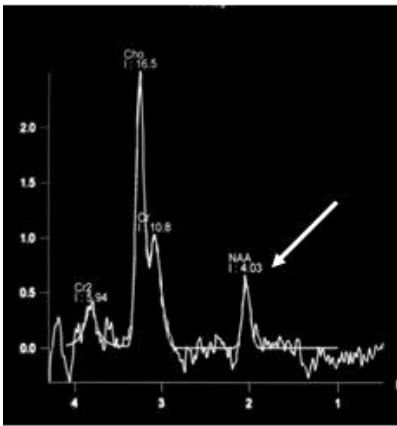
Figura 21. Comportamiento de la colina en la espectroscopia. Aumento de colina (flecha blanca): moderado (a, b) y severo (c, d).



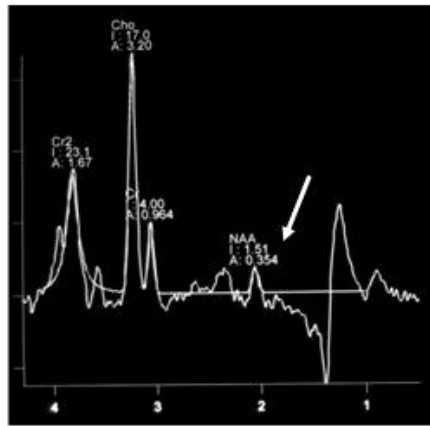
a



b



c



d

Figura 22. Comportamiento del NAA en la espectroscopia. Disminución de NAA (flecha blanca): leve (a), moderada (b, c) y severa (d).

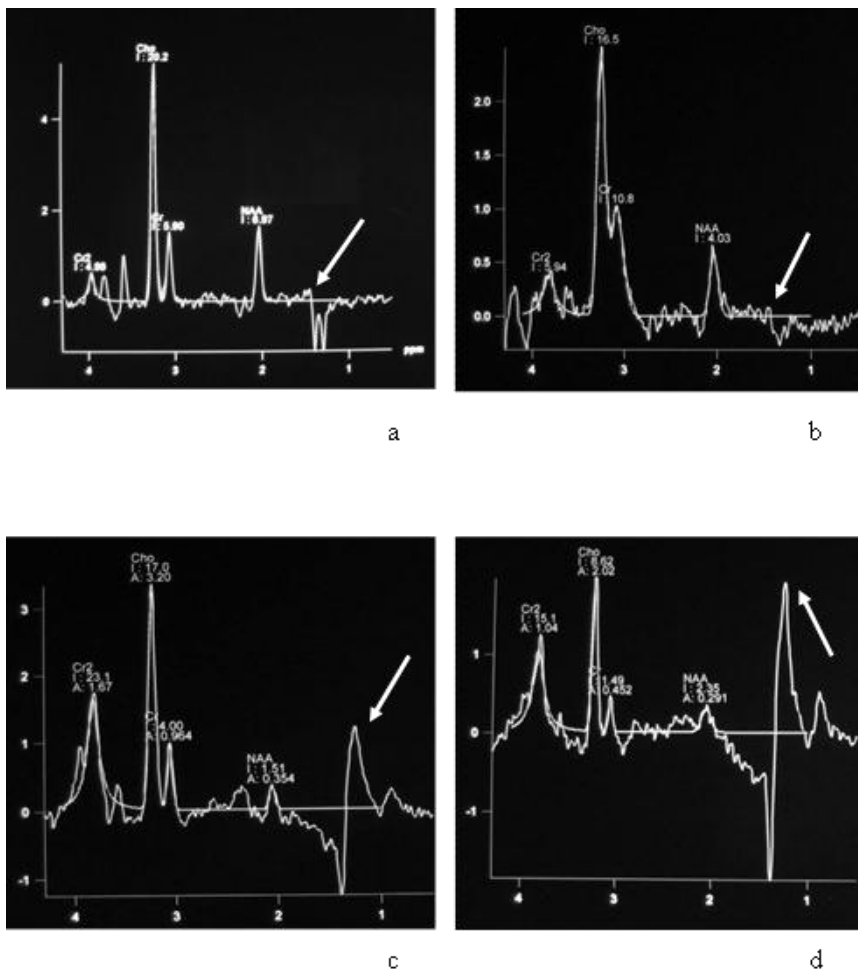


Figura 23. Comportamiento de los lípidos y lactato en la espectroscopia. Aumento de lípidos y lactatos (flecha blanca): leve (a, b), moderado (c) y severo (d).

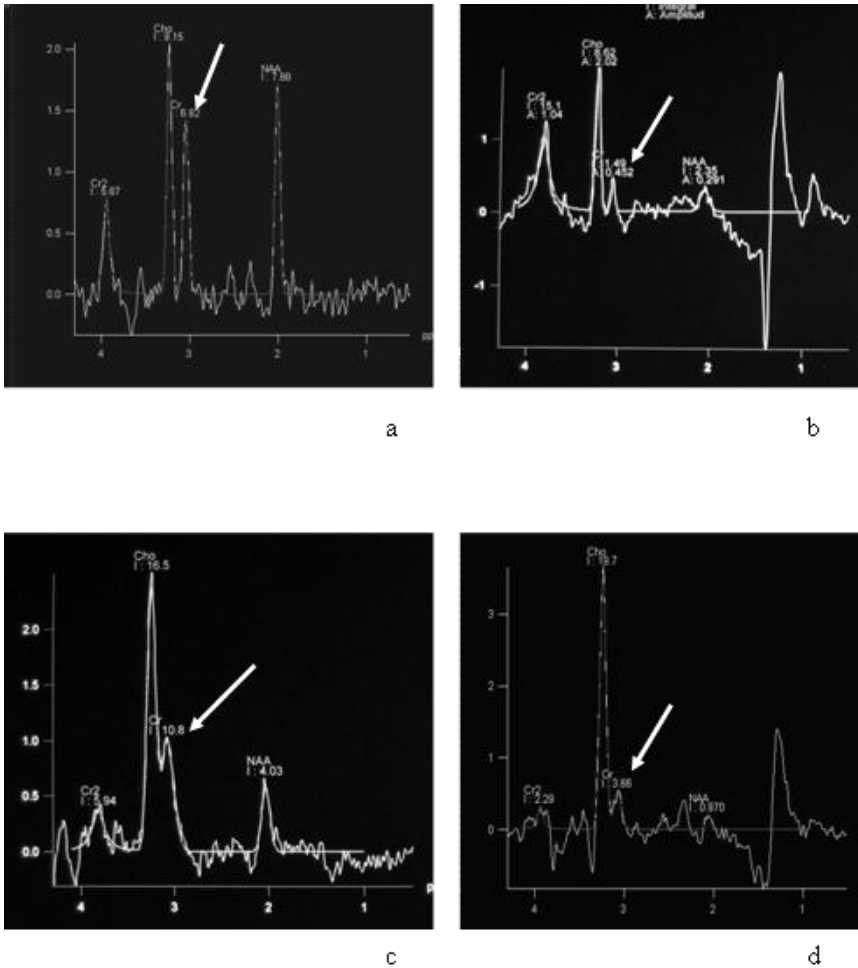


Figura 24. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia. Disminución de creatina (flecha blanca): leve (a, b) y moderada (c, d).

2.C. ESTUDIO NEUROPATOLÓGICO

El estudio neuropatológico que incluye histopatología e inmunohistoquímica está basado en la revisión y el análisis de las preparaciones histológicas de los 60 pacientes guardadas en el Servicio Central de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

La muestra biopsica en fresco se dividió en tres fragmentos. Uno de ellos se fijó en formol para el estudio histológico e inmunohistoquímico. Otro fragmento de la muestra en fresco se recogió en medio de cultivo en condiciones de esterilidad para cultivos celulares. El tercer fragmento de la muestra se congeló a -80°C y se utilizó para el análisis de hibridación in situ de fluorescencia (FISH) y técnicas de Biología Molecular.

Los estudios realizados sobre las muestras obtenidas fueron:

2.C.1. Histopatología

Estudio morfológico con técnicas de hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, reticulina de Gomori y reacción del ácido periódico de Schiff (PAS).

La cuantificación del índice mitótico se estableció contabilizando el número total de mitosis observadas en diez campos al azar con un objetivo de 40X.

2.C.2. Inmunohistoquímica

En las secciones incluidas en parafina se realizó el estudio inmunohistoquímico empleando la técnica de la Avidina-biotina-peroxidasa (ABC), con algunas modificaciones. Los anticuerpos utilizados en el estudio fueron: GFAP, Ki-67 (tabla 3).

El protocolo a seguir fue el siguiente:

- 1) Desparafinar los cortes en estufa (60°C).
- 2) Hidratar con xilol (3 pasos) y alcoholes graduales (90° , 80° , 70°). Lavar con agua destilada.

- 3) Tratar con autoclave (anticuerpos que lo necesiten) para producir el desenmascaramiento antigénico, en tampón citrato (1/10) 3 minutos a 1,5 atm.
- 4) Inhibir de la actividad peroxidasa endógena (metanol + H₂O₂ 3%). Lavar.
- 5) Cerclar las preparaciones con sigmacote rodeando el corte, para la retención de líquidos.
- 6) Bloquear la actividad inespecífica del colágeno (suero bovino fetal SBF 20%).
- 7) Cubrir los cortes con el primer anticuerpo siempre diluido en SBF o diluyente comercializado. Incubación una hora.
- 8) Lavar con PBS.
- 9) Cubrir los cortes con anticuerpo secundario en dilución 1/200 en SBF o diluyente comercializado. Incubación 30 minutos.
- 10) Lavar con PBS.
- 11) Poner el complejo Avidina-biotina-peroxidasa (ABC) (preparado con 30 minutos de antelación), diluido en SBF o diluyente comercializado. Incubación 30 minutos. (El anticuerpo secundario y el ABC pueden ser productos comercializados, que tienen un tiempo de incubación de 20 minutos).
- 12) Lavar con PBS.
- 13) Revelar con diaminobenzidina tetrahidroclorhídrica (DAB) en Tris 0,2M y H₂O₂ en estufa, 37°C, 3 minutos. Lavar en agua corriente.
- 14) Contrastar con hematoxolina de Harris, 30 segundos.
- 15) Deshidratar con alcoholes graduales (70°, 80°, 90°) y xiloles.
- 16) Montar los cubreobjetos con entellan.

Control de resultados: En todos los casos se utilizaron controles positivos (sección de tejido con reactividad probada para el anticuerpo) y control negativo (omisión del anticuerpo primario, siendo sustituido por tampón PBS).

La valoración de los resultados se realizó como se detalla a continuación:

La valoración de la expresión de GFAP se valoró como negativa (0) o positiva: +, ++, +++, (<20%, 20-50%, >50% de las células) en función del grado de expresión.

Índice de marcaje de Ki-67/MIB-1. Visualización directa con microscopio convencional, con un objetivo de máximo aumento 100 x inmersión, y oculares dotados de una rejilla micrométrica en campos de 100 X 100 μ^2 (10.000 μ^2). Los valores para establecer los índices de Ki-67, se obtuvieron contabilizando el n^o positivos / n^o negativos por campo de 10.000 μ^2 expresándose en % de positivos por campo. El valor final era “el % medio \pm desviación standard” de los valores obtenidos tras el análisis de 20 campos al azar en 2 secciones del tumor. Se consideró grado 1 a un porcentaje <10%, grado 2 para un porcentaje 10-25%, y grado 3 a un porcentaje >25%.

La valoración de p53 se realizó siguiendo el conteo descrito para el Ki-67. Cuando el resultado fue menor del 10% se consideró negativa la expresión.

La valoración de EGFR se realizó de acuerdo con el número de células teñidas: 0 (tinción negativa), 1 (focal), 2 (moderada), y 3 (abundante) (Shinojima et al., 2003). Cuando la valoración fue de 2 ó 3, se consideró que hubo sobreexpresión.

Anticuerpo	Dilución	Tampón	Pretratamiento	Casa comercial
GFAP	1/500	Citrato 1/10	Autoclave	Dako
Ki-67	1/50	Citrato 1/10	Autoclave	Dako
EGFR	1/50	Citrato 1/10	Autoclave	Novocastra
p53	1/50	Citrato 1/10	Autoclave	Santacruz

Tabla 3. Anticuerpos utilizados en el estudio inmunohistoquímico.

2.D. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON LOS DISTINTOS PARÁMETROS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS Y NEUROPATOLÓGICOS ANALIZADOS. CURVAS DE KAPLAN-MEIER

El tiempo de supervivencia, expresado en semanas, se consideró desde el día que el paciente consultó en el hospital hasta su fallecimiento, en el caso de que se hubiera producido en el momento de cerrar el estudio.

Se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson para estimar el grado de asociación lineal entre las distintas variables del estudio. Se consideró una correlación baja para valores comprendidos entre 0 y 0,30; la correlación se consideró moderada para valores entre 0,31 y 0,70; finalmente, la correlación se consideró alta para valores entre 0,71 y 1. También se realizó un test de hipótesis basado en la distribución t de Student para valorar la significación estadística de estos coeficientes de correlación.

El estudio de supervivencia respecto a los diferentes parámetros clínicos, radiológicos y neuropatológicos se realizó con el análisis estadístico de Kaplan-Meier, considerándose significativo un p-valor $\leq 0,05$ para el test de Log Rank (Mantel-Cox).

Se utilizó el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS. Inc., Chicago, IL, USA, 2006).

Se incluyeron únicamente los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico grado III, excluyéndose los 5 pacientes existentes en la muestra con diagnóstico de astrocitoma grado II, dado el pequeño tamaño de este grupo de pacientes.

III. RESULTADOS

1. ESTUDIO CLÍNICO

Los datos clínicos de los 60 casos estudiados aparecen referidos y detallados en la tabla 4. En ella se describe la edad, sexo, síntoma de inicio, exploración neurológica inicial, índice de Karnofsky al inicio, tiempo de evolución hasta que consultó, intervención quirúrgica, utilización o no de radioterapia y dosis de la misma, empleo de hidroxurea, administración o no de quimioterapia y fármaco utilizado para la misma, exploración neurológica tras el tratamiento quirúrgico, índice de Karnofsky tras el tratamiento quirúrgico medido en tres momentos diferentes que fueron: al mes, a los 3 meses y al año del mismo, reintervención quirúrgica y tiempo transcurrido hasta la misma, así como el tiempo de supervivencia desde que consultó hasta su fallecimiento, en el caso de que este se hubiera producido en el momento de cerrar este estudio de cada uno de los pacientes.

Se describe los resultados de los 60 pacientes distribuidos en tres grupos:

Grupo A, pacientes con diagnóstico anatomopatológico de glioblastoma multiforme.

Grupo B, que incluye los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de astrocitoma anaplásico grado III.

Grupo C, pacientes con diagnóstico anatomopatológico de astrocitoma grado II.

1.A. RESULTADOS CLÍNICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME

1.A.1. Edad y sexo

De los 43 pacientes con glioblastoma multiforme, 25 eran varones (58,14%) y 18 casos eran mujeres (41,86%). El ratio entre hombres y mujeres fue de 1,39.

Los hombres presentaban edades comprendidas entre 22 y 78 años, con una edad media de $56,52 \pm 14,43$ años, y una mediana de 55 años. Las mujeres presentaban unas edades comprendidas entre 33 y 81 años, con una edad media de $57,61 \pm 13,456$ años, y una mediana de 61,5 años.

El rango de edad de los 43 pacientes de este grupo estaba comprendido entre 22 y 81 años. La edad media de dichos pacientes fue de $56,98 \pm 13,88$ años; siendo la mediana de 55 años.

1.A.2. Síntoma de inicio

En 15 pacientes el síntoma de inicio fue un déficit neurológico focal (34,88%). La crisis comicial fue el síntoma de inicio en 8 pacientes (18,60%). En 18 pacientes el síntoma de inicio fue un cuadro de hipertensión endocraneal (HTC) (41,86%). El cambio de carácter apareció como síntoma de inicio en 1 paciente (2,32%). En 1 paciente el síntoma inicial fue el síndrome constitucional (2,32%). Figura 25.

1.A.3. Exploración neurológica inicial

En 19 pacientes la exploración neurológica inicial fue de no déficit neurológico (44,19%). Existía déficit neurológico focal en la exploración neurológica inicial en 19 pacientes (44,19%). En 2 pacientes se encontró un cuadro de HTC (4,65%). La crisis comicial estaba presente en la exploración neurológica inicial en 3 pacientes (6,98%). Figura 26.

1.A.4. Índice de Karnofsky al inicio

El índice de Karnofsky (IK) de los pacientes con glioblastoma multiforme en el momento de consultar, expresado en tanto por ciento (%), presentaba unos valores entre 80 y 100%, con una media de $93,72 \pm 6,55$ %, y una mediana de 90%.

En el momento de consultar el IK de los 43 pacientes de este grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 100% en 20 pacientes (46,51%), de 90% en 19 pacientes (44,19%) y de 80% en 4 pacientes (9,30%). Figura 27.

1.A.5. Tiempo de evolución

El tiempo de evolución de la clínica desde la aparición del primer síntoma hasta que el paciente consultó en el hospital, varió en un rango de 0 y 730 días, presentando una media de $43,16 \pm 114,97$ días; y una mediana de 14 días. En 29 pacientes (67,44%) el tiempo de evolución fue menor de 30 días.

1.A.6. Intervención quirúrgica

De los 43 pacientes del grupo en 1 de ellos se realizó resección total (2,33%), en 38 pacientes se realizó resección subtotal (88,37%), finalmente en 4 pacientes solamente se realizó biopsia (9,30%). Figura 28.

1.A.7. Uso de radioterapia y dosis de la misma

El tratamiento con radioterapia fue realizado en 29 pacientes (67,44%). En 14 pacientes del grupo no se realizó tratamiento con radioterapia (32,56%).

Entre los pacientes que se administró radioterapia la dosis varió en un rango entre 30 y 66 grays (Gy) presentando una media de $56,24 \pm 7,712$ Gy y una mediana de 60 Gy.

En 3 pacientes la dosis administrada fue de 66 Gy, en 1 de 62Gy, en 14 pacientes de 60Gy, en 1 paciente de 55 Gy, en otro paciente de 54 Gy, en otro de 51Gy, en 3 pacientes fue de 50 Gy, en 1 paciente fue de 46 Gy, en otro paciente fue de 45 Gy y en otro fue de 30 Gy.

1.A.8. Uso de hidroxiurea

De los 43 pacientes del grupo en 17 pacientes se administró hidroxiurea (39,53%); en los restantes 26 pacientes no se administró hidroxiurea (60,47%).

De los 29 pacientes del grupo que recibieron radioterapia, en 17 se administró hidroxiurea (58,62%) y en los otros 12 no se administró (41,38%).

1.A.9. Empleo de quimioterapia y régimen de quimioterapia

De los 43 pacientes del grupo, en 12 de ellos se administró quimioterapia (27,91%) y en 31 pacientes no se administró quimioterapia (72,09%).

De los 12 pacientes que recibieron quimioterapia en 11 de ellos se administró carmustina (BCNU[®]) (25,58% de todo el grupo), (91,66% de los pacientes que recibieron quimioterapia); en el paciente restante se administró temozolamida (2,33% de todo el grupo) (8,34% de los pacientes que recibieron quimioterapia). Figura 29.

1.A.10. Exploración neurológica tras tratamiento

En 25 pacientes del grupo no existía déficit neurológico focal en la exploración neurológica tras el tratamiento (58,14%). Se encontró un déficit neurológico focal en 15 pacientes en la exploración neurológica tras el tratamiento (34,88%). En 2 pacientes existía cuadro de HTC (4,65%). En 1 paciente se detectó crisis comicial en la exploración neurológica tras el tratamiento (2,33%). Figura 30.

1.A.11. Índice de Karnofsky tras el tratamiento

Se realizó una estimación del IK, en distintos momentos, tras haberse practicado el tratamiento. Estos momentos fueron al mes, a los tres meses y al año.

El IK al mes tras el tratamiento presentaba un rango entre 0 y 100%, con una media de $75,81 \pm 31,94\%$, y con una mediana de 90%. Al mes de realizar el tratamiento el IK de los 43 pacientes de este grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor

de 100% en 14 pacientes (32,56%), de 90% en 9 pacientes (20,93%), de 80% en 8 pacientes (18,60%), de 70% en 5 pacientes (11,63%), de 30% en 1 paciente (2,33%), de 20% también en 1 paciente (2,33%), de 10% en 1 paciente (2,33%), y de 0% en 4 pacientes (9,30%).

El IK a los 3 meses tras el tratamiento presentaba un rango entre 0 y 100%, con un valor medio de $54,65 \pm 40,26\%$, y con una mediana de 70%. A los 3 meses de realizar el tratamiento el IK de los 43 pacientes se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 100% en 9 pacientes (20,93%), de 90% en 4 pacientes (9,30%), de 80% también en 4 pacientes (9,30%), de 70% en 7 pacientes (16,28%), de 60% en 2 pacientes (4,65%), de 50% en 2 pacientes (4,65%), de 40% en 1 paciente (2,33%), de 20% también en 1 paciente (2,33%), finalmente de 0% en 13 pacientes (30,23%).

Finalmente, el IK al año tras el tratamiento presentaba un rango entre 0 y 100%, con un valor medio de $22,33 \pm 39,15\%$ y con una mediana de 0%. El IK al año de realizar el tratamiento de los 43 pacientes del grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 100% en 5 pacientes (11,63%), de 90% en 1 paciente (2,33%), de 80% en 3 pacientes (6,98%), de 70% en 1 paciente (2,33%), de 60% también en 1 paciente (2,33%) y de 0% en 32 pacientes (74,42%). Figura 31.

1.A.12. Reintervención y tiempo hasta la reintervención

En 3 de los 43 pacientes del grupo se practicó una reintervención quirúrgica (6,98%). En los 40 pacientes restantes del grupo no se practicó un nuevo tratamiento (93,02%).

El tiempo transcurrido desde que se trató por primera vez hasta que se volvió a tratar, presentó unos valores entre 9 y 12 meses, con una media de $10,33 \pm 1,53$ meses, y una mediana de 10 meses.

1.A.13. Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta

Al concluir este estudio existían en el grupo de glioblastoma multiforme 3 pacientes vivos (6,98%). Los 40 pacientes restantes del grupo habían fallecido (93,027%).

El tiempo de supervivencia hasta el cierre del estudio de los pacientes que fallecieron presentó unos valores entre 3,3 y 115,3 semanas, con una media de $31,02 \pm 27,31$ semanas, y una mediana de 27,15 semanas. Se excluyeron los pacientes que seguían vivos al concluir el estudio.

De los 40 pacientes fallecidos al cierre del estudio se observó que a los 3 meses de inicio del estudio seguían vivos 29 pacientes (72,5%). A los 6 meses seguían vivos 21 pacientes (52,5%). A los 9 meses quedaban vivos 10 pacientes (25%). A los 12 meses, seguían vivos 8 pacientes (20%). Pasados los 12 meses y hasta la conclusión del estudio fallecieron los 8 pacientes que restaban vivos (20%). Figura 32.

Caso	E	S	SI	EN in	IK in	TE	IQ	RdT	H	QT	EN tt	IK 1m	IK 3m	IK 1 a	ReI	Sup
1	62	F	CC	ND	100	0	RS	Si (60)	No	No	ND	100	100	0	No	52,3
2	40	M	HTC	ND	90	60	RS	Si (45)	No	No	ND	80	80	80	No	48,4
3	73	M	DNF	DNF	90	4	RS	No	No	No	DNF	70	0	0	No	8,5
4	76	M	DNF	DNF	80	0	RS	Si (50)	No	No	DNF	30	20	0	No	32,7
5	72	M	DNF	ND	100	0	RS	Si (46)	No	No	ND	70	50	0	No	20
6	55	F	CC	CC	100	15	RS	Si (60)	No	No	ND	100	100	100	No	92
7	64	M	CC	CC	100	14	RS	Si (60)	No	No	ND	100	70	0	No	16,1
8	77	M	HTC	DNF	80	90	RS	Si (60)	No	No	DNF	70	70	0	No	20,3
9	54	M	HTC	ND	100	60	RS	Si (54)	No	No	ND	100	90	80	No	56,2
10	45	F	HTC	HTC	100	21	RS	Si (50)	No	No	HTC	90	70	0	No	16,7
11	61	F	HTC	HTC	100	30	RS	No	No	No	HTC	100	70	0	No	32,1
12	62	F	DNF	DNF	90	13	RS	No	No	No	DNF	10	0	0	No	4,2
13	52	M	CC	CC	100	730	RS	Si (62)	No	No	ND	100	100	100	Si (12)	53
14	73	F	DNF	ND	90	7	RS	No	No	No	DNF	20	0	0	No	3,5
15	49	F	CC	ND	100	224	RS	Si (60)	Si	Si (T)	CC	90	70	60	Si (9)	80
16	78	M	CC	DNF	90	4	B	No	No	No	DNF	70	40	0	No	32,3
17	63	M	SC	DNF	90	12	B	Si (60)	No	Si (BCNU®)	DNF	80	80	0	No	36,8
18	79	F	Cm Car	DNF	90	7	RS	No	No	No	DNF	80	60	0	No	32,4
19	36	F	HTC	ND	90	120	RS	Si (60)	Si	Si (BCNU®)	ND	100	100	100	No	SV (192)
20	53	M	CC	ND	100	30	RS	Si (60)	Si	Si (BCNU®)	ND	100	100	90	Si (10)	58
21	22	M	CC	ND	100	0	RS	Si (66)	No	Si (BCNU®)	ND	100	100	100	No	100
22	54	M	HTC	ND	100	90	B	Si (30)	Si	Si (BCNU®)	ND	90	90	0	No	35,7

Caso	E	S	SI	EN in	IK in	TE	IQ	RdT	H	QT	EN tt	IK 1m	IK 3m	IK 1 a	ReI	Sup
23	35	M	DNF	DNF	90	15	RS	Si (55)	Si	Si (BCNU@)	ND	100	100	100	No	SV (104)
24	55	M	DNF	DNF	90	60	RS	Si (60)	Si	No	ND	100	0	0	No	8
25	55	M	HTC	ND	100	7	RS	No	No	No	ND	90	0	0	No	7,5
26	33	F	HTC	DNF	90	14	RS	Si (60)	Si	Si (BCNU@)	ND	100	80	80	No	SV (209)
27	65	F	HTC	DNF	90	7	RS	Si (60)	Si	Si (BCNU@)	ND	100	100	0	No	29,8
28	45	F	HTC	ND	100	2	RS	Si (60)	Si	No	ND	90	90	70	No	115,3
29	54	M	DNF	DNF	90	1	RS	No	No	No	DNF	90	0	0	No	7,3
30	46	F	HTC	ND	90	15	RS	Si (66)	Si	No	ND	80	80	0	No	17,1
31	51	M	DNF	DNF	90	7	RS	Si (66)	Si	Si (BCNU@)	DNF	80	50	0	No	28,6
32	51	M	HTC	ND	100	15	RS	Si (51)	Si	Si (BCNU@)	ND	100	100	0	No	25,7
33	65	F	HTC	ND	100	2	RS	No	No	No	ND	80	0	0	No	11,8
34	81	F	DNF	DNF	100	15	RS	No	No	No	DNF	0	0	0	No	3,3
35	63	F	DNF	ND	90	0	RS	Si (60)	Si	No	ND	90	70	0	No	28,8
36	54	F	HTC	DNF	80	30	RS	No	No	No	DNF	70	70	0	No	16
37	58	M	DNF	ND	100	0	RT	No	No	No	ND	0	0	0	No	7
38	28	M	DNF	DNF	90	7	B	No	No	No	DNF	0	0	0	No	3,7
39	68	M	HTC	DNF	90	7	RS	Si (50)	Si	No	DNF	80	60	0	No	33
40	53	M	DNF	DNF	80	30	RS	No	No	No	DNF	0	0	0	No	4
41	60	M	HTC	ND	100	30	RS	Si (50)	Si	No	ND	90	90	0	No	32,4
42	63	F	HTC	ND	100	1	RS	Si (50)	Si	No	ND	80	0	0	No	15,4
43	67	M	DNF	DNF	90	60	RS	Si (60)	Si	Si (BCNU@)	ND	90	0	0	No	15
44	38	M	CC	ND	100	365	B	Si (56)	No	No	DNF	70	70	70	Si (29)	192

Caso	E	S	SI	EN in	IK in	TE	IQ	RdT	H	QT	EN tt	IK 1m	IK 3m	IK 1 a	ReI	Sup
45	70	M	DNF	DNF	90	2	B	No	No	No	DNF	70	70	0	No	12,6
46	50	M	CC	CC	90	1	RS	Si (39)	No	No	ND	80	60	0	No	28,2
47	45	F	CC	HTC	90	90	RS	Si (60)	No	Si (T)	HTC	90	90	90	No	212
48	54	F	HTC	HTC	90	18	RS	Si (60)	No	No	HTC	80	50	0	No	28
49	64	M	DNF	DNF	90	180	RS	Si (60)	Si	Si (BCNU@)	DNF	90	70	70	No	64
50	22	M	CC	HTC	80	180	RS	Si (45)	No	Si (BCNU@)	CC	80	80	80	No	SV (90)
51	57	F	DNF	DNF	80	0	RS	Si (60)	Si	No	HTC	80	80	0	No	46,3
52	25	F	CC	ND	100	30	RS	Si (72)	Si	Si (BCNU@)	CC	90	90	90	No	SV (128)
53	62	M	CC	CC	90	16	RS	Si (60)	No	No	DNF	80	80	80	No	SV (55)
54	45	M	HTC	ND	100	3	RS	Si (45)	No	No	ND	100	0	0	No	11,7
55	43	F	HTC	HTC	100	15	B	No	No	No	HTC	0	0	0	No	1,7
56	36	M	CC	CC	100	120	RS	Si (60)	No	No	ND	100	100	100	Si (45)	183
57	50	M	DNF	DNF	90	0	B	Si (46)	Si	No	DNF	70	60	0	No	48
58	40	F	HTC	DNF	90	30	RS	Si (60)	Si	Si (BCNU@)	ND	80	90	90	No	SV (126)
59	24	M	CC	ND	100	60	RS	Si (12)	No	No	DNF	50	80	80	No	SV (200)
60	32	M	CC	ND	100	30	RS	Si (60)	No	No	ND	100	100	100	No	376

Tabla 4. Resultados clínicos de los 60 pacientes. B: biopsia, BCNU®: carmustina, caso: número de paciente en la serie (del caso 1 al 43 corresponden a los pacientes con glioblastoma multiforme, del caso 44 al 55 corresponden a los pacientes del grupo de astrocitoma anaplásico grado III, del caso 56 al 60 son los pacientes del grupo de astrocitoma grado II), CC: crisis comicial, Cm Car: cambio carácter, DNF déficit neurológico focal, E: edad expresada en años, EN in: exploración neurológica inicial, EN tt: exploración neurológica tras el tratamiento quirúrgico, F: femenino, H: hidroxurea, HTC: hipertensión endocraneal, IK in: índice de Karnofsky al inicio, IK 1 a: índice de Karnofsky al año de realizar el tratamiento quirúrgico, IK 1 m: índice de Karnofsky al mes de realizar el tratamiento quirúrgico, IK 3 m: índice de Karnofsky a los 3 meses de realizar el tratamiento quirúrgico, IQ: intervención quirúrgica, M: masculino, ND: no déficit, QT: quimioterapia (en los casos que se administra se indica entre paréntesis el régimen de quimioterapia aplicado), RS: resección subtotal, RT: resección total, RdT: radioterapia (en los casos en los que se administra se indica entre paréntesis la dosis administrada), ReI: reintervención (en el caso de practicarse reintervención se indica entre paréntesis el tiempo transcurrido, expresado en meses, desde el primer tratamiento hasta el segundo tratamiento), S: sexo, SC: síndrome constitucional, SI: síntoma inicial, Sup: tiempo de supervivencia expresado en semanas, T: temozolamida, TE: tiempo de evolución expresado en días.

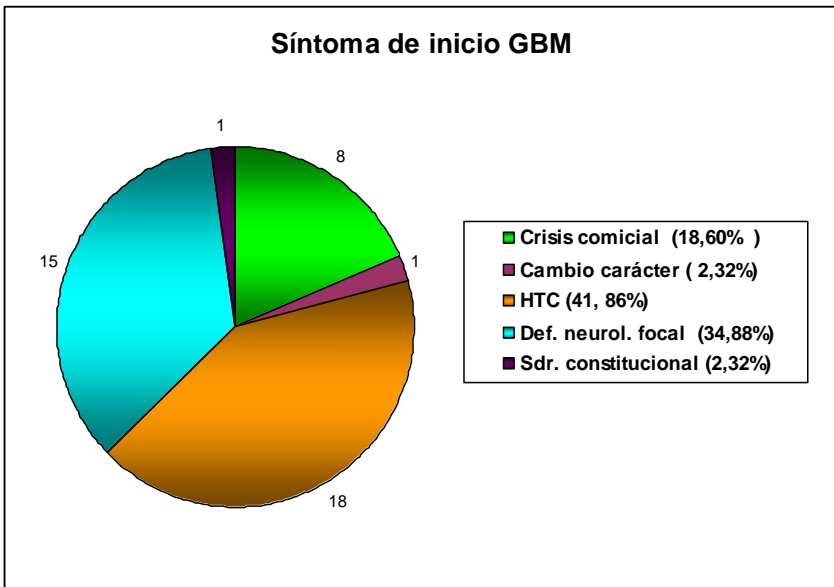


Figura 25. Síntoma de inicio de los pacientes con glioblastoma multiforme (GBM).

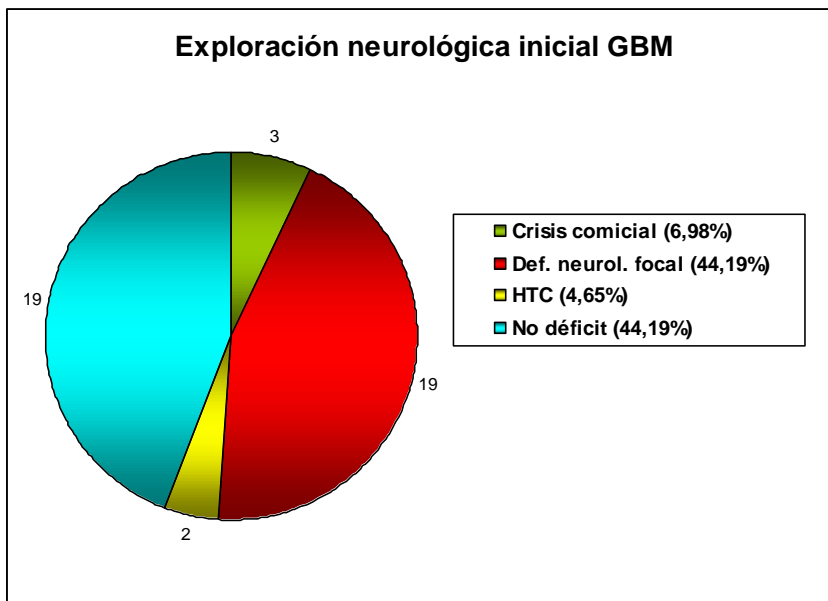


Figura 26. Exploración neurológica inicial de los pacientes con GBM.

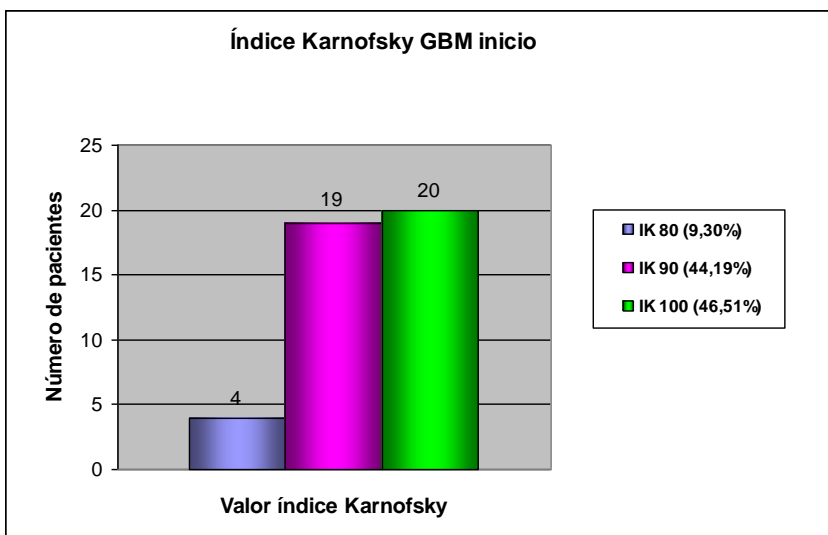


Figura 27. Índice de Karnofsky al inicio en el grupo de GBM.

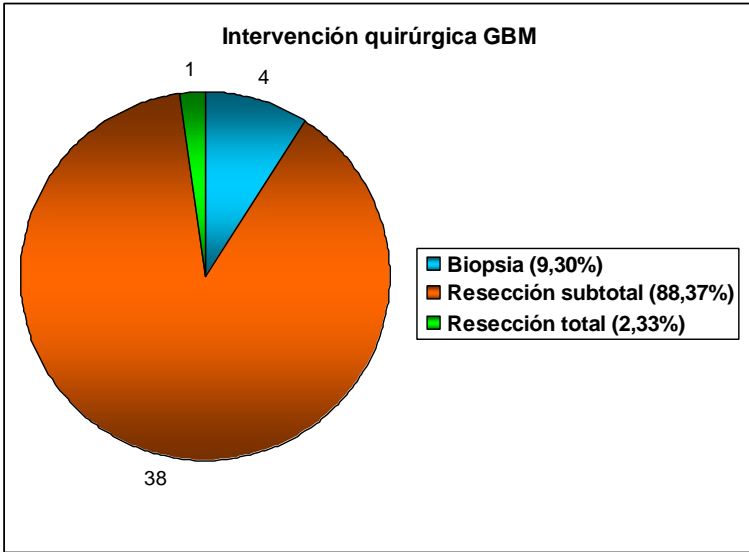


Figura 28. Intervención quirúrgica inicial en el grupo de GBM.

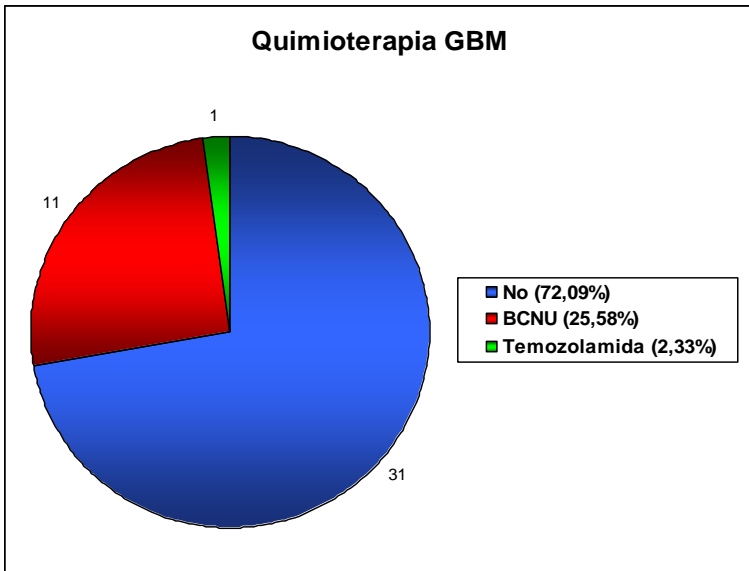


Figura 29. Porcentaje de administración y régimen de quimioterapia en el grupo de GBM.

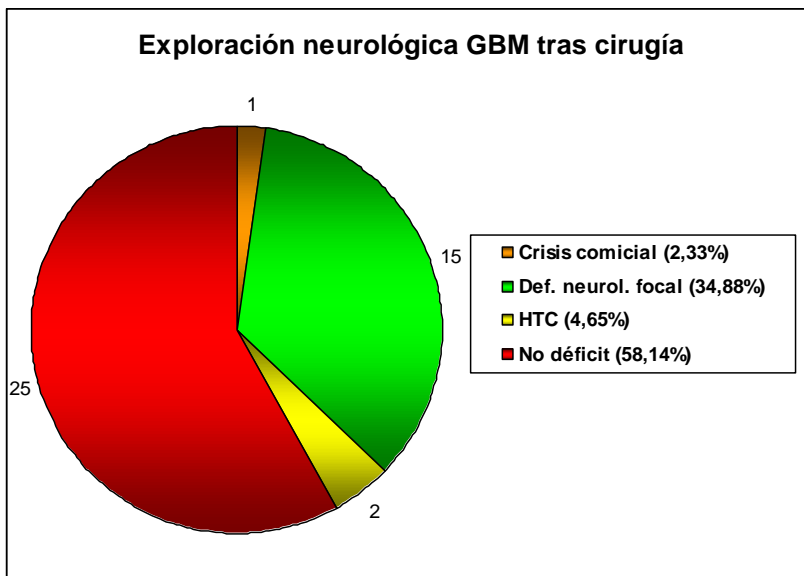


Figura 30. Exploración neurológica en el grupo de GBM tras tratamiento quirúrgico.

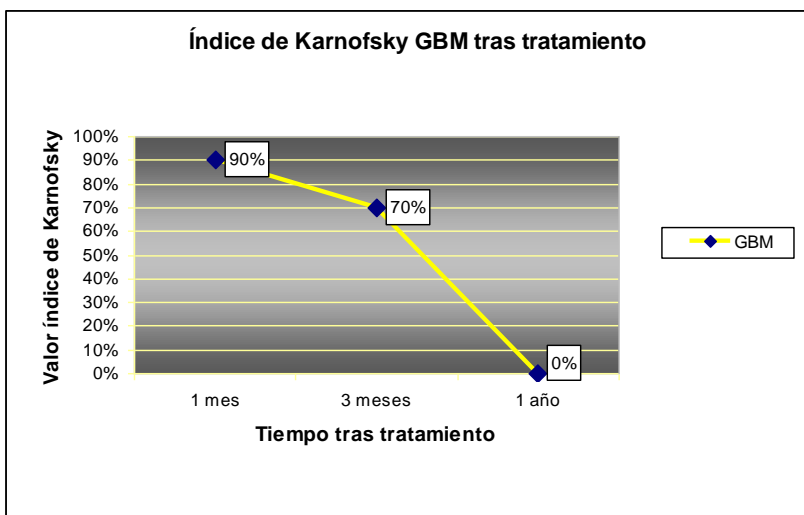


Figura 31. Índice de Karnofsky en GBM tras tratamiento.

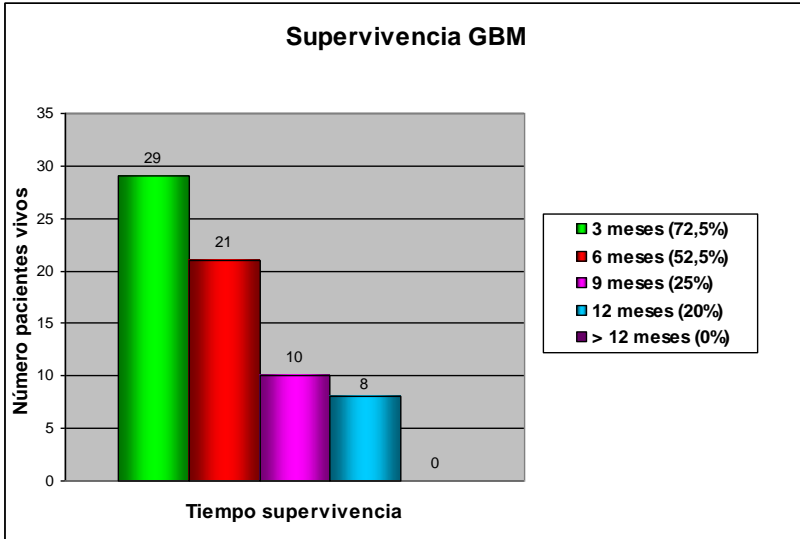


Figura 32. Supervivencia en el grupo de GBM.

1.B. RESULTADOS CLÍNICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON ASTROCITOMA ANAPLÁSICO GRADO III

1.B.1. Edad y sexo

De los 12 pacientes con astrocitoma anaplásico grado III, 7 eran varones (58,33%) y 5 casos eran mujeres (41,66%). El ratio entre hombres y mujeres fue de 1,4.

Los hombres presentaban unas edades entre 22 y 70 años, con una edad media de $50,14 \pm 16,80$ años, y una mediana de 50 años. Las mujeres presentaban unas edades comprendidas entre 25 y 57 años, con una edad media de $44,8 \pm 12,54$ años, y una mediana de 45 años.

El rango de edad de los 12 pacientes de este grupo estaba comprendido entre 22 y 70 años. La edad media de dichos pacientes fue de $47,92 \pm 14,79$ años; siendo la mediana de 47,5 años.

1.B.2. Síntoma de inicio

La crisis comicial fue el síntoma de inicio en 6 pacientes (50%). En 3 pacientes el síntoma de inicio fue un déficit neurológico focal (25%). En los 3 pacientes restantes el síntoma de inicio fue un cuadro de HTC (25%). Figura 33.

1.B.3. Exploración neurológica inicial

En 3 pacientes la exploración neurológica inicial fue de no déficit neurológico (25%). Existía déficit neurológico focal en la exploración neurológica inicial en 3 pacientes (25%). En 4 pacientes se encontró cuadro de HTC (33,33%). La crisis comicial estaba presente en la exploración neurológica inicial en 2 pacientes (16,67%). Figura 34.

1.B.4. Índice de Karnofsky al inicio

El IK de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III en el momento de consultar, expresado en tanto por ciento (%), presentaba

unos valores entre 80 y 100%, con una media de $91,67 \pm 7,18$ %, y una mediana de 90%.

En el momento de consultar el IK de los 12 pacientes de este grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 100% en 4 pacientes (33,33%), de 90% en 6 pacientes (50%) y de 80% en 2 pacientes (16,67%). Figura 35.

1.B.5. Tiempo de evolución

El tiempo de evolución de la clínica desde la aparición del primer síntoma hasta que el paciente consultó, varió en un rango de 0 y 365 días, presentando una media de $75 \pm 112,95$ días; y una mediana de 17 días. En 7 pacientes (58,33%) el tiempo de evolución fue menor de 30 días.

1.B.6. Intervención quirúrgica

De los 12 pacientes con astrocitoma anaplásico grado III en 9 pacientes se realizó resección subtotal (75%) y en 3 pacientes solamente se realizó biopsia (25%).

1.B.7. Uso de radioterapia y dosis de la misma

El tratamiento con radioterapia fue realizado en 10 pacientes (83,33%). En los otros 2 pacientes del grupo no se realizó tratamiento con radioterapia (16,67%).

Entre los pacientes que se administró radioterapia la dosis varió en un rango entre 39 y 72 grays (Gy) presentando una media de $55,7 \pm 9,81$ Gy y una mediana de 60 Gy.

En 1 paciente la dosis administrada fue de 72 Gy, en 5 de 60Gy, en 1 paciente de 56Gy, en 2 pacientes de 45 Gy, y en otro paciente fue de 39 Gy.

1.B.8. Uso de hidroxiurea

De los 12 pacientes del grupo en 3 pacientes se administró hidroxiurea (25%); en los restantes 9 pacientes no se administró hidroxiurea (75%).

De los 10 pacientes del grupo que recibieron radioterapia, en 3 se administró hidroxiurea (30%) y en los otros 7 no se administró (70%).

1.B.9. Empleo de quimioterapia y régimen de quimioterapia

De los 12 pacientes del grupo, en 4 de ellos se administró quimioterapia (33,33%) y en 8 pacientes no se administró quimioterapia (66,67%).

De los 4 pacientes que recibieron quimioterapia en 3 de ellos se administró carmustina (BCNU[®]) (25% de todo el grupo), (75% de los pacientes que recibieron quimioterapia); en el paciente restante se administró temozolamida (8,33% de todo el grupo) (25% de los pacientes que recibieron quimioterapia). Figura 36.

1.B.10. Exploración neurológica tras tratamiento

En 2 pacientes del grupo no existía déficit neurológico focal en la exploración neurológica tras el tratamiento (16,67%). Se encontró un déficit neurológico focal en 4 pacientes en la exploración neurológica tras el tratamiento (33,33%). En 4 pacientes existía cuadro de HTC (33,33%). En 2 pacientes se detectó crisis comicial en la exploración neurológica tras el tratamiento (16,67%). Figura 37.

1.B.11. Índice de Karnofsky tras el tratamiento

Al igual que en el grupo anterior, se realizó una estimación del IK, en distintos momentos, tras haberse practicado el tratamiento. Estos momentos fueron, como en el grupo anterior, al mes, a los tres meses y al año.

El IK al mes tras el tratamiento presentaba un rango entre 0 y 100%, con una media de $75,83 \pm 25,39\%$, y con una mediana de 80%. Al mes de realizar el tratamiento el IK de los 12 pacientes de este grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 100% en 1 paciente (8,33%), de 90% en 3 pacientes (25%), de 80% en 5 pacientes (41,67%), de 70% en 2 pacientes (16,67%) y de 0% en 1 paciente (8,33%).

El IK a los 3 meses tras el tratamiento presentaba un rango entre 0 y 90%, con un valor medio de $61,67 \pm 30,31\%$, y con una mediana de 70%. A los 3 meses de realizar el tratamiento el IK de los 12 pacientes del grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 90% en 2 pacientes (16,67%), de 80% en 3 pacientes (25%), de 70% también en 3 pacientes (25%), de 60% en 1 paciente (8,33%), de 50% también en 1 paciente (8,33%); y de 0% en 2 pacientes (16,67%).

Finalmente, el IK al año tras el tratamiento presentaba un rango entre 0 y 90%, con un valor medio de $61,67 \pm 30,99\%$ y con una mediana de 70%. El IK al año de realizar el tratamiento de los 12 pacientes del grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 90% en 2 pacientes (16,67%), de 80% también en 2 pacientes (16,67%), de 70%, de nuevo, en 2 pacientes (16,67%) y de 0% en 6 pacientes (50%). Figura 38.

1.B.12. Reintervención y tiempo hasta la reintervención

En 1 de los 12 pacientes del grupo se practicó un nuevo tratamiento (8,33%). En los 11 pacientes restantes del grupo no se realizó un nuevo tratamiento (91,67%).

En el paciente en el que se llevó a cabo la reintervención, el tiempo transcurrido desde que se realizó el primer tratamiento hasta que se realizó el segundo tratamiento fue de 29 meses.

1.B.13. Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta

Al concluir este estudio existían en el grupo de astrocitoma anaplásico grado III 3 pacientes vivos (25%). Los 9 pacientes restantes del grupo habían fallecido (75%).

El tiempo de supervivencia hasta el cierre del estudio de los pacientes que fallecieron presentó unos valores entre 1,7 y 212 semanas, con una media de $66,23 \pm 79,36$ semanas, y una mediana de 28,2 semanas. Se excluyeron los pacientes que seguían vivos al concluir el estudio.

De los 9 pacientes fallecidos al cierre del estudio se observó que a los 3 meses de inicio del estudio seguían vivos 7 pacientes (77,78%). A los 6 meses seguían vivos 6 pacientes (66,67%). A los 9 meses quedaban vivos 4 pacientes (44,44%). A los 12 meses seguían vivos 3 pacientes (33,33%). Pasados los 12 meses y hasta la conclusión del estudio fallecieron los 3 pacientes que restaban vivos (33,33%). Figura 39.

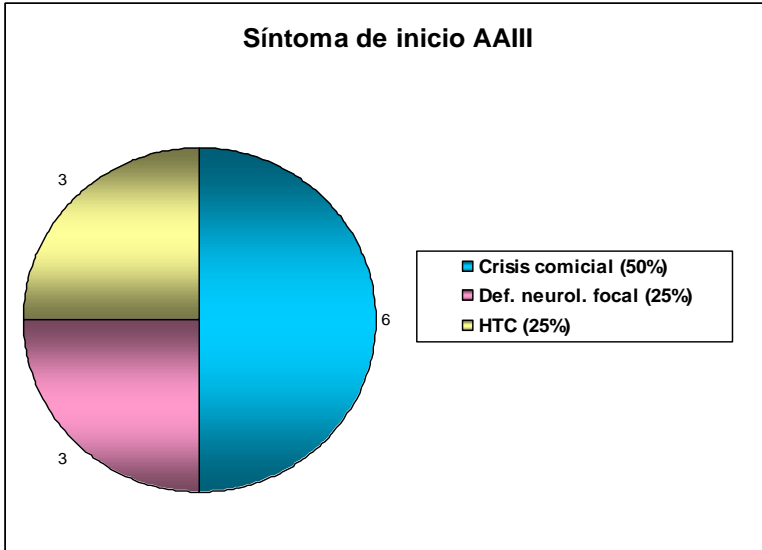


Figura 33. Síntoma de inicio de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III (AAIII).

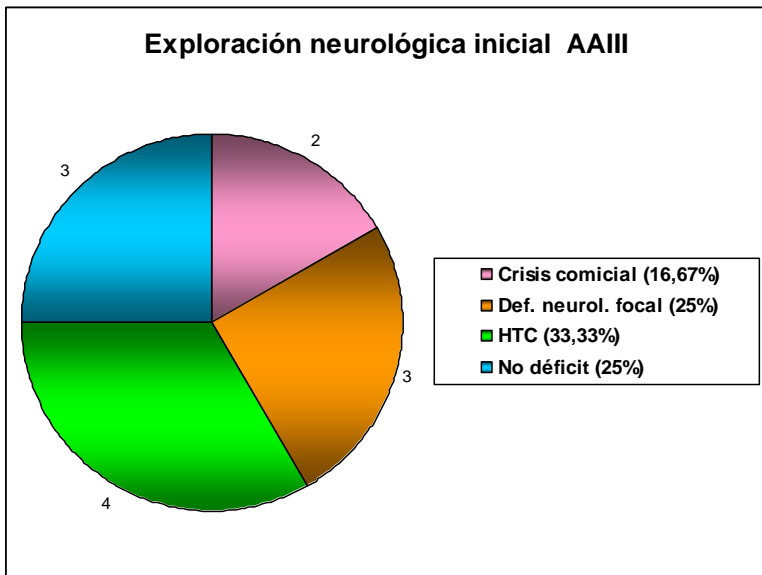


Figura 34. Exploración neurológica inicial de los pacientes con AAIII.

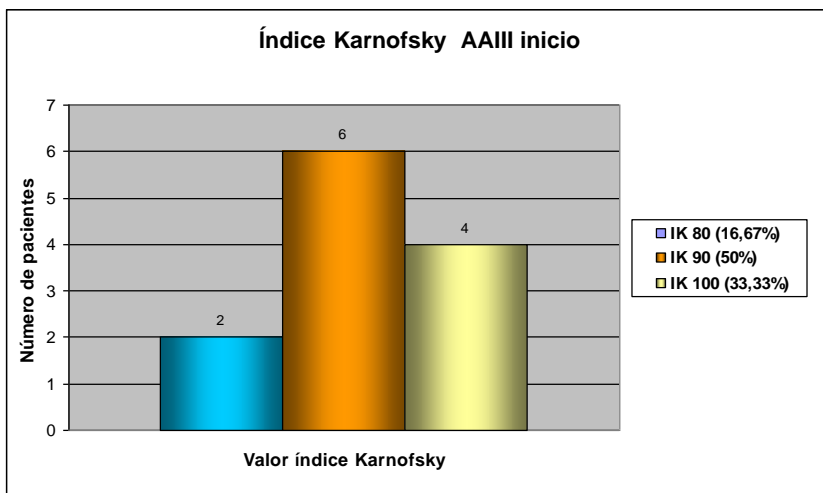


Figura 35. Índice de Karnofsky al inicio en el grupo de AAIH.

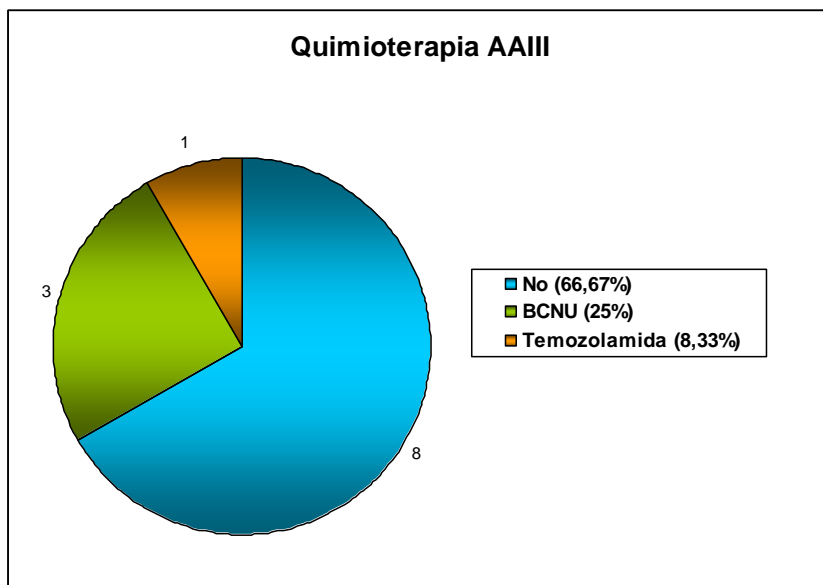


Figura 36. Porcentaje de administración y régimen de quimioterapia en el grupo de AAIH.

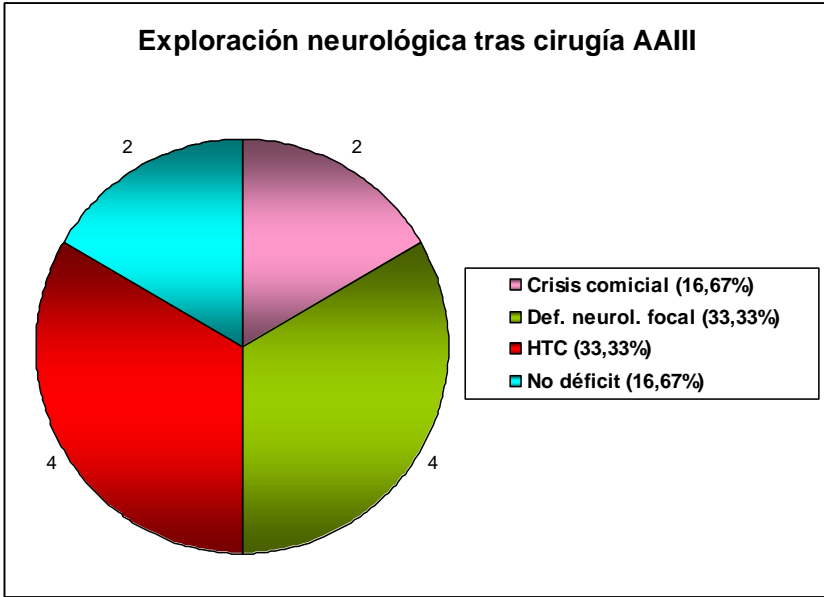


Figura 37. Exploración neurológica en el grupo de AAIH tras tratamiento quirúrgico.

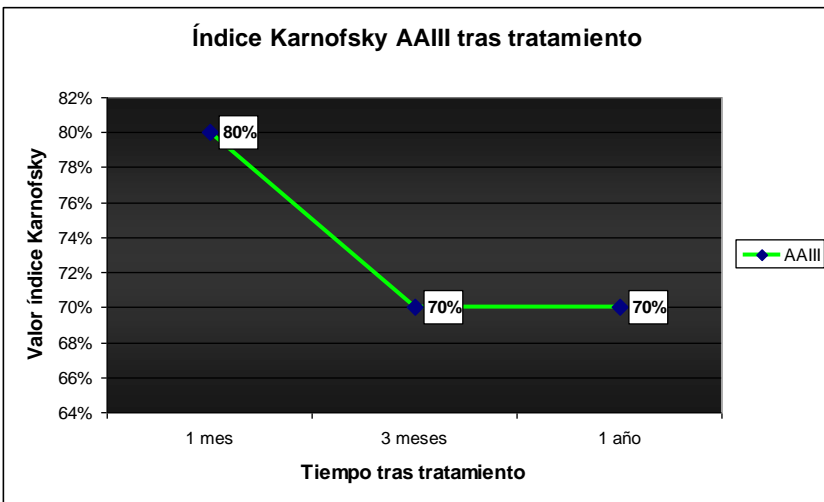


Figura 38. Índice de Karnofsky en AAIH tras tratamiento.

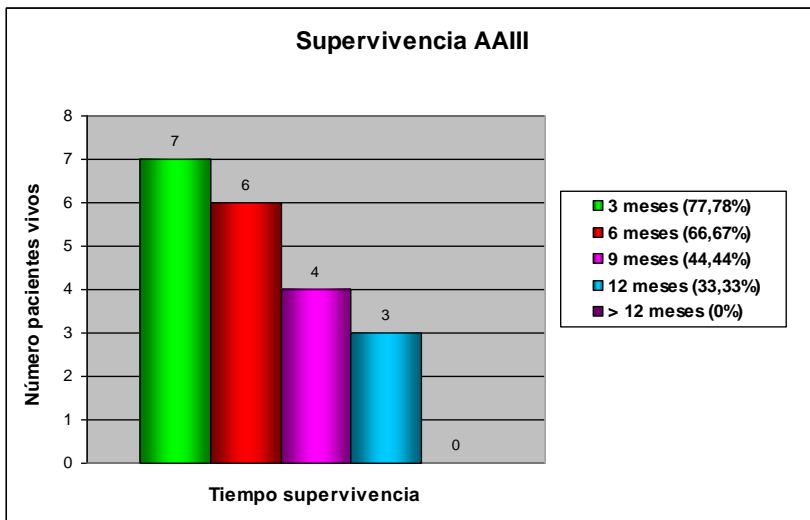


Figura 39. Supervivencia AAIH.

1.C. RESULTADOS CLÍNICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON ASTROCITOMA GRADO II

1.C.1. Edad y sexo

De los 5 pacientes con astrocitoma grado II, 4 eran varones (80%) y 1 caso era mujer (20%). El ratio entre hombres y mujeres fue de 4.

Los hombres presentaban unas edades comprendidas entre 24 y 50 años, con una edad media de $35,5 \pm 10,88$ años, y una mediana de 34 años. La mujer del grupo era de 40 años de edad.

El rango de edad de los 5 pacientes de este grupo estaba comprendido entre 24 y 50 años. La edad media de dichos pacientes era de $36,40 \pm 9,63$ años; siendo la mediana de 36 años.

1.C.2. Síntoma de inicio

La crisis comicial fue el síntoma de inicio en 3 pacientes (60%). En 1 paciente el síntoma de inicio fue un déficit neurológico focal (20%). En el otro paciente restante el síntoma de inicio fue un cuadro de HTC (20%). Figura 40.

1.C.3. Exploración neurológica inicial

En 2 pacientes la exploración neurológica inicial fue de no déficit neurológico (40%). Existía déficit neurológico focal en la exploración neurológica inicial en 2 pacientes (40%). La crisis comicial estaba presente en la exploración neurológica inicial en el paciente restante (20%). Figura 41.

1.C.4. Índice de Karnofsky al inicio

El IK de los pacientes con astrocitoma grado II en el momento de consultar, expresado en tanto por ciento (%), presentaba unos valores entre 90 y 100% con una media de $96 \pm 5,48$ %, y una mediana de 100%.

En el momento de consultar el IK de los 5 pacientes de este grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 100% en

3 pacientes (60%), y de 90% en los otros 2 pacientes (40%). Figura 42.

1.C.5. Tiempo de evolución

El tiempo de evolución de la clínica desde la aparición del primer síntoma hasta que el paciente consultó, variaba en un rango de 0 y 120 días, presentando una media de $48 \pm 45,50$ días; y una mediana de 30 días.

1.C.6. Intervención quirúrgica

De los 5 pacientes con astrocitoma grado II en 4 pacientes se realizó resección subtotal (80%) y en el paciente restante solamente se realizó biopsia (20%).

1.C.7. Uso de radioterapia y dosis de la misma

El tratamiento con radioterapia fue realizado en los 5 pacientes del grupo (100%).

La dosis varió en un rango entre 12 y 60 grays (Gy) presentando una media de $47,6 \pm 20,80$ Gy y una mediana de 60 Gy.

En 3 pacientes la dosis administrada fue de 60 Gy, en 1 de 46Gy, y en el paciente restante fue de 12 Gy.

1.C.8. Uso de hidroxiurea

De los 5 pacientes del grupo, en 2 pacientes se administró hidroxiurea (40%); en los restantes 3 pacientes no se administró hidroxiurea (60%).

1.C.9. Empleo de quimioterapia y régimen de quimioterapia

De los 5 pacientes del grupo, en 1 de ellos se administró quimioterapia (20%) y en los otros 4 pacientes no se administró quimioterapia (80%).

El régimen de quimioterapia empleado en el paciente que recibió quimioterapia fue la carmustina (BCNU[®]) (20% de todo el grupo), (100% de los pacientes que recibieron quimioterapia).

1.C.10. Exploración neurológica tras tratamiento

En 3 pacientes del grupo no existía déficit neurológico focal en la exploración neurológica tras el tratamiento (60%). Se encontró un déficit neurológico focal en los 2 pacientes restantes del grupo en la exploración neurológica tras el tratamiento (40%).

1.C.11. Índice de Karnofsky tras el tratamiento

Al igual que en los dos grupos anteriores, se realizó una estimación del IK, en distintos momentos, tras haberse practicado el tratamiento. Estos momentos fueron, como en los dos grupos anteriores, al mes, a los tres meses y al año.

El IK al mes tras el tratamiento presentaba un rango entre 50 y 100%, con una media de $80 \pm 21,21\%$, y con una mediana de 80%. Al mes de realizar el tratamiento quirúrgico el IK de los 5 pacientes de este grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 100% en 2 pacientes (40%), de 80% en 1 paciente (20%), de 70% también en 1 paciente (20%) y de 50%, de nuevo, en 1 paciente (20%).

El IK a los 3 meses tras el tratamiento presentaba un rango entre 60 y 100%, con un valor medio de $86 \pm 16,73\%$, y con una mediana de 90%. A los 3 meses de realizar el tratamiento el IK de los 5 pacientes del grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 100% en 2 pacientes (40%), de 90% en 1 paciente (20%), de 80% también en 1 paciente (20%) y finalmente de 60%, de nuevo, en 1 paciente (20%).

Finalmente, el IK al año tras el tratamiento presentaba un rango entre 0 y 100%, con un valor medio de $74 \pm 42,20\%$ y con una mediana de 90%. El IK al año de realizar el tratamiento de los 5 pacientes del grupo se distribuía de la siguiente manera: presentaba un valor de 100% en 2 pacientes (40%), de 90% en 1 paciente (20%), de 80% también en 1 paciente (20%) y de 0% de nuevo en 1 paciente (20%).
Figura 43.

1.C.12. Reintervención y tiempo hasta la reintervención

En 1 de los 5 pacientes del grupo se practicó un nuevo tratamiento (20%). En los 4 pacientes restantes del grupo no se realizó un nuevo tratamiento (80%).

En el paciente en el que se llevó a cabo la reintervención, el tiempo transcurrido desde que se realizó el primer tratamiento hasta que se practicó el segundo tratamiento fue de 45 meses.

1.C.13. Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta

Al concluir este estudio existían en el grupo de astrocitoma grado II 2 pacientes vivos (40%). Los 3 pacientes restantes del grupo habían fallecido (60%).

El tiempo de supervivencia hasta el cierre del estudio de los pacientes que fallecieron presentó unos valores entre 48 y 376 semanas, con una media de $202,33 \pm 164,85$ semanas, y una mediana de 183 semanas. Se excluyeron los pacientes que seguían vivos al concluir el estudio.

De los 3 pacientes fallecidos al cierre del estudio se observó que a los 12 meses seguían vivos 2 pacientes (66,67%). Pasados los 12 meses y hasta la conclusión del estudio fallecieron los 2 pacientes que restaban vivos (66,67%). Figura 44.

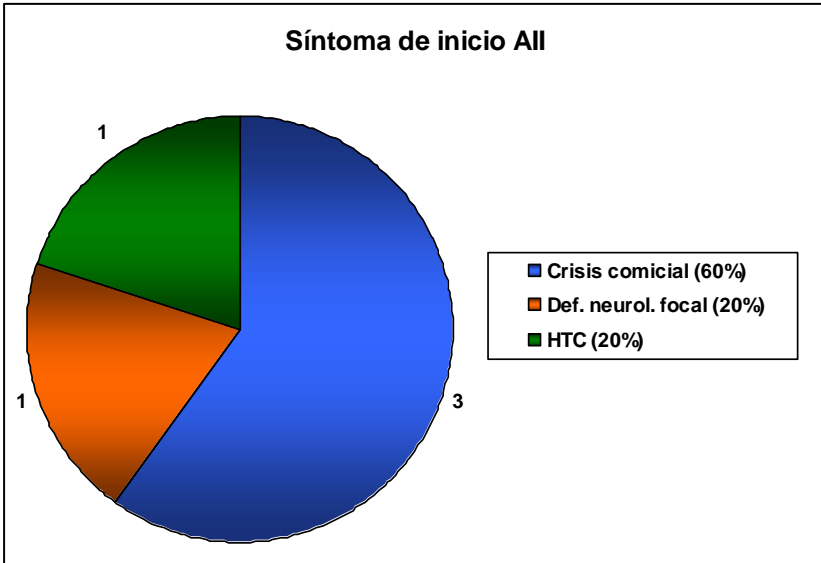


Figura 40. Síntoma de inicio de los pacientes con astrocitoma grado II (AII).

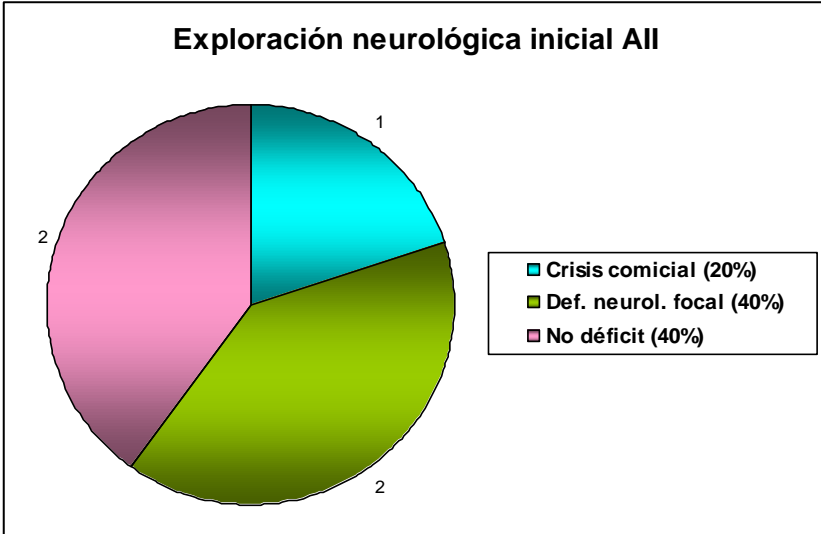


Figura 41. Exploración neurológica inicial de los pacientes con AII.

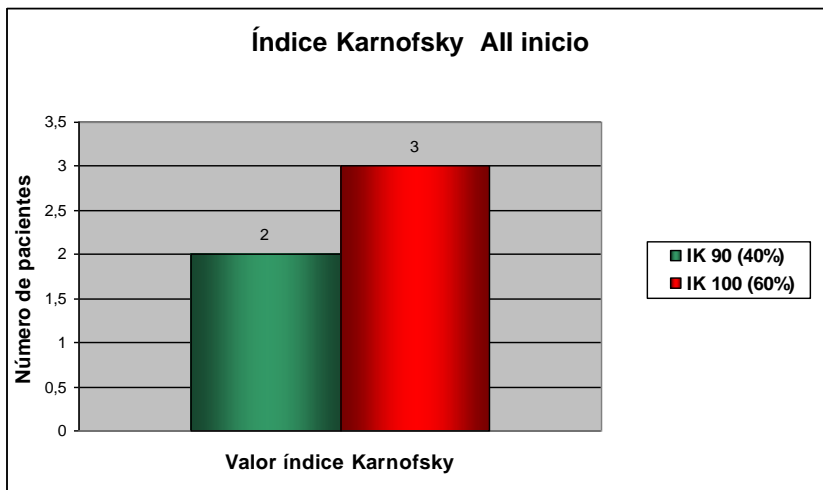


Figura 42. Índice de Karnofsky al inicio en el grupo de AII.

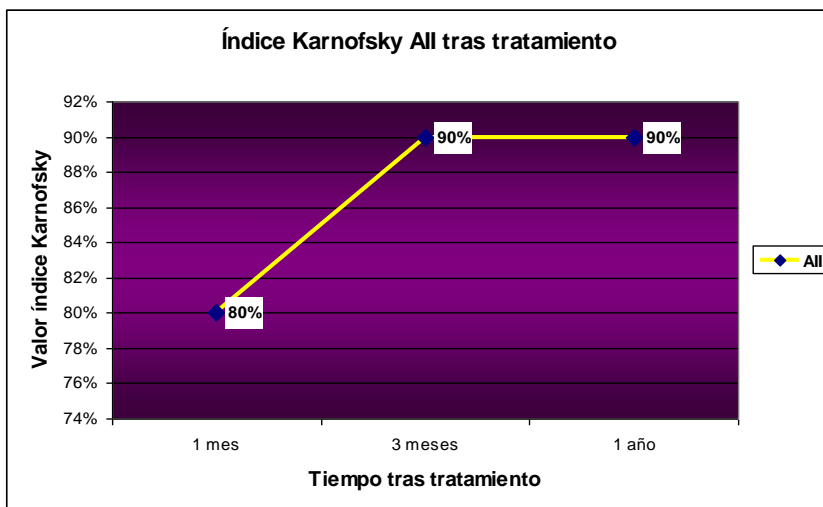


Figura 43. Índice de Karnofsky en AII tras tratamiento.

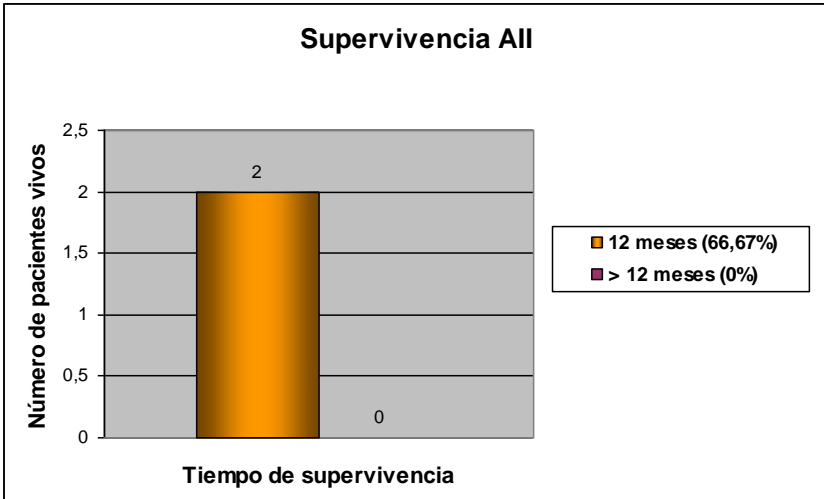


Figura 44. Supervivencia en el grupo de AII.

2. ESTUDIO RADIOLÓGICO

Los datos radiológicos de los 60 casos estudiados aparecen referidos y detallados en la tabla 5. En ella se describe la localización, morfología y tamaño del tumor, así como la captación del contraste por el tumor, el efecto masa que produce el tumor, el edema peritumoral existente, las lesiones satélites existentes, disponibilidad de estudio con espectroscopia, comportamiento de la colina, N-Acetil aspartato, lípidos, lactatos y creatina en la espectroscopia.

Al igual que en el apartado anterior, se describe los resultados de los 60 pacientes distribuidos en tres grupos:

Grupo A, pacientes con diagnóstico anatomopatológico de glioblastoma multiforme.

Grupo B, que incluye los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de astrocitoma anaplásico grado III.

Grupo C, pacientes con diagnóstico anatomopatológico de astrocitoma grado II.

2.A. RESULTADOS RADIOLÓGICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME

2.A.1. Localización del tumor

En 8 de los 43 pacientes del grupo de glioblastoma multiforme el tumor era de localización en el lóbulo frontal (18,60%). En 8 pacientes también, el tumor era de localización en el lóbulo temporal (18,60%). En 4 pacientes el tumor se localizaba en el lóbulo parietal (9,30%). En 1 paciente el tumor se localizaba en el lóbulo occipital (2,33%). En los restantes 22 pacientes del grupo de glioblastoma multiforme el tumor era de localización mixta, afectando a dos o más lóbulos cerebrales (51,16%). Figura 45.

2.A.2. Morfología del tumor

En 24 de los 43 pacientes del grupo con glioblastoma multiforme la morfología del tumor era redondeada (55,81%). La morfología ovoidea del tumor se encontró en 15 pacientes del grupo (34,88%). En 3 pacientes del grupo la morfología del tumor fue polilobulada (6,98%). Y finalmente, en 1 paciente la morfología fue mixta (2,32%). Figura 46.

2.A.3. Tamaño del tumor

El diámetro máximo del tumor en el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme presentó unos valores entre 1,7 y 10 centímetros (cm), con una media de $5,06 \pm 1,84$ cm, y una mediana de 5 cm.

Los valores de los diámetros ántero-posterior, transversal y caudal de los tumores del grupo se muestran en la tabla 5.

2.A.4. Captación del contraste

La captación en anillo se presentó en 19 de los 43 casos del grupo de glioblastoma multiforme (44,19%). En 5 casos del grupo la captación fue en anillo y nodular (11,63%). La captación homogénea se presentó en 2 casos de este grupo (4,66%). En 16 casos del grupo la

captación fue heterogénea (37,21%). Finalmente, existía 1 caso cuyo tumor no presentaba captación de contraste (2,33%). Figura 47.

2.A.5. Efecto masa

En 8 pacientes con glioblastoma multiforme el tumor mostró leve efecto masa (18,60%). En 18 pacientes del grupo el tumor presentó efecto masa moderado (41,86%). En 16 pacientes de este grupo el tumor mostró importante efecto masa (37,21%). Finalmente, existía 1 paciente cuyo tumor no presentó efecto masa (2,33%). Figura 48.

2.A.6. Edema peritumoral

En 13 pacientes del grupo de glioblastoma multiforme el tumor presentó leve edema peritumoral (30,23%). En 11 pacientes del grupo el tumor mostró moderado edema peritumoral (25,58%). Finalmente, en 19 pacientes el tumor presentó severo edema peritumoral (44,19%). Figura 49.

2.A.7. Existencia de lesiones satélites

En el grupo de glioblastoma multiforme, existían 7 casos que presentaban lesiones satélites en el mismo hemisferio cerebral donde se encontraba el tumor o en el hemisferio contralateral (16,28%). En los restantes 36 casos del grupo, no existían lesiones satélites (83,72%).

2.A.8. Disposición de estudio con espectroscopia

En 20 casos del grupo con glioblastoma multiforme existía un estudio radiológico convencional complementado con estudio de espectroscopia de la lesión (46,51%). Los restantes 23 casos del grupo solamente disponían de un estudio radiológico convencional (53,49%).

2.A.9. Comportamiento de la colina en la espectroscopia

En los 20 casos del grupo con glioblastoma multiforme que disponían de estudio complementario de espectroscopia de la lesión, se observó un aumento de la colina (100%).

El aumento moderado se encontró en 11 de los 20 casos que disponían de estudio con espectroscopia de la lesión tumoral (55%); los restantes 9 casos presentaron un aumento severo de la colina (45%). No se encontró ningún paciente con aumento leve de la colina.

2.A.10. Comportamiento del N-Acetil aspartato en la espectroscopia

En los 20 casos del grupo con glioblastoma multiforme en los que se realizó estudio complementario de la lesión mediante espectroscopia se evidenció una disminución del N-Acetil aspartato (NAA), (100%).

En 1 caso existía una disminución leve del NAA (5%); en 10 casos se evidenció una disminución moderada del NAA (50%). Finalmente, se observó una disminución severa del NAA en 9 casos (45%). Figura 50.

2.A.11. Comportamiento de los lípidos en la espectroscopia

En los 20 casos del grupo con glioblastoma multiforme que disponían de estudio complementario con espectroscopia de la lesión tumoral se evidenció un aumento del pico de los lípidos (100%).

El aumento leve de los lípidos se observó en 5 casos (25%). En 11 casos existía un aumento moderado del pico de lípidos (55%). Finalmente en 4 casos se evidenció un aumento severo del pico de lípidos (20%). Figura 51.

2.A.12. Comportamiento de los lactatos en la espectroscopia

En los 20 casos del grupo con glioblastoma multiforme en los que se disponía de estudio complementario de la lesión mediante espectroscopia, se identificó aumento del pico de lactatos (100%).

Existía un aumento leve del pico de lactatos en 6 casos (30%). En 10 casos se evidenció un aumento moderado del pico de lactatos (50%); finalmente en 4 casos se apreció un aumento severo del pico de lactatos (20%). Figura 52.

2.A.13. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia

En los 20 casos del grupo con glioblastoma multiforme en los que se disponía de estudio complementario de la lesión mediante espectroscopia se evidenció una disminución del pico de creatina (100%).

Existían 11 casos en los que se apreció una disminución leve de la creatina (55%). En los restantes 9 casos se objetivó una disminución moderada de la creatina (45%). No se encontró ningún caso con disminución severa del pico de creatina.

2.A.14. Estudio correlativo

La correlación entre tamaño, edema, efecto masa y captación de contraste, presentó los siguientes valores: tamaño y edema presente en 20 casos del grupo de glioblastoma multiforme (46,51%); tamaño y efecto masa presente en 23 casos del grupo (53,49%); tamaño y captación de contraste presente en 25 casos (58,14%); edema y efecto masa presente en 29 casos (67,44%); edema y captación de contraste presente en 28 casos (65,12%); efecto masa y captación de contraste presente en 32 casos (74,42%). Tabla 6.

Caso	Lo	F	Tamaño (cms) APxTrxCrC	Dmax.	Capt.	EM	Ed	Lsat	Esp	Col	NAA	Líp	Lact	Cr	Dx
1	M	R	5 x 4 x 4	5	A	Mo	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
2	M	Ov	4,5 x 3 x 2,5	4,5	Ho	Mo	L	Si	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
3	M	Ov	10 x 4x 6	10	A	I	S	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
4	M	R	6x 5x 4,5	6	A	Mo	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
5	M	Ov	7,4 x 4,4 x 9	9	A	Mo	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
6	M	Ov	4 x 3 x 2,5	4	He	Mo	S	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
7	Fr	R	3 x 3 x 2,5	3	A	L	L	Si	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
8	Fr	Ov	5 x 3 x 3	5	He	Mo	S	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
9	M	Ov	7 x 3,5 x 4	7	He	Mo	S	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
10	Fr	R	6,4 x 5,4 x 5	6,4	A	I	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
11	M	R	5 x 4 x 3,5	5	A	Mo	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
12	M	R	2,2 x 2,1 x 2,4	2,4	AN	L	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
13	M	R	6 x 4 x 5	6	He	Mo	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
14	M	Ov	7,4 x 5,5 x 8	8	A	I	S	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
15	T	R	3 x 2 x 2,5	3	A	Mo	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
16	P	R	2,6 x 2,5 x 2,3	2,6	A	L	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
17	P	Ov	3,9 x 5,3 x 4,5	5,3	AN	Mo	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
18	Fr	R	3 x 1 x 2,5	3	A	Mo	S	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
19	Fr	Ov	7,5 x 5,5 x 4,5	7,5	He	I	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
20	P	R	1,4 x 1,7 x 1,6	1,7	A	Ne	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
21	M	R	2 x 2,4 x 2,6	2,6	NC	L	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
22	M	Mi	d. 4 x 2 x 1,6; i. 4 x 3 x 3,5	4	A	L	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM

Caso	Lo	F	Tamaño (cms) APxTrxCrC	Dmax.	Capt.	EM	Ed	Lsat	Esp	Col	NAA	Líp	Lact	Cr	Dx
23	T	R	4,5 x 4,3 x 4,4	4,5	Ho	Mo	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	GBM
24	T	R	4,5 x 4,5 x 5	5	AN	I	S	No	Si	AS	DS	AM	AM	DL	GBM
25	M	R	3,5 x 3 x 3	3,5	He	Mo	S	No	Si	AM	DMo	AM	AM	DL	GBM
26	M	R	5 x 6 x 5,5	6	He	I	Mo	No	Si	AM	DS	AM	AM	DL	GBM
27	T	R	3,2 x 2,3 x 3,4	3,4	AN	Mo	S	No	Si	AS	DMo	AL	AL	DL	GBM
28	M	R	4 x 4,5 x 3,5	4,5	He	I	S	No	Si	AM	DMo	AM	AM	DL	GBM
29	M	Ov	7 x 5 x 5	7	A	I	S	No	Si	AS	DMo	AL	AL	DL	GBM
30	Fr	Ov	4,5 x 5,8 x 3	5,8	He	I	S	No	Si	AM	DMo	AS	AS	DL	GBM
31	P	Po	5 x 4 x 3	5	He	Mo	S	Si	Si	AM	DS	AM	AM	DMo	GBM
32	M	Ov	5,5 x 3,5 x 4	5,5	A	L	L	No	Si	AS	DS	AM	AM	DMo	GBM
33	M	Po	4,5 x 4 x 3,5	4,5	He	I	S	Si	Si	AS	DS	AM	AM	DMo	GBM
34	Fr	R	6 x 7 x 6	7	He	I	S	No	Si	AS	DS	AM	AM	DMo	GBM
35	M	R	2 x 2,4 x 2,2	2,4	He	L	L	Si	Si	AM	DMo	AL	AL	DL	GBM
36	O	Ov	5,5 x 3 x 5	5,5	A	I	S	No	Si	AM	DS	AM	AS	DMo	GBM
37	T	R	2,5 x 2,5 x 3	3	A	Mo	Mo	Si	Si	AM	DMo	AM	AM	DMo	GBM
38	M	Po	5 x 5,5 x 6,2	6,2	A	I	S	No	Si	AS	DS	AS	AS	DMo	GBM
39	M	R	5 x 4,5 x 4	5	A	Mo	Mo	No	Si	AM	DMo	AL	AL	DL	GBM
40	Fr	Ov	5 x 4 x 2,2	5	He	L	L	No	Si	AM	DMo	AS	AL	DL	GBM
41	T	Ov	7,5 x 4,6 x 5	7,5	AN	I	S	No	Si	AS	DS	AM	AM	DMo	GBM
42	T	R	5,9 x 4,7 x 5,6	5,9	He	I	Mo	No	Si	AM	DL	AL	AL	DL	GBM
43	T	R	4,6 x 3,7 x 5	4,6	He	I	S	Si	Si	AS	DMo	AS	AS	DMo	GBM
44	M	Ov	7 x 3 x 5	7	He	I	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AAIII

Caso	Lo	F	Tamaño (cms) APxTrxCrC	Dmax.	Capt.	EM	Ed	Lsat	Esp	Col	NAA	Líp	Lact	Cr	Dx
45	M	R	6 x 5 x 5	6	He	I	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AIII
46	M	R	4,5 x 4 x 3,5	4,5	A	Mo	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AIII
47	M	Ov	6 x 4 x 3	6	AN	I	S	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AIII
48	M	Ov	7 x 4,8 x 7,3	7,3	A	I	S	Si	No	NE	NE	NE	NE	NE	AIII
49	M	R	5 x 3 x 4	5	A	L	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AIII
50	M	R	4,5 x 4,2 x 4,3	4,5	He	Mo	S	Si	No	NE	NE	NE	NE	NE	AIII
51	O	R	2,5 x 2,5 x 2,4	2,5	He	Mo	Mo	Si	No	NE	NE	NE	NE	NE	AIII
52	Fr	Ov	7 x 4 x 5	7	NC	Mo	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AIII
53	P	R	1,2 x 1,3 x 1,7	1,7	Ho	Ne	L	No	Si	AM	DMo	AM	AM	DMo	AIII
54	T	Ov	4,5 x 2,7 x 3	4,5	He	I	S	No	Si	AS	DS	AS	AS	DMo	AIII
55	Fr	Ov	8 x 5 x 5	8	He	I	S	No	Si	AS	DS	AS	AS	DMo	AIII
56	Fr	R	3,5 x 4 x 3	4	He	L	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AII
57	P	R	3,5 x 4,5 x 3	4,5	A	Mo	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AII
58	P	R	6,3 x 4,2 x 5	6,3	A	I	Mo	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AII
59	Fr	R	4 x 3 x 1,5	4	Ho	L	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AII
60	T	Ov	6 x 4 x 3,6	6	NC	Ne	L	No	No	NE	NE	NE	NE	NE	AII

Tabla 5. Resultados radiológicos de los 60 pacientes. A: anillo, AAI: astrocitoma anaplásico grado III, AII: astrocitoma grado II, AL: aumento leve, AN: anillo y nodular, AM: aumento moderado, AP: antero-posterior, AS: aumento severo, Caso: número de paciente en la muestra (del caso 1 al 43 corresponden a los pacientes con glioblastoma multiforme, del caso 44 al 55 son los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III, los casos 56 al 60 corresponden a los pacientes con astrocitoma grado II), Capt.: indica la forma de captación del contraste por el tumor, CC: cráneo-caudal, Col: colina, Cr: creatina, DL: disminución leve, Dmax: diámetro máximo del tumor expresado en centímetros, DMO: disminución moderada, DS: disminución severa, Dx: diagnóstico, Ed: edema peritumoral, EM: efecto masa, Esp: espectroscopia, F: forma del tumor, Fr: frontal, GBM: glioblastoma multiforme, He: heterogénea, Ho: homogénea, I: importante, L: leve, Lact: lactato, Lip: lípidos, Lo: indica la localización del tumor, Lsat: lesiones satélite, M: mixto que afecta a varios lóbulos, Mi: morfología mixta, Mo: moderado, NAA: N-Acetil aspartato, NC: no capta contraste, NE: no dispone de espectroscopia, O: occipital, Ov: ovoidea, P: parietal, Po: polilobulada, R: redondeada, S: severo, Tamaño: indica el tamaño del tumor expresado en centímetros en los 3 ejes del espacio, T: temporal, Tr: transversal.

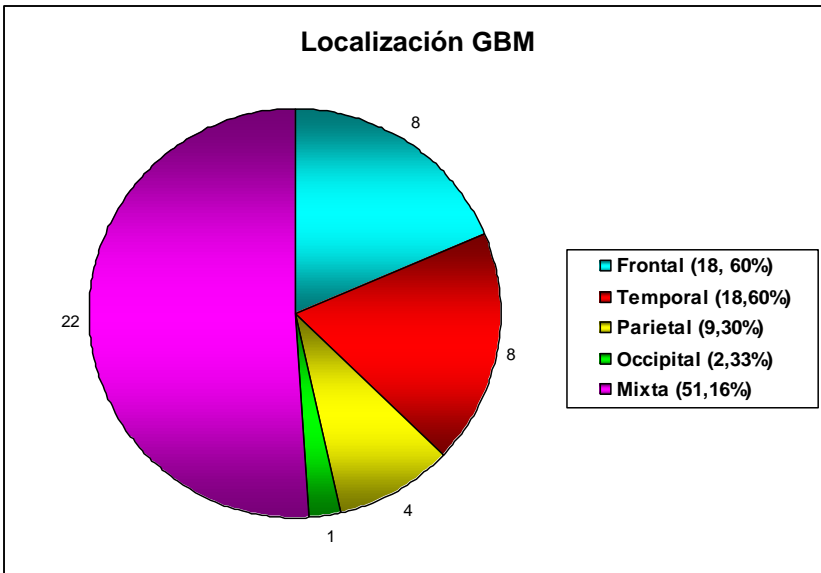


Figura 45. Localización del tumor en el grupo de GBM.

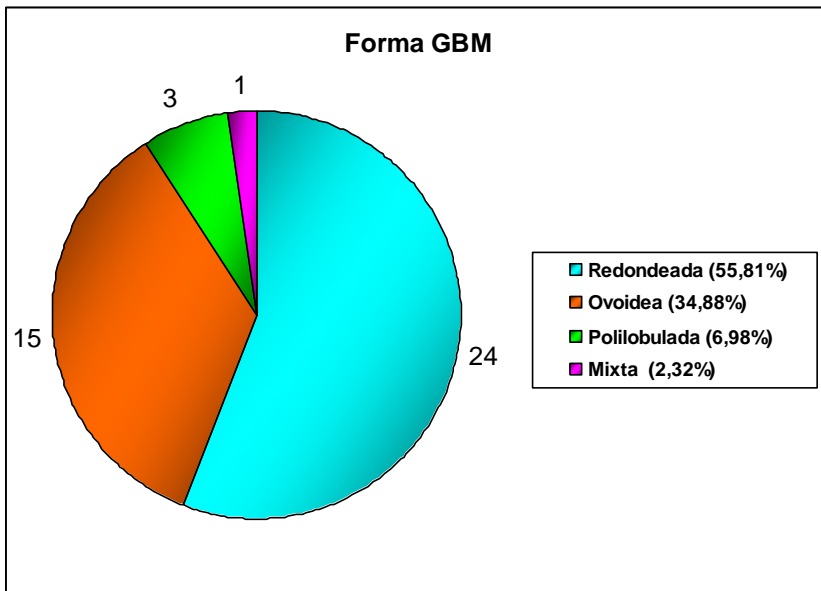


Figura 46. Morfología del GBM.

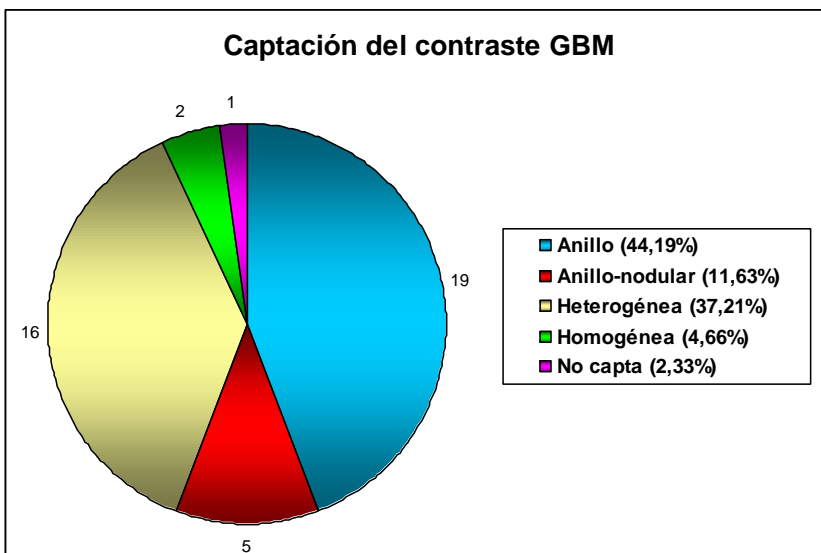


Figura 47. Forma de captación del contraste del GBM.

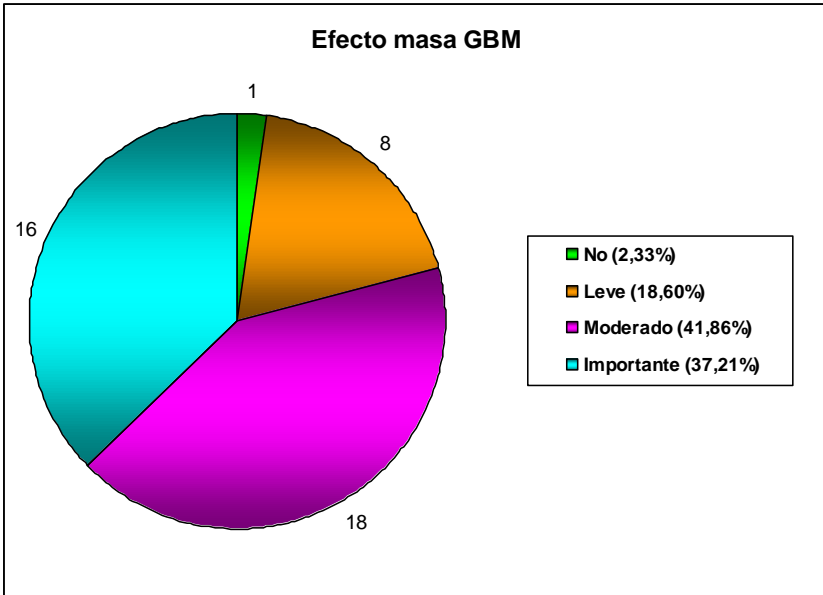


Figura 48. Efecto masa del GBM.

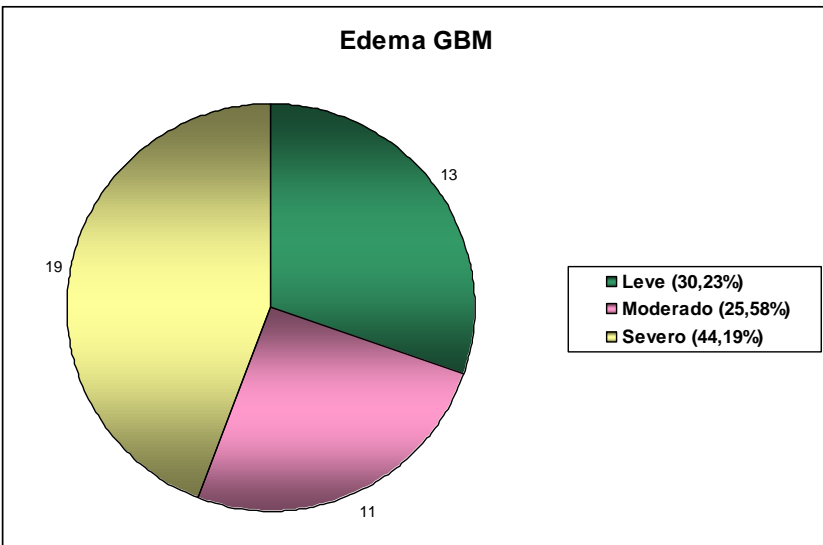


Figura 49. Edema peritumoral en GBM.

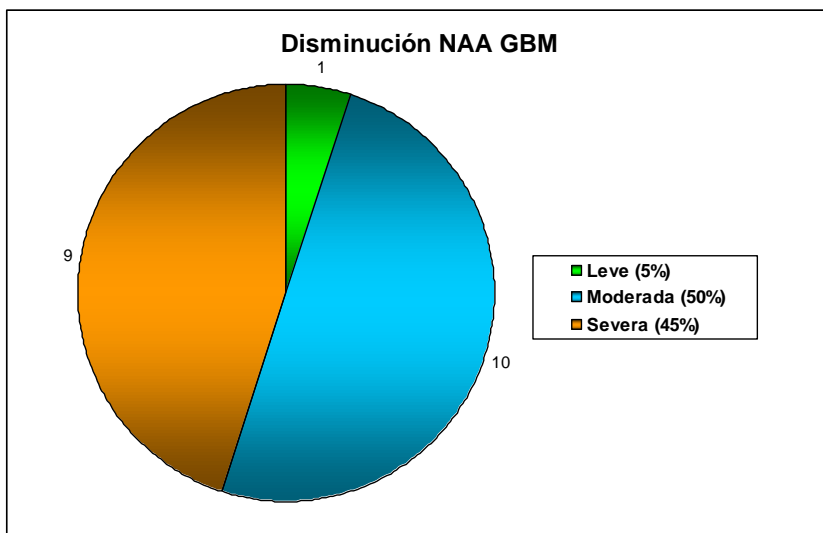


Figura 50. Disminución de NAA en espectroscopia de GBM.

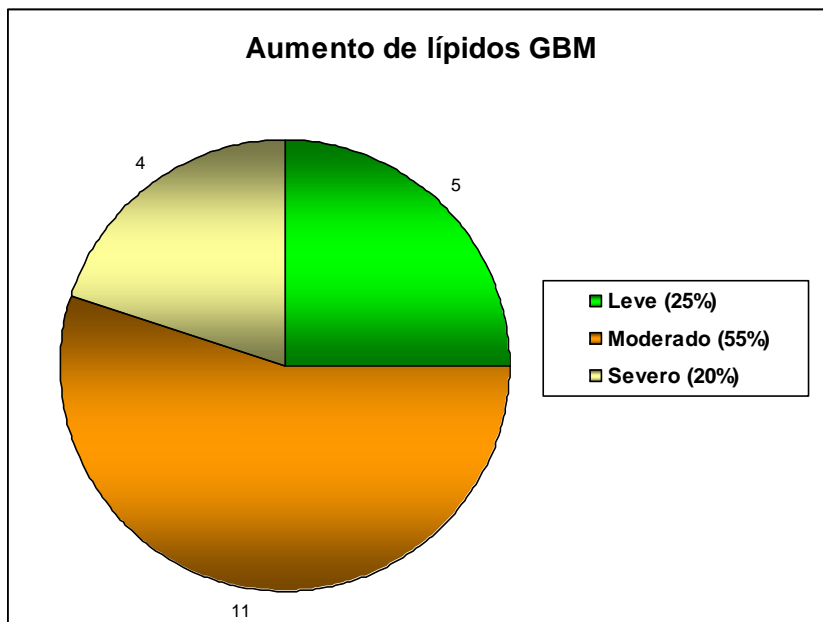


Figura 51. Aumento de lípidos en espectroscopia de GBM.

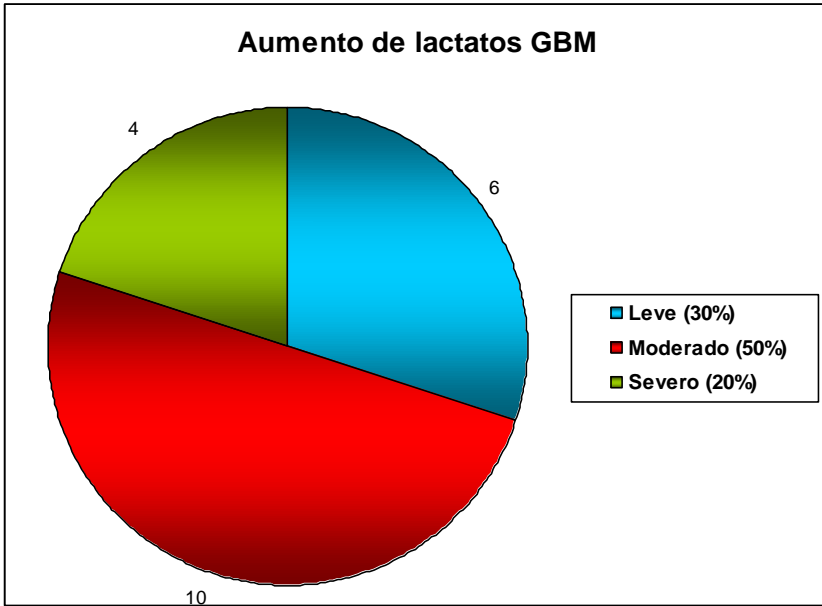


Figura 52. Aumento de lactato en espectroscopia de GBM.

GBM	TAMAÑO	EDEMA	EFECTO MASA	CAPTA CONTRASTE
TAMAÑO		46,51% (20/43)	53,49% (23/43)	58,14% (25/43)
EDEMA	46,51% (20/43)		67,44% (29/43)	65,12% (28/43)
EFECTO MASA	53,49% (23/43)	67,44% (29/43)		74,42% (32/43)
CAPTA CONTRASTE	58,14% (25/43)	65,12% (28/43)	74,42% (32/43)	

Tabla 6. Estudio correlativo en el grupo de GBM.

2.B. RESULTADOS RADIOLÓGICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON ASTROCITOMA ANAPLÁSICO GRADO III

2.B.1. Localización del tumor

En 2 de los 12 pacientes del grupo con astrocitoma anaplásico grado III, el tumor era de localización en el lóbulo frontal (16,67%). En 1 paciente el tumor se localizaba en el lóbulo temporal (8,33%). También en 1 paciente, el tumor era de localización en el lóbulo parietal (8,33%). En 1 paciente, de nuevo, el tumor se localizaba en el lóbulo occipital (8,33%). Finalmente, en los restantes 7 pacientes del grupo el tumor era de localización mixta, afectando a dos o más lóbulos (58,33%). Figura 53.

2.B.2. Morfología del tumor

En 6 de los 12 pacientes del grupo con astrocitoma anaplásico grado III la morfología del tumor era redondeada (50%). La morfología ovoidea del tumor se encontró en los otros 6 pacientes del grupo con astrocitoma anaplásico grado III (50%).

2.B.3. Tamaño del tumor

El diámetro máximo del tumor en el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III presentó unos valores entre 1,7 y 8 centímetros (cm), con una media de $5,33 \pm 1,93$ cm, y una mediana de 5,5 cm.

Como en el grupo anterior, los valores de los diámetros antero-posterior, transversal y caudal de los tumores del grupo se muestran en la tabla 5.

2.B.4. Captación del contraste

La captación en anillo se presentó en 3 de los 12 casos del grupo con astrocitoma anaplásico grado III (25%). En 1 caso la captación fue en anillo y nodular (8,33%). La captación homogénea se presentó también en 1 caso (8,33%). En 6 casos del grupo con astrocitoma

anaplásico grado III la captación fue heterogénea (50%). Finalmente, existía 1 paciente cuyo tumor no presentó captación de contraste (8,33%). Figura 54.

2.B.5. Efecto masa

En 1 paciente del grupo con astrocitoma anaplásico grado III el tumor mostró leve efecto masa (8,33%). En 4 pacientes del grupo el tumor se presentó con efecto masa moderado (33,33%). En 6 pacientes del grupo con astrocitoma anaplásico grado III el tumor mostró importante efecto masa (50%). Finalmente, existía 1 paciente cuyo tumor no presentó efecto masa (8,33%). Figura 55.

2.B.6. Edema peritumoral

En 4 pacientes del grupo con astrocitoma anaplásico grado III el tumor presentó leve edema peritumoral (33,33%). En 3 pacientes el tumor mostró moderado edema peritumoral (25%). Finalmente, en 5 pacientes del grupo con astrocitoma anaplásico grado III el tumor presentó severo edema peritumoral (41,67%). Figura 56.

2.B.7. Existencia de lesiones satélites

En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III, existían 3 casos que presentaban lesiones satélites en el mismo hemisferio cerebral donde se encontraba el tumor o en el hemisferio contralateral (25%). En los restantes 9 casos del grupo, no existían lesiones satélites (75%).

2.B.8. Disposición de estudio con espectroscopia

En 3 casos del grupo con astrocitoma anaplásico grado III existía un estudio radiológico convencional complementado con estudio de espectroscopia de la lesión (25%). Los restantes 9 casos del grupo solamente disponían de un estudio radiológico convencional (75%).

2.B.9. Comportamiento de la colina en la espectroscopia

En los 3 casos del grupo con astrocitoma anaplásico grado III que disponían de estudio complementario de espectroscopia de la lesión, se observó un aumento de la colina (100%).

El aumento moderado se encontró en 1 de los 3 casos del grupo que disponían de estudio con espectroscopia de la lesión tumoral (33,33%); los restantes 2 casos presentaron un aumento severo de la colina (66,67%). No se encontró ningún caso con aumento leve de la colina.

2.B.10. Comportamiento del N-Acetil aspartato en la espectroscopia

En los 3 casos del grupo con astrocitoma anaplásico grado III en los que se realizó estudio complementario de la lesión mediante espectroscopia se evidenció una disminución del NAA (100%).

En 1 caso existía una disminución moderada del NAA (33,33%); en los 2 casos restantes de este grupo se evidenció una disminución severa del NAA (66,67%). Tampoco se encontró ningún caso con una disminución leve del NAA.

2.B.11. Comportamiento de los lípidos en la espectroscopia

En los 3 casos del grupo con astrocitoma anaplásico grado III que disponían de estudio complementario con espectroscopia de la lesión tumoral se evidenció un aumento del pico de los lípidos (100%).

En 1 caso del grupo con astrocitoma anaplásico grado III existía un aumento moderado del pico de lípidos (33,33%). En los otros 2 casos de este grupo se evidenció un aumento severo del pico de lípidos (66,67%). No se encontró ningún caso con un aumento leve de los lípidos.

2.B.12. Comportamiento de los lactatos en la espectroscopia

En los 3 casos del grupo con astrocitoma anaplásico grado III en los que se disponía de estudio complementario de la lesión mediante espectroscopia, se identificó aumento del pico de lactatos (100%).

En 1 caso se evidenció un aumento moderado del pico de lactatos (33,33%); en los 2 casos restantes de este grupo se apreció un aumento severo del pico de lactatos (66,67%). Tampoco se encontró ningún caso con un aumento leve de los lactatos.

2.B.13. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia

En los 3 casos del grupo con astrocitoma anaplásico grado III en los que se disponía de estudio complementario de la lesión mediante espectroscopia se evidenció una disminución moderada del pico de creatina (100%).

2.B.14. Estudio correlativo

La correlación entre tamaño, edema, efecto masa y captación de contraste, presentó los siguientes valores: tamaño y edema presente en 5 casos del grupo de astrocitoma anaplásico grado III (41,67%); tamaño y efecto masa presente en 6 casos del grupo (50%); tamaño y captación de contraste también presente en 6 casos (50%); edema y efecto masa presente en 8 casos (66,67%); edema y captación de contraste también presente en 8 casos (66,67%); efecto masa y captación de contraste presente en 9 casos (75%). Tabla 7.

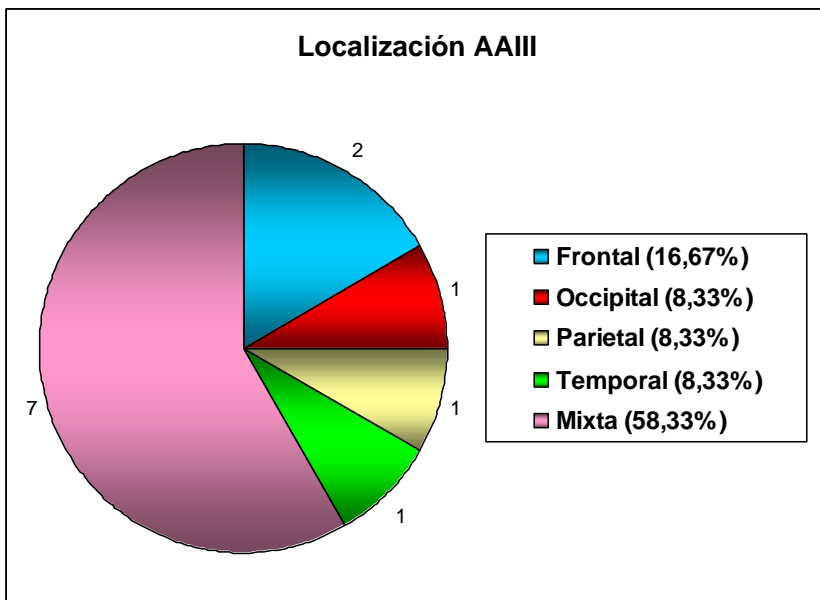


Figura 53. Localización del tumor en AIII.

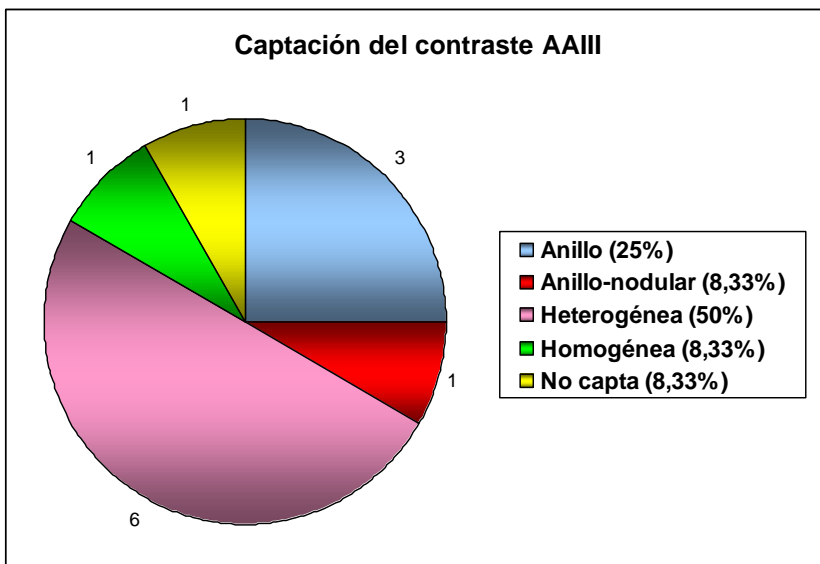


Figura 54. Forma de captación del contraste en AIII.

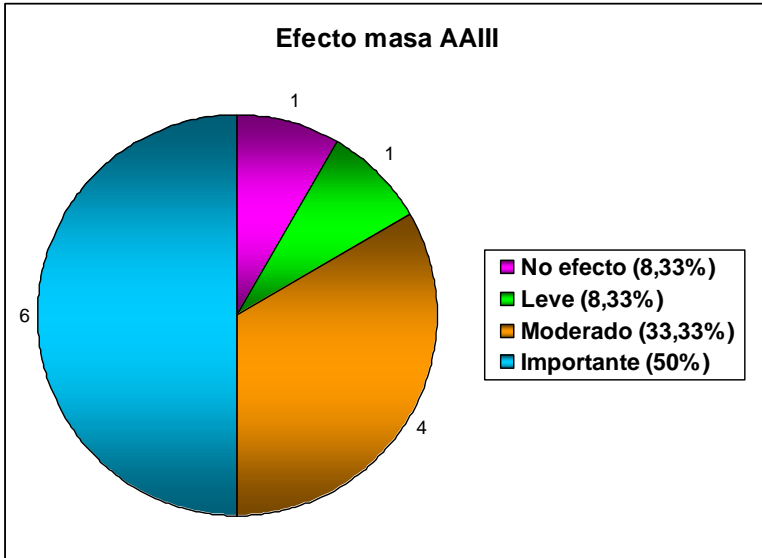


Figura 55. Efecto masa del AAIII.

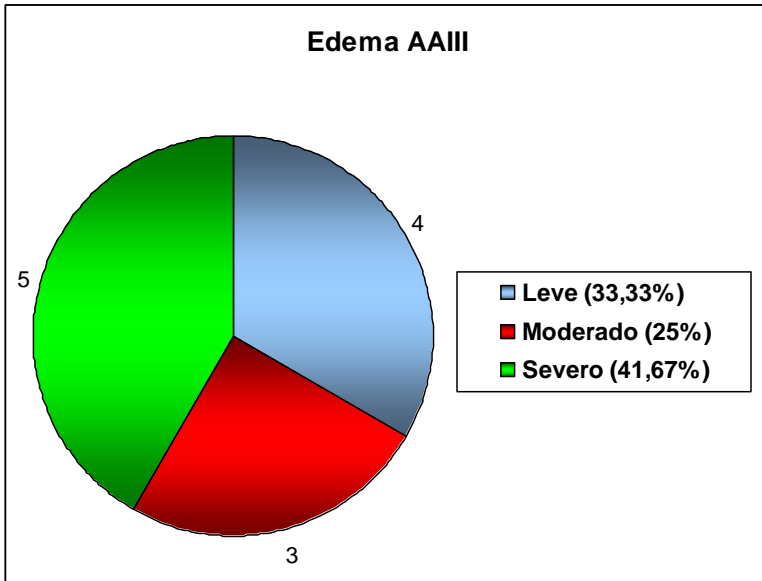


Figura 56. Edema peritumoral en AAIII.

AAIII	TAMAÑO	EDEMA	EFEECTO MASA	CAPTA CONTRASTE
TAMAÑO		41,67% (5/12)	50% (6/12)	50% (6/12)
EDEMA	41,67% (5/12)		66,67% (8/12)	66,67% (8/12)
EFEECTO MASA	50% (6/12)	66,67% (8/12)		75% (9/12)
CAPTA CONTRASTE	50% (6/12)	66,67% (8/12)	75% (9/12)	

Tabla 7. Estudio correlativo en el grupo de astrocitoma anaplásico grado III.

2.C. RESULTADOS RADIOLÓGICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON ASTROCITOMA GRADO II

2.C.1. Localización del tumor

En 2 de los 5 pacientes del grupo con astrocitoma grado II el tumor era de localización en el lóbulo frontal (40%). En 1 paciente el tumor se localizaba en el lóbulo temporal (20%). En los 2 pacientes restantes del grupo con astrocitoma grado II, el tumor era de localización parietal (40%). Figura 57.

2.C.2. Morfología del tumor

En 4 de los 5 pacientes del grupo con astrocitoma grado II la morfología del tumor era redondeada (80%). La morfología ovoidea del tumor se encontró en el paciente restante del grupo (20%).

2.C.3. Tamaño del tumor

El diámetro máximo del tumor en los pacientes del grupo con astrocitoma grado II presentaba unos valores entre 4 y 6,3 centímetros (cm.), con una media de $4,96 \pm 1,11$ cm., y una mediana de 4,5 cm.

Como en los dos grupos anteriores, los valores de los diámetros ántero-posterior, transversales y caudal de los tumores del grupo se muestran en la tabla 5.

2.C.4. Captación del contraste

La captación en anillo se presentó en 2 de los casos del grupo con astrocitoma grado II (40%). La captación homogénea se presentó en 1 caso de este grupo (20%). También en 1 caso del grupo con astrocitoma grado II la captación fue heterogénea (20%). De nuevo, en 1 caso el tumor no presentó captación de contraste (20%). Figura 58.

2.C.5. Efecto masa

En 2 pacientes del grupo con astrocitoma grado II el tumor mostró leve efecto masa (40%). En 1 paciente de este grupo el tumor se pre-

sentó con efecto masa moderado (20%). En otro paciente del grupo con astrocitoma grado II el tumor mostró importante efecto masa (20%). Finalmente, existía también 1 paciente cuyo tumor no presentó efecto masa (20%). Figura 59.

2.C.6. Edema peritumoral

En 3 pacientes del grupo con astrocitoma grado II el tumor presentó leve edema peritumoral (60%). En los restantes 2 pacientes de este grupo el tumor mostró moderado edema peritumoral (40%). No se encontró ningún caso con severo edema peritumoral. Figura 60.

2.C.7. Existencia de lesiones satélites

En ninguno de los 5 casos del grupo con astrocitoma grado II, existían lesiones satélites (100%).

2.C.8. Disposición de estudio con espectroscopia

Los 5 casos del grupo con astrocitoma grado II solamente disponían de un estudio radiológico convencional (100%), ninguno de ellos poseía estudio complementario de la lesión con espectroscopia.

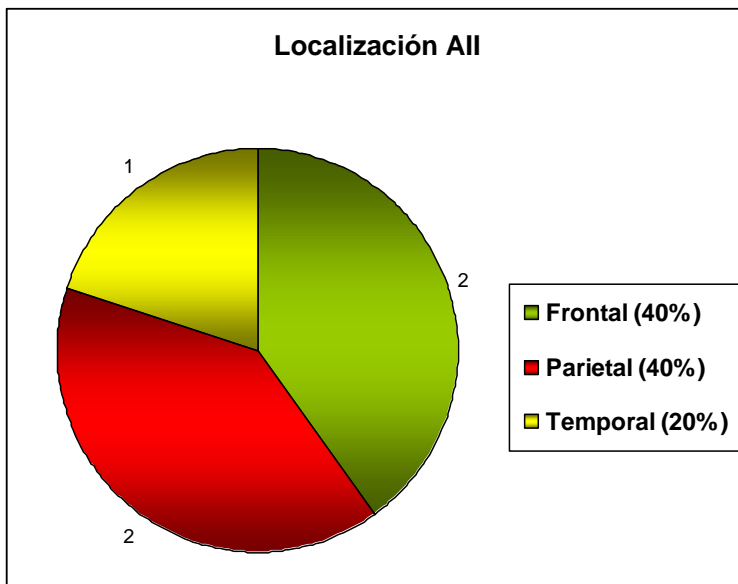


Figura 57. Localización del AII.

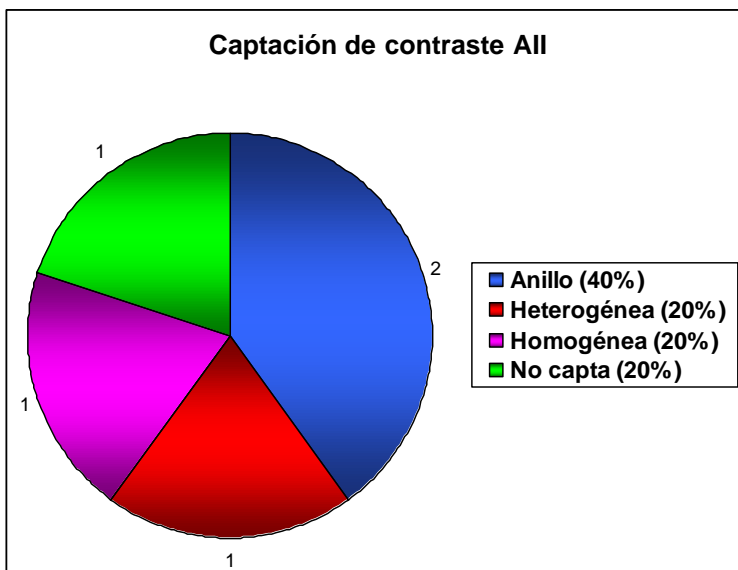


Figura 58. Forma de captación del contraste del AII.

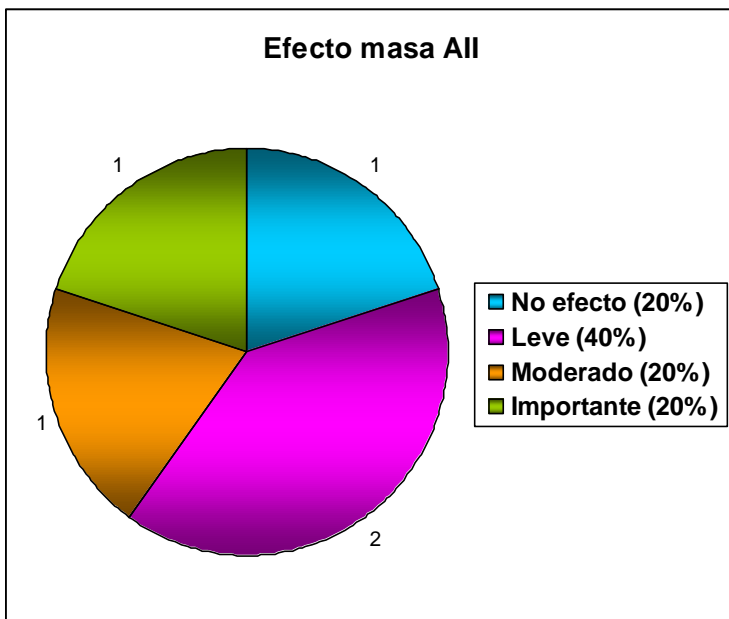


Figura 59. Efecto masa del AII.

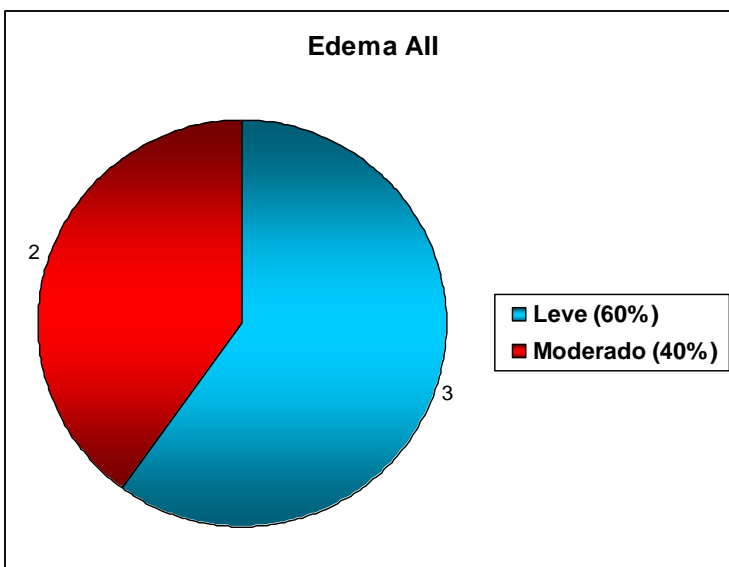


Figura 60. Edema peritumoral en AII.

3. ESTUDIO NEUROPATOLÓGICO: HISTOPATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

En términos generales, los 43 tumores estudiados en el grupo de glioblastoma multiforme de nuestra serie se definieron por su heterogeneidad, tanto de los patrones celulares como de los patrones de organización tisular. Esta variabilidad no sólo se observó entre los distintos tumores, sino además dentro del tumor, en las diferentes áreas. Éstas variaban entre patrones astrocitarios con células estrelladas, irregulares con prolongaciones, junto con células de hábito gemistocítico o de morfología fusocelular dispuestas en fascículos irregulares. Podían observarse patrones de células pequeñas y homogéneas con disposición difusa.

Estas neoplasias infiltraban en forma irregular extendiéndose a las meninges diseminando en superficie. En todos los casos eran tumores con celularidad irregular y anaplásica con alta densidad celular. Presentaban mitosis con morfología atípica.

Como características diferenciales y con un alto valor diagnóstico destacaban la hiperplasia vascular y la necrosis.

La hiperplasia vascular adoptaba patrones irregulares con ramificación frecuente, variabilidad en el calibre de la luz y en las características estructurales de la pared, dando morfologías angiodisplásicas. Destacaba como característica la formación de estructuras "pseudoglomerulares" con múltiples luces de calibre irregular rodeadas por una trama de células periteliales en un estroma fibroso. Las células endoteliales protuían en la luz y presentaban mitosis. La ne-

crosis constituía el segundo elemento diferencial con carácter diagnóstico. Se presentaba en pequeños focos de necrosis con agrupamiento de células a su alrededor que adoptaban un patrón en “pseudoempalizada”. Estas necrosis eran puntuales, redondeadas e irregulares, o adoptaban patrones lineales, serpenteantes. Junto a este patrón se observaba necrosis extensas de carácter isquémico asociadas a trombosis vasculares.

En los 12 tumores estudiados en el grupo de astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie, se observaba tumores con infiltración difusa de las estructuras vecinas sin destrucción de las mismas. Se trataba de tumores de alta celularidad con gran actividad mitótica con algunas mitosis anormales. Se identificaba células característicamente elongadas con cuerpos eosinofílicos. Las células presentaban atipias nucleares, inclusiones nucleares, dispersión de la cromatina. Algunas células eran multinucleadas. No existía una proliferación vascular exagerada, pero se podía observar estructuras microvasculares “glomeruloides” o festoneadas, y algún foco de necrosis.

En los 5 tumores estudiados en el grupo del astrocitoma grado II de nuestra serie, se observaba tumores mal definidos, infiltrantes, que expandían y distorsionaban al cerebro subyacente. Se identificaban extensiones astrocíticas de diversa densidad y calibre entre los núcleos astrocíticos neoplásicos. Esta red de extensiones celulares entrelazadas desplazaba o sustituía a la estructura normal de las fibras mielinizadas en la sustancia blanca o al neurópilo en la sustancia gris, y daba al tumor un aspecto “fibrilar” manifiestamente anormal. Se trataba de tumores de crecimiento lento compuestos por astrocitos fibrilares bien diferenciados o neoplásicos gemistocíticos, con células grandes y redondeadas con un núcleo pequeño y excéntrico, y citoplasma intensamente eosinófilo.

RESULTADOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

Los datos inmunohistoquímicos de los 60 casos estudiados aparecen referidos y detallados en la tabla 8. En ella se describe la expresión de la proteína gliofibrilar ácida (GFAP), la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el número de mito-

sis por campo, el porcentaje de expresión del antígeno Ki-67 así como el porcentaje de expresión de p53 de cada uno de los casos de la muestra.

Al igual que en los apartados anteriores, se describe los resultados de los 60 pacientes distribuidos en tres grupos:

Grupo A, pacientes con diagnóstico anatomopatológico de glioblastoma multiforme.

Grupo B, que incluye los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de astrocitoma anaplásico grado III.

Grupo C, pacientes con diagnóstico anatomopatológico de astrocitoma grado II.

3.A. RESULTADOS INMUNOHISTOQUÍMICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME

3.A.1. Expresión de la GFAP

En el grupo de pacientes diagnosticados de glioblastoma multiforme se observó que la GFAP se expresaba entre el 20-50% de las células del tumor en 15 casos (34,88%). En los restantes 28 casos del grupo la GFAP apareció expresada en más del 50% de las células del tumor (65,12%). Figura 64.

3.A.2. Expresión del EGFR

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme la expresión del EGFR era focal en 12 casos (27,91%), en los 31 casos restantes existía una sobreexpresión inmunohistoquímica del EGFR (72,09%), que se dividía en media en 18 casos (41,86%); y expresión alta en los otros 13 casos (30,23%). Figuras 61 y 64.

3.A.3. Número de mitosis en 10 campos de 40 x

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme se encontró de 2 a 12 mitosis en 10 campos de 40 x; con una media de $5,65 \pm 2,59$ y una mediana de 5.

3.A.4. Expresión del antígeno Ki-67

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme la expresión del antígeno Ki-67, medida en tanto por cien (%), presentó valores desde inferior al 10% hasta el 72%, con una media de $35,95 \pm 15,74\%$ y con una mediana de 31%. Agrupados por grados los valores quedaron distribuidos como se expresa a continuación: en 3 casos la expresión del antígeno Ki-67 fue de grado 1, es decir, inferior al 10% (6,98%), en 8 casos la expresión del antígeno fue de grado 2, es decir comprendida entre 10-25% (18,60%), en 25 casos existía una expresión de grado 3, es decir entre 26-50%, (58,14%) y

finalmente en 7 casos la expresión del gen era grado 4, es decir superior al 50% (16,28%). Figuras 62 y 64.

3.A.5. Expresión de p53

La expresión de p53 en el grupo del glioblastoma multiforme también se midió en tanto por cien (%) y presentó unos valores desde inferior al 10% hasta un valor del 79%, con una media de $36,18 \pm 19,41\%$ y con una mediana de 35%. Agrupados los valores por grado quedaron distribuidos según se muestra a continuación: en 5 casos se consideró con expresión grado 1, es decir, se presentaba en menos del 10% de las células (11,63%), por tanto, se consideró negativa. En 14 casos la expresión era grado 2, es decir, entre 10-25% (32,56%), en 16 casos la expresión era grado 3, es decir, se presentaba entre el 26-50% de las células (37,21%), finalmente en los 8 casos restantes la expresión fue grado 4, es decir superior al 50% (18,60%). Figura 63.

Caso	GFAP	EGFR	MITOSIS	Ki-67/MiB-1(%)	p53(%)
1	3/III	3	5	29	<10
2	3/III	3	3	28	<10
3	3/III	2	4	35	65
4	3/III	1	5	20	43
5	3/III	2	7	26	47
6	3/III	1	3	29	39
7	3/III	2	9	37	36
8	3/III	1	3	15	29
9	3/III	2	5	<10	23
10	2/III	3	4	30	18
11	2/III	2	5	21	11
12	2/III	2	8	41	20
13	3/III	2	3	19	73
14	3/III	2	5	26	<10
15	3/III	1	4	26	19
16	3/III	1	3	13	12
17	2/III	2	5	67	35
18	2/III	3	6	31	23
19	3/III	2	3	<10	<10
20	2/III	3	3	30	23
21	3/III	3	5	43	43
22	2/III	2	6	39	12
23	3/III	1	6	<10	27
24	2/III	1	7	47	23
25	3/III	2	6	37	21
26	2/III	3	9	31	65
27	3/III	1	5	29	16
28	3/III	2	3	35	29
29	2/III	1	2	58	37
30	3/III	2	5	15	41
31	3/III	2	3	22	<10

Caso	GFAP	EGFR	MITOSIS	Ki-67/MiB-1(%)	p53(%)
32	2/III	1	4	67	20
33	3/III	3	4	29	35
34	3/III	2	3	46	49
35	2/III	1	10	16	15
36	3/III	3	8	32	39
37	2/III	2	5	29	79
38	3/III	2	9	45	64
39	2/III	3	10	63	54
40	3/III	3	12	72	37
41	3/III	1	7	37	65
42	3/III	3	9	59	72
43	2/III	3	12	64	45
44	3/III	1	5	15	32
45	3/III	1	4	18	14
46	3/III	2	3	12	11
47	3/III	1	1	16	12
48	3/III	1	5	18	22
49	3/III	2	4	12	13
50	3/III	1	6	16	12
51	3/III	1	5	19	31
52	3/III	1	2	25	23
53	3/III	2	3	17	37
54	3/III	1	3	<10	<10
55	3/III	1	2	<10	<10
56	3/III	1	1	<10	<10
57	3/III	1	1	<10	<10
58	3/III	1	0	<10	25
59	3/III	1	1	<10	<10
60	3/III	1	1	<10	15

Tabla 8. Resultados inmunohistoquímicos de los 60 pacientes. Caso: número de paciente en la serie (los casos del 1 al 43 corresponden a los pacientes con glioblastoma multiforme, los casos del 44 al 55 son los pacientes del grupo de astrocitoma anaplásico grado III, los casos del 56 al 60 corresponden a los pacientes con astrocitoma grado II), EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico, expresión del mismo determinada a partir del número de células teñidas, 0: tinción negativa, 1: tinción focal, 2: tinción moderada, 3: tinción abundante; cuando el valor es de 2 o 3 se considera sobreexpresión del receptor, GFAP: proteína gliofibrilar ácida, 1/III expresión en <20% de las células, 2/III expresión entre el 20-50% de las células, 3/III expresión >50% de las células, Mitosis: indica el número de mitosis encontradas por campo. Ki-67/ MIB-1: relación entre el antígeno nuclear Ki-67 y el anticuerpo monoclonal murino MIB-1 expresada en porcentaje, p53: expresión del gen p53 medido en %, si es <10% se considera negativo.

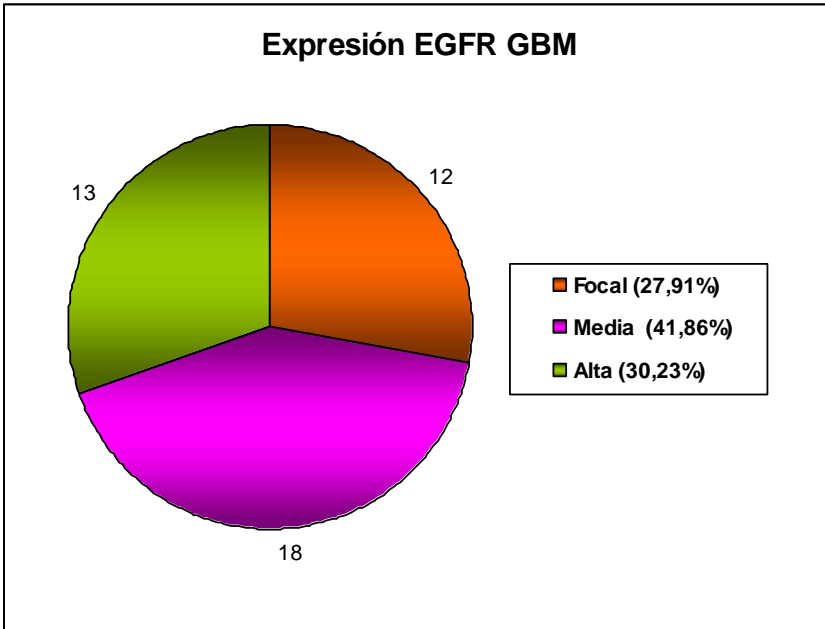


Figura 61. Expresión del EGFR en GBM.

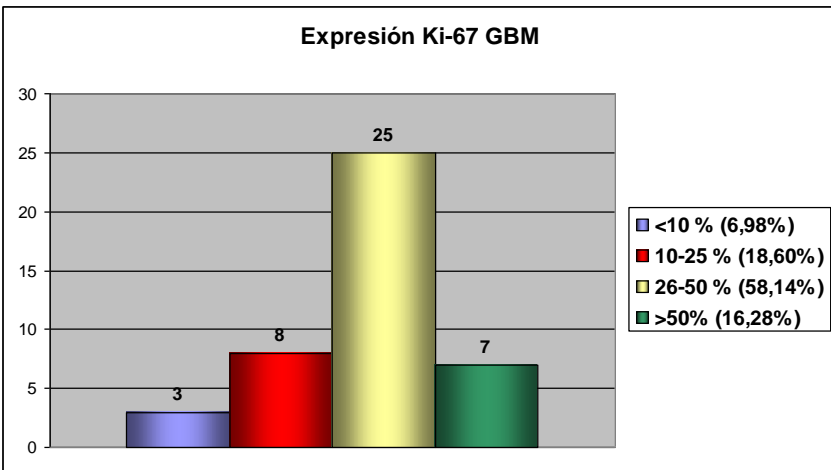


Figura 62. Expresión de Ki-67 en GBM.

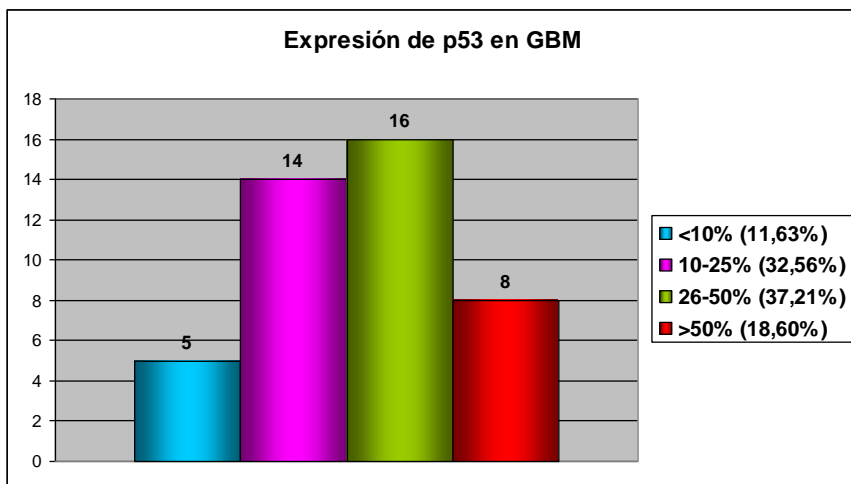
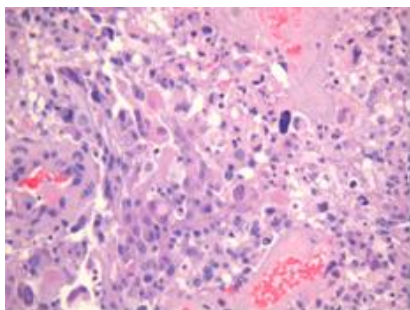
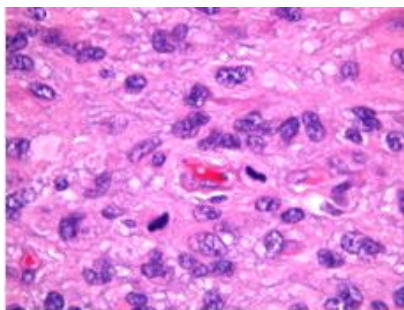


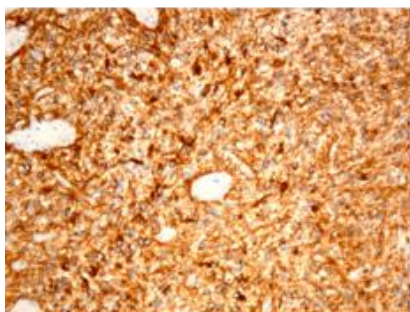
Figura 63. Expresión de p53 en GBM.



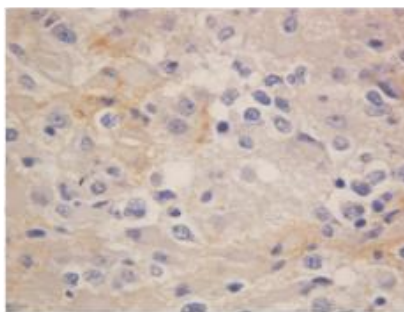
a



b



c



d

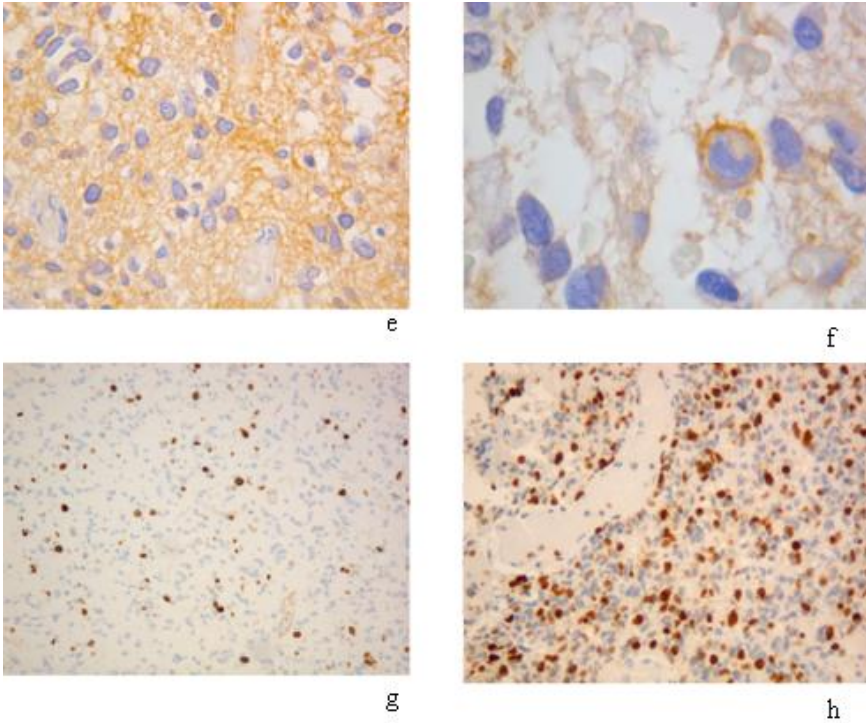


Figura 64. Imágenes de microscopía óptica de GBM. Tinción con hematoxilina-eosina visión general a pocos aumentos (a) y detalle (b). Expresión de GFAP (c). Expresión de EGFR bajo (d), sobreexpresión de EGFR (e), detalle de EGFR (f). Expresión de Ki-67 baja (g) y alta (h)

3.B. RESULTADOS INMUNOHISTOQUÍMICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON ASTROCITOMA ANAPLÁSICO GRADO III

3.B.1. Expresión de la GFAP

En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III el gen GFAP se expresó en >50% de las células tumorales en los 12 casos del grupo (100%). Figura 66.

3.B.2. Expresión del EGFR

En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III la expresión del EGFR era focal en 9 casos (75%), existiendo sobreexpresión en los 3 casos restantes (25%), siendo en este caso una expresión media en los 3 casos señalados (25%).

3.B.3. Número de mitosis en 10 campos de 40 x

En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III se encontró de 1 a 6 mitosis en 10 campos de 40 x; con una media de $3,45 \pm 1,51$ y con una mediana de 3.

3.B.4. Expresión del antígeno Ki-67

En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III la expresión del antígeno Ki-67, medida en tanto por cien (%), presentó valores desde inferior al 10% hasta el 25%, con una media de $16,80 \pm 3,74\%$, y con una mediana de 16,5%. Agrupados por grados los valores quedaron distribuidos como se expresa a continuación: en 2 casos la expresión del antígeno Ki-67 era grado 1, es decir, inferior al 10% (16,66%), en los otros 10 casos la expresión del dicho antígeno fue un grado 2, es decir, entre 10-25% (83,34%). Figura 66.

3.B.5. Expresión de p53

La expresión de p53 en el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III también se midió en tanto por cien (%) y pre-

sentó unos valores comprendidos entre inferior al 10% hasta un valor del 37%, con una media de $20,7 \pm 9,75\%$ y con una mediana de 18%. Agrupados los valores por grados quedaron distribuidos según se muestra a continuación: en 2 casos la p53 estaba presente en un grado 1, es decir, en menos del 10% de las células (16,66%), por tanto se consideró negativa la expresión, en 7 casos estaba presente con un grado 2, es decir entre el 10-25% (58,33%), en los otros 3 casos la expresión era grado 3, es decir, presente entre el 26-50% (25%). Figura 65.

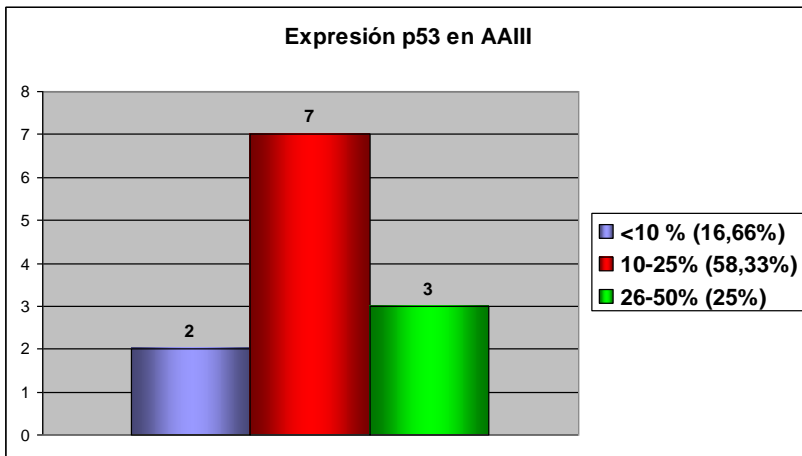


Figura 65. Expresión de p53 en AAI.

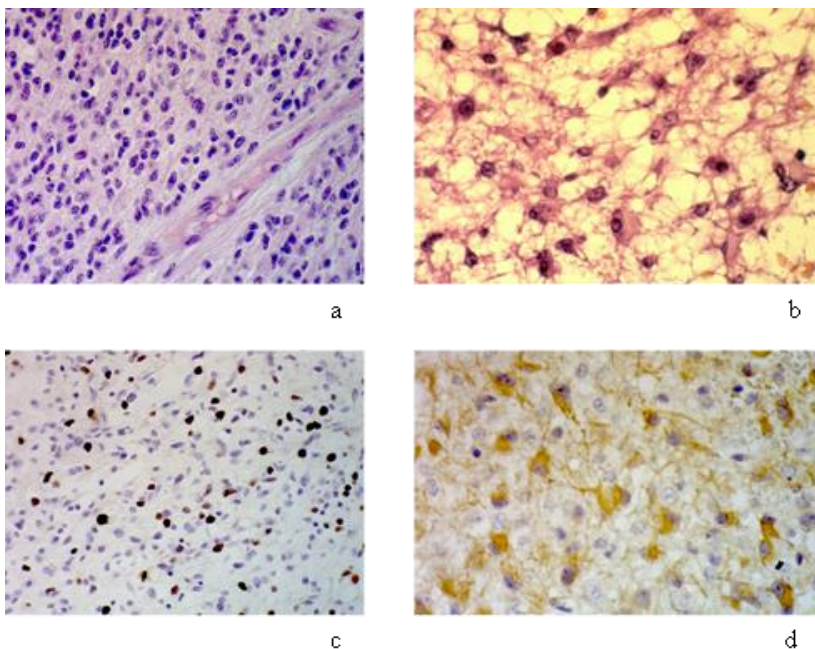


Figura 66. Imágenes de microscopía óptica de astrocitoma anaplásico grado III. Tinción con hematoxilina-eosina visión general (a) y detalle (b). Expresión de Ki-67 (c) y expresión GFAP (d).

3.C. RESULTADOS INMUNOHISTOQUÍMICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON ASTROCITOMA GRADO II

3.C.1. Expresión de la GFAP

En el grupo de pacientes con astrocitoma grado II el gen GFAP se expresó en >50% de las células tumorales en los 5 casos del grupo (100%).

3.C.2. Expresión del EGFR

En el grupo de pacientes con astrocitoma grado II la expresión del EGFR era focal en los 5 casos que formaban el grupo (100%). En este grupo no se encontró ningún caso con sobreexpresión del EGFR (0%).

3.C.3. Número de mitosis en 10 campos de 40 x

En el grupo de pacientes con astrocitoma grado II se encontró de 0 a 1 mitosis en 10 campos de 40 x con una media de $0,8 \pm 0,45$ y una mediana de 1.

3.C.4. Expresión del antígeno Ki-67

En el grupo de pacientes con astrocitoma grado II la expresión del antígeno Ki-67, medida en tanto por cien (%), en los 5 casos del grupo presentó un valor inferior al 10% en todos ellos, por tanto todos serían grado 1 (100%).

3.C.5. Expresión de p53

La expresión de p53 en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II también se midió en tanto por cien (%) y presentó unos valores comprendidos entre inferior al 10% hasta un valor del 25%, con una media de $14 \pm 7,07\%$ y con una mediana de 10%. Agrupados los valores por grados quedaron distribuidos según se muestra a continuación: en 3 casos del grupo la expresión fue grado 1, es decir, en

menos del 10% de las células (60%), por tanto, se consideró negativa la expresión. En los otros 2 casos la expresión fue grado 2, es decir, entre el 10-25% (40%).

4. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS TRES GRUPOS

4.A. RESULTADOS CLÍNICOS COMPARATIVOS ENTRE LOS TRES GRUPOS

Los datos clínicos comparativos de los tres grupos incluidos en este estudio (glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico grado III y astrocitoma grado II) aparecen referidos y detallados en la tabla 9. En ella se describe la edad media, sexo más frecuente, síntoma o síntomas de inicio más frecuentes, hallazgo o hallazgos más frecuentes en la exploración neurológica inicial, valor medio del índice de Karnofsky al inicio, tiempo medio de evolución hasta que consulta, intervención quirúrgica, utilización o no de radioterapia y valor medio de la dosis de la misma, promedio de empleo de hidroxurea, porcentaje de administración o no de quimioterapia y fármaco más frecuentemente utilizado para la misma, hallazgo o hallazgos más frecuentes en la exploración neurológica tras el tratamiento quirúrgico, valor medio del índice de Karnofsky tras el tratamiento quirúrgico medido en tres momentos diferentes que son: al mes, a los 3 meses y al año del mismo, porcentaje de reintervención quirúrgica y media de tiempo transcurrido hasta la misma, así como el tiempo medio de supervivencia desde que consulta de cada uno de los pacientes.

4.A.1. Edad y sexo

En el grupo del glioblastoma multiforme el 58,14% de los casos eran varones, mientras que en el grupo del astrocitoma anaplásico grado III los varones representaban un 58,33% de los casos; finalmente en el grupo del astrocitoma grado II el 80% de los pacientes eran varones.

La edad media en el grupo del glioblastoma multiforme era de $56,98 \pm 13,88$ años, con una mediana de 55 años. En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III la edad media de los casos era de $47,92 \pm 14,79$ años, con una mediana de 47,5 años. Finalmente, la edad media en el grupo del astrocitoma grado II era de $36,40 \pm 9,63$ años y con una mediana de 36 años.

4.A.2. Síntoma de inicio

En el grupo del glioblastoma multiforme los dos síntomas de inicio más frecuentes fueron un cuadro de HTC (41,86%), seguido en frecuencia por el déficit neurológico focal (34,88%). En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III el síntoma de inicio más frecuente fue la crisis comicial (50%), seguido en frecuencia por el déficit neurológico focal (25%) y un cuadro de HTC (25%). Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II el síntoma de inicio más frecuente fue la crisis comicial (60%).

4.A.3. Exploración neurológica inicial

En el grupo de glioblastoma multiforme en la exploración neurológica inicial los dos hallazgos más frecuentes fueron: no déficit neurológico (44,19%) y déficit neurológico focal (44,19%). En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III en la exploración neurológica inicial los hallazgos más frecuentes fueron: cuadro de HTC (33,33%), seguido en frecuencia por déficit neurológico focal (25%) y con la misma frecuencia no se encontró déficit neurológico (25%). Finalmente, la exploración neurológica inicial del grupo del astrocitoma grado II mostró como hallazgos más frecuentes: déficit neu-

rológico focal (40%) y con la misma frecuencia no se encontró déficit neurológico (40%).

4.A.4. Índice de Karnofsky al inicio

El IK al inicio en el grupo del glioblastoma multiforme presentaba una media de $93,72 \pm 6,55\%$ con una mediana de 90%. En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III el IK al inicio presentaba un valor medio de $91,67 \pm 7,18\%$ y con una mediana de 90%. Por último, el IK al inicio en el grupo del astrocitoma grado II presentaba una media de $96 \pm 5,48\%$ y con una mediana de 100%.

4.A.5. Tiempo de evolución

El tiempo de evolución de la clínica desde la aparición del primer síntoma hasta que consultó, en el grupo del glioblastoma multiforme presentó una media de $43,16 \pm 114,97$ días y con una mediana de 14 días. En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III el tiempo de evolución de la clínica presentó un valor medio de $75 \pm 112,95$ días y una mediana de 17 días. Finalmente, el tiempo de evolución de la clínica desde el primer síntoma hasta que consultó en el grupo del astrocitoma grado II presentó una media de $48 \pm 45,50$ días y con una mediana de 30 días.

4.A.6. Intervención quirúrgica

En el grupo del glioblastoma multiforme la intervención quirúrgica más frecuente llevada a cabo fue la resección subtotal (88,37%). La intervención quirúrgica más frecuente que se practicó en el grupo del astrocitoma anaplásico grado III también fue la resección subtotal (75%). Por último, la resección subtotal también fue la intervención quirúrgica llevada a cabo con más frecuencia en el grupo del astrocitoma grado II (80%).

4.A.7. Uso de la radioterapia y dosis de la misma

En el grupo del glioblastoma multiforme la radioterapia se aplicó en la mayoría de la pacientes (67,44%). La dosis media utilizada en

este grupo fue de $56,24 \pm 7,712$ Gy, y con una mediana de 60 Gy. La radioterapia también se administró en la mayoría de los pacientes del grupo del astrocitoma anaplásico grado III (83,33%). La dosis media utilizada en este grupo fue de $55,7 \pm 9,81$ Gy, con una mediana de 60 Gy. En el grupo del astrocitoma grado II la radioterapia se empleó en todos los pacientes (100%). La dosis media utilizada en este grupo fue de $47,6 \pm 20,80$ Gy, y con una mediana de 60 Gy.

4.A.8. Uso de hidroxurea

En el grupo general del glioblastoma multiforme en la mayoría no se administró hidroxurea (60,47%). Entre los pacientes del grupo que recibieron radioterapia, la administración de hidroxurea se encontró en la mayoría de los casos (58,62%). La mayoría de los pacientes del grupo general del astrocitoma anaplásico grado III no recibieron hidroxurea (75%). Entre los pacientes del grupo que recibieron radioterapia, en la mayoría se administró hidroxurea (58,62%). En el grupo del astrocitoma grado II, todos los pacientes recibieron radioterapia, de éstos se administró hidroxurea en el 40%.

4.A.9. Empleo de quimioterapia y régimen de quimioterapia

En el grupo general del glioblastoma multiforme en la mayoría de los pacientes no se empleó la quimioterapia (72,09%). De entre los casos a los que se les administró quimioterapia la mayoría recibieron como régimen quimioterápico a la carmustina (BCNU[®]) (91,66%). En la mayoría de los casos astrocitoma anaplásico grado III no se empleó la quimioterapia (66,67%). De entre los que se administró quimioterapia la mayoría recibieron como régimen quimioterápico a la BCNU[®] (75%). Finalmente, en el grupo general del astrocitoma grado II la quimioterapia no se administró en la mayoría de los casos (80%). De entre los casos a los que se les administró quimioterapia todos recibieron como régimen quimioterápico a la BCNU[®] (100%).

4.A.10. Exploración neurológica tras tratamiento

En el grupo del glioblastoma multiforme la exploración neurológica realizada tras el tratamiento mostró como hallazgos más fre-

cuentas no déficit neurológico (58,14%) seguido en frecuencia por déficit neurológico focal (34,88%). En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III los dos hallazgos más frecuentes en la exploración neurológica tras el tratamiento fueron: déficit neurológico focal (33,33%) y con igual frecuencia se encontró un cuadro de HTC (33,33%). Finalmente, el hallazgo más frecuente encontrado en la exploración neurológica tras el tratamiento en el grupo del astrocitoma grado II era la ausencia de déficit neurológico focal (60%).

4.A.11. Índice de Karnofsky tras el tratamiento

El IK medido al mes tras el tratamiento en el grupo del glioblastoma multiforme presentó una media de $75,81 \pm 31,94\%$, con una mediana de 90%. En el mismo grupo de pacientes el IK medido a los tres meses tras el tratamiento tenía un valor medio de $54,65 \pm 40,26\%$ y con una mediana de 70%. Finalmente, los valores del IK obtenidos al año tras realizar el tratamiento en este mismo grupo presentaron una media de $22,33 \pm 39,15\%$ y una mediana de 0%.

Los valores del IK al mes tras el tratamiento en el grupo del astrocitoma anaplásico grado III presentaron una media de $75,83 \pm 25,39\%$ y con una mediana de 80%. En el mismo grupo de pacientes el IK tomado a los tres meses tras el tratamiento tenía un valor medio de $61 \pm 30,31\%$, con una mediana de 70%. Por último, el IK al año tras el tratamiento en el grupo de astrocitoma anaplásico grado III presentó una media de $61,67 \pm 30,99\%$ y con una mediana de 70%.

En el grupo del astrocitoma grado II el IK medido al mes tras el tratamiento presentó un valor medio de $80 \pm 21,21\%$ y con una mediana de 80%. En este grupo de paciente los valores del IK a los tres meses tras el tratamiento fueron: media de $86 \pm 16,73\%$ y mediana de 90%. Finalmente, los valores del IK tomados al año tras el tratamiento en el grupo de astrocitoma grado II presentaron un valor medio de $74 \pm 42,20\%$ y con una mediana de 90%.

4.A.12. Reintervención y tiempo hasta la reintervención

En la mayoría de los casos del grupo de glioblastoma multiforme no se llevó a cabo un nuevo tratamiento (93,02%). En los casos en los que se practicó un nuevo tratamiento en el grupo de glioblastoma multiforme, el tiempo transcurrido desde que se trató por primera vez hasta el segundo tratamiento presentó una media de $10,33 \pm 1,53$ meses y con una mediana de 10 meses.

En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III tampoco se llevó a cabo un nuevo tratamiento en la mayoría de los pacientes (91,67%). En el único paciente de este grupo en el que se practicó un nuevo tratamiento el tiempo transcurrido desde que se trató por primera vez hasta que se practicó el segundo tratamiento fue de 29 meses.

En la mayoría de los pacientes del grupo de astrocitoma grado II tampoco se llevó a cabo un nuevo tratamiento (80%). En el único paciente de este grupo en el que se llevó a cabo un nuevo tratamiento, el tiempo transcurrido desde que se trató por primera vez hasta que se realizó el segundo tratamiento fue de 45 meses.

4.A.13. Supervivencia al cierre del estudio y tiempo de supervivencia desde que consulta

En el grupo de glioblastoma multiforme al cierre del estudio habían fallecido la mayoría de los pacientes (93,027%). El tiempo medio de supervivencia hasta el cierre del estudio de los pacientes que fallecieron era de $31,02 \pm 27,31$ semanas y con una mediana de 27,15 semanas.

En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III al cierre del estudio también habían fallecido la mayoría de los pacientes (75%). En este grupo, el tiempo medio de supervivencia hasta el cierre del estudio de los pacientes que fallecieron era de $66,23 \pm 79,36$ semanas y con una mediana de 28,2 semanas.

En el momento de cerrar el estudio, en el grupo del astrocitoma grado II habían fallecido la mayoría de los pacientes (60%). El tiempo medio de supervivencia hasta la conclusión del estudio de los pacientes que fallecieron era de $202,33 \pm 164,85$ semanas y con una mediana de 183 semanas.

	GLIO. MULTIFORME	ASTR. ANAPLÁSICO GRADO III	ASTR. GRADO II
EDAD	Media 56,98 ± 13,88 años Mediana 55 años	Media 47,92 ± 14,79 años Mediana 47,5 años	Media 36,40 ± 9,63 años Mediana 36 años
SEXO	Varones 58,14%	Varones 58,33%	Varones 80%
SI	HTC 41,86% DNF 34,88%	CC 50% DNF 25% HTC 25%	CC 60%
EN Inicial	ND 44,19% DNF 44,19%	HTC 33,33% ND 25% DNF 25%	ND 40% DNF 40%
IK inicio	Media 93,72 ± 6,55% Mediana 90%	Media 91,67 ± 7,18% Mediana 90%	Media 96 ± 5,48% Mediana 100%
TE	Media 43,16 ± 114,97 días Mediana 14 días	Media 75 ± 112,95 días Mediana 17 días	Media 48 ± 45,50 días Mediana 30 días
IQ	RS 88,37%	RS 75%	RS 80%
RdT	67,44% Media dosis 56,24 ± 7,715 Gy Mediana dosis 60 Gy	83,33% Media dosis 55,7 ± 9,81 Gy Mediana dosis 60 Gy	100% Media dosis 47,6 ± 20,80 Gy Mediana dosis 60 Gy
H	Administrada en el 58,62% de los que reciben RdT	No administrada en el 70% de los que reciben RdT	No administrada en el 60% de los casos
QT	No administrada 72,09% BCNU® 91,66%	No administrada 66,67% BCNU® 75%	No administrada 80% BCNU® 100%
EN tras to	ND 58,14% DNF 34,88%	DNF 33,33% HTC 33,33%	ND 60%

	GLIO. MULTIFORME	ASTR. ANAPLÁSICO GRADO III	ASTR. GRADO II
IK 1 m	Media 75,81 ± 31,94% Mediana 90%	Media 75,83 ± 25,39% Mediana 80%	Media 80 ± 21,21% Mediana 80%
IK 3 m	Media 54,65 ± 40,26% Mediana 70%	Media 61,67 ± 30,31% Mediana 70%	Media 86 ± 16,73% Mediana 90%
IK 1 año	Media 22,33 ± 39,15% Mediana 0%	Media 61,67 ± 30,99% Mediana 70%	Media 74 ± 42,20% Mediana 90%
ReI	No ReI 93,02% Media ReI 10,33 ± 1,53 m Mediana 10 m	No ReI 91,67% Media ReI 29 m (1 paciente)	No ReI 80% Media ReI 45 m (1 paciente)
Sup.	Fallecidos 93,027% Media 31,02 ± 27,31 s Mediana 27,15 s	Fallecidos 75% Media 66,23 ± 79,36s Mediana 28,2 s	Fallecidos 60% Media 202,33 ± 164,85 s Mediana 183 s

Tabla 9. Resultados clínicos comparativos entre los tres grupos. Astr. grado II: astrocitoma grado II, Astr. anaplásico grado III: astrocitoma anaplásico grado III, B: biopsia, BCNU[®]: carmustina, Edad media y mediana expresada en años, SI: síntoma inicial, CC: crisis comicial, HTC: hipertensión craneal, DNF déficit neurológico focal, EN inicial: exploración neurológica inicial, EN tras tto: exploración neurológica tras el tratamiento quirúrgico, Glio. Multiforme: glioblastoma multiforme, H: hidroxurea, IK inicio: índice de Karnofsky al inicio, IK 1 m: índice de Karnofsky al mes de realizar el tratamiento quirúrgico, IK 3 m: índice de Karnofsky a los 3 meses de realizar el tratamiento quirúrgico, IK 1 año: índice de Karnofsky al año de realizar el tratamiento quirúrgico, IQ: intervención quirúrgica, m: mes, ND: no déficit, QT: quimioterapia porcentaje de no administración y fármaco empleado, RS: resección subtotal, RT: resección total, RdT: radioterapia, ReI: reintervención (nuevo tratamiento) porcentaje de no reintervención, media y mediana expresadas en días hasta reintervención, Sup: porcentaje de fallecidos al cierre del estudio, media y mediana de tiempo de supervivencia expresado en semanas, TE: media y mediana del tiempo de evolución expresado en días.

4.B. RESULTADOS RADIOLÓGICOS COMPARATIVOS ENTRE LOS TRES GRUPOS

Los datos radiológicos comparativos de los tres grupos incluidos en este estudio (glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico grado III y astrocitoma grado II) aparecen referidos y detallados en la tabla 10. En ella se describe la localización, morfología y tamaño del tumor, así como la captación del contraste por el tumor, el efecto masa que produce el tumor, el edema peritumoral existente, las lesiones satélites existentes, disponibilidad de estudio con espectroscopia, comportamiento de la colina, N-Acetil aspartato, lípidos, lactatos y creatina en la espectroscopia.

4.B.1. Localización del tumor

En el grupo de glioblastoma multiforme la mayoría de los tumores se localizaron en dos o más lóbulos cerebrales (51,16%), seguida en frecuencia por las localizaciones frontal (18,60%) y temporal (18,60%). En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III, nuevamente, la afectación por el tumor de dos o más lóbulos cerebrales fue lo más frecuente (58,33%), seguido en frecuencia por la localización del tumor en el lóbulo frontal (16,67%). Finalmente, en el grupo del astrocitoma grado II el tumor se localizó en el lóbulo frontal (40%) o en el lóbulo parietal (40%).

4.B.2. Morfología del tumor

En el grupo del glioblastoma multiforme las dos formas más frecuentes de los tumores fueron la redondeada (55,81%), seguida en frecuencia por la morfología ovoidea (34,88%). En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III existían dos morfologías de los tumores, con la misma frecuencia para ambas, y fueron la redondeada (50%) y la morfología ovoidea (50%). Finalmente la morfología de presentación más frecuente de los tumores del grupo del astrocitoma grado II fue la redondeada (80%).

4.B.3. Tamaño del tumor

En el grupo de glioblastoma multiforme el valor medio del diámetro máximo del tumor fue de $5,06 \pm 1,84$ cm. y con una mediana de 5 cm. En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III el diámetro máximo del tumor presentó una media de $5,33 \pm 1,93$ cm. y con una mediana de 5,5 cm. Finalmente, el valor medio del diámetro máximo del tumor en el grupo del astrocitoma grado II fue de $4,96 \pm 1,11$ cm. y con una mediana de 4,5 cm.

4.B.4. Captación del contraste

Las dos formas más frecuentes de captación del contraste en el grupo del glioblastoma multiforme fueron en anillo (44,19%) y heterogénea (37,21%). En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III las dos formas de captación del contraste más frecuentes fueron la forma heterogénea (50%) y en anillo (25%). Finalmente, en el grupo del astrocitoma grado II las formas más frecuentes de captación del contraste fueron en anillo (40%), seguida en frecuencia por las formas de captación del contraste homogénea (20%), heterogénea (20%) y no captación de contraste (20%).

4.B.5. Efecto masa

En el grupo del glioblastoma multiforme, en la mayoría de los casos, el tumor ejercía un efecto masa (97,67%); de este porcentaje era moderado en el 41,86%, importante en el 37,21% y leve en el 18,60% de los casos. En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III, en la mayoría de los casos, el tumor ejercía un efecto masa (91,66%); de este porcentaje era importante en el 50%, moderado en el 33,33% y leve en el 8,33% de los casos. Finalmente, en el grupo del astrocitoma grado II, en la mayoría de los casos, el tumor ejercía un efecto masa (80%); de este porcentaje era leve en el 40%, moderado en un 20%, y en igual frecuencia importante en el 20% de los casos.

4.B.6. Edema peritumoral

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme, en todos los casos, se encontró la presencia de edema peritumoral (100%); de este porcentaje era severo en el 44,19%, leve en el 30,23% y moderado en el 25,58% de los casos. En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III el edema peritumoral estaba presente en todos los casos (100%); de este porcentaje era severo en el 41,67%, leve en el 33,33% y moderado en el 25% de los casos. Finalmente, en el grupo del astrocitoma grado II también se encontró peritumoral en todos los casos (100%); de este porcentaje era leve en el 60% y moderado en el 40% de los casos.

4.B.7. Existencia de lesiones satélites

En el grupo de glioblastoma multiforme la mayoría de los casos no presentaban lesiones satélites en el momento del diagnóstico (83,72%). En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III la mayoría de los casos en el momento del diagnóstico no presentaban lesiones satélites (75%). Por último, en el grupo de astrocitoma grado II, ninguno de los casos presentaba lesiones satélites en el momento del diagnóstico (100%).

4.B.8. Disposición de estudio con espectroscopia

En el grupo de glioblastoma multiforme la mayoría de los casos no disponían de estudio complementario con espectroscopia (53,49%). En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III la mayoría de los casos tampoco disponían de estudio complementario mediante espectroscopia (75%). Finalmente, en el grupo del astrocitoma grado II ninguno de los casos disponía de estudio complementario mediante espectroscopia (100%).

4.B.9. Comportamiento de la colina en la espectroscopia

En el grupo de glioblastoma multiforme existía un aumento de colina en todos los casos, siendo en la mayoría un aumento moderado (55%). En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III también

existía un aumento de la colina en todos los casos que disponían de estudio complementario mediante espectroscopia, siendo severo en la mayoría (66,67%).

4.B.10. Comportamiento del N-Acetil aspartato en la espectroscopia

En todos los casos del grupo de glioblastoma multiforme que disponían de estudio complementario mediante espectroscopia, se observó una disminución del NAA. La disminución más frecuentemente observada fue moderada en el 50% y severa en el 45% de los casos. En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III existía también una disminución del NAA en todos los pacientes, siendo severa en el 66,67% de los casos.

4.B.11. Comportamiento de los lípidos en la espectroscopia

En el grupo de glioblastoma multiforme se observó un aumento de los lípidos en todos los casos que disponían de estudio complementario mediante espectroscopia; siendo el aumento moderado en la mayoría de los casos (55%). En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III, todos los casos con estudio complementario de espectroscopia presentaron un aumento de los lípidos, siendo este aumento severo en la mayoría de los casos (66,67%).

4.B.12. Comportamiento de los lactatos

En el grupo de glioblastoma multiforme todos los casos que disponían de estudio complementario mediante espectroscopia presentaron un aumento de lactatos, siendo el aumento moderado en el 50% y leve en el 30%. En los casos de astrocitoma anaplásico grado III que disponían de estudio complementario mediante espectroscopia se observó un aumento de lactatos en todos ellos, siendo en la mayoría un aumento severo (66,67%).

4.B.13. Comportamiento de la creatina en la espectroscopia

En todos los casos de glioblastoma multiforme que disponían de estudio complementario mediante espectroscopia se observó una disminución de la creatina en la espectroscopia. En la mayoría de los casos se trató de una disminución leve (55%). En los casos de astrocitoma anaplásico grado III que disponían de estudio complementario con espectroscopia se observó una disminución de creatina en todos ellos, siendo esta disminución moderada en todos los casos (100%).

	GLIO MULTIFORME	ASTRO ANAP GRADO III	ASTRO GRADO II
LOCALIZACIÓN	Mixta 51,16% Frontal 18,60% Temporal 18,60%	Mixta 58,33% Frontal 16,67%	Parietal 40% Frontal 40%
FORMA	Redondeada 55,81% Ovoidea 34,88%	Redondeada 50% Ovoidea 50%	Redondeada 80%
DIÁMETRO MÁXIMO	Media 5,06±1,84 cm Mediana 5 cm	Mediana 5,33±1,93 cm Mediana 5,5 cm	Media 4,96±1,11 cm Mediana 4,5 cm
CAPTACIÓN	Anillo 44,19% Heterogénea 37,21%	Heterogénea 50% Anillo 25%	Anillo 40% Homogéneo 20% Heterogénea 20% No capta 20%
EFFECTO MASA	Moderado 41,86% Importante 37,21% Leve 18,60%	Importante 50% Moderado 33,33% Leve 8,33%	Leve 40% Moderado 20% Importante 20%
EDEMA	Severo 44,19% Leve 30,23% Moderado 25,58%	Severo 41,67% Leve 33,33% Moderado 25%	Leve 60% Moderado 40%
L SAT.	No lesiones satélites 83,72%	No lesiones satélites 75%	No lesiones satélites 100%
ESP	No espectroscopia 53,49%	No espectroscopia 75%	No espectroscopia 100%
COLINA	Aumento 100% Aumento moderado 55%	Aumento 100% Aumento severo 66,67%	

	GLIO MULTIFORME	ASTRO ANAP GRADO III	ASTRO GRADO II
NAA	Disminuye 100% Disminución moderada 50% Disminución severa 45%	Disminuye 100% Disminución severa 66,67%	
LÍPIDOS	Aumento 100% Aumento moderado 55%	Aumento 100% Aumento severo 66,67%	
LACTATO	Aumento 100% Aumento moderado 50% Aumento leve 30%	Aumento 100% Aumento severo 66,67%	
CREATINA	Disminuye 100% Disminución leve 55% Disminución moderada 45%	Disminuye 100% Disminución moderada 100%	

Tabla 10. Resultados radiológicos comparativos entre los tres grupos. Astro. grado II: Astrocitoma grado II, Astro. anap. grado III: Astrocitoma anaplásico grado III, captación: porcentaje de forma de captación del contraste por el tumor, colina: porcentaje de grado de aumento de la colina, creatina: porcentaje de formas de disminución de la creatina, diámetro máximo: media y mediana del diámetro máximo del tumor, edema: porcentaje de grado de edema peritumoral, efecto masa: porcentaje de efecto masa del tumor, esp: porcentaje de disposición de estudio complementario con espectroscopia, forma: porcentaje de las formas del tumor, Glio. multiforme: Glioblastoma multiforme, lactato: porcentaje de forma de aumento de lactatos en la espectroscopia lípidos: porcentaje de grado de aumento, lípidos, localización: porcentaje de localización del tumor, I sat.: porcentaje de lesiones satélites, NAA: porcentaje de grado de disminución del N-Acetil aspartato.

4.C. RESULTADOS NEUROPATOLÓGICOS: HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS COMPARATIVOS ENTRE LOS TRES GRUPOS

Los datos inmunohistoquímicos de los tres grupos de tumores estudiados aparecen referidos y detallados en la tabla 11. En ella se describe la expresión de la proteína gliofibrilar ácida (GFAP), la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el número de mitosis por campo, el porcentaje de expresión del antígeno Ki-67 así como el porcentaje de expresión de p53 de cada uno de los tres grupos tumorales de la muestra.

4.C.1. Expresión de la GFAP

En el grupo de pacientes diagnosticados de glioblastoma multiforme se observó que la GFAP se expresaba en más del 50% de las células del tumor en la mayoría de los casos (65,12%). En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III la expresión de la GFAP en más del 50% de las células del tumor, ocurría en todos los casos del grupo (100%). Finalmente, la expresión de la GFAP en los pacientes con astrocitoma grado II aparecía en más del 50% de las células en todos los casos del grupo (100%).

4.C.2. Expresión del EGFR

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme se observó que la mayoría de los casos presentaban sobreexpresión del EGFR (72,09%), que se dividía en expresión media (41,86%) y alta (30,23%). En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III solamente se observó expresión del EGFR en un grupo minoritario de casos (25%). Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II no existía sobreexpresión en ningún caso (0%).

4.C.3. Número de mitosis en 10 campos de 40 x

En el grupo de glioblastoma multiforme el número de mitosis en 10 campos de 40 x tenía una media de $5,65 \pm 2,59$ y una mediana de

5. En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III se observó que el número de mitosis en 10 campos de 40 x presentaba un valor medio de $3,45 \pm 1,51$ y una mediana de 3. Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II, el número de mitosis en 10 campos de 40 x presentó una media de $0,8 \pm 0,45$ y una mediana de 1.

4.C.4. Expresión del antígeno Ki-67

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme la expresión del antígeno Ki-67, medida en tanto por cien (%), presentó un valor medio de $35,95 \pm 15,74$ % y una mediana de 31%. En la mayoría de los casos del grupo de glioblastoma multiforme, la expresión del antígeno Ki-67 fue grado 3 (58,14%). En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III la expresión del antígeno Ki-67 presentó una media de $16,80 \pm 3,74$ % y una mediana de 16%, siendo la expresión de dicho antígeno un grado 2 en la mayoría de los casos (83,34%). Por último, en el grupo de astrocitoma grado II la expresión del antígeno Ki-67 fue un grado 1 en todos los casos (100%).

4.C.5. Expresión de p53

La expresión de p53 en el grupo del glioblastoma multiforme también medida en tanto por cien (%), presentó un valor medio de $36,18 \pm 19,41$ % y una mediana de 35%, y la expresión de p53 en la mayoría de los casos del grupo de glioblastoma multiforme fue grado 2 (32,56%) y grado 3 (37,21%). En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III la expresión de p53 poseía una media de $20,7 \pm 9,75$ % y una mediana de 18%, y la expresión en la mayoría de los casos era grado 2 (58,33%). Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II la expresión de p53 poseía un valor medio de $14 \pm 7,07$ % y una mediana de 10%, con una expresión de p53 grado 1 en la mayoría de los casos (60%).

	GLIO. MULTIFORME	ASTRO. ANAP. GRADO III	ASTRO GRADO II
GFAP	>50% (65,12%)	>50% (100%)	>50% (100%)
EGFR	Sobreexpresión 72,09%	Sobreexpresión 25%	Sobreexpresión 0%
MITOSIS	Media 5,65 ± 2,59 Mediana 5	Media 3,45 ± 1,51 Mediana 3	Media 0,8 ± 0,45 Mediana 1
KI-67/MIB-1 (%)	Media 35,95 ± 15,74% Mediana 31% Grado 3 (58,14%)	Media 16,80 ± 3,74% Mediana 16% Grado 2 (83,34%)	Grado 1 (100%).
p53 (%)	Media 36,18 ± 19,41% Mediana 35% Grado 2 (32,56%) Grado 3 (37,21%)	Media 20,7 ± 9,75% Mediana 18% Grado 2 (58,33%)	Media 14 ± 7,07% Mediana 10% Grado 1 (60%)

Tabla 11. Resultados inmunohistoquímicos comparativos entre los tres grupos., Astro. grado II: astrocitoma anaplásico grado II, Astro. anap. Grado III: astrocitoma anaplásico grado III, EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico, porcentaje de expresión en las células, GFAP: proteína gliofibrilar ácida, porcentaje de expresión en las células, Glio. multiform: glioblastoma multiforme, Ki-67: porcentaje de expresión del antígeno Ki-67, mitosis: media y mediana de mitosis en 10 campos de 40x, p53: porcentaje de expresión del gen p53.

5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON LOS DISTINTOS PARÁMETROS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS Y NEUROPATOLÓGICOS ANALIZADOS. CURVAS DE KAPLAN-MEIER. CORRELACIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALIZADOS

Las curvas de Kaplan-Meier y el coeficiente de correlación de Pearson realizadas a los diferentes parámetros clínicos, radiológicos y neuropatológicos para el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico grado III, revelaron los resultados que a continuación se describen.

5.A. PARÁMETROS CLÍNICOS DE LOS GRUPOS GLIOBLASTOMA MULTIFORME Y ASTROCITOMA ANAPLÁSICO GRADO III

5.A.1. Edad

La supervivencia respecto a la edad agrupada en cuatro intervalos (< 40 años, 40 a 49 años, 50 a 59 años y \geq 60 años) para el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestro estudio mostró diferencias entre los cuatro intervalos con $p = 0,01$. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre la edad de los pacientes con glioblastoma multiforme y la supervivencia dio una correlación moderada y negativa (inversa) de $r = -0,626$, con una significación de $p = 0,01$. Figura 67.

Finalmente, la supervivencia respecto a la edad agrupada en los intervalos comentados anteriormente para el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III también mostró diferencias entre los

cuatro intervalos, con $p = 0,01$. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre la edad de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III y la supervivencia dio una correlación moderada y negativa (inversa) de $r = - 0,530$, con una significación de $p = 0,07$. Figura 67.

5.A.2. Radioterapia

La supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme que recibieron radioterapia sola o asociada a quimioterapia fue mayor que la de aquellos pacientes que no la habían recibido, con $p = 0,01$. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre el uso de radioterapia y la supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme dio una correlación moderada y positiva (directa), con $r = 0,433$, con una significación de $p = 0,004$. Figura 68.

La supervivencia de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III que recibieron radioterapia sola o asociada a quimioterapia fue mayor que la de aquellos pacientes que no la habían recibido, con $p = 0,01$. El cálculo del coeficiente de Pearson de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III dio una correlación moderada y positiva (directa), con $r = 0,434$, con una significación de $p = 0,159$. Figura 68.

5.A.3. Quimioterapia

La supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme que recibieron quimioterapia asociada a radioterapia fue mayor que la de aquellos pacientes que no la habían recibido, con $p = 0,01$. No existía ningún paciente que hubiera recibido quimioterapia sin recibir previa o conjuntamente radioterapia. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre el uso de quimioterapia y la supervivencia de estos pacientes dio una correlación moderada y positiva (directa), con $r = 0,490$, con una significación de $p = 0,001$. Figura 69.

La supervivencia de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III que recibieron quimioterapia asociada a la radioterapia fue

mayor que la de aquellos pacientes que no la habían recibido, con $p = 0,01$. Tampoco existía ningún paciente que hubiera recibido quimioterapia sin recibir previa o conjuntamente radioterapia. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre el uso de quimioterapia y la supervivencia de los pacientes dio una correlación moderada y positiva, con $r = 0,536$, con una significación de $p = 0,07$. Figura 69.

5.A.4. Índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento

La supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme respecto del índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento, agrupados en tres grupos (0 a 40%, 50 a 80% y de 90 a 100%) mostró diferencias, con $p = 0,01$. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre el índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme dio una correlación moderada y positiva (directa) con $r = 0,551$, con una significación de $p = 0,01$. Figura 70.

La supervivencia de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III respecto del índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento, agrupados en los tres grupos descritos anteriormente, mostró diferencias con $p = 0,01$. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre el índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III dio una correlación moderada y positiva con $r = 0,700$, con una significación de $p = 0,011$. Figura 70.

5.A.5. Otros parámetros clínicos analizados

El resto de parámetros clínicos analizados tanto en el grupo de glioblastoma multiforme como en el de astrocitoma anaplásico grado III de nuestro estudio (sexo, síntoma de inicio, exploración neurológica inicial, índice de Karnofsky al inicio, tiempo de evolución, intervención quirúrgica, uso de hidroxurea, exploración neurológica tras el tratamiento, índice de Karnofsky al mes y al año tras el tratamiento, reintervención quirúrgica y tiempo hasta la reintervención),

no mostraron una significación estadística respecto a la supervivencia.

5.B. PARÁMETROS RADIOLÓGICOS DEL GRUPO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME Y ASTROCITOMA ANAPLÁSICO GRADO III

5.B.1. Edema peritumoral

La supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme respecto del edema agrupados en tres grados (leve, moderado y severo), mostró diferencias entre los tres grados, con $p = 0,014$. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre el edema peritumoral en los pacientes con glioblastoma multiforme y la supervivencia dio una correlación baja y negativa (inversa) de $r = -0,083$, con una significación de $p = 0,598$. Figura 71.

La supervivencia de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III respecto del edema agrupado en los tres grados comentados anteriormente, mostró diferencias entre los tres grados, con $p = 0,040$. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre el edema peritumoral en los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III y la supervivencia dio una correlación baja y negativa (inversa) de $r = -0,006$, con una significación de $p = 0,985$. Figura 71.

5.B.2. Otros parámetros radiológicos analizados

El resto de parámetros radiológicos analizados tanto en el grupo de glioblastoma multiforme como en el de astrocitoma anaplásico grado III de nuestro estudio (localización del tumor, morfología, tamaño del tumor, captación de contraste, efecto masa, lesiones satélites, comportamiento de la colina, NAA, lactato y creatina en la espectroscopia), no mostraron una significación estadística respecto a la supervivencia. Las diferencias de supervivencia en relación con los niveles de lípidos tanto en el grupo de glioblastoma multiforme como en el de astrocitoma anaplásico grado III de nuestro estudio, se

encontraban cerca de la significación estadística con $p = 0,065$ para ambos grupos.

5.C. PARÁMETROS NEUROPATOLÓGICOS

5.C.1. Índice Ki-67/MIB-1

La supervivencia en los pacientes con glioblastoma multiforme respecto al índice Ki-67/MIB-1 agrupado en tres categorías (<10%, 10-25%, >25%), mostró diferencias entre los tres grupos con una $p = 0,045$. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre los niveles de Ki-67/MIB-1 en los pacientes con glioblastoma multiforme y la supervivencia dio una correlación moderada y negativa (inversa) de $r = -0,322$, con una significación de $p = 0,035$. Figura 72.

La supervivencia en los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III respecto al índice Ki-67/MIB-1 agrupados en las tres categorías comentadas anteriormente, también mostró diferencias entre los tres grupos con una $p = 0,048$. El cálculo del coeficiente de Pearson para estimar el grado de asociación entre los tres niveles de Ki-67/MIB-1 en los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III y la supervivencia dio una correlación moderada y negativa (inversa) de $r = -0,33$, con una significación de $p = 0,042$. Figura 72.

5.C.2. Otros parámetros neuropatológicos analizados

El resto de los parámetros neuropatológicos analizados (GFAP, EGFR, número de mitosis en 10 campos de 40 x y expresión de p53) no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la supervivencia ni en el grupo de glioblastoma multiforme ni en el de astrocitoma anaplásico grado III. Destacar que el parámetro diagnóstico se aproximó al valor significativo, con una $p = 0,065$.

5.D. CORRELACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS PARÁMETROS

5.D.1. Edad e índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento

Se encontró una correlación entre la edad y el índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento en el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme, siendo la correlación baja y negativa, con $r = -0,306$, con una significación de $p = 0,046$. Esta correlación también se encontró en el grupo de astrocitoma anaplásico grado III, siendo la correlación baja y negativa, con $r = -0,129$, con una significación de $p = 0,689$.

5.D.2. Captación del contraste y edema peritumoral

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme se observó una correlación entre la captación y el edema, siendo la correlación moderada y positiva con una $r = 0,378$ y con una significación de $p = 0,025$. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie también se observó esta correlación entre la captación y el edema peritumoral, siendo la correlación moderada y positiva con $r = 0,500$ y con una significación de $p = 0,170$.

5.D.3. Diámetro máximo y edema peritumoral

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme, se observó una correlación entre el diámetro máximo del tumor y el edema peritumoral, siendo la correlación moderada y positiva, con $r = 0,324$ y con una significación de $p = 0,034$. Esta correlación también se observó en el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III, siendo la correlación moderada y positiva, con $r = 0,355$ y con una significación de $p = 0,258$.

5.D.4. Diámetro máximo y efecto masa

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme, se observó una correlación entre el diámetro máximo del tumor y el efecto masa,

siendo la correlación moderada y positiva, con $r = 0,644$ y con una significación de $p = 0,001$. También se observó esta correlación en el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III, siendo esta correlación moderada y positiva, con $r = 0,704$, y con una significación de $p = 0,011$.

5.D.5. Edema peritumoral y efecto masa

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme, se observó una correlación entre el edema peritumoral y el efecto masa, siendo la correlación moderada y positiva, con $r = 0,659$ y con una significación de $p = 0,001$. También se observó esta correlación en el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III siendo la correlación moderada y positiva, con una $r = 0,706$, y con una significación de $p = 0,010$.

5.D.6. Niveles de metabolitos de la espectroscopia e índice proliferativo Ki-67/MIB-1

En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme se encontró una correlación entre los niveles de colina y Ki-67/MIB-1, siendo la correlación moderada y positiva con una $r = 0,380$ y con una significación de $p = 0,098$. En este mismo grupo de pacientes también se encontró una correlación entre los niveles de lípidos y Ki-67/MIB-1, siendo la correlación baja y negativa, con una $r = -0,031$ y con una significación de $p = 0,895$. Finalmente en este grupo de pacientes también se observó una correlación entre los niveles de lactato y Ki-67/MIB-1, siendo la correlación baja y negativa, con una $r = -0,060$ y con una significación de $p = 0,802$.

En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III se observó una correlación entre los niveles de colina, lípidos y lactato y Ki-67/MIB-1 siendo la correlación alta y negativa en los tres casos, con una $r = -1,00$ y con una significación de $p = 0,001$ para los tres casos.

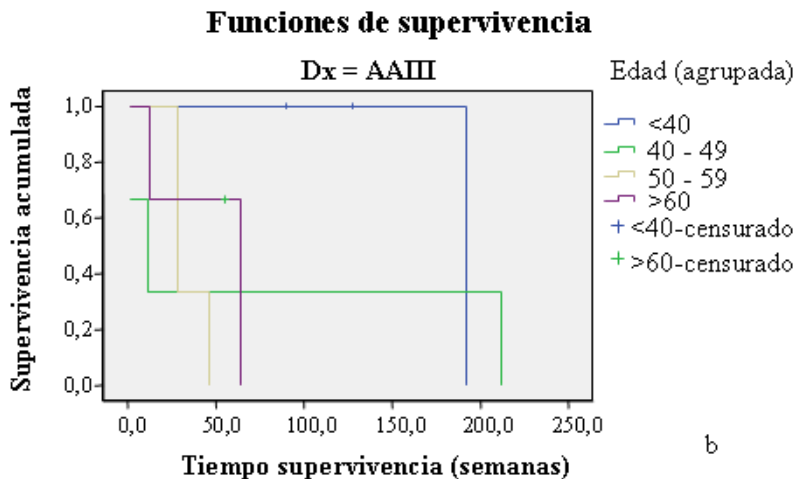
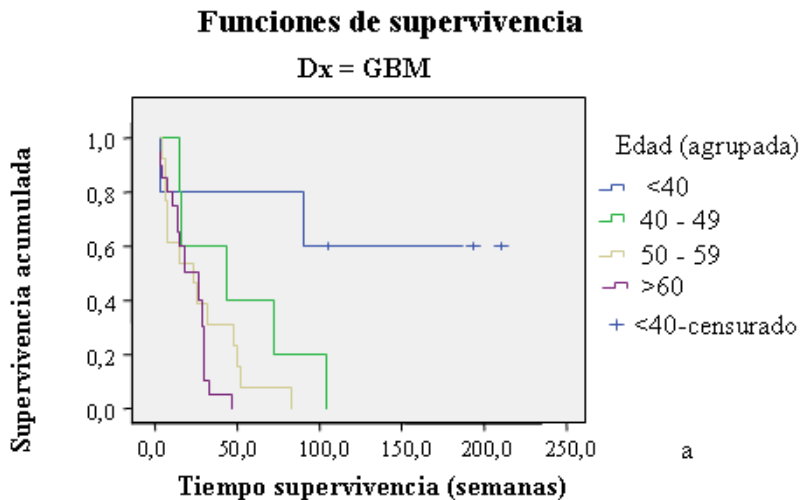


Figura 67. Supervivencia de los pacientes relacionada con la edad. Grupo de glioblastoma multiforme (a) y grupo de astrocitoma anaplásico grado III (b).

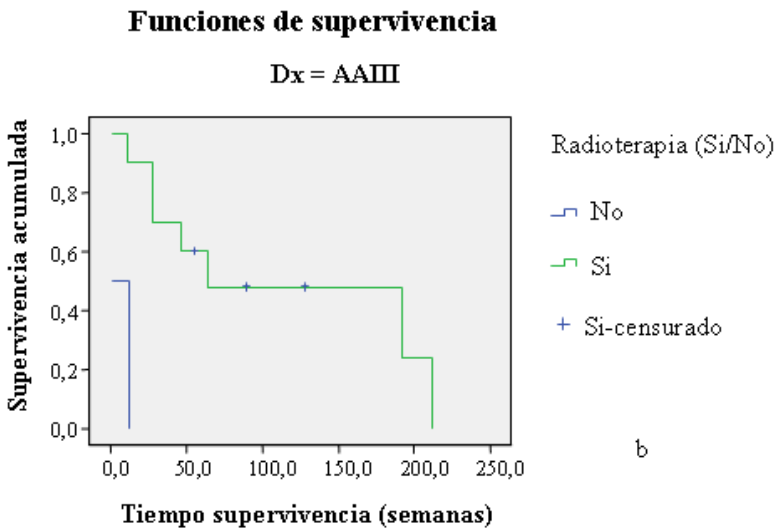
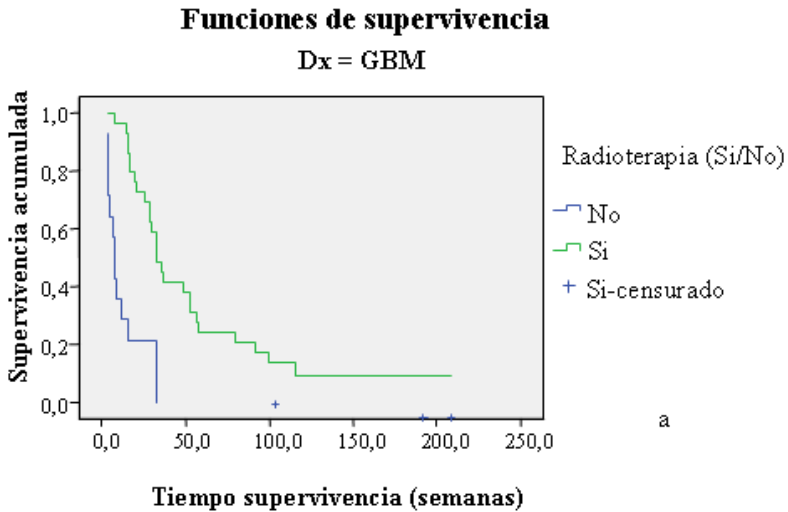


Figura 68. Supervivencia de los pacientes relacionada con el empleo de radioterapia. Grupo de glioblastoma multiforme (a) y grupo de astrocitoma anaplásico grado III (b).

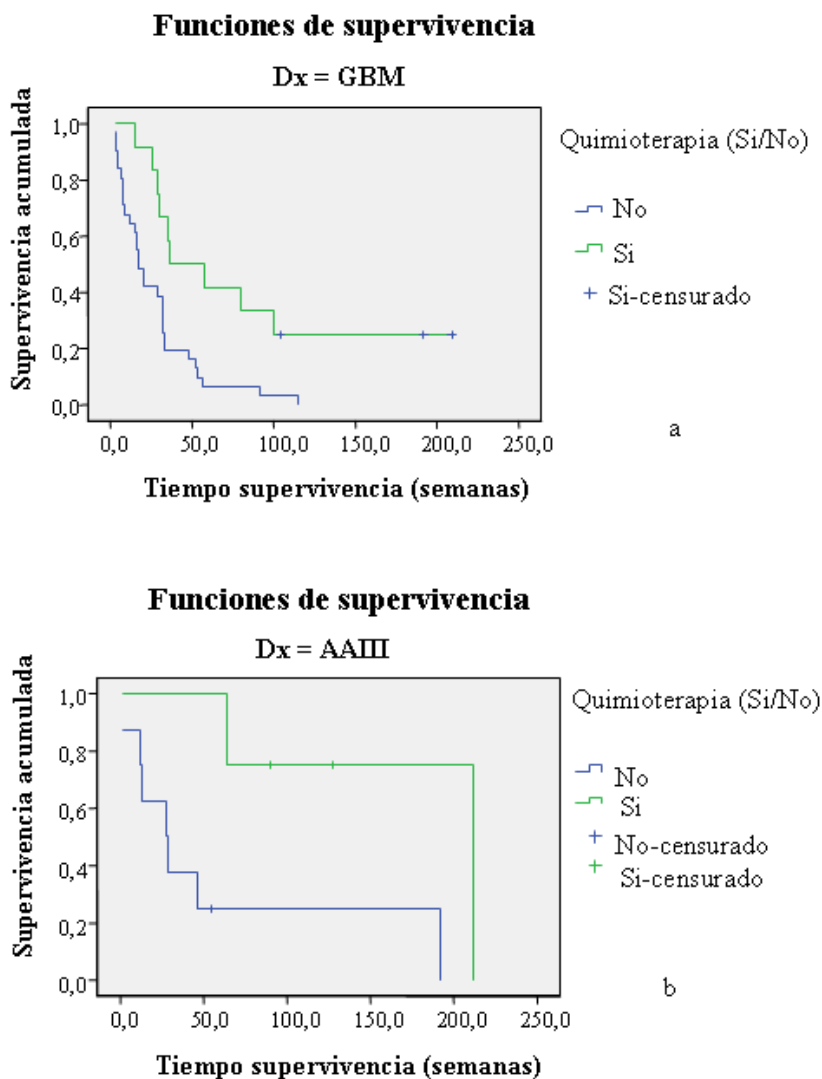
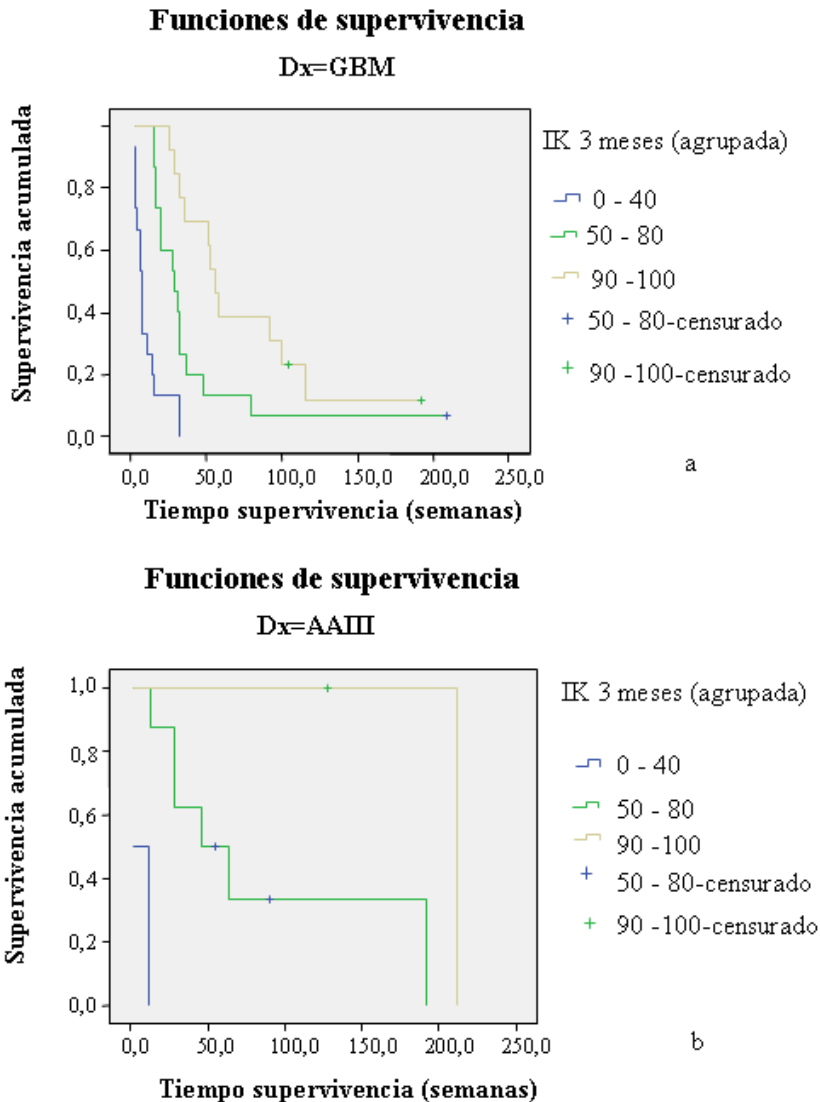


Figura 69. Supervivencia de los pacientes relacionada con el empleo de quimioterapia. Grupo de glioblastoma multiforme (a) y grupo de astrocitoma anaplásico grado III (b).



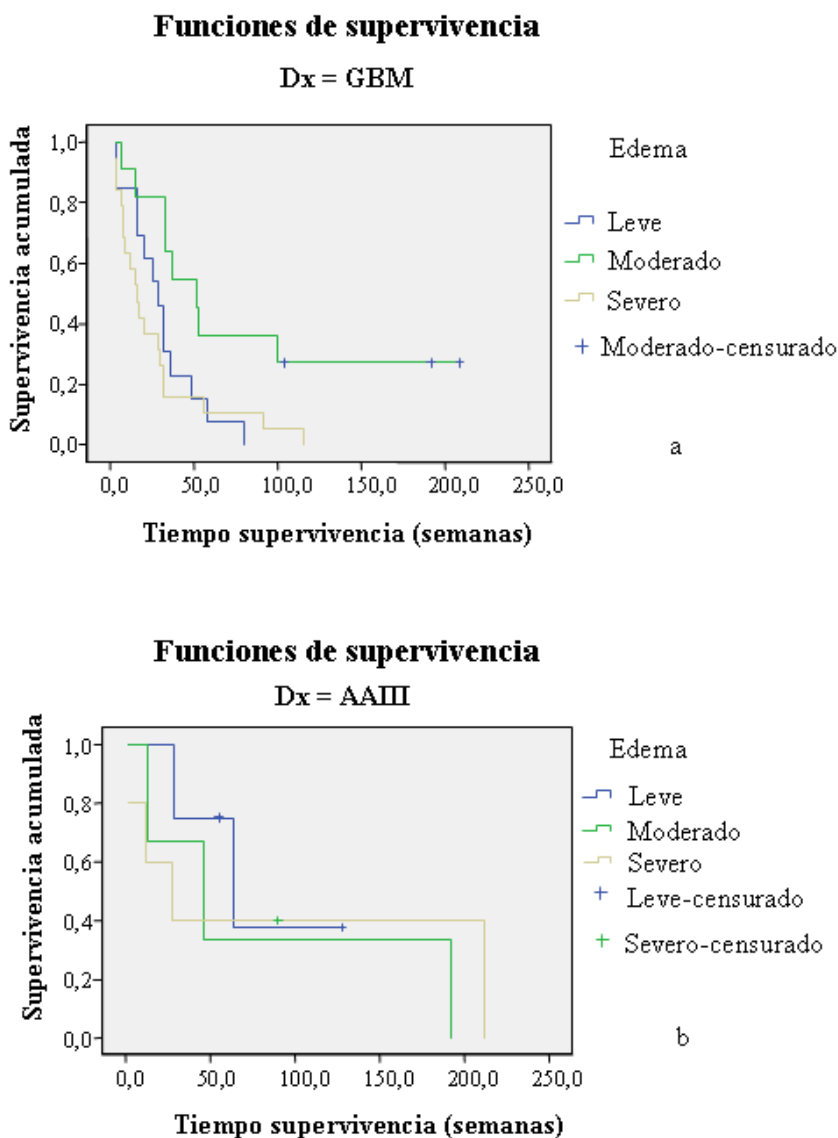


Figura 71. Supervivencia de los pacientes relacionada con el edema peritumoral. Grupo de glioblastoma multiforme (a) y grupo de astrocitoma anaplásico grado III (b).

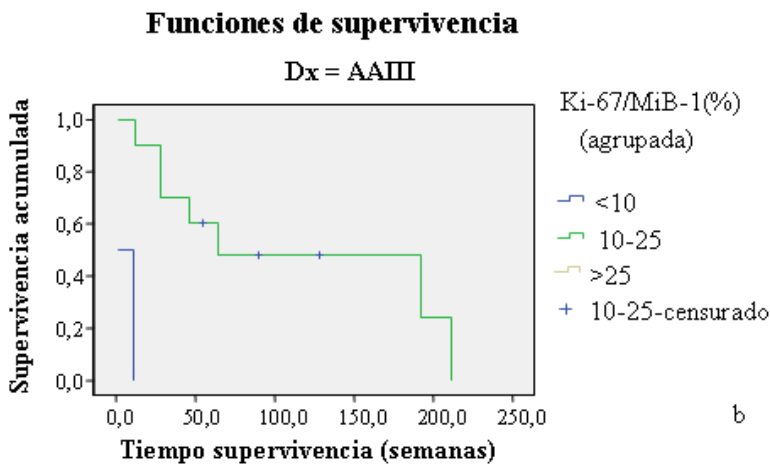
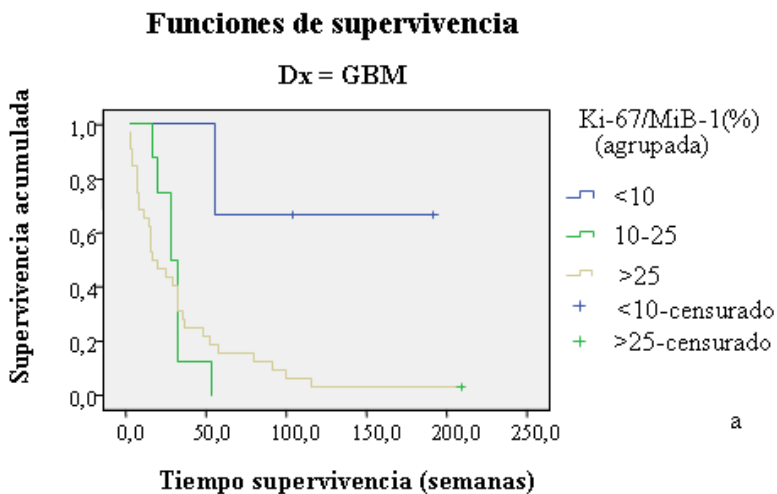


Figura 72. Supervivencia de los pacientes respecto al índice Ki-67/MiB-1. Grupo de glioblastoma multiforme (a) y grupo de astrocitoma anaplásico grado III (b).

IV. DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los tumores cerebrales representan un 1% de las enfermedades cancerígenas en los adultos, y un 15-20%, según las series, de las enfermedades cancerígenas en la edad infantil, sobre todo en menores de 15 años, lo que las convierte en la segunda patología neoplásica infantil.

A pesar de su baja frecuencia suponen un problema de gran trascendencia, debido a la gran morbi-mortalidad que asocian secundaria a las lesiones provocadas por el propio tumor y a la agresividad de las distintas acciones terapéuticas sobre un órgano con funciones no sólo vitales sino de una gran importancia funcional. Por otra parte, suponen un importante gasto sanitario tanto para el diagnóstico como para el tratamiento implicándose a profesionales de distintas especialidades así como utilización de múltiples recursos sanitarios. También suponen un importante trauma psíquico para el paciente y sus familiares por las connotaciones que lleva implícita la patología tumoral en sí.

Según algunos autores los tumores intracraneales más frecuentes son los tumores primarios malignos; de ellos, los gliomas, y especialmente los astrocitomas son los más frecuentes suponiendo el 40-50% de los tumores intracraneales. Los astrocitomas constituyen el 70-75% de los gliomas (Francescai et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Croteau y Mikkelsen 2001; Pérez Ortiz, Galagarra Inza et al., 2001; Burton y Prados 2000; Gaensler, 1998; Perry et al., 1997; Lantos et al., 1996; Smirniotopoulos y Lee, 1993). Sin embargo, otros autores consideran como tumor intracraneal más frecuente a las metástasis (Pina Latorre, 1999), y otros defienden que existe una frecuencia de un 50% tanto para los tumores primarios malignos co-

mo para los metastáticos (Gavrilovic y Posner, 2005; Klos y O'Neill, 2004; De Girolami et al., 1995). De todos los gliomas, el glioblastoma multiforme es el tumor intracraneal más frecuente y de comportamiento más agresivo, cuya principal característica tanto a nivel histopatológico como genético es su gran heterogeneidad. Representa del 50 al 60% de los tumores astrocíticos, seguido en frecuencia por el astrocitoma anaplásico grado III con una frecuencia del 25 al 35% de los tumores astrocíticos y finalmente el astrocitoma grado II con una frecuencia del 15 al 25% según los distintos autores (Ohgaki y Kleihues, 2005, Ohgaki et al., 2004, Sandoval Balanzario et al., 2004; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001). En nuestra serie de pacientes se observó que el grupo de glioblastoma multiforme representaba el 71,67% de los casos, le seguían en frecuencia el grupo de astrocitoma anaplásico grado III que suponía el 20% de los pacientes de la muestra, y finalmente el grupo del astrocitoma grado II que representaba el 8,33% de los pacientes de la serie. Se puede observar que existe concordancia con literatura publicada respecto al orden de frecuencia (primero, segundo y tercero) de las tres estirpes tumorales, no ocurriendo lo mismo en lo que se refiere a los porcentajes de frecuencia de cada grupo con respecto a la literatura publicada, hecho que podría ser debido a un sesgo producido por el medio hospitalario en el que se desarrolla el trabajo y/o al tamaño de la muestra.

Diferentes autores señalan que la edad tiene especial importancia para la evolución y supervivencia de los tumores cerebrales. La edad de presentación muestra un amplio rango, habiéndose descrito casos de tumores de presentación antes del nacimiento en la semana 29 de gestación hasta tumores en pacientes nonagenarios, si bien, se puede decir que la incidencia de estos tumores aumenta con la edad, con un 26% de casos en el grupo de 51-60 años. En la infancia el intervalo de presentación va de los 5 a los 15 años, con una media de $8,8 \pm 3,9$ años. El glioblastoma multiforme aparece entre los 45 y los 65 años, el astrocitoma anaplásico grado III suele aparecer entre los 40 y los 50 años y finalmente, el astrocitoma grado II suele aparecer entre los 20 y 30 años según las distintas series publicadas (Houillier et al., 2006, Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Wrensch et al.,

2002; Escalante et al., 2001; Hemminki et al., 2001; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001; Kleihues et al., 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993). En nuestros casos el grupo de glioblastoma multiforme presentó una edad media de $56,98 \pm 13,88$ años, una mediana de 55 años y un rango de 22 a 81 años. El 62,79% de los 43 casos con glioblastoma multiforme estudiados tenían unas edades comprendidas dentro del intervalo de edad descrito en la literatura. El 37,21% restante tenían edades que quedaban fuera del rango descrito en la literatura, es decir < 45 años (13,95%) o bien > 65 años (23,26%). El 86,05% de los casos de este grupo eran pacientes mayores de 45 años. El 13,95% restante de los casos de este grupo eran pacientes menores de 45 años. Se ha publicado que los casos entre 0 y 20 años sólo afectan al 3-8% del total (Kleihues et al., 2000), sin embargo ningún caso de nuestra serie estaba en este rango y el 9,30% correspondía a pacientes con una edad situada entre los 20 y 35 años. En nuestra serie el grupo de astrocitoma anaplásico grado III presentaba una edad media de $47,92 \pm 14,79$ años; una mediana de 47,5 años y un rango de edades de 22 a 70 años. El 33,33% de los 12 casos con astrocitoma anaplásico grado III poseía una edad que estaba comprendida dentro del intervalo de edad descrito en la literatura. El 66,67% restante tenían edades que quedaban fuera del rango descrito en la literatura, es decir < 40 años (25%) y > 50 años (41,67%). El 75% de los casos de este grupo eran pacientes mayores de 40 años, el 25% restante de los casos de este grupo eran pacientes menores de 40 años. Se ha descrito casos de astrocitoma anaplásico grado III en edad pediátrica (Pollack 1994), sin embargo, ningún caso de nuestra serie se encontraba en edad pediátrica. En nuestro estudio el grupo del astrocitoma grado II presentaba una edad media de $36,40 \pm 9,63$ años, una mediana de 36 años y un rango de 24 a 50 años. El 20% de los 5 casos con astrocitoma grado II poseían una edad que estaba comprendida dentro del intervalo de edad descrito en la literatura. El 80% restante de los casos de este grupo eran pacientes mayores de 30 años. Se ha descrito casos de astrocitoma grado II en edad pediátrica (Escalante et al., 2001), pero tampoco existía ningún caso de nuestra

muestra que se encontrase en edad pediátrica. La concentración de casos en la edad adulta podría indicar la necesidad de un tiempo relativamente importante para la acumulación de lesiones genéticas que desemboquen en la formación del tumor. En ninguno de los tres grupos tumorales se apreciaron diferencias significativas entre las edades medias de los dos sexos. En nuestra serie se corrobora la importancia de la edad en la supervivencia y evolución de los pacientes y así se encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia respecto de la edad tanto en el grupo general como en el grupo de glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico grado III, con una significación de $p = 0,01$, siendo la correlación existente según el coeficiente de Pearson moderada y negativa (inversa), lo que indica mayor supervivencia y mejor evolución en pacientes de menor edad, probablemente debido a mejor estado basal, menor comorbilidad asociada, mayor reserva funcional en individuos jóvenes.

Se ha indicado un predominio de los tumores cerebrales en varones, con una proporción de 1,5 a 2 hombres por cada mujer (Mehrazin y Yavari, 2007; Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Ohgaki y Kleihues, 2005; Wrensch et al., 2002; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn 1996; Rausching et al., 1994). En nuestra serie, en el grupo de glioblastoma multiforme el ratio entre varones y mujeres era de 1,39. En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III de nuestro estudio el ratio varones/ mujeres era de 1,4. Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II de nuestros casos el ratio entre varones y mujeres era de 4. Las diferencias existentes entre los resultados de nuestra serie y los datos publicados, podrían explicarse por lo que se ha comentado anteriormente del posible sesgo hospitalario y/o tamaño de nuestra muestra.

Está generalmente aceptado que el síntoma de inicio es variado y pueden presentarse con cefalea, crisis convulsiva, déficits neurológicos focales, síndrome de hipertensión craneal, trastornos de la coordinación, alteraciones de la marcha, alteración de la memoria, limitaciones en el habla y comprensión, cuadros similares a un accidente cerebrovascular (ACV), cambios de personalidad desarrollados de forma larvada, mostrando el paciente indiferencia, irritabilidad y

agresividad con frecuencias distintas para cada síntoma según los autores consultados (Tait et al., 2007, Kreth et al., 2006, Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Bussière et al., 2005, Ohgaki y Kleihues, 2005; Sandoval Balanzario et al., 2004, Tortosa et al., 2003, Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues y Ohgaki, 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993; Schiffer et al., 1993). En nuestra serie el grupo de glioblastoma multiforme, los síntomas de inicio fueron: hipertensión craneal (41,86%), déficit neurológico focal (34,88%), crisis comicial (18,60%), cambio de carácter (2,32%) y síndrome constitucional (2,32%); por tanto, coincide con los datos publicados, excepto el síndrome constitucional que no ha sido descrito en los artículos publicados. En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III de nuestros casos los síntomas de inicio fueron crisis comicial (50%), déficit neurológico focal (25%) y síndrome de hipertensión endocraneal (25%), por tanto, también coincide con la sintomatología publicada por los distintos autores. Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II de nuestra serie los síntomas de inicio fueron crisis comicial (60%), déficit neurológico focal (20%) y síndrome de hipertensión craneal (20%), por tanto, también coincide con los síntomas publicados por otros autores.

En cuanto la exploración neurológica inicial los distintos autores señalan que es variada y puede encontrarse crisis convulsiva, déficits neurológicos focales, vómitos “en escopetazo” y edema de papila como expresión de síndrome de hipertensión craneal, trastornos de la coordinación, alteraciones de la marcha, alteración de la memoria, limitaciones en el habla y comprensión, cuadros similares a ACV, con frecuencias distintas según los autores consultados (Tait et al., 2007, Kreth et al., 2006, Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Bussière et al., 2005, Ohgaki y Kleihues, 2005; Sandoval Balanzario et al., 2004, Tortosa et al., 2003, Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues y Ohgaki, 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Smirniotopoulos y Lee, 1993; Schiffer et al., 1993). En nuestros casos en el grupo de glioblastoma multiforme se observó que existían pacientes sin déficit neurológico

en la exploración inicial (44,19%), otros presentaban algún déficit neurológico en el momento de la exploración (44,19%), existían pacientes que presentaban síndrome de hipertensión craneal (4,65%) y finalmente existían pacientes que sufrieron una crisis comicial durante la anamnesis o la exploración física (6,98%), por tanto, nuestros resultados coinciden con los datos publicados, excepto el que se encuentra pacientes sin déficit neurológico que puede tratarse de pacientes con cambio de la personalidad o del estado del ánimo, que no se pudo objetivar en la exploración física o algún paciente que sufriera una crisis comicial previamente a su consulta y que no se repitió durante la exploración. En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III existía pacientes en los que no se objetivaba déficit neurológico en la exploración inicial (25%), otros pacientes presentaban algún déficit neurológico objetivado en la exploración neurológica inicial (25%), otros pacientes se presentaron con un síndrome de hipertensión craneal (33,33%) y finalmente existían pacientes que sufrieron una crisis comicial durante la exploración física (16,67%); por tanto, y al igual que en el grupo anterior los resultados obtenidos coinciden con la bibliografía publicada, observando que como en el grupo anterior existen pacientes sin déficit neurológico objetivado en la exploración física y que se podría explicar con los motivos comentados anteriormente. Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II de nuestro estudio se observó pacientes sin déficit neurológico objetivable en la exploración neurológica inicial (40%), otros pacientes con algún déficit neurológico en la exploración neurológica inicial (40%) y algún paciente que sufrió una crisis comicial durante la anamnesis o la exploración (20%), por tanto, y al igual que en los dos grupos anteriores los resultados coinciden con los datos publicados y de nuevo, como en los dos grupos anteriores, encontramos pacientes en los que no se objetiva un déficit neurológico en la exploración física inicial y que puede explicarse por la mismas razones comentadas en los dos grupos anteriores.

El índice de Karnofsky en el momento del diagnóstico objetiva la situación del paciente en dicho momento, previamente al inicio del tratamiento. En los pacientes con glioblastoma multiforme se ha des-

crito por los diferentes autores un índice de Karnofsky en el momento del diagnóstico cuyo valor varía entre 60 y el 87%, y con un valor medio para la mayoría de autores de $\geq 70\%$. Los distintos autores consultados señalan que los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III tienen un índice de Karnofsky en el momento del diagnóstico de $\geq 80\%$ y para el astrocitoma grado II se describe un índice de Karnofsky $\geq 80\%$ en el momento del diagnóstico (Tait et al., 2007, Kreth et al., 2006, Wilne et al., 2006, Bussièrè et al., 2005, Tortosa et al., 2003, Gross et al., 2001). En nuestra serie encontramos que para el grupo del glioblastoma multiforme, el índice de Karnofsky al inicio presentaba una media de $93,72 \pm 6,55\%$, con una mediana de 90% y un rango de 80 a 100%; por tanto, el valor de índice de Karnofsky al inicio es ligeramente superior a los datos publicados, no encontrando ningún paciente en nuestra serie con índice de Karnofsky inicial $\leq 70\%$; por tanto, las diferencias con respecto a los datos publicados son mínimas y acordes con los resultados obtenidos por otros autores. En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III el índice de Karnofsky al inicio presentaba una media de $91,67 \pm 7,18\%$, con una mediana de 90% y un rango de 80 a 100%. El 83,33% de los pacientes de este grupo tenían un índice de Karnofsky al inicio superior al 80%; mientras que el 16,67% restante de los pacientes tenían un índice de Karnofsky igual al 80%. No se encontró ningún paciente con un índice de Karnofsky al inicio inferior al 80%. Por tanto, los datos obtenidos para el astrocitoma anaplásico grado III en nuestra serie coinciden con los valores publicados por otros autores de índice de Karnofsky al inicio ya que el 100% de los pacientes posee un índice $\geq 80\%$. Por último, en el grupo de astrocitoma grado II de nuestra serie, el índice de Karnofsky al inicio presentaba una media de $96 \pm 5,48\%$, con una mediana de 100% y un rango de 90 a 100%. No se encontró ningún paciente con índice de Karnofsky al inicio $\leq 80\%$. Por tanto, los valores de índice de Karnofsky inicial para el grupo de astrocitoma grado II es ligeramente superior a los datos publicados por otros autores.

Se ha descrito que la sintomatología suele tener una historia corta y en la mayoría de los casos publicados la media varía según los dis-

tintos autores entre 75 y 90 días, con un rango entre 1 día y 120 días. En la bibliografía se refleja que el 50% de los casos está bajo el umbral de los 75 y los 90 días (Tait et al., 2007, Kreth et al., 2006, Wilne et al., 2006, Bussière et al., 2005, Tortosa et al., 2003, Kleinhues y Cavane, 1999). En los tumores cerebrales malignos, la rapidez en la presentación de los síntomas, se puede explicar por el rápido crecimiento del tumor, el carácter invasivo e infiltrante del mismo en los de estirpe más agresiva, también se puede explicar por la instauración pronta de un compromiso entre contenido y continente. En nuestra serie, en el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme la duración de la sintomatología desde que apareció el primer síntoma hasta que el paciente consultó presentaba una media de $43,16 \pm 114,97$ días, con una mediana de 14 días y un rango comprendido entre 0 y 730 días. En nuestra serie la mayoría de los pacientes con glioblastoma multiforme tenían una evolución de los síntomas menor de 75 días (88,37%), el resto de los pacientes tenía una evolución de los síntomas ≥ 75 días (11,63%). La mayoría de los pacientes de este grupo tenían una evolución de los síntomas que se encontraba dentro del rango publicado por otros autores, es decir, de 1 a 120 días (81,40%); en el resto de los pacientes el tiempo de evolución de los síntomas estaba fuera de este rango (18,60%). De los pacientes cuya evolución de la sintomatología estaba fuera del rango publicado, la mayoría estaban con un tiempo de evolución de 0 días (75%), los restantes poseían un tiempo de evolución superior a 120 días (25%). Nuestros valores discrepan con los datos publicados ya que el tiempo medio de evolución de la sintomatología es inferior a los valores de los artículos revisados; ello podría estar relacionado con el número de pacientes de las distintas series o bien que se deba al factor de hospital de referencia que provoca un sesgo en el tipo de paciente, el valor 0 de nuestra serie es porque el paciente consulta el primer día de aparición de los síntomas y consideramos que no había transcurrido ni un día desde el comienzo de la clínica. Los pacientes con tiempo de evolución superior a 120 días debutaron con crisis comicial, siendo tratados como pacientes epilépticos sin realizar más estudios adicionales en un principio. En el grupo del astrocitoma

anaplásico grado III el tiempo de evolución de la sintomatología desde que apareció el primer síntoma hasta que el paciente consultó presentaba una media de $75 \pm 112,95$ días, con una mediana de 17 días y un rango de 0 a 365 días. En este grupo de pacientes, la mayoría presentaban una evolución de la sintomatología inferior a 75 días (66,67%), los restantes pacientes tenían una evolución de la sintomatología ≥ 75 días (33,33%). La mayoría de los pacientes de este grupo tenían una evolución de los síntomas que se encontraba dentro del rango publicado por otros autores, es decir de 1 a 120 días (66,67%); el resto de los pacientes el tiempo de evolución de los síntomas estaba fuera de este rango (33,33%). De los pacientes cuya evolución de la sintomatología estaba fuera del rango publicado, la mayoría estaban con un tiempo de evolución superior a 120 días (75%), los restantes poseían un tiempo de evolución de 0 días (25%). Nuestro tiempo medio de evolución de la sintomatología se encuentra acorde con lo publicado por otros autores, el valor 0 encontrado en nuestra serie probablemente se puede explicar por las razones ya comentadas para el glioblastoma multiforme. Los pacientes con tiempo de evolución superior a 120 días, la mayoría debutaron con crisis comicial (66,67%), los restantes debutaron con déficit neurológico focal (33,33%). En nuestros casos, el grupo del astrocitoma grado II el tiempo de evolución de la sintomatología desde que apareció el primer síntoma hasta que el paciente consultó presentaba una media de $48 \pm 45,50$ días, con una mediana de 30 días y un rango de 0 a 120 días. La mayoría de los pacientes con astrocitoma grado II de nuestra serie tenían un tiempo de evolución inferior a los 75 días (80%), el resto de pacientes tenían un tiempo de evolución de la sintomatología ≥ 75 días (20%). La mayoría de los pacientes con astrocitoma grado II de nuestra serie poseían un tiempo de evolución de la sintomatología que se encontraba dentro del rango de evolución publicado por otros autores (80%), el resto de pacientes tenían un tiempo de evolución de 0 días; por tanto, fuera del rango publicado por otros autores (20%). En nuestra serie de pacientes con astrocitoma grado II no se encontró ningún paciente con tiempo de evolución superior a 120 días. Nuestros valores discrepan con los datos publicados ya que el

tiempo medio de evolución de la sintomatología es inferior a los valores de los artículos revisados, probablemente porque los valores publicados corresponden a series más amplias; el valor 0 de nuestra serie se puede explicar con los mismos argumentos que se han apuntado para el caso del glioblastoma multiforme y del astrocitoma anaplásico grado III.

En general, está aceptado que el tratamiento de los tumores cerebrales consiste en neurocirugía y radioterapia, aunque en algunos casos, como los linfomas, la quimioterapia será la piedra angular (sólo se pueden tratar con quimioterapia y radioterapia). Los trabajos más recientes recomiendan utilizar quimioterapia para tratar tumores cerebrales en menores de 3 años, dado que la radioterapia puede alterar el desarrollo normal del cerebro ocasionando problemas de aprendizaje (Grundy et al., 2007). El tratamiento dependerá del tipo y grado de malignidad del tumor, así como de la localización del mismo. La extirpación de un gran volumen tumoral está dirigida hacia la consecución del alivio sintomático y el aumento de la supervivencia, pero prácticamente en ningún caso consigue la curación. La gran capacidad de infiltración de estos tumores, así como la proximidad de áreas cerebrales funcionalmente importantes, hace que la resección quirúrgica no elimine todas las células neoplásicas, las cuales producen recidivas en cortos períodos de tiempo. En la mayoría de pacientes se practica una resección subtotal, siendo muy rara la realización de una extirpación total del tumor. Los mejores resultados se consiguen combinando distintas modalidades de tratamiento. Raramente se encuentran metástasis (Sathornsumetee et al., 2007; Schwartzbaum et al., 2006; Ohgaki y Kleihues, 2005; Stupp et al., 2005; Westphal et al., 2003; Wrensch et al., 2002; Burton y Prados, 2000; Gaensler, 1998; Versteegen et al., 1997; Lantos et al., 1996; Osborn 1996). En nuestra serie de pacientes con glioblastoma multiforme, la mayoría fueron sometidos a una resección subtotal (88,37%), en el resto de los casos se les practicó o una resección total (2,33%) o simplemente una biopsia (9,30%). Por tanto, nuestros resultados coinciden con los publicados por otros autores en lo que se refiere a que la mayoría son tratados con resección subtotal. Hemos

introducido la variable biopsia como tipo de tratamiento quirúrgico, aunque no lo es, por el hecho de que a estos pacientes se les realizó un proceso en un quirófano con un objetivo diagnóstico y de descompresión y de ello se derivó el tratamiento, que en dichos casos fue radioterapia con o sin quimioterapia neoadyuvante o bien no se realizó ningún tratamiento con finalidad curativa sino paliativa. En el grupo del astrocitoma anaplásico grado III a la mayoría de los pacientes se les practicó una resección subtotal (75%), el resto de pacientes se les realizó simplemente una biopsia (25%), en este grupo de pacientes no se encontró a ningún paciente con resección total. Por tanto, nuestros resultados coinciden con los publicados por otros autores en lo que se refiere a que la mayoría son tratados con resección subtotal. También, en este grupo se ha considerado la biopsia como tipo de tratamiento quirúrgico por las mismas razones expuestas en el grupo anterior. Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II la mayoría de los pacientes fueron sometidos a resección subtotal (80%), realizando en el resto de pacientes una biopsia (20%). Tampoco se encontró a ningún paciente al que se le hubiera practicado una resección total. Por tanto, también en este grupo de pacientes nuestros resultados coinciden con los publicados por otros autores en lo que se refiere a que la mayoría son tratados con resección subtotal. También, en este grupo se ha considerado la biopsia como tipo de tratamiento quirúrgico por las mismas razones expuestas en el grupo de glioblastoma multiforme.

La radioterapia también ha mostrado una cierta eficacia en la mejora del tiempo de supervivencia, siendo administrada en la mayoría de los casos. Las dosis administradas varían de 30 a 70 Gy según la estirpe tumoral, agresividad del tumor, estado del paciente (Sathornsumetee et al., 2007; Stupp et al., 2005; Ortiz de Urbina, 2004; Brandes et al., 2002; Burton y Prados, 2000; Versteegen et al., 1997, Matsutani et al., 1994). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie, la mayoría recibieron radioterapia (67,44%). De los que recibieron radioterapia la mayoría habían sido sometidos a resección quirúrgica (subtotal o total) previamente a la administración de radioterapia (96,55%). Al paciente restante se le

practicó solamente una biopsia antes de administrar la radioterapia (3,45%). En los pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie a los que se les administró radioterapia, la dosis media era de $56,24 \pm 7,712$ Gy, con una mediana de 60 Gy y un rango de 30 a 66 Gy; por tanto, nuestros resultados coinciden con los datos publicados por otros autores. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestro estudio se administró radioterapia a la mayoría de los casos (83,33%); de los pacientes a los que se les administró radioterapia la mayoría habían sido sometidos a resección quirúrgica subtotal previamente a la administración de radioterapia (90%). El paciente restante únicamente fue sometido a biopsia previa a la administración de la radioterapia (10%). En los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III en los que se les administró radioterapia la dosis media fue de $55,7 \pm 9,81$ Gy, con una mediana de 60 Gy y un rango de 39 a 72 Gy; por tanto, se puede observar que excepto un paciente al que se le administró una dosis de radioterapia mayor de 70 Gy (10%), la dosis de radioterapia administrada en el resto de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie coincide con los datos publicados por otros autores. Finalmente en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II se administró radioterapia en todos los pacientes (100%). La mayoría de los pacientes habían sido sometidos a resección quirúrgica subtotal previamente a la administración de radioterapia (80%). El paciente restante únicamente fue sometido a biopsia previamente a la radioterapia (20%). En el grupo de pacientes con astrocitoma grado II de nuestra serie la dosis media de radioterapia administrada fue de $47,6 \pm 20,80$ Gy, con una mediana de 60 Gy y un rango de 12 a 60 Gy; por tanto, se puede observar que excepto un paciente que recibió una dosis de radioterapia inferior a 30 Gy (20%), la dosis de radioterapia administrada en el resto de los pacientes coincide con los datos publicados por otros autores.

Se ha descrito que en algunos pacientes junto a la radioterapia se emplea la hidroxurea. La hidroxurea es un fármaco citostático derivado de la urea desarrollado aproximadamente hace 30 años y empleado como tratamiento de distintos procesos tumorales, entre los que se encuentran los tumores primarios malignos cerebrales. El

efecto secundario más común de hidroxurea es la supresión de la médula ósea. Este hecho restringe el empleo del fármaco en aquellas personas que padezcan anemia, trombocitopenia y neutropenia. Administrado junto con la radioterapia aumenta la sensibilidad de las células a la radiación. Basándose en ese aumento de sensibilidad de las células a la radiación se ha empleado también en algunas ocasiones en el tratamiento de los tumores primarios malignos cerebrales (Little et al., 2006; Prados Larson et al., 1998; Matsutani et al., 1994; Levin, 1992). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie se administró la hidroxurea en la mayoría de los pacientes sometidos a radioterapia previa (58,62%). En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie, se administró hidroxurea a una minoría de pacientes sometidos a radioterapia previa (30%). Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II de nuestra serie, se administró hidroxurea a la menor parte de los pacientes a los que se les había realizado radioterapia previa (40%). No existía ningún paciente de los tres grupos de nuestra serie que se hubiera administrado hidroxurea sin anteriormente haber sido sometido a radioterapia previa.

Se han utilizado distintos regímenes de quimioterapia: temozolamida, carmustina (BCNU[®]), vincristina, ciclofosfamida, PCV (procarbazona, carmustina, vincristina). En general, las diferentes referencias bibliográficas señalan que la quimioterapia, que es activa en otro tipo de tumores, ha mostrado una eficacia relativa en los tumores cerebrales, excepto en los linfomas cerebrales donde será la piedra angular del tratamiento junto con la radioterapia. Los trabajos más recientes recomiendan utilizar distintos tratamientos quimioterápicos para tratar tumores cerebrales en menores de 3 años, dado que la radioterapia puede alterar el desarrollo normal del cerebro ocasionando problemas de aprendizaje (Grundy et al., 2007; Sathornsumetee et al., 2007; Stupp et al., 2005; Chamberlain y Tsao-Wei, 2004; Ortiz de Urbina, 2004; Soffiatti et al., 2004; Parney y Chang, 2003; Brandes et al., 2002; Burton y Prados, 2000; Verstegen et al., 1997; Matsutani et al., 1994). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie la quimioterapia se administró en la mi-

noría de los casos (27,91%), en estos pacientes el quimioterápico más utilizado fue la carmustina (BCNU[®]) (91,66%). En el resto de los pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie que recibieron quimioterapia se administró temozolamida (8,34%); por tanto, los regímenes de quimioterapia utilizados en los pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie coinciden con los publicados por otros autores. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestro estudio la quimioterapia se administró en una minoría de casos (33,33%), en estos pacientes el fármaco quimioterápico más utilizado fue como en el grupo anterior la carmustina (BCNU[®]) (75%), en el resto de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie que recibieron quimioterapia se administró temozolamida (25%); por tanto, como en el grupo anterior, los regímenes de quimioterapia utilizados en los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie coinciden con los publicados por otros autores. Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II de nuestra serie se administró quimioterapia en un paciente (20%), en dicho paciente se empleó la carmustina (BCNU[®]) (100%); de nuevo coincide con los dos grupos anteriores en que la carmustina (BCNU[®]) es el quimioterápico más usado, y concuerda con los regímenes quimioterápicos publicados por otros autores.

La supervivencia de los pacientes de nuestro estudio respecto al tratamiento presentó diferencias estadísticamente significativas tanto en el grupo general como en el grupo de glioblastoma multiforme y en el de astrocitoma anaplásico grado III, con una significación de $p=0,01$, siendo la correlación existente moderada y positiva (directa), lo que indica que aquellos pacientes que recibieron más dosis de radioterapia sola o asociada a quimioterapia tenían mayor supervivencia coincidiendo con lo publicado por otros autores. También se observó que la quimioterapia influyó positivamente en la supervivencia de los pacientes. Este dato también coincide con los resultados publicados por otros autores, si bien, se describe como una eficacia relativa en los tumores cerebrales, excepto para el linfoma, siendo en nuestro estudio las diferencias estadísticamente significativas pudiendo justificarlas porque se administró en pacientes con menor

edad. En el grupo de glioblastoma los pacientes sin quimioterapia presentan unas edades entre 28 y 81 años, con media de $60,35 \pm 12,45$ años, y mediana de 61 años, frente a los pacientes que reciben quimioterapia que tienen unas edades comprendidas entre 22 y 67 años, con una media de $48,25 \pm 14,04$ años, y con una mediana de edad de 51 años. De la misma manera en el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III que no recibieron quimioterapia presentaron unas edades comprendidas entre 38 y 70 años, con una media de $52,37 \pm 10,57$ años, y con una mediana de 52 años; frente a los pacientes que recibieron quimioterapia que tenían unas edades comprendidas entre 22 y 64 años, con una media de edad de $39 \pm 19,54$ años, y con una mediana de 35 años, lo que podría explicar que tal como se refleja en nuestra serie podría estar relacionada como factor de importancia la edad del paciente.

Diferentes autores han señalado que en la exploración neurológica tras tratamiento (resección total, subtotal, biopsia, radioterapia y quimioterapia) se puede poner en evidencia manifestaciones clínicas debidas a volumen tumoral no resecado, o bien a las complicaciones propias de los procedimientos diagnóstico-terapéuticos empleados, como son déficit neurológico focal con trastornos de la coordinación, alteraciones de la marcha, trastornos motores, alteraciones de la memoria, alteraciones del lenguaje, alteración de la comprensión lectora, síndrome de hipertensión craneal, epilepsia post-tratamiento, daño y toxicidad ocular y orbitaria por inyección intracarotídea de carboplatino en el tratamiento de glioblastoma recurrente, complicaciones tromboticas en forma de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, hemorragia post-biopsia, trastornos endocrinos detectados a largo plazo con frecuencias diferentes según los autores consultados (Gelabert-González, 2007; Benesch et al., 2006; Bailbé Pluchon et al., 2002; Watanabe et al., 2002; Telfeian et al., 2001; Rodas et al., 1998; Greenblatt, 1990; Saltuari et al., 1989). Algunos autores han descrito mejoría en la función motora post-tratamiento del tumor cerebral, y en pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo mejora en el lenguaje en aquellos pacientes con disfasia previa al tratamiento y que no produce alteraciones en el lenguaje en

pacientes sin disfasia previa al tratamiento (Shinoura et al., 2006; Whittle et al., 1998). En el grupo de pacientes de nuestra serie con glioblastoma multiforme en la exploración neurológica tras el tratamiento se encontró pacientes sin déficit neurológico focal (58,14%), pacientes con déficit neurológico focal (34,88%), otros pacientes con síndrome de hipertensión craneal (4,65%) y pacientes con crisis comicial tras el tratamiento (2,33%). En la exploración neurológica previa al tratamiento en este grupo de pacientes los resultados se agrupaban en: pacientes sin déficit neurológico focal (44,19%), pacientes con déficit neurológico focal (44,19%), pacientes con síndrome de hipertensión craneal (4,65%) y pacientes con crisis comicial (6,98%). Por tanto, se aprecia una mejoría en la sintomatología clínica de los pacientes. Así, existía menos pacientes con déficit neurológico focal y crisis comicial, a favor de un aumento del porcentaje de pacientes que no presentaron déficit neurológico en la exploración neurológica tras el tratamiento; el porcentaje de pacientes con síndrome de hipertensión craneal no variaba entre la exploración neurológica antes y después del tratamiento. Así los resultados encontrados en la exploración neurológica tras el tratamiento coinciden con los datos publicados por otros autores, y además se observó mejoría en la sintomatología clínica de los pacientes tras el tratamiento como algunos autores han publicado. En la exploración neurológica tras el tratamiento, en el grupo de pacientes de nuestra serie con astrocitoma anaplásico grado III se encontraron los siguientes resultados: pacientes sin déficit neurológico focal (16,67%), pacientes con déficit neurológico focal (33,33%), pacientes con síndrome de hipertensión craneal (33,33%) y pacientes con crisis comicial (16,67%). En este grupo de pacientes los resultados de la exploración neurológica previa al tratamiento se agrupaban en: pacientes sin déficit neurológico focal (25%), pacientes con déficit neurológico focal (25%), pacientes con síndrome de hipertensión craneal (33,33%) y pacientes con crisis comicial (16,67%). Si comparamos los resultados de la exploración neurológica previa al tratamiento con los resultados de la exploración neurológica tras el tratamiento se aprecia un aumento en el porcentaje de pacientes con déficit neurológico focal y disminu-

ción del porcentaje de pacientes sin déficit neurológico focal, no existen cambios en el porcentaje de los pacientes con síndrome de hipertensión craneal ni de los pacientes con crisis comicial. Por tanto, los resultados encontrados en la exploración neurológica tras el tratamiento coinciden con los datos publicados por otros autores, y además se observó un empeoramiento en la sintomatología clínica de los pacientes tras el tratamiento como algunos autores han señalado. Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II de nuestra serie, en la exploración neurológica tras el tratamiento se encontró pacientes sin déficit neurológico focal (60%) y los pacientes restantes con déficit neurológico focal (40%). En este grupo de pacientes los resultados de la exploración neurológica previa al tratamiento se agrupaba en: pacientes sin déficit neurológico focal (40%), pacientes con déficit neurológico focal (40%) y pacientes con crisis comicial (20%). Si comparamos los resultados de la exploración neurológica previa al tratamiento con los resultados de la exploración neurológica tras el tratamiento se aprecia una mejoría en la sintomatología clínica de los pacientes, existiendo menos pacientes con déficit neurológico focal, desaparición del porcentaje de pacientes con crisis comicial, a favor de un aumento del porcentaje de pacientes que no presentaban déficit neurológico en la exploración neurológica tras el tratamiento. Por tanto, los resultados encontrados en la exploración neurológica tras el tratamiento coincidieron con los datos publicados por otros autores, y además se observó mejoría en la sintomatología clínica de los pacientes tras el tratamiento como algunos autores han publicado.

El valor del índice de Karnofsky tras el tratamiento ha sido analizado por distintos autores, realizando mediciones del valor del mismo en distintos momentos tras el tratamiento. Algunos autores analizan el valor del índice de Karnofsky tras finalizar el tratamiento (Gross et al., 2001). Existen autores que realizan mediciones de dicho índice hasta las 6 semanas tras el tratamiento (Gross et al., 2001), otros hasta las 18 semanas tras tratamiento (Barker et al., 1998) y otros hasta las 36 semanas tras el tratamiento (Sachsenheimer et al., 1992). La mayoría de los autores describen un deterioro en el índice

de Karnofsky en los pacientes tras el tratamiento. Los valores de índice de Karnofsky tras el tratamiento para el caso de glioblastoma multiforme y de astrocitoma anaplásico grado III varían según los distintos autores desde 70 a 80%, con un valor medio para la mayoría de los autores de $\geq 70\%$, incluso algún autor ha descrito un descenso o empeoramiento del índice de Karnofsky tras el tratamiento de 10 a 30 puntos respecto al índice de Karnofsky antes del tratamiento (Barker et al., 1998). Para el caso del astrocitoma grado II se han publicado valores de índice de Karnofsky tras el tratamiento superiores al 75% (Gross et al., 2001; Osoba et al., 2000; Barker et al., 1998; Sachsenheimer et al., 1992). Otros autores han descrito una mejoría del índice de Karnofsky tras el tratamiento (Pace et al., 2007; Suzuki et al., 1998). Incluso algunos autores han descrito una mejoría al alta, tras el tratamiento inicial, del estado de ánimo del paciente con empeoramiento posterior durante el seguimiento (Suzuki et al., 1998). En el caso de los pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie los valores de índice de Karnofsky medidos en distintos momentos tras el tratamiento presentaron los siguientes valores: al mes tras el tratamiento presentaba un valor medio de $75,81 \pm 31,94\%$ y una mediana de 90%, a los tres meses tras el tratamiento presentaba una media de $54,65 \pm 40,26\%$ y una mediana de 70%; finalmente, al año tras el tratamiento presentaba un valor medio de $22,33 \pm 39,15\%$ y una mediana de 0%. Este grupo de pacientes antes del tratamiento presentaba un valor medio del índice de Karnofsky de $93,72 \pm 6,55\%$ y una mediana de 90%. Si comparamos los valores del índice de Karnofsky en este grupo de pacientes antes y después del tratamiento se observa que coincide con los datos publicados por otros autores. Existe un empeoramiento progresivo de los valores del índice de Karnofsky observando un descenso de entre 10 a 30 puntos del índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento respecto al inicio como han publicado otros autores (Barker et al., 1998). En el caso de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie los valores de índice de Karnofsky medidos en distintos momentos tras el tratamiento presentaron los siguientes valores: al mes tras el tratamiento presentaba un valor medio de $75,83 \pm 25,39\%$ y con una

mediana de 80%, a los tres meses presentaba una media de $61,67 \pm 30,31\%$ y una mediana de 70%; finalmente, al año tras el tratamiento presentaba un valor medio de $61,67 \pm 30,99\%$ y una mediana de 70%. Este grupo de pacientes de nuestra serie antes del tratamiento presentaba un valor medio de $91,67 \pm 7,18\%$ y una mediana de 90%. Si comparamos los valores del índice de Karnofsky en este grupo de pacientes antes y después del tratamiento se observa que coincide con los datos publicados por otros autores. Existe un empeoramiento progresivo de los valores del índice de Karnofsky con un descenso de entre 10 a 30 puntos del índice de Karnofsky a los 3 meses y al año tras el tratamiento respecto al inicio como han publicado otros autores. Finalmente, en el caso de los pacientes con astrocitoma grado II de nuestra serie, los valores del índice de Karnofsky medidos en distintos momentos tras el tratamiento presentaron los siguientes valores: al mes tras el tratamiento presentaba un valor medio de $80 \pm 21,21\%$ y una mediana de 80%, a los tres meses presentaba una media de $86 \pm 16,73\%$ y una mediana de 90%; finalmente, al año tras el tratamiento presentaba un valor medio de $74 \pm 42,20\%$ y una mediana de 90%. Este grupo de pacientes de nuestra serie antes del tratamiento presentaba un valor medio de $96 \pm 5,48\%$ y una mediana de 100%. Si comparamos los valores del índice de Karnofsky en este grupo antes y después del tratamiento se observa que coincide con los datos publicados por otros autores. Existe un empeoramiento respecto a los valores del índice de Karnofsky antes del tratamiento.

En nuestra serie se corrobora la importancia del índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento en la supervivencia y evolución de los pacientes y así se encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia respecto de dicho parámetro tanto en el grupo general como en el grupo de glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico grado III, con una significación de $p = 0,01$, siendo la correlación existente moderada y positiva, lo que indica que a mayor índice de Karnofsky a los 3 meses mayor supervivencia de los pacientes. El índice de Karnofsky al mes no tiene relación con la supervivencia dado que en dicho tiempo todavía pueden existir cambios

postquirúrgicos y el del año tampoco se ha considerado dado que han fallecido muchos pacientes.

La mayoría de autores coinciden que el tiempo medio transcurrido desde el primer tratamiento hasta el segundo tratamiento en el caso del glioblastoma multiforme es de 10 meses. En el caso del astrocitoma anaplásico grado III el tiempo transcurrido entre el primer y el segundo tratamiento varía según los distintos autores consultados entre 11,7 y 32 meses. Finalmente para el grupo del astrocitoma grado II el tiempo estimado que transcurre entre el primer y el segundo tratamiento es de 48 meses (Terasaki et al., 2007; Combs et al., 2005; Combs et al., 2005; Pinsker y Lumenta, 2001; Alexander y Loeffler, 1998; Barker et al., 1998; Daneyemez et al., 1998; Ammirati et al., 1987). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie se observó que el tiempo medio transcurrido entre el primer tratamiento y el segundo tratamiento era de $10,33 \pm 1,53$ meses y una mediana de 10 meses. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie se realizó un nuevo tratamiento en un paciente únicamente y en dicho paciente el tiempo transcurrido entre el primer y el segundo tratamiento era de 29 meses. Finalmente, para el caso del astrocitoma grado II, se observó que se practicó nuevo tratamiento en un solo paciente y que el tiempo transcurrido entre el primer y el segundo tratamiento fue de 45 meses. Por tanto, se observa coincidencia entre nuestros resultados en los tres grupos de pacientes y los datos publicados por otros autores.

El tiempo de supervivencia, expresado en semanas, que ha sido publicado para el glioblastoma multiforme varía entre 48 y 96 semanas (12 a 24 meses), según los distintos autores consultados. Para el caso del astrocitoma anaplásico grado III el tiempo de supervivencia, expresado en semanas, que ha sido descrito es de 132 a 200 semanas (33 a 50 meses), según los diferentes autores. Finalmente, para el caso del astrocitoma grado II el tiempo de supervivencia de los pacientes está comprendido entre 240 y 444 semanas (60 a 111 meses), según los distintos autores consultados (Combs et al., 2005; Chan et al., 2005; Ohgaki et al., 2004; Daneyemez et al., 1998; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rausching et al., 1994;

Ammirati et al., 1987). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie al cierre del estudio habían fallecido la mayoría de los pacientes (93,027%), el resto seguían vivos (6,98%). El tiempo medio de supervivencia de los pacientes hasta que fallecieron, medido en semanas, fue de $31,02 \pm 27,31$ semanas, con una mediana de 27,15 semanas y un rango de 3,3 a 115,3 semanas. Por tanto, se observa que los resultados tanto del tiempo medio de supervivencia como de la mediana de supervivencia de nuestros pacientes es inferior a los datos publicados por otros autores, el 77,5% de nuestros pacientes poseía un tiempo de supervivencia menor de 48 semanas, que es el límite inferior de supervivencia publicado por algunos autores. En este grupo de pacientes existían 2 casos que superan las 96 semanas de supervivencia (5%); y estos 2 pacientes presentaban unas cifras de supervivencia que estaban ligeramente elevadas respecto a los datos publicados (100 y 115,3 semanas), que podría tratarse de dos casos puntuales con una supervivencia ligeramente superior a las medias publicadas por otros autores, si bien en la bibliografía se observa estas supervivencias en casos aislados. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie, al cierre del estudio habían fallecido la mayoría de los pacientes (75%), el resto de los pacientes de este grupo seguían vivos (25%); el tiempo medio de supervivencia de los pacientes hasta que fallecieron, era de $66,23 \pm 79,36$ semanas, con una mediana de 28,2 semanas y un rango de 1,7 a 212 semanas. Por tanto y al igual que en el grupo anterior de pacientes de nuestra serie, se observó que los resultados tanto del tiempo medio de supervivencia como de la mediana de supervivencia de nuestros pacientes era algo inferior a los datos publicados por otros autores, el 77,78% de nuestros pacientes poseía un tiempo de supervivencia menor de 132 semanas que es el límite inferior de supervivencia publicado por algunos autores para el astrocitoma anaplásico grado III. En un paciente el tiempo de supervivencia estaba situado por encima del límite superior publicado por otros autores (212 semanas), que podría corresponder a un caso puntual. Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II de nuestra serie, al cierre del estudio habían fallecido la mayoría de los pacientes (60%), el resto

de los pacientes de este grupo seguían vivos (40%); el tiempo medio de supervivencia de los pacientes hasta que fallecieron, expresado en semanas, era de $202,33 \pm 164,85$ semanas, con una mediana de 183 semanas y un rango de 48 a 376 semanas. Por tanto y al igual que en los dos grupos anteriores de pacientes de nuestra serie, se observó que los resultados tanto del tiempo medio de supervivencia como de la mediana de supervivencia de nuestros pacientes era inferior a los datos publicados por otros autores, el 66,67% de nuestros pacientes poseían un tiempo de supervivencia menor de 240 semanas, que es el límite inferior de supervivencia publicado por algunos autores para el astrocitoma grado II.

2. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Los diferentes estudios realizados llevan, en líneas generales, a caracterizar los tumores cerebrales en el adulto como neoplasias con una localización casi exclusivamente supratentorial, asentando en la sustancia blanca cerebral profunda y en ocasiones se extienden a la corteza adyacente, afectando por igual a ambos hemisferios cerebrales, con una distribución similar tanto para el glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico grado III y el astrocitoma grado II, siendo los lóbulos más afectados el frontal, el temporal y el parietal sucesivamente, siendo frecuente la afectación de varios lóbulos por el tumor. La localización de estos tumores en fosa posterior es muy infrecuente. En el caso del glioblastoma multiforme puede existir afectación de los ganglios basales e incluso afectación de ambos hemisferios cerebrales debido a que el tumor infiltra y se extiende a través del cuerpo calloso (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006, Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Lamborn et al., 2004; Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues et al., 2000; Sartor et al., 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie la localización del tumor en la mayoría de los casos no era de un solo lóbulo sino que afectaba a dos o más lóbulos (51,16%). En los casos en los que el tumor afectaba un solo lóbulo se observó que los dos lóbulos más afectados, con la misma frecuencia para ambos, fueron el frontal (18,60%) y el temporal (18,60%), les

seguía en frecuencia el lóbulo parietal (9,30%) y por último el lóbulo occipital (2,33%). Por tanto, se observa que en nuestros resultados predomina la afectación de dos o más lóbulos por el tumor, dato que discrepa con los datos publicados por otros autores donde es más frecuente la afectación de un solo lóbulo. En nuestros casos hemos considerado la afectación de dos o más lóbulos como un dato importante para la caracterización de la localización y forma de extensión del tumor. En los casos de nuestra serie que afectaban a un solo lóbulo se observó que el lóbulo frontal se afectaba con la misma frecuencia que el lóbulo temporal, seguidos en frecuencia por el lóbulo parietal y finalmente por el lóbulo occipital, por tanto también existe concordancia con los datos descritos por otros autores en que los lóbulos frontal, temporal y parietal son los más afectados y el occipital el menos frecuentemente afecto. No existe en nuestro grupo de pacientes con glioblastoma multiforme ningún caso que afecte a la fosa posterior, hecho que ha sido señalado en la bibliografía. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestro estudio se observó que en la mayoría de casos existía una afectación de dos o más lóbulos cerebrales (58,33%), en los casos en los que se afectaba un solo lóbulo se observó que el más frecuentemente afecto era el lóbulo frontal (16,67%), seguido en frecuencia similar por el lóbulo temporal (8,33%), lóbulo parietal (8,33%) y el lóbulo occipital (8,33%). De nuevo, en este grupo de pacientes se observó que la afectación de varios lóbulos era más frecuente que la afectación pura de un solo lóbulo, dato que tampoco coincide con lo descrito por otros autores en que la afectación de un solo lóbulo parece ser más frecuente que la afectación de dos o más lóbulos cerebrales. En los tumores que afectaban a un solo lóbulo, se observó que el lóbulo frontal era el más comúnmente afecto, seguido por los lóbulos temporal, parietal y occipital, por tanto en este caso discreparía con lo descrito por otros autores al encontrar que la localización occipital aparece con la misma frecuencia que la temporal y parietal. Este dato no tiene significación estadística dado el tamaño de la muestra y que solamente aparece en 1 caso de los pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie. Al igual que en el grupo de glioblas-

toma multiforme, tampoco se observó ningún caso que afectase a la fosa posterior. Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II de nuestra serie se observó que las dos localizaciones más habituales y con la misma frecuencia de afectación fueron el lóbulo frontal (40%) y el parietal (40%), seguidas por el lóbulo temporal (20%).

Los diferentes estudios señalan que a nivel histológico tanto el astrocitoma anaplásico grado III, como sobre todo el glioblastoma multiforme, poseen bordes mal definidos dado que se comportan de forma infiltrativa. De esta forma, la morfología del glioblastoma multiforme y del astrocitoma anaplásico grado III ha sido descrita como masas redondeadas, ovoideas, la mayoría de las veces, aunque en ocasiones se muestran con bordes irregulares y mal definidos. Por el contrario, el astrocitoma grado II es una lesión que a nivel histológico se encuentra bien delimitada pero que a nivel macroscópico se muestra como una lesión difusamente infiltrante la mayoría de las veces, si bien se han descrito lesiones focales macroscópicamente circunscritas (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006, Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Lamborn et al., 2004; Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues et al., 2000; Sartor et al., 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie se observó que la morfología del tumor más frecuente era la redondeada (55,81%), seguida en frecuencia por la forma ovoidea (34,88%), existía un grupo de pacientes en los que la morfología tumoral era polilobulada (6,98%) y finalmente existía un paciente en que la morfología era mixta (2,32%). Por tanto, se observa que las formas redondeada y ovoidea fueron las más frecuentes, existiendo una concordancia de nuestros resultados con los datos publicados por otros autores, y la forma polilobulada era la morfología menos frecuente, probablemente lo que hemos denominado polilobulada corresponda a las formas de bordes más irregulares y mal definidas descritas en la literatura. En el grupo de pacientes con astrociti-

toma anaplásico grado III de nuestra serie se observó que la morfología de la masa tumoral era, en igual frecuencia, redondeada (50%) o bien ovoidea (50%), coincidiendo estos resultados con los datos publicados por otros autores. Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II de nuestra serie se observó que la mayoría de las veces la morfología del tumor era redondeada (80%), siendo en el resto de casos la morfología del tumor la forma ovoidea (20%). Por tanto, en este caso, existe discordancia de nuestros resultados con los datos publicados por otros autores dado que en todos nuestros casos existía una masa bien definida y no una lesión infiltrante que, según otros autores, es la forma de presentación más frecuente del astrocitoma grado II.

Con frecuencia en los artículos publicados no se indica el tamaño del tumor con las medidas de los diámetros, sino que se suelen utilizar términos como pequeño, mediano y grande (Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006; Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues et al., 2000; Sartor et al., 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993). En los resultados sobre el tamaño del tumor en nuestra serie, se encuentra que en el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme la media del diámetro mayor del tumor era de $5,06 \pm 1,84$ cm., con un rango entre 1,7 y 10 cm., y una mediana de 5 cm. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III la media del diámetro mayor del tumor era de $5,33 \pm 1,93$ cm., con un rango entre 1,78 y 8 cm., y una mediana de 5,5 cm. Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II la media del diámetro mayor del tumor era de $4,96 \pm 1,11$ cm., con un rango entre 4 y 6,3 cm., y con una mediana de 4,5 cm. No podemos decir que existe o no existe concordancia con los resultados publicados por otros autores ya que como se ha comentado anteriormente, la descripción del tamaño tumoral no se suele realizar con las medidas de los diámetros y nosotros hemos realizado una medición cuantitativa numérica de los diámetros tumorales. En nuestro estudio encontramos correlaciones entre el tamaño del tumor y el edema peritumoral, efecto masa y la cap-

tación de contraste tanto en el grupo de glioblastoma multiforme como en el de astrocitoma anaplásico grado III. La correlación fue más fuerte en el grupo de glioblastoma multiforme, presentando los siguientes resultados: tamaño-edema 46,51%; tamaño-efecto masa 53,49% y tamaño-captación de contraste 58,14%; en el grupo de astrocitoma anaplásico grado III las correlaciones presentaron los siguientes valores: tamaño-edema 41,67%, tamaño-efecto masa 50% y tamaño-captación de contraste 50%. Con estos datos, podemos decir que el glioblastoma multiforme presentaría mayor edema, efecto masa y captación de contraste que el astrocitoma anaplásico grado III para el mismo tamaño tumoral. Aplicando el coeficiente de correlación lineal de Pearson, se observó una correlación moderada y positiva entre diámetro máximo-edema y diámetro máximo-efecto masa, tanto en el grupo de glioblastoma multiforme como en el de astrocitoma anaplásico grado III, lo que indica que a mayor diámetro máximo existía mayor edema peritumoral y mayor efecto masa.

El efecto masa ejercido por estos tumores ha sido descrito como leve, moderado e importante, e incluso algunos casos con ausencia de efecto masa. Concretamente, para el glioblastoma multiforme y el astrocitoma anaplásico grado III se ha descrito un efecto masa moderado e importante, como formas más frecuentes, y menos frecuentemente un efecto leve y nulo, fundamentalmente para los tumores de pequeño tamaño y las formas infiltrantes. En el caso del astrocitoma grado II se describe como más frecuente un efecto masa leve o nulo dado que como se ha comentado anteriormente suelen ser tumores infiltrantes, y menos frecuentemente se ha descrito un efecto masa moderado e importante (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006, Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Lamborn et al., 2004; Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues et al., 2000; Sartor et al., 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie se observó que lo más frecuente era que los casos presentaran un efecto masa moderado (42,86%), seguido en

frecuencia por un efecto masa importante (37,21%), y en menor frecuencia por efecto masa leve (18,60%) y un caso sin efecto masa (2,33%). Por tanto, se observa que nuestros resultados coinciden con los datos publicados por otros autores, con predominio de un efecto masa moderado o importante, y siendo menos frecuente el efecto masa leve, y existiendo un caso con nulo efecto masa y que correspondía al paciente con el tumor más pequeño de este grupo, lo que explicaría el nulo efecto masa. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie se observó que la mitad de los pacientes presentaban un efecto masa importante (50%), seguido en frecuencia por un efecto masa moderado (33,33%), y en menor frecuencia un efecto masa leve (8,33%) y nulo efecto masa (8,33%). Por tanto, nuestros resultados también coinciden con los datos publicados por otros autores, siendo en nuestro grupo más frecuente el efecto masa importante, seguido por un efecto masa moderado; existía un caso con efecto masa leve y finalmente un caso que no ejercía efecto masa, y de nuevo como en el grupo anterior correspondía al tumor de menor tamaño de este grupo de pacientes. Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II se observó que la mayoría de los pacientes presentaban efecto masa leve (40%), seguido con menor frecuencia por las otras formas de efecto masa, que entre sí presentaban la misma frecuencia, moderado (20%), importante (20%) y nulo efecto masa (20%). Por tanto, también en este caso, nuestros resultados coinciden con los datos publicados por otros autores respecto al efecto masa, dado que encontramos que lo más frecuente en nuestro grupo de pacientes era un efecto masa leve, seguido por las otras formas de efecto masa (moderado, importante y nulo efecto masa), aunque pensamos que si la serie de pacientes hubiera sido más grande la segunda forma en frecuencia de efecto masa correspondería a la ausencia de efecto masa, y finalmente con menos frecuencia aparecerían las formas moderada e importante. En este grupo de pacientes el tumor que presentaba efecto masa importante correspondía al de mayor tamaño de este grupo. En nuestro grupo de pacientes se encontró una correlación entre el efecto masa y el edema peritumoral así como una correlación entre el efecto masa y la capta-

ción de contraste. En el grupo del glioblastoma multiforme se observó que la correlación entre el efecto masa-edema era 67,44%, y la correlación entre efecto masa-captación de contraste fue de 74,42%. En el grupo de astrocitoma anaplásico grado III se observó que la correlación entre efecto masa-edema peritumoral era de 66,67% y entre el efecto masa y la captación de contraste del 75%. Por tanto, ante tumores con el mismo efecto masa el glioblastoma multiforme presentaría mayor edema peritumoral que el astrocitoma anaplásico grado III, pero las diferencias entre ambos serían mínimas. Y ante tumores con el mismo efecto masa el astrocitoma anaplásico grado III presentaría más captación de contraste que el glioblastoma multiforme, si bien las diferencias entre ambos serían mínimas. Se encontró en el coeficiente de correlación lineal de Pearson, una correlación moderada y positiva entre edema peritumoral y efecto masa, tanto en el grupo de glioblastoma multiforme como en el de astrocitoma anaplásico grado III, lo que indica que a mayor edema existía mayor efecto masa.

El edema cerebral que existe alrededor de una lesión tumoral es un edema vasogénico con un incremento del contenido de agua en el tejido cerebral extracelular secundario al aumento de la permeabilidad de los capilares cerebrales. El edema peritumoral existente se ha descrito como nulo, leve, moderado, importante o severo, según la cantidad de edema existente alrededor del tumor, valorada subjetivamente por el explorador. Para el glioblastoma multiforme y el astrocitoma anaplásico grado III se ha descrito, de forma característica, la existencia de un edema peritumoral moderado o importante, aunque también se ha descrito casos de edema leve. En el caso del astrocitoma grado II se ha descrito, de forma más frecuente, la existencia de un edema peritumoral mínimo o nulo (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006, Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Lamborn et al., 2004; Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues et al., 2000; Sartor et al., 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993). En el grupo de pacientes con glioblas-

toma multiforme de nuestra serie, se observó que el edema cerebral peritumoral encontrado más frecuentemente era un edema severo (44,19%), le seguían en frecuencia la presencia de un edema leve (30,23%) y finalmente se observó un edema moderado (25,58%), no se encontró ningún paciente sin edema peritumoral. Por tanto, se observa que los tipos de edema cerebral peritumoral encontrados en nuestra serie coinciden con los descritos por otros autores, siendo el edema severo el más frecuentemente encontrado. Por el contrario, se observa que el edema leve en nuestra serie es más frecuente que el edema moderado, dato que discrepa con los hallazgos descritos por otros autores, esta discordancia se podría explicar porque la valoración de la cantidad de edema se realizó de forma subjetiva; para poder comparar los resultados probablemente deberían de estar definidos con parámetros objetivos y reproducibles las definiciones de los distintos tipos de edema peritumoral existentes. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie se observó, de nuevo, que el edema cerebral peritumoral encontrado más frecuentemente era un edema severo (41,67%), seguido en frecuencia por un edema leve (33,33%), y finalmente un edema moderado (25%), tampoco se encontró en este grupo ningún paciente sin edema peritumoral. Por tanto, y al igual que en el grupo anterior de pacientes, se observa que los tipos de edema cerebral peritumoral encontrados en nuestra serie coinciden con los descritos por otros autores, siendo el edema severo también el más frecuentemente encontrado. De nuevo, el edema leve en nuestra serie era más frecuente que el edema moderado, dato que, como en el grupo anterior de pacientes, discrepa con los hallazgos descritos por otros autores; y como en el grupo anterior, esta discordancia podría deberse al hecho de valorar el edema peritumoral de forma subjetiva, sin parámetros objetivos y reproducibles, para poder comparar con los resultados de otros autores. Finalmente, en el grupo de astrocitoma grado II de nuestro estudio se observó que en la mayoría de los pacientes existía un edema cerebral peritumoral leve (60%), existiendo en el resto de los pacientes un edema moderado (40%), no se observó ningún paciente sin edema peritumoral. Por tanto, al igual que en los dos grupos anterior-

res, se observa que los tipos de edema cerebral peritumoral encontrados en nuestra serie coinciden con los descritos por otros autores, siendo el edema leve peritumoral el más frecuentemente encontrado en nuestra serie. El edema peritumoral moderado le sigue en frecuencia, y no se encontró ningún paciente sin edema peritumoral; este dato discrepa con los resultados publicados por otros autores en los que lo más frecuente es un edema mínimo o nulo, y este hecho se podría explicar como en los grupos anteriores por la forma de clasificación y valoración del edema peritumoral. En nuestra serie se observó una correlación entre el edema peritumoral y la supervivencia y evolución de los pacientes y así se encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia respecto del edema en el grupo de glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico grado III, con una significación de $p = 0,014$ y $p = 0,04$, respectivamente, siendo la correlación según el coeficiente de Pearson baja y negativa, lo que indica que a menor edema mayor supervivencia y viceversa. En el grupo general las diferencias de supervivencia encontradas estaban cerca de la significación estadística con $p = 0,07$. En nuestro grupo de pacientes se observó una correlación entre el edema y la captación de contraste. En el grupo del glioblastoma multiforme se observó que dicha correlación era de 65,12% y en el grupo de astrocitoma anaplásico grado III dicha correlación era de 66,67%. Por tanto, se observa que ante un mismo edema peritumoral existiría mayor captación de contraste en el caso de astrocitoma anaplásico grado III que en el glioblastoma multiforme, pero las diferencias entre ambos serían mínimas.

Se han descrito distintos patrones de captación del contraste por estos tumores. En el caso del glioblastoma multiforme y del astrocitoma anaplásico grado III se han descrito como patrones de captación más frecuentes la captación en anillo irregular y la captación heterogénea del contraste, y otros patrones de captación menos frecuentes que se han descrito son una captación más homogénea del contraste e incluso casos con escasa o nula captación. En el caso del astrocitoma grado II se han descrito como patrones de captación más frecuentes una captación heterogénea y casos con escaso o nulo real-

ce, y otros patrones de captación menos frecuentes que han sido descritos son una captación en anillo y una captación más homogénea (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006, Mehrazin et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Lamborn et al., 2004; Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues et al., 2000; Sartor et al., 1999; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie se observó que el patrón de captación más frecuente era la captación en anillo (44,19%), seguido en frecuencia por una captación heterogénea (37,12%), una captación en anillo y nodular (11,63%), captación homogénea (4,66%) y existía un caso que no captaba contraste (2,33%). Por tanto, los patrones de captación de contraste encontrados en nuestra serie coinciden con los descritos por otros autores, si bien se observa un patrón de captación que hemos denominado en anillo y nodular, no descrito como tal en la literatura y que probablemente corresponda a una captación en anillo un tanto más irregular que el resto de pacientes con captación en anillo de nuestra serie. En conjunto, los resultados apoyan la heterogeneidad de los patrones de captación dentro de los glioblastomas multiformes. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie se observó que el patrón de captación más frecuente era la captación heterogénea (50%), seguida en frecuencia por una captación en anillo (25%), y a esta le seguían la captación en anillo y nodular (8,33%), la captación homogénea (8,33%) y finalmente un realce escaso o nulo del contraste (8,33%). Por tanto, al igual que en el grupo anterior, se observó que los patrones de captación del contraste encontrados en nuestra serie eran heterogéneos y coincidían con los descritos por otros autores, y de nuevo se encontró el patrón de captación en anillo y nodular, que al igual que en el grupo anterior puede corresponder a una captación en anillo un tanto más irregular que el resto de pacientes con captación en anillo de nuestra serie. Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II el patrón de captación más frecuentemente observado fue una captación en anillo (40%), segui-

do en frecuencia por otras formas de captación del contraste, con igual frecuencia entre ellas, que fueron captación homogénea (20%), captación heterogénea (20%) y ausencia de captación (20%). Por tanto, los patrones de captación coinciden con lo publicado por otros autores en lo que se refiere al patrón o morfología de captación, no coincidiendo en la frecuencia de los patrones con lo descrito en la literatura, ya que como se ha comentado anteriormente, lo más frecuente sería una captación heterogénea o bien una ausencia de captación, y menos frecuentemente la captación en anillo y la captación homogénea; mientras que en nuestra serie ocurre que la captación en anillo es la forma más frecuente y que la captación heterogénea aparece con la misma frecuencia que la captación homogénea y la ausencia de captación, estos resultados se podrían explicar por la forma de clasificación de los patrones de captación empleada por nosotros.

Los tumores cerebrales primarios malignos, al igual que los tumores malignos de otras regiones anatómicas del organismo, pueden diseminar localmente o a distancia. Ambas posibilidades son infrecuentes en los tumores cerebrales, no obstante se ha descrito o clasificado las formas de diseminación de los tumores cerebrales como frecuentes, infrecuentes y muy infrecuentes. En el patrón de diseminación frecuente se describe la existencia de lesiones en el mismo hemisferio o el hemisferio contralateral, que pueden corresponder a lesiones satélites, es decir, lesiones metacrónicas a la tumoración de mayor tamaño o bien a metástasis del tumor. Son consideradas como vías de diseminación los tractos compactos de la sustancia blanca, corona radiata, alrededor del epéndimo ventricular, por debajo de la piamadre, en las leptomeninges, y a siembra en el LCR del espacio subaracnoideo. También se ha descrito un patrón de diseminación infrecuente por invasión dural. Finalmente, se ha descrito como patrón de diseminación muy infrecuente la existencia de metástasis a distancia fuera del SNC, pero es un hecho excepcional, debido a que por la gran agresividad de estos tumores el paciente fallece antes de que se haya producido la diseminación a distancia y a las características de la barrera hematoencefálica; sin embargo, es un hecho importante a considerar en los trasplantes de órganos. Fundamental-

mente, los patrones de diseminación comentados anteriormente han sido descritos para el glioblastoma multiforme y para el astrocitoma anaplásico grado III, siendo excepcional la diseminación local o a distancia del astrocitoma grado II (Mehrazin y Yavari, 2007; Houillier et al., 2006, Mehrazin et al., 2006; Mujic et al., 2006; Schwartzbaum et al., 2006; Wilne et al., 2006, Schultz et al., 2005; Lamborn et al., 2004; Santos et al., 2003; Yasuhara et al., 2003 Kleihues et al., 2002; Wrensch et al., 2002; Pérez Ortiz, Rodríguez Ramos et al., 2001, Kleihues et al., 2000; Gaensler, 1998; Lantos et al., 1996; Osborn, 1996; Rees et al., 1996; Rausching et al., 1994; Smirniotopoulos y Lee, 1993; Hoffman y Duffner, 1985). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie, se observó que en la mayoría de los pacientes no existía lesiones satélites ni en SNC ni extracerebrales (83,72%), mientras que en el resto de los pacientes se encontró afectación en el SNC por lesiones satélites. Estos resultados coinciden con los datos publicados por otros autores. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie se observó, de nuevo, que en la mayoría de los pacientes no existía afectación a distancia por el tumor (75%), mientras que en el resto de los pacientes se encontró afectación en el SNC por lesiones satélites, por tanto, también en este grupo nuestros datos concuerdan con los hallazgos publicados por otros autores. Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II, se observó que en ningún paciente existía afectación tumoral a distancia ni en SNC ni extracerebral (100%), tal como se observa en los datos publicados por otros autores.

La Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón (ERMH¹) o RM espectroscópica (RME) se ha venido utilizando durante mucho tiempo, antes incluso de que se empleara para obtener imágenes. Proporciona información metabólica complementaria a las alteraciones anatómicas que se pueden encontrar en los estudios radiológicos, lo que permite acotar el diagnóstico. Se puede aplicar al estudio de distintos órganos como son: SNC, corazón, riñón, intestino, próstata y testículos. Los primeros estudios de ERMH¹ de un encefalo humano fueron realizados por Bottomley y colaboradores en

el año 1984 aplicándose en el estudio de diferentes enfermedades como la demencia, encefalopatía hepática, patología vascular, patología tumoral, epilepsia, patología asociada al VIH, TCE, hipoxia neonatal y alteraciones en el desarrollo, esclerosis múltiple y enfermedades psiquiátricas (Hollingworth et al., Jarvik 2006; Kim et al., 2006; Stadlbauer et al., 2006; Majós, 2005; Tong et al., 2004; Majós et al., 2003; Guo et al., 2002; Law et al., 2002; Cecil et al., 2001; Capdevila-Cirera et al., 2000; Matson y Weiner, 2000; Pérez-Gómez et al., 2000; Pascual et al., 1998). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie se observó que el 46,51% de los pacientes disponían de estudio ERMH¹ complementario al estudio radiológico convencional. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie se observó que el 25% de los pacientes disponían de estudio ERMH¹ complementario al estudio radiológico convencional. Finalmente, en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II se observó que ningún paciente disponía de estudio ERMH¹ complementario al estudio radiológico convencional (100%).

Las anomalías más comúnmente encontradas en el espectro cerebral de un tumor son: aumento de colina (Cho) y fosfomonoésteres, aumento de lípidos y lactatos por glucólisis anaeróbica, reducción de N-Acetil-aspartato (NAA), valores menores de creatina (Cr) y fosfocreatina (PCr). Se ha comprobado una gran variabilidad interindividual en los espectros de cada tipo tumoral. Se ha visto que las diferencias espectrales que presenta una misma estirpe tumoral ubicada en varias localizaciones son a menudo mayores que las que aparecen entre espectros de tumores de histología diferente, por tanto, no existe una curva espectroscópica única para cada tipo histológico. Aunque no existen patrones de espectroscopia característicos de determinados tipos tumorales, diferentes técnicas estadísticas se han mostrado capaces de relacionar estos patrones de ERMH¹ con sus grupos tumorales. A este respecto, estudios recientes describen que el aumento del ratio de Cho y NAA, y Cho y Cr, se correlacionan con tumores de alta malignidad; encontrando que todas las lesiones tumorales tienen unos ratios mayores de 1, mientras que en las lesiones no

tumorales el ratio es menor de 1. Si bien, no se ha podido confirmar una correlación positiva entre valores de metabolitos y grado histológico de malignidad. No obstante, hay que destacar que existe una significativa superposición de patrones entre grupos, máxime cuando se trata de tumores poco comunes. Por ello habrá que recurrir a una cuantificación precisa y métodos más o menos sofisticados de reconocimiento de patrones así como diferencias en la vascularización y niveles de metabolitos en la región peritumoral (Nagar et al., 2007; Oshiro et al., 2007; Hollingworth et al., 2006; Kim et al., 2006, Stadlbauer et al., 2006; Majós 2005; Tong et al., 2004; Guo et al., 2002; Isobe et al., 2002; Law et al., 2002; Capdevila-Cirera et al., 2000; Matson y Weiner, 2000; Carpinelli et al., 1996). En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme de nuestra serie que disponían de estudio ERMH¹ complementario al estudio radiológico convencional, se observó que la Cho estaba aumentada en todos los pacientes, siendo un aumento moderado en la mayoría de los pacientes (55%) y aumento severo en el resto de los pacientes (45%), no existiendo ningún caso con un aumento leve. En este mismo grupo de pacientes, se observó una disminución del NAA en todos los pacientes, siendo la disminución moderada y severa las más frecuentemente observadas representando el 95% de los casos (50% moderada, 45% severa) y en el resto de casos la disminución fue leve (5%). En este mismo grupo, existía un aumento de lípidos en todos los pacientes, siendo este aumento moderado y severo en la mayoría de los pacientes representando el 75% de los casos (55% moderado, 20% severo), y en el resto de los pacientes el aumento fue leve (25%). Siguiendo con el mismo grupo de pacientes, se apreció un aumento de los lactatos en todos los pacientes, siendo el aumento moderado observado en la mitad de los casos (50%), seguido en frecuencia por un aumento leve (30%), y en el resto de los pacientes el aumento de lactatos observado era severo (20%). Finalmente, en este grupo de pacientes, se evidenció una disminución de la Cr en todos los casos, siendo dicha disminución leve en la mayoría de los pacientes (55%), y una disminución moderada de Cr en el resto de los pacientes (45%), no existiendo ningún caso con disminución severa. Por tanto, nuestros resul-

tados coinciden con los datos publicados por otros autores en lo que se refiere al comportamiento de los distintos metabolitos en los estudios de espectroscopia. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III de nuestra serie que disponían de estudio de ERMH¹ complementario al estudio radiológico convencional, se observó que la Cho estaba aumentada en todos los pacientes, siendo un aumento severo en la mayoría de los casos (66,67%), y siendo el aumento moderado en el resto de los pacientes de este grupo (33,33%). No existía ningún caso con aumento leve de Cho. En este mismo grupo de pacientes, se observó una disminución del NAA en todos los pacientes, siendo la disminución severa la más frecuentemente observada (66,67%), siendo la disminución moderada la observada en el resto de los pacientes de este grupo (33,33%). No se identificó ningún caso en este grupo con disminución leve de NAA. En este mismo grupo, existía un aumento de lípidos en todos los pacientes, siendo este aumento severo en la mayoría de los pacientes (66,67%), y en el resto de los pacientes del grupo el aumento fue moderado (33,33%). Tampoco se observó ningún paciente con un aumento leve de lípidos. Siguiendo con el mismo grupo de pacientes, se apreció un aumento de los lactatos en todos los pacientes, siendo el aumento severo el más frecuentemente observado en este grupo de pacientes (66,67%), y un aumento moderado en el resto de pacientes (33,33%). De nuevo tampoco se evidenció en ningún paciente un aumento leve de lactatos. Finalmente, en este grupo de pacientes, se observó una disminución de la Cr en todos los casos, siendo dicha disminución moderada en todos los casos (100%). No existía ningún caso con disminución leve ni severa de Cr en este grupo de pacientes. Por tanto, y al igual que en el grupo anterior de pacientes, nuestros resultados coinciden con los datos publicados por otros autores en lo que se refiere al comportamiento de los distintos metabolitos en los estudios de espectroscopia.

Las diferencias de supervivencia en relación con los niveles de lípidos en los grupos de glioblastoma multiforme y de astrocitoma anaplásico grado III, se encontraban cerca de la significación estadística con $p = 0,065$ para ambos grupos, siendo la correlación modera-

da y negativa (inversa), es decir, ante un menor aumento de lípidos existía mayor supervivencia y viceversa, lo cual se explicaría porque el aumento de lípidos traduce necrosis y algunos autores lo proponen como criterio de malignidad.

3. CARACTERÍSTICAS NEUROPATOLÓGICAS

La GFAP de sus siglas en inglés *glial fibrillary acidic protein* (proteína gliofibrilar ácida) es una proteína del citoesqueleto característica de las células de estirpe glial astrocitaria, lo cual permite su utilización como un marcador inmunohistoquímico del astrocitoma grado II, astrocitoma anaplásico grado III y glioblastoma multiforme (Louis et al., 2007). En nuestros resultados, se observó que tanto los astrocitomas grado II como los astrocitomas anaplásicos grado III y glioblastoma multiforme, inmunohistoquímicamente expresaron GFAP. Destacar que la expresión de GFAP era homogénea en el grupo de pacientes con astrocitoma grado II y astrocitoma anaplásico grado III, con una valoración superior al 50% en todos los casos. En el caso del grupo de pacientes con glioblastoma multiforme, la expresión de GFAP fue heterogénea. Sólo en 28 pacientes (65,12%), el valor de la expresión de GFAP fue superior al 50%, mientras que en 15 pacientes (34,88%) la expresión de GFAP está comprendida entre el 20 y el 50% de los casos. Los resultados obtenidos en nuestro estudio están de acuerdo con los datos de la literatura y definen la homogeneidad de la población astrocitaria en los astrocitomas grado II y astrocitoma anaplásico grado III, y la presencia de poblaciones neoplásicas pobremente diferenciadas dentro del glioblastoma multiforme que le confieren el patrón heterogéneo.

El EGFR de sus siglas en inglés *epidermal growth factor receptor* (receptor del factor de crecimiento epidérmico) es un oncogen implicado en procesos de transmisión de señales que activan la proliferación celular, apareciendo amplificado en diferentes neoplasias (mama, colon y pulmón) (Prudkin y Wistuba, 2006; Reis-Filho et al., 2006; Lockhart y Berlin, 2005). En el glioblastoma multiforme este

oncogen aparece amplificado asociándose esta amplificación con la sobreexpresión inmunohistoquímica (Louis et al., 2007). Esta amplificación se observa raramente en los astrocitomas grado II y ha sido descrita en casos de astrocitoma anaplásico grado III (Louis et al., 2007, Quaranta et al., 2007, Halatsch et al., 2006). En nuestros casos, ninguno de los astrocitomas grado II expresaron EGFR. Dentro del grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III, se observó sobreexpresión en 3 pacientes (25%), mientras que en 9 de los casos estudiados la expresión fue focal. En el grupo de pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme se observó sobreexpresión de EGFR en 31 pacientes (72,09%), de los cuales en 13 pacientes fue alta (30,23%), y en los 18 pacientes restantes la expresión fue media (41,86%). En 12 pacientes (27,9%) no se observó sobreexpresión. Esta variación en la sobreexpresión de EGFR aparece descrita en la bibliografía y ha sido relacionada con dos variantes de glioblastomas denominados primario y secundario (Franco-Hernández et al., 2007; Louis et al., 2007, Ohgaki y Kleihues, 2007).

La actividad proliferativa definida por el número de mitosis en 10 campos de 40 x, y el índice de Ki-67/MIB-1 ha sido descrita en la literatura como progresiva desde el astrocitoma grado II hasta el glioblastoma multiforme (Louis et al., 2007; Ohgaki y Kleihues, 2007; Johannessen y Torp, 2006). En los astrocitomas grado II, la actividad proliferativa es muy baja, no observándose mitosis y siendo los índices de Ki-67/MIB-1 menores del 5%. En contraste, el astrocitoma anaplásico grado III, muestra aisladas mitosis y ha sido descrito un índice de Ki-67/MIB-1 entre el 5 y el 10% (Coons y Johnson, 1993; Jaros et al., 1992; Raghavan et al., 1990), estos autores indican una alta variabilidad entre los distintos tumores. En los glioblastomas multiformes se considera que la actividad proliferativa es alta, observándose mitosis y un índice de Ki-67/MIB-1 con valores medios del 15 al 20% (Moskowitz et al., 2006; Jaros et al., 1992; Schröder et al., 1991; Deckert et al., 1989; Burger et al., 1986), estos autores señalan una gran heterogeneidad en los datos publicados en relación con la variabilidad intratumoral y entre tumores. En el grupo de pacientes con astrocitoma grado II de nuestro estudio, se observó me-

nos de 1 mitosis en 10 campos de 40 x, y el índice de KI-67/MIB-1 siempre fue menor del 10%. En el grupo de pacientes de nuestro estudio con astrocitoma anaplásico grado III, se observó una mediana de 3 mitosis, y un índice de Ki-67/MIB-1 de 16,5%, estos resultados coinciden con los de la literatura, señalar igualmente que en nuestros resultados se observaron diferencias llamativas en algunos pacientes. Finalmente, en el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme el número de mitosis fue igualmente elevado, con una mediana de 5 mitosis. El índice de Ki-67/MIB-1 se caracteriza por su heterogeneidad, y así el valor de la mediana de un 31% refleja la alta actividad proliferativa de estas neoplasias, pero la variabilidad entre valores de menos del 10% (6,98%) a valores de más del 50% (16,28%) expresan la alta heterogeneidad de este dato, lo cual podría explicarse por las características de la muestra en relación con la heterogeneidad dentro del propio tumor, y con una variabilidad entre tumores tal como ha sido señalada en la literatura. En nuestra serie se encontró una correlación entre los niveles del índice Ki-67 /MIB-1 y la supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme, mostrando diferencias de supervivencia que fueron estadísticamente significativas con $p = 0,045$, con una correlación moderada y negativa, lo que indica que con niveles más altos de Ki-67 /MIB-1, existe menor supervivencia y viceversa, y esto se explica porque dicho índice es un marcador de proliferación celular, por tanto, explicaría que a mayor proliferación los pacientes tendrían menor supervivencia, dado que se trataría de tumores más agresivos con mayor proliferación. También se identificó esta correlación en el grupo de astrocitoma anaplásico grado III, con un $p = 0,048$, y una correlación de Pearson moderada y negativa, que se interpreta de la misma manera que se ha comentado anteriormente. También se identificó esta correlación en el grupo general, pero en este grupo la correlación no fue estadísticamente significativa.

La p53, una proteína resultante de la expresión del gen p53, un gen supresor cuya mutación ha sido implicada en los procesos de iniciación y progresión tumoral, aparece expresada en los glioblastomas multiformes, en los astrocitomas anaplásicos grado III y astro-

citoma grado II, de una manera heterogénea y con poco valor predictivo en estos tumores (Louis et al., 2007; Sarkar et al., 2005; Sarkar et al., 2002). En el grupo de pacientes con astrocitoma grado II, la expresión de p53 presentaba una mediana del 10%, dato que estaría relacionado con la baja agresividad biológica de estas neoplasias. En el grupo de pacientes con astrocitoma anaplásico grado III, la media alcanzó el $20,7 \pm 9,75\%$. Esta alta desviación estándar, aunque es un indicador de la heterogeneidad de los valores, se corrige al observar una mediana del 18%; indicador de un tumor con una alta agresividad biológica propia de estos tumores. En el grupo de pacientes con glioblastoma multiforme la mediana del valor de p53 ascendió al 35%, pero en estos tumores vuelve a aparecer un perfil de heterogeneidad ya observado, y así en 5 pacientes (11,63%) el valor de p53 fue menor del 10%, mientras que en 8 pacientes (18,6%), los valores ascendieron más allá del 50%, lo cual podría explicarse porque expresa la alta heterogeneidad de este dato, lo cual también podría explicarse por las características de la muestra en relación a la heterogeneidad dentro del propio tumor, y con una variabilidad entre tumores tal como ha sido señalado en la literatura.

CONCLUSIONES

1.- No existen grandes diferencias significativas ni clínicas ni radiológicas entre el astrocitoma anaplásico grado III y el glioblastoma multiforme.

2.- El glioblastoma multiforme comparativamente respecto del astrocitoma anaplásico grado III, independientemente de los criterios morfológicos diagnósticos (necrosis, hiperplasia vascular), se caracteriza por aumento de la expresión del EGFR, un aumento en los índices proliferativos y un aumento en la expresión del p53.

3.- Son factores pronóstico independientes y estadísticamente significativos: la edad, el valor del índice de Karnofsky a los 3 meses tras el tratamiento, la radioterapia y dosis de radioterapia empleada, la quimioterapia, el edema peritumoral y el índice de Ki-67/MIB-1.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Alexander E, Loeffler JS.** “Radiosurgery for primary malignant brain tumors”. *Semin Surg Oncol.*; 14(1):43-52. 1998.
2. **Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y.** “Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas”. *Neurosurgery.*; 21(5):607-614. 1987.
3. **Atlas SW, Lavi E, Graham Fisher P.** “Tumores cerebrales intraaxiales” en **Atlas SW** (Editor) “RM de cabeza y columna” 3ª edición, páginas 565-693. Editorial Marbán (2004).
4. **Bailbé M, Pluchon C, Dumas P, Neau JP, Gil R.** “Aphasic hypergraphy in the course of a bilateral hemispheric glioblastoma”. *Rev Neurol (Paris).*; 158(12 Pt 1):1198-1201. 2002.
5. **Bailey P, Cushing H.** “Microchemical color reactions as an aid to the identification and classification of brain tumors”. *Proc Natl Acad Sci USA.*; 11 (1): 82-84. 1925.
6. **Barker PB, Hearshen DO, Boska MD.** “Single-voxel proton MRS of the human brain at 1.5T and 3.0T”. *Magn Reson Med.*; 45 (5):765-769.2001.
7. **Barker FG, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, Wilson CB.** “Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme”. *Neurosurgery.*; 42(4):720-723. 1998.

8. **Behling E, Birbe R, Veznadaroglu E, Andrews DW, Flanders A, Kenyon LC.** "Gliosarcoma arising from an anaplastic ependymoma: a case report of a rare entity". *Hum Pathol.*; 35(4):512-516.2004.
9. **Benesch M, Lackner H, Sovinz P, Suppan E, Schwinger W, Eder HG, Dornbusch HJ, Moser A, Triebel-Roth K, Urban C.** "Late sequela after treatment of childhood low-grade gliomas: a retrospective analysis of 69 long-term survivors treated between 1983 and 2003". *J Neurooncol.*; 78(2):199-205.2006.
10. **Berleur MP, Cordier S.** "The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis: Implications for epidemiologic studies of brain tumors". *Cancer Causes Control.*; 6 (3):240-256.1995.
11. **Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, McGregor C, Christakis M, Symons S, Nelson A, Roberts TP.** "MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask". *Radiographics.* ;26(2):513-537. 2006.
12. **Blot WJ, Henderson BE, Boice JD, Jr.** "Childhood cancer in relation to cured meat intake: Review of the epidemiological evidence". *Nutr. Cancer.*; 34 (1):111-118.1999.
13. **Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE.** "Immunophenotypic characterization of infiltrating polynuclear and mononuclear cells in childhood brain tumors". *Mod Pathol.*; 8(3):333-338. 1995.
14. **Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE.** "Immunocytochemical detection of leukocyte-associated and apoptosis-related antigen expression in childhood brain tumors". *Crit Rev Oncol Hematol.*; 39(1-2):3-16. 2001.
15. **Boffetta P, Tredaniel J, Greco A.** "Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A metaanálisis". *Environ. Health Perspect.*; 108 (1): 73-82. 2000.
16. **Bondy M, Wiencke J, Wrensch M, Kyritsis AP.** "Genetics of primary brain tumors: A review". *J. Neurooncol.*; 18 (1):69-81. 1994.
17. **Bondy ML, Wang LE, El-Zein R, de Andrade M, Selvan MS, Bruner JM, Levin VA, Yung WKA, Adatto P, Wei Q.**

“Gammaradiation sensitivity and risk of glioma”. *J. Natl. Cancer Inst.*; 93 (20):1553-1557. 2001.

18. **Bottomley PA, Foster TH, Leue WM.** “In vivo nuclear magnetic resonance chemical shift imaging by selective irradiation”. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 81 (21):6856-6860. 1984.

19. **Bouvier-Labit C, Chinot O, Ochi C, Gambarelli D, Dufour H, Figarella-Branger D.** “Prognostic significance of Ki67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas”. *Neuropathol Appl Neurobiol.*; 24(5):381-388. 1998.

20. **Brandes AA, Lacombe D, Vecht C.** “Tendencias futuras en el tratamiento de tumores cerebrales”. *European Journal of Cancer (Ed. Española)*; 2: 83-87. 2002.

21. **Brat DJ, Scheithauer BW, Fuller GN, Tihan T.** “Newly codified glial neoplasms of the 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: angiocentric glioma, pilomyxoid astrocytoma and pituicytoma”. *Brain Pathol.*; 17 (3):319-324. 2007.

22. **Brinton LA, Lubin JH, Burich MC, Colton T, Brown SL, Hoover RN.** “Cancer risk at sites other than the breast following augmentation mammoplasty”. *Ann. Epidemiol.*; 11 (4):248-256. 2001.

23. **Brown MA, Semelka RC, Borrello JA, Lee JKT.** “RM: principios básicos y técnicas” en **Lee, Sagel, Stanley, Heiken** (Editores) “Body TC. Correlación RM”. 3ª edición, páginas 21-67. Editorial Marban. 1999.

24. **Burger PC, Grahman FC, Blietle A, Kleihues P.** “Differentiation in the medulloblastoma. An histological and immunohistochemical study”. *Acta Neuropathol.*; 73 (2):115-123. 1987.

25. **Burger PC, Green SB.** “Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme”. *Cancer*; 59 (9):1617-1625. 1987.

26. **Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P.** “Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme”. *J Neurosurg.*; 68 (5): 698-704. 1988.

27. **Burger PC, Kleihues P.** "Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies". *Cancer*; 63(10):2014-2023. 1989.
28. **Burger PC, Scheithauer BW.** "Tumors of the Central Nervous System". *Curso del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)*. Washington 1994.
29. **Burger PC, Shibata T, Kleihues P.** "The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology". *Am J Surg Pathol*; 10 (9): 611-617. 1986.
30. **Burton EC, Prados MD.** "Malignant gliomas". *Curr Treat Options Oncol.*; 1 (5): 459-468. 2000.
31. **Bussière M, Hopman W, Day A, Pombo AP, Neves T, Espinosa F.** "Indicators of functional status for primary malignant brain tumour patients". *Can J Neurol Sci.*; 32(1):50-56. 2005.
32. **Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, Craun G.** "Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer". *Am. J. Epidemiol.*; 150 (6):552-560. 1999.
33. **Capdevila-Cirera A, Baquero M, Pujol J.** "¿Hacia dónde vamos con la neuroimagen?". *Rev Neurol.*; 31 (8): 789-796. 2000.
34. **Carpenter G, Cohen S.** "Epidermal growth factor". *J Biol Chem.*; 265(14):7709-7712. 1990.
35. **Carpinelli G, Carapella CM, Palombi L, Raus L, Caroli F, Podo F.** "Differentiation of Glioblastoma multiforme from astrocytomas by in vitro H₁ MRS analysis of human brain tumors". *Anti-cancer Res.*; 16 (3B): 1559-1564. 1996.
36. **Castillo M, Kwock L, Mukherji S.** "Clinical application of proton MR spectroscopy". *AJNR Am J Neuroradiol.*; 17 (1): 1-15. 1996.
37. **Castillo M, Smith JK, Kwock L.** "Correlation of Myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas". *AJNR Am J Neuroradiol.*; 21 (9): 1645-1649. 2000.

38. **Cecil KM, Jones BV.** "Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain." *Top Magn Reson Imaging.*; 12 (6): 435-452. 2001.
39. **Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D.** "Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution". *J Clin Oncol.*; 23(34):8863-8869. 2005.
40. **Combs SE, Widmer V, Thilmann C, Hof H, Debus J, Schulz-Ertner D.** "Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM)". *Cancer.*; 104(10):2168-2173. 2005.
41. **Conlan R, Ernst R, Hahn EL, Kleppner D, Redfield AG, Slichter C, Shulman RG, Mansfield P.** "Beyond Discovery: The Path from Research to Human Benefit" U.S. National Academy of Sciences. Disponible en: http://www7.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bio_007590-08.html#TopOfPage. 2001.
42. **Coons SW, Johnson PC.** "Regional heterogeneity in the proliferative activity of human gliomas as measured by the Ki-67 labeling index". *J Neuropathol Exp Neurol* 52 (6): 609-618. 1993.
43. **Croteau D, Mikkelsen T.** "Adults with newly diagnosed high-grade gliomas". *Curr Treat Options Oncol.*; 2(6):507-515. 2001.
44. **Cuomo L, Trivedi P, Cardillo MR, Gagliardi FM, Vecchione A, Caruso R, Calogero A, Frati L, Faggioni A, Ragona G.** "Human herpesvirus 6 infection in neoplastic and normal brain tissue". *J. Med. Virol.*; 63 (1):45-51. 2001.
45. **Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D.** "Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced. Susceptibility-Weighted. Echo-planar. Perfusion MR Imaging". *Radiology.*; 223 (1): 11-29. 2002.
46. **Chamberlain MC, Tsao-Wei DD.** "Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent, temozolomide-refractory glioblastoma multiforme". *Cancer.*; 100(6):1213-20. 2004.
47. **Chan TA, Weingart JD, Parisi M, Hughes MA, Olivi A, Borzillary S, Alahakone D, Detorie NA, Wharam MD, Kleinberg**

- L. "Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliaSite brachytherapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 62(4):1133-1139. 2005.
48. **Daneyemez M, Gezen F, Canakçi Z, Kahraman S.** "Radical surgery and reoperation in supratentorial malignant glial tumors". *Minim Invasive Neurosurg.*; 41(4):209-213. 1998.
49. **Davis S, Kaune WT, Mirick DK, Chen C, Stevens RG.** "Residential magnetic fields, light-at-night, and nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin concentration in women". *Am. J. Epidemiol.*; 154 (7):591-600. 2001.
50. **Deckert M, Reifenberger G, Wechsler W.** "Determination of the proliferativa potential of human brain tumors using the monoclonal antibody Ki-67". *J Cancer Res Clin Oncol*; 115 (2): 179-188. 1989.
51. **De Girolami H, Frosch MP, Anthony DC.** "El sistema nervioso central" en **Cotran R, Kumar V, Robbins S** (Editores) "Patología estructural y funcional", 5ª edición, páginas 1419-1488. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. Madrid. 1995.
52. **Del Valle L, Gordon J, Assimakopoulou M, Enam S, Geddes JF, Varakis JN, Katsetos CD, Croul S, Khalili K.** "Detection of JC virus DNA sequences and expression of the viral regulatory protein T-antigen in tumors of the central nervous system". *Cancer Res.*; 61(10):4287-4293. 2001.
53. **Demir MK, Hakan T, Akinci O, Berkman Z.** "Primary cerebellar glioblastoma multiforme". *Diagn Interv Radiol.*; 11(2):83-86. 2005.
54. **Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, Henry RG, Chang SM, Dillon WP, Nelson SJ, Vigneron DB.** "Preoperative proton MR spectroscopy imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resections specimens". *AJNR. Am J Neuroradiol.*; 22 (4):604-612. 2001.
55. **Ekstrand AJ, Sugawa N, James CD, Collins VP.** "Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the

- N- and/or C-terminal tails". Proc Natl Acad Sci U S A.; 89 (10):4309-4313. 1992.
56. **Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO.** "Prognostic indicators in a range of astrocytic tumours: an immunohistochemical study with Ki-67 and p53 antibodies". J Neurol Neurosurg Psychiatry.; 59(4):413-419. 1995.
57. **Escalante C, Huarcaya L, Custodio N.** "Presentación inusual de astrocitoma en un niño: Reporte de un caso". Rev Per Neurol; 5 (1): 67-70. 2001.
58. **Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD.** "Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy". J Neurosurg; 94 (4):545-551. 2001.
59. **Fisher SG, Weber L, Carbone M.** "Cancer risk associated with simian virus40 contaminated polio vaccine". Anticancer Res.; 19(3B):2173-2180. 1999.
60. **Floderus B, Stenlund C, Persson T.** "Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: A Swedish cohort study". Cancer Causes Control; 10 (5):323-332. 1999.
61. **Franceschi E, Scopece L, Gori S, Chiari R, Crino L.** "Primary and metastatic brain tumors". Forum (Genova); 14 (1): E2. 2006.
62. **Franco-Hernández C, Martínez-Glez V, Rey JA.** "Biology molecular of glioblastomas". Neurocirugía (Astur). ; 18(5):373-382. 2007.
63. **Gaensler EHL.** "Neoplasias del sistema nervioso central" en **Gaensler EHL** (Editor) "Neurorradiología fundamental", 1ª edición, páginas 100-134. Editorial Marban 1998.
64. **Gavrilovic IT, Posner JB.** "Brain metastases: epidemiology and pathophysiology". J Neurooncol.; 75(1):5-14. 2005.
65. **Gelabert-González M.** "Delayed brain haematoma following stereotactic biopsy". Neurocirugía (Astur); 18(1):36-39. 2007.
66. **Giordana MT, Bradac GB, Pagni CA, Marino S, Attanasio A.** "Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with anaplastic features". Acta Neurochir (Wien).; 132 (1-3):154-159. 1995.

67. **Gómez-Lázaro M, Fernández-Gómez FJ, Jordán J.** “La proteína p53 en procesos neurodegenerativos en sus 25 años de historia”. *Rev Neurol.*; 39 (3): 243-245. 2004.
68. **Greenblatt SH.** “Left occipital lobectomy and the preangular anatomy of reading”. *Brain Lang.*; 38(4):576-595. 1990.
69. **Gross MW, Altscher R, Brandtner M, Häusser-Mischlich H, Kiricuta IC, Siegmann AD, Engenhart-Cabillic R.** “Acute toxicity and changes in quality of life during a combined radiochemotherapy of glioblastomas with topotecan (Hycamtin)”. *Strahlenther Onkol.*; 177(12):656-661. 2001.
70. **Grobner T.** “Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?”. *Nephrol Dial Transplant.*; 21 (6): 1104-1108. 2006.
71. **Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, Robinson K, Lashford LS, Ironside J, Cox T, Chong WK, Campbell RH, Bailey CC, Gattamaneni R, Picton S, Thorpe N, Mallucci C, English MW, Punt JA, Walker DA, Ellison DW, Machin D; Children's Cancer and Leukaemia Group (formerly UKCCSG) Brain Tumour Committee.** “Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study”. *Lancet Oncol.*; 8 (8):696-705. 2007.
72. **Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM.** “Lymphomas and High-Grade Astrocytomas: Comparison of Water Diffusibility and Histologic Characteristics”. *Radiology*; 224 (1):177-183. 2002.
73. **Gurney JG, Preston-Martin S, McDaniel AM, Mueller BA, Holly EA.** “Head injury as a risk factor for brain tumors in children: Results from a multicenter case-control study”. *Epidemiology*; 7(5):485-489. 1996.
74. **Haddad SF, Moore SA, Schelper RL, Goeken JA.** “Smooth muscle can comprise the sarcomatous component of gliosarcomas”. *J Neuropathol Exp Neurol.*; 51(5):493-498. 1992.
75. **Halatsch ME, Schmidt U, Behnke-Mursch J, Unterberg A, Wirtz CR.** “Epidermal growth factor receptor inhibition for the

treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumours". *Cancer Treat Rev.*; 32(2):74-89. 2006.

76. **Hardell L, Mild KH, Carlberg M.** "Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours". *Int J Oncol.*; 22(2):399-407. 2003.

77. **Hardell L, Mild KH, Pahlson A, Hallquist A.** "Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours". *Eur. J. Cancer Prev.*; 10 (6):523-529. 2001.

78. **Hemminki K, Li X, Vaittinen P, Dong C.** "Cancers in the first-degree relatives of children with brain tumours". *Br. J. Cancer*; 83 (3):407-411. 2000.

79. **Hill DA, Inskip PD, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Linet MS.** "Cancer in first-degree relatives and risk of glioma in adults". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*; 12(12):1443-1448. 2003.

80. **Hoffman HJ, Duffner PK.** "Extraneural metastases of central nervous system tumors". *Cancer*; 56 (7 Suppl): 1778-1782. 1985.

81. **Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, Comstock B, Jarvik JG.** "A Systematic Literature Review of Magnetic Resonance Spectroscopy for the Characterization of Brain Tumors". *AJNR Am J Neuroradiol.*; 27 (7): 1404-1411. 2006.

82. **Houillier C, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, Laigle-Donadey F, Criniere E, Mokhtari K, Thillet J, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Sanson M.** "Prognostic impact of molecular markers in a series of 220 primary glioblastomas". *Cancer.*; 106 (10):2218-2223. 2006.

83. **Hu J, La Vecchia C, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Jia X, Liu R, Huang G, Bi D, Wang C.** "Diet and brain cancer in adults: A case-control study in northeast China". *Int. J. Cancer*; 81 (1):20-23. 1999.

84. **Hu J, Mao Y, Ugnat AM.** "Parental cigarette smoking, hard liquor consumption and the risk of childhood brain tumors a case control study in northeast China". *Acta Oncol.*; 39 (8):979-984. 2000.

85. **Hu X, Norris DG.** “Advances in high-field magnetic resonance imaging”. *Annu Rev Biomed Eng.*; 6:157-184. 2004.
86. **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 (2):107-112. 2000.
87. **Inskip PD, Mellemkjaer L, Gridley G, Olsen JH.** “Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark)”. *Cancer Causes Control*; 9 (1):109-116. 1998.
88. **Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Linet MS.** “Cellular telephone use and brain tumors”. *N. Engl. J. Med.*; 344 (2):79-86. 2001.
89. **Isoe T, Matsumura A, Anno I, Yoshizawa T, Nagatomo Y, Itai Y, Nose T.** “Quantification of cerebral metabolites in glioma patients with proton MR spectroscopy using T2 relaxation time correction”. *Magnetic Resonance Imaging*; 20 (4):343-349. 2002.
90. **Iza B, Mateo-Sierra O, Ruiz-Juretszke F, Garbizu J, Guzmán de Villoria J, Carrillo R.** “Glioblastoma familiar múltiple de aparición metácrona: implicaciones etiopatogénicas y pronósticas” *Neurocirugía*; 17 (4): 340-347. 2006.
91. **Jaros E, Perry RH, Adam L, Kelly PJ, Crawford PJ, Kalbag RM, Mendelow AD, Sengupta RP, Pearson AD.** “Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours”. *Br J Cancer*; 66 (2): 373-385. 1992.
92. **Jin W, Xu X, Yang T, Hua Z.** “p53 mutation, EGFR gene amplification and loss of heterozygosity on chromosome 10, 17 p in human gliomas”. *Chin Med J (Engl.)*; 113 (7):662-666. 2000.
93. **Johannessen AL, Torp SH.** “The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas”. *Pathol Oncol Res.*; 12(3):143-147. 2006.
94. **Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Olsen JH.** “Cellular telephones and cancer-a nationwide cohort study in Denmark”. *J. Natl. Cancer Inst.*; 93 (3):203-207. 2001.

95. **Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T.** “Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 monoclonal antibody on archival material”. *Acta Neuropathol.*; 87(1):47-54. 1994.
96. **Karlbom AE, James CD, Boethius J, Cavenee WK, Collins VP, Nordenskjold M, Larsson C.** “Loss of heterozygosity in malignant gliomas involves at least three distinct regions on chromosome 10”. *Hum Genet.*; 92 (2):169-174. 1993.
97. **Kelsey KT, Wrensch M, Zuo ZF, Miike R, Wiencke JK.** “A population-based case-control study of the CYP2D6 and GSTT1 polymorphisms and malignant brain tumors”. *Pharmacogenetics*; 7 (6):463-468. 1997.
98. **Kim JH, Chang KH, Na DG, Song IC, Kwon BJ, Han MH, Kim K.** “3T 1H-MR Spectroscopy in Grading of Cerebral Gliomas: Comparison of Short and Intermediate Echo Times Sequences”. *AJNR Am J Neuroradiol.*; 27 (7):1412-1418. 2006.
99. **Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW.** “Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. World Health Organization International Histological Classification of Tumours”. 2ª edición. Editorial Springer Verlag. 1993.
100. **Kleihues P, Burger PC, Collins VP, Newcomb EW, Ohgaki H, Cavenee WK.** “Glioblastoma” en Kleihues P, Cavenee WK. “Pathology and Genetics. Tumours of the Nervous System”. 1ª edición. Lyon: IARC Press; páginas 29-39. 2000.
101. **Kleihues P, Cavenee WK.** “Pathology and Genetics. Tumours of the Nervous System”. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC); 27-30. 1999.
102. **Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK.** “The WHO classification of tumors of the nervous system”. *J Neuropathol Exp Neurol.*; 61(3):215-225. 2002.
103. **Kleihues P, Ohgaki H.** “Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis”. *Neuro-oncology*; 1 (1): 44-51. 1999.

104. **Klos KJ, O'Neill BP.** "Brain metastases". *Neurologist*; 10(1):31-46. 2004.
105. **Kondo I, Shimizu N.** "Mapping of the human gene for epidermal growth factor receptor (EGFR) on the p13 leads to q22 region of chromosome 7". *Cytogenet Cell Genet.*; 35(1):9-14. 1983.
106. **Kreth FW, Faist M, Grau S, Ostertag CB.** "Interstitial 125I radiosurgery of supratentorial de novo WHO Grade 2 astrocytoma and oligoastrocytoma in adults: long-term results and prognostic factors". *Cancer* 15; 106(6):1372-1381.2006.
107. **Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Reulen HJ.** "The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours: a prospective study". *Acta Neurochir (Wien)*; 143 (6): 539-545. 2001.
108. **Lamborn KR, Chang SM, Prados MD.** "Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis". *Neuro Oncol.*; 6(3):227-235. 2004.
109. **Lantos PL, Vanden Berg SR, Kleihues P.** "Tumours of the Nervous System" en **Love S, Louis DN, Ellison DW** (Editores) "Greenfield's Neuropathology". 6ª edición, páginas 583-879. Editorial Graham DL-Lantos PL. 1996.
110. **Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW.** "High-grade Gliomas and solitary metastases: differentiation by using Perfusion and Proton Spectroscopic MR Imaging". *Radiology*; 222 (3): 715-721. 2002.
111. **Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D.** "Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging". *AJNR Am J Neuroradiol.*; 24(10):1989-98. 2003.
112. **Levallois P, Dumont M, Touitou Y, Gingras S, Mâsse B, Gauvin D, Kröger E, Bourdages M, Douville P.** "Effects of electric and magnetic fields from high-power lines on female urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin concentration in women". *Am. J. Epidemiol.*; 154 (7):601-609. 2001.

113. **Levin VA.** "The place of hydroxyurea in the treatment of primary brain tumors". *Semin Oncol.*; 19 (3 Suppl 9):34-39. 1992.
114. **Libermann TA, Nusbaum HR, Razon N, Kris R, Lax I, Soreq H, Whittle N, Waterfield MD, Ullrich A, Schlessinger J.** "Amplification and overexpression of the EGF receptor gene in primary human glioblastomas". *J Cell Sci Suppl.*; 3: 161-172. 1985.
115. **Linos A, Kardara M, Kosmidis H, Katriou D, Hatzis C, Kontzoglou M, Koumandakis E, Tzartzatou-Stathopoulou F.** "Reported influenza in pregnancy and childhood tumour". *Eur. J. Epidemiol.*; 14 (5):471-475. 1998.
116. **Little JA, McGowan VR, Kato GJ, Partovi KS, Feld JJ, Maric I, Martyr S, Taylor JG, Machado RF, Heller T, Castro O, Gladwin MT.** "Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review". *Haematologica.*; 91 (8): 1076-1083. 2006.
117. **Lockhart AC, Berlin JD.** "The epidermal growth factor receptor as a target for colorectal cancer therapy". *Semin Oncol.*; 32(1):52-60. 2005.
118. **Lopez-Gines C, Cerda-Nicolas M, Gil-Benso R, Pellin A, Lopez-Guerrero JA, Callaghan R, Benito R, Roldan P, Piquer J, Llacer J, Barbera J.** "Association of chromosome 7, chromosome 10 and EGFR gene amplification in glioblastoma multiforme". *Clin Neuropathol.*; 24 (5):209-218. 2005.
119. **López M, Huete I.** "Espectroscopia por Resonancia Magnética en Neurología. La biopsia no invasiva.". *Cuad. Neurol.*; 26 (1): 61-73. 2002.
120. **Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H.** "Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas". *Eur. J. Cancer*; 34 (1) 98-102. 1998.
121. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK.** "WHO classification of tumours of the Central Nervous System". Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007.
122. **Majós C.** "Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales". *Radiología*; 47 (1): 1-12. 2005.

123. **Majós C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Acebes JJ, Arús C, Gili J.** “Adult primitive neuroectodermal tumor: proton MR spectroscopic findings with possible application for differential diagnosis”. *Radiology*; 225 (2):556-566. 2002.
124. **Majós C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Pérez-Martín J, Acebes JJ, Arús C, Gili J.** “Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization”. *Eur Radiol*; 13 (3):582-591. 2003.
125. **Malmer B, Gronberg H, Bergenheim AT, Lenner P, Henriksson R.** “Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: An epidemiological cohort study”. *Int. J. Cancer*; 81 (3):366-370. 1999.
126. **Malmer B, Tavelin B, Henriksson R, Gronberg H.** “Primary brain tumours as second primary: A novel association between meningioma and colorectal cancer”. *Int. J. Cancer*; 85 (1):78-81. 2000.
127. **Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS.** “Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging”. *J Am Soc Nephrol.*, 17 (9): 2359-2362. 2006.
128. **Marquez A, Wu R, Zhao J, Tao J, Shi Z.** “Evaluation of epidermal growth factor receptor (EGFR) by chromogenic in situ hybridization (CISH) and immunohistochemistry (IHC) in archival gliomas using bright-field microscopy”. *Diagn Mol Pathol.*; 13 (1):1-8. 2004.
129. **Matsutani M, Nakamura O, Nakamura M, Nagashima T, Asai A, Fujimaki T, Tanaka H, Ueki K, Tanaka Y.** “Radiation therapy combined with radiosensitizing agents for cerebral glioblastoma in adults”. *J Neurooncol.*; 19 (3):227-237. 1994.
130. **Matson GB, Weiner MW.** “Espectroscopia” en **Stark DD, Bradley WG; Jr.** (Editores) “Resonancia magnética”, 3ª edición, páginas 181-214. Editorial Harcourt-Mosby. 2000.
131. **McCredie M, Little J, Cotton S, Mueller B, Peris-Bonet R, Choi NW, Cordier S, Filippini G, Holly EA, Modan B, Arslan A, Preston-Martin S.** “SEARCH international case-control study of

childhood brain tumours: Role of index pregnancy and birth, and mother's reproductive history". *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*; 13 (3):325-341. 1999.

132. **McDonald MA, Watkin KL.** "Small particulate gadolinium oxide and gadolinium oxide albumin microspheres as multimodal contrast and therapeutic agents". *Invest Radiol.*; 38(6):305-310. 2003.

133. **Mehrazin M, Rahmat H, Yavari P.** "Epidemiology of primary intracranial tumors in Iran, 1978-2003". *Asian Pac J Cancer Prev.*; 7(2):283-288. 2006.

134. **Mehrazin M, Yavari P.** "Morphological pattern and frequency of intracranial tumors in children". *Childs Nerv Syst.*; 23 (2):157-162. 2007.

135. **Melean G, Sestini R, Ammannati F, Papi L.** "Genetic insights into familial tumors of the nervous system". *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*; 129(1):74-84. 2004.

136. **Minder CE, Pfluger DH.** "Leukemia, brain tumors, and exposure to extremely low frequency electromagnetic fields in Swiss railway employees". *Am. J. Epidemiol.*; 153 (9):825-835. 2001.

137. **Monteiro GT, Pereira RA, Koifman RJ, Koifman S.** "Head injury and brain tumours in adults: A case-control study in Rio de Janeiro, Brazil". *Eur J Cancer.*; 42(7):917-921. 2006.

138. **Moskowitz SI, Jin T, Prayson RA.** "Role of MIB 1 in predicting survival in patients with glioblastomas". *J Neurooncol.*; 76 (2): 193-200. 2006.

139. **Mujic A, Hunn A, Taylor AB, Lowenthal RM.** "Extracranial metastases of a glioblastoma multiforme to the pleura, small bowel and pancreas". *J Clin Neurosci.*; 13 (6): 677-681. 2006.

140. **Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, Neugut AI, Wynder EL.** "Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer". *JAMA.*; 284 (23):3001-3007. 2000.

141. **Nagar VA, Ye J, Xu M, Ng WH, Yeo TT, Ong PL, Lim CC.** "Multivoxel MR spectroscopic imaging--distinguishing intracranial

- tumours from non-neoplastic disease”. *Ann Acad Med Singapore.*; 36(5):309-313. 2007.
142. **Nagashima T, Hoshino T, Cho KG.** “Proliferative potential of vascular components in human glioblastoma multiforme”. *Acta Neuropathol.*; 73(3):301-305. 1987.
143. **Nataf F, Tucker ML, Varlet P, Koziak M, Beuvon F, Dumas-Duport C, Roux FX.** “Oligodendrogliomas: historical background of classifications”. *Neurochirurgie.*; 51 (3-4 Pt 2):219-227. 2005.
144. **Narod S.A., Stiller C., Lenoir G.M.** “An estimate of the heritable fraction of childhood cancer”. *Br. J. Cancer.*; 63 (1):993-999. 1991.
145. **Nicolini A, Giardino R, Carpi A, Ferrari P, Anselmi L, Colosimo S, Conte M, Fini M, Giavaresi G, Berti P, Miccoli P.** “Metastatic breast cancer: an updating”. *Biomed Pharmacother.* 60(9):548-556. 2006.
146. **Norman MA, Holly EA, Preston-Martin S.** “Childhood brain tumors and exposure to tobacco smoke”. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*; 5 (2):85-91. 1996.
147. **Nutt CL, Mani DR, Betensky RA, Tamayo P, Cairncross JG, Ladd C, Pohl U, Hartmann C, McLaughlin ME, Batchelor TT, Black PM, von Deimling A, Pomeroy SL, Golub TR, Louis DN.** “Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification”. *Cancer Res.*; 63 (7):1602-1607. 2003.
148. **Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schuler D, Probst-Hensch NM, Maiorika PC, Baeza N, Pisani P, Yonekawa Y, Yasargil MG, Lutolf UM, Kleihues P.** “Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study”. *Cancer Res.*; 64(19):6892-6899. 2004.
149. **Ohgaki H, Kleihues P.** “Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma”. *Am J Pathol.* ; 170(5):1445-1453. 2007.
150. **Ohgaki H, Kleihues P.** “Epidemiology and etiology of gliomas” *Acta Neuropathol (Berl).*; 109 (1):93-108. 2005.

151. **Ortiz de Urbina D.** “Tumores cerebrales: radiocirugía estereotáxica o radioterapia intraoperatoria”. *Oncología*; 27(6): 338-341. 2004.
152. **Osborn AG.** “Astrocitoma y otras neoplasias gliales” en **Osborn AG** (Editora) “Neurorradiología diagnóstica”. 1ª edición, páginas 529-578. Madrid: Mosby Harcourt/Doyma libros. 1996.
153. **Oshiro S, Tsugu H, Komatsu F, Abe H, Onishi H, Ohmura T, Iwaasa M, Sakamoto S, Fukushima T.** “Quantitative assessment of gliomas by proton magnetic resonance spectroscopy”. *Anticancer Res.*; 27(6A):3757-3763. 2007.
154. **Osoba D, Brada M, Prados MD, Yung WK.** “Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas”. *Neuro Oncol.*; 2(4):221-228. 2000.
155. **Ott D, Hennig J, Ernst T.** “Human brain tumor: assessment with in vivo proton MR spectroscopy”. *Radiology*; 186 (3):745-52. 1993.
156. **Pace A, Parisi C, Di Lelio M, Zizzari A, Petrerri G, Giovannelli M, Pompili A.** “Home rehabilitation for brain tumor patients”. *J Exp Clin Cancer Res.*; 26(3):297-300. 2007.
157. **Parney IF, Chang SM.** “Current chemotherapy for glioblastoma”. *Cancer J.*; 9 (3):149-156. 2003.
158. **Pascual JM^a, Carceller F, Cerdán S, Roda JM.** “Diagnóstico diferencial de tumores cerebrales “in vitro” por espectroscopia de Resonancia Magnética de protón. Método de los cocientes espectrales”. *Neurocirugía*; 9 (1): 4-10. 1998.
159. **Paunu N, Pukkala E, Laippala P, Sankila R, Isola J, Miettinen H, Simola KO, Helén P, Helin H, Haapasalo H.** “Cancer incidence in families with multiple glioma patients”. *Int J Cancer*; 97(6):819-822. 2002.
160. **Pérez-Gómez M, Junque C, Mercader JM, Berenguer J.** “Aplicaciones de la espectroscopia por resonancia magnética en el estudio de la patología cerebral”. *Rev Neurol.*; 30 (2):155-160. 2000.
161. **Pérez Ortiz L, Galagarra Inza J, Gómez Suárez H.** “Tumores astrocíticos malignos. Apuntes histopatológicos”. *Rev Cubana Oncol.*; 17 (3): 180-187. 2001.

162. **Pérez Ortiz L, Rodríguez Ramos E, Figueredo Rodríguez R, Barroso García E.** “Astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme. Factores que influyen en la supervivencia”. *Rev Cubana Cir*; 40 (2):87-91. 2001.
163. **Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM.** “Meningioma grading: an analysis of histologic parameters”. *Am J Surg Pathol.*; 21 (12): 1455-1465. 1997.
164. **Peters ES, Kelsey KT, Wiencke JK, Park S, Chen P, Miike R, Wrensch MR.** “NAT2 and NQO1 polymorphisms are not associated with adult glioma”. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*; 10 (2):151-152. 2001.
165. **Plate KH, Breier G, Risau W.** “Molecular mechanisms of developmental and tumor angiogenesis”. *Brain Pathol.*; 4(3):207-218. 1994.
166. **Plate KH, Breier G, Weich HA, Mennel HD, Risau W.** “Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible in vivo regulatory mechanisms”. *Int J Cancer.*; 59(4):520-529. 1994.
167. **Plate KH, Mennel HD.** “Vascular morphology and angiogenesis in glial tumors”. *Exp Toxicol Pathol.*; 47(2-3):89-94. 1995.
168. **Plate KH, Risau W.** “Angiogenesis in malignant gliomas”. *Glia.*; 15(3):339-47. 1995.
169. **Pina Latorre MA.** “Clínica de los tumores cerebrales”. *Boletín oncológico* n° 10 (I/ 1999). 1999.
170. **Pinsker M, Lumenta C.** “Experiences with reoperation on recurrent glioblastoma multiforme”. *Zentralbl Neurochir.*; 62(2):43-47. 2001.
171. **Pogoda JM, Preston-Martin S.** “Household pesticides and risk of pediatric brain tumors”. *Environ. Health Perspect.*; 105 (11):1214-1220. 1997.
172. **Pollack IF.** “Brain tumors in children”. *N Engl J Med* 331 (22): 1500-1507. 1994.
173. **Prados MD, Larson DA, Lamborn K, McDermott MW, Sneed PK, Wara WM, Chang SM, Mack EE, Krouwer HG,**

- Chandler KL, Warnick RE, Davis RL, Rabbitt JE, Malec M, Levin VA, Gutin PH, Phillips TL, Wilson CB.** "Radiation therapy and hydroxyurea followed by the combination of 6-thioguanine and BCNU for the treatment of primary malignant brain tumors". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 40(1):57-63. 1998.
174. **Preston-Martin S, Pogoda JM, Schlehofer B, Blettner M, Howe GR, Ryan P, Menegoz F, Giles GG, Rodvall Y, Choi NW, Little J, Arslan, A.** "An international case-control study of adult glioma and meningioma: The role of head trauma". *Int. J. Epidemiol.*; 27(4): 579-586. 1998.
175. **Preusser M, Wolfsberger S, Czech T, Slavic I, Budka H, Hainfellner JA.** "Survivin expression in intracranial ependymomas and its correlation with tumor cell proliferation and patient outcome". *Am J Clin Pathol.*; 124(4):543-549. 2005.
176. **Prudkin L, Wistuba II.** "Epidermal growth factor receptor abnormalities in lung cancer. Pathogenetic and clinical implications". *Ann Diagn Pathol.*; 10(5):306-315. 2006.
177. **Quaranta M, Divella R, Daniele A, Di Tardo S, Venneri MT, Lolli I, Troccoli G.** "Epidermal growth factor receptor serum levels and prognostic value in malignant gliomas". *Tumori.*; 93(3):275-280. 2007.
178. **Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH.** "Air pollution from traffic at the residence of children with cancer". *Am. J. Epidemiol.*; 153 (5):433-443. 2001.
179. **Raghavan R, Steart PV, Weller RO.** "Cell proliferation patterns in the diagnosis of astrocytomas, anaplastic astrocytomas and glioblastoma multiforme: a Ki-67 study". *Neuropathol Appl Neurobiol.*; 16 (2): 123-133. 1990.
180. **Rausching W.** "Brain tumors and tumorlike processes" en **Osborn AG** (Editora) "Diagnostic neuroradiology", 1ª edición, páginas 400-670. USA. Mosby Harcourt 1994.
181. **Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K.** "Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation". *Radiographics.*; 16 (6): 1413-1438. 1996.

182. **Reis RM, Hara A, Kleihues P, Ohgaki H.** “Genetic evidence of the neoplastic nature of gemistocytes in astrocytomas”. *Acta Neuropathol.*; 102(5):422-425. 2001.
183. **Reis-Filho JS, Pinheiro C, Lambros MB, Milanezi F, Carvalho S, Savage K, Simpson PT, Jones C, Swift S, Mackay A, Reis RM, Hornick JL, Pereira EM, Baltazar F, Fletcher CD, Ashworth A, Lakhani SR, Schmitt FC.** “EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas”. *J Pathol.*; 209(4):445-453. 2006.
184. **Rodas RA, Fenstermaker RA, McKeever PE, Blaivas M, Dickinson LD, Papadopoulos SM, Hoff JT, Hopkins LN, Duffy-Fronckowiak M, Greenberg HS.** “Correlation of intraluminal thrombosis in brain tumor vessels with postoperative thrombotic complications: a preliminary report”. *J Neurosurg.*; 89(2):200-205. 1998.
185. **Rosenfeld MR, Gutin PH, Dalmau J.** “Aspectos prácticos en el diagnóstico y tratamiento de los gliomas cerebrales”. *Neurología*; 14 (3):111-121. 1999.
186. **Rossi ML, Jones NR, Candy E, Nicoll JA, Compton JS, Hughes JT, Esiri MM, Moss TH, Cruz-Sanchez FF, Coakham HB.** “The mononuclear cell infiltrate compared with survival in high-grade astrocytomas”. *Acta Neuropathol.*; 78(2):189-193. 1989.
187. **Ryan P, Hurley SF, Johnson AM, Salzberg M, Lee MW, North JB, McNeil JJ, McMichael AJ.** “Tumours of the brain and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii*”. *Int. J. Epidemiol.*; 22 (3):412-419. 1993.
188. **Sachsenheimer W, Piotrowski W, Bimmler T.** “Quality of life in patients with intracranial tumors on the basis of Karnofsky's performance status”. *J Neurooncol.*; 13(2):177-181. 1992.
189. **Salminen E, Pukkala E, Teppo L.** “Second cancers in patients with brain tumours-impact of treatment”. *Eur. J. Cancer*; 35 (1) 102-105. 1999.
190. **Saltuari L, Holzer A, Formisano R, Rauchegger H, Birbamer G.** “Motor speech disorder after removal of a glioblas-

toma in the left hemisphere: Cortical disorder or apraxia?”. *Folia Phoniatr (Basel)*.; 41(6):292-296. 1989.

191. **Sandoval Balanzario M, Rangel Morales C, Castillo Herrera J, Becerra Lomelí M, Sandoval Olivares L.** “Práctica clínico-quirúrgica en astrocitomas cerebrales grado II”. *Rev Med IMSS*; 42 (2): 157-162. 20004.

192. **Santos AV, Saraiva PF, Santiago B.** “Extracranial metastasis of glioblastoma multiforme”. *Acta Med Port.* 16 (3): 209-211. 2003.

193. **Sarkar C, Karak AK, Nath N, Sharma MC, Mahapatra AK, Chattopadhyay P, Sinha S.** “Apoptosis and proliferation: correlation with p53 in astrocytic tumours”. *J Neurooncol.* ; 73(2):93-100. 2005.

194. **Sarkar C, Ralte AM, Sharma MC, Mehta VS.** “Recurrent astrocytic tumours--a study of p53 immunoreactivity and malignant progression”. *Br J Neurosurg.* ; 16(4):335-342. 2002.

195. **Sartor K.** “MR imaging of the brain tumors”. *Eur Radiol.*; 9 (6): 1047-1054. 1999.

196. **Sathornsumetee S, Rich JN, Reardon DA.** “Diagnosis and treatment of high-grade astrocitoma”. *Neurol Clin.*; 25(4):1111-1139. 2007.

197. **Savitz DA, Cai J, van Wijngaarden E, Loomis D, Mihlan G, Dufort V, Kleckner RC, Nylander-French L, Kromhout H, Zhou H.** “Case-cohort analysis of brain cancer and leukemia in electric utility workers using a re.ned magnetic field job-exposure matrix”. *Am. J. Ind. Med.*; 38 (4):417-425. 2000.

198. **Schiffer D, Chio A, Giordana MT, Pezzulo T, Vigliani MC.** “Proliferating cell nuclear antigen expression in brain tumors, and its prognostic role in ependymomas: an immunohistochemical study”. *Acta Neuropathol (Berl)*.; 85 (5): 495-502. 1993.

199. **Schild HH.** “IRM hecha fácil” 1ª edición, páginas 1-105. Schering España.1992.

200. **Schmitt HP.** “Rapid anaplastic transformation of gliomas in childhood”. *Neuropediatrics.*; 14(3):137-143. 1983 a.

201. **Schmitt HP.** "Rapid anaplastic transformation in gliomas of adulthood. "Selection" in neuro-oncogenesis". *Pathol Res Pract.*; 176(2-4):313-323. 1983 b.
202. **Schreinemachers DM.** "Cancer mortality in four northern wheat-producing states". *Environ. Health Perspect.*; 108 (9):873-881. 2000.
203. **Schröder R, Bien K, Kott R, Meyers I, Vossing R.** "The relationship between Ki-67 labeling and mitotic index in gliomas and meningiomas: demonstration of the variability of the intermitotic cycle time". *Acta Neuropathol*; 82 (5): 389-394. 1991.
204. **Schultz S, Pinsky GS, Wu NC, Chamberlain MC, Rodrigo AS, Martin SE.** "Fine needle aspiration diagnosis of extracranial glioblastoma multiforme: case report and review of the literature". *Cytojournal*; 14 (2): 19. 2005.
205. **Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M.** "Epidemiology and molecular pathology of glioma" *Nat Clin Pract Neurol.*; 2 (9):494-503. 2006.
206. **Shadan FF, Koziol J.** "Induced genome instability as a potential screening test for cancer susceptibility?" *Med. Hypotheses*; 55 (1):69-72. 2000.
207. **Shinojima N, Tada K, Shiraishi S, Kamiryo T, Kochi M, Nakamura H, Makino K, Saya H, Hirano H, Kuratsu J, Oka K, Ishimaru Y, Ushio Y.** "Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme". *Cancer Res.*;63 (20):6962-6970. 2003.
208. **Shinoura N, Suzuki Y, Yamada R, Kodama T, Takahashi M, Yagi K.** "Restored activation of primary motor area from motor reorganization and improved motor function after brain tumor resection". *AJNR Am J Neuroradiol.*; 27(6):1275-1282. 2006.
209. **Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, Sumida M, Kurisu K, Oki S, Kodama Y, Kajikawa H, Inai K, Kamada N.** "High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors". *J. Radiat. Res.*; 40 (1):49-57. 1999.
210. **Smirniotopoulos JG.** "The new WHO classification of brain tumors". *Neuroimaging Clin N Am.*; 9 (4): 595-613. 1999.

211. **Smirniotopoulos JG, Lee SH.** (1993) "Tumores primarios del SNC en el adulto" en **Lee SH, Rao KCVG, Zimmerman RA** (Editores) "RM y TC craneal", 3ª edición, páginas 295-380. Editorial Marban 1993.
212. **Soffietti R, Nobile M, Rudà R, Borgognone M, Costanza A, Laguzzi E, Mutani R.** "Second-line treatment with carboplatin for recurrent or progressive oligodendroglial tumors after PCV (procarbazine, lomustine, and vincristine) chemotherapy: a phase II study". *Cancer*; 100 (4):807-813. 2004.
213. **Stadlbauer A, Gruber S, Nimsky C, Fahlbusch R, Hammen T, Buslei R, Tomandl B, Moser E, Ganslandt O.** "Preoperative Grading of Gliomas by Using Metabolite Quantification with High-Spatial-Resolution Proton MR Spectroscopic Imaging" *Radiology*; 238 (3): 958-969. 2006.
214. **Straif K, Weiland SK, Bungers M, Holthenrich D, Taeger D, Yi S, Keil U.** "Exposure to high concentrations of nitrosamines and cancer mortality among a cohort of rubberworkers". *Occup. Environ. Med.*; 57 (3):180-187. 2000.
215. **Strauss D, Cable W, Shavelle R.** "Causes of excess mortality in cerebral palsy". *Dev. Med. Child Neurol.*; 41 (9):580-585. 1999.
216. **Strickler HD, Rosenberg PS, Devesa SS, Hertel J, Fraumeni JF, Jr, Goedert JJ.** "Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates". *JAMA.*; 279 (4):292-295. 1998.
217. **Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO.** "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma". *N Engl J Med.*; 352 (10): 987-996. 2005.
218. **Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG.** "Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: Results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994" *Neuro-oncol.* 98 (1): 14-25. 1999.

219. **Sutton LN, Wehrli SL, Gennarelli L, Wang Z, Zimmerman R, Bonner K, Rorke L.** “High-resolution H_1 -magnetic resonance spectroscopy of pediatric posterior fossa tumours in vitro”. *J. Neurosurg.*; 81 (3):443-448. 1994.
220. **Suzuki R, Hirao M, Miyo T, Nagashima G, Fujimoto T, Ooshima A, Higuchi T.** “Changes in QOL in patients with brain tumors measured by mood changes during and after treatment”. *No Shinkei Geka.*; 26(9):795-801. 1998.
221. **Tait MJ, Petrik V, Loosemore A, Bell BA, Papadopoulos MC.** “Survival of patients with glioblastoma multiforme has not improved between 1993 and 2004: analysis of 625 cases”. *Br J Neurosurg.*; 21 (5):496-500. 2007.
222. **Tedeschi-Blok N, Schwartzbaum J, Lee M, Miike R, Wrensch M** “Dietary calcium consumption and astrocytic glioma: San Francisco Bay Area Adult Glioma Study, 1991-1995”. *Nutr. Cancer.*; 39 (2):196-203. 2001.
223. **Telfeian AE, Philips MF, Crino PB, Judy KD.** “Postoperative epilepsy in patients undergoing craniotomy for glioblastoma multiforme”. *J Exp Clin Cancer Res.*; 20 (1):5-10. 2001.
224. **Teppo L, Salminen E, Pukkala E.** “Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer of different histological types”. *Eur. J. Cancer.*; 37 (5):613-619. 2001.
225. **Terasaki M, Ogo E, Fukushima S, Sakata K, Miyagi N, Abe T, Shigemori M.** “Impact of combination therapy with repeat surgery and temozolomide for recurrent or progressive glioblastoma multiforme: a prospective trial”. *Surg Neurol.*; 68(3):250-254. 2007.
226. **Tong Z, Yamaki T, Harada K, Houkin K.** “In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard”. *Magn. Reson. Imaging.*; 22(5):735-742. 2004.
227. **Torp SH.** “Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies”. *Clin Neuropathol.*; 21 (6): 252-257, 2002.
228. **Tortosa A, Viñolas N, Villà S, Verger E, Gil JM, Brell M, Caral L, Pujol T, Acebes JJ, Ribalta T, Ferrer I, Graus F.** “Prog-

nostic implication of clinical, radiologic, and pathologic features in patients with anaplastic gliomas". *Cancer*. 15; 97(4):1063-1071. 2003.

229. **Trizna Z, de Andrade M, Kyritsis AP, Briggs K, Levin VA, Bruner JM, Wei Q, Bondy ML.** "Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase mu and theta, N-acetyltransferase, and CYP1A1 and risk of gliomas". *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*; 7 (6):553-555. 1998.

230. **Van Buchem MA, Tofts PS.** "Magnetization transfer imaging". *Neuroimaging Clin N Am.*; 10(4):771-788. 2000.

231. **Varela M, Ranuncolo SM, Morand A, Lastiri J, De Kier Joffé EB, Puricelli LI, Pallotta MG.** "EGF-R and PDGF-R, but not bcl-2, overexpression predict overall survival in patients with low-grade astrocytomas". *J Surg Oncol.*; 86 (1):34-40. 2004.

232. **Verstegen MJT, Bosch DA, Troost D.** "Treatment of ependymomas. Clinical and non-clinical factors influencing prognosis: a review". *Br J Neurosurg.*; 11 (6): 542-553. 1997.

233. **von Deimling A, Louis DN, von Ammon K, Petersen I, Hoell T, Chung RY, Martuza RL, Schoenfeld DA, Yaşargil MG, Westler OD, and et al.** "Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme". *J Neurosurg.*; 77 (2):295-301. 1992.

234. **Watanabe W, Kuwabara R, Nakahara T, Hamasaki O, Sakamoto I, Okada K, Minamoto A, Mishima HK.** "Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid injection of carboplatin for recurrent glioblastomas". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*; 240(12):1033-1035.2002.

235. **Watanabe K, Tachibana O, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H.** "Role of gemistocytes in astrocytoma progression". *Lab Invest.*; 76(2):277-284. 1997.

236. **Weller RO.** "Grading of brain tumours. The British experience". *Neurosurg Rev.* ; 15(1):7-11. 1992.

237. **Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J, Ram Z.** "A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wa-

- fers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma". *Neuro-oncol.*; 5 (2):79-88. 2003.
238. **Whittle IR, Pringle AM, Taylor R.** "Effects of resective surgery for left-sided intracranial tumours on language function: a prospective study". *Lancet.*; 351(9108):1014-1018. 1998.
239. **Wiemels JL, Wiencke JK, Sison JD, Miike R, McMillan A, Wrensch M.** "History of allergies among adults with glioma and controls". *Int. J. Cancer*; 98 (4): 609-615. 2002.
240. **Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR.** "The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases". *Arch Dis Child.*; 91 (6):502-506. Epub 2006 Mar 17. 2006.
241. **Wrensch M, Fisher JL, Schwartzbaum JA, Bondy M, Berger M, Aldape KD.** "The molecular epidemiology of gliomas in adults". *Neurosurg Focus.*; 19(5):E5. 2005.
242. **Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, Wiencke J, Neuhaus J.** "Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *Am. J. Epidemiol.*; 145 (7):581-593. 1997.
243. **Wrensch M, Miike R, Lee M, Neuhaus J.** "Are prior head injuries or diagnostic x-rays associated with glioma in adults? The effects of control selection bias". *Neuroepidemiology*; 19 (5):234-244. 2000.
244. **Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS.** "Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature." *Neuro-Oncology*; 4 (1): 278-299. 2002.
245. **Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, Miike R, Barger G, Kelsey K.** "Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls". *Am. J. Epidemiol.*; 154 (2):161-165. 2001.
246. **Yasuhara T, Tamiya T, Meguro T, Ichikawa T, Sato Y, Date I, Nakashima H, Ohmoto T.** "Glioblastoma with metastasis to the spleen: case report". *Neurol Med Chir (Tokyo).*; 43 (9): 452-456. 2003.

247. **Yates JW.** “Comorbidity Considerations in Geriatric Oncology Research”. *CA Cancer J Clin.*; 51 (6): 329-336. 2001. (Para la tabla de indice Karnofsky).
248. **Zahm SH** “Childhood leukemia and pesticides”. *Epidemiology*; 10 (5):473-475. 1999.
249. **Zainuddin N, Jaafart H, Isa MN, Abdullah JM.** “Loss of heterozygosity on chromosomes 10q, 9p, 17p and 13q in malays with malignant glioma”. *Neurol Res.*; 26 (1):88-92. 2004.
250. **Zuber P, Hamou MF, de Tribolet N.** “Identification of proliferating cells in human gliomas using the monoclonal antibody Ki-67”. *Neurosurgery.*; 22 (2):364-368. 1988.
251. **Zülch KJ.** “Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors”. *Neuroradiology.*; 19 (2):59-66. 1980.

ÍNDICE ONOMÁSTICO

- ABC, 27, 121, 122
 Accidente cerebrovascular, 27,
 41, 45, 243
 Ácido periódico de Schiff, 28
 ACV, 27, 41, 45, 243
 Alexander, 258
 Ammirati, 46, 47, 258, 259
 AP, 27, 108, 171, 227, 277
 Avidina-biotina-peroxidasa,
 27, 121
 Bailbé, 254
 Bailey, 36, 40
 Barker, 256, 258
 BCNU[®], 27, 101, 132, 135,
 136, 137, 139, 146, 154,
 206, 209, 210, 251
 Behling, 41
 Benesch, 254
 Berleur, 54
 Bitar, 67, 68, 69, 70, 71, 72,
 73, 74
 Blot, 52
 Bodey, 57
 Boffetta, 52
 Bondy, 52, 53
 Bottomley, 82, 83, 89, 273
 Bouvier-Labit, 60, 62
 Brandes, 250, 252
 Brat, 40
 Brinton, 52
 Brown, 63, 64, 65, 66, 67, 68,
 70, 71, 72, 73, 74, 76, 78,
 80, 81
 Burger, 38, 41, 57, 60, 278
 Burton, 35, 36, 49, 51, 239,
 248, 250, 252
 Bussière, 42, 43, 45, 47, 243,
 245, 246
 Cantor, 54

- Capdevila-Cirera, 94, 273, 274
 Carmustina, 101, 132, 139,
 146, 154, 206, 210, 251
 Carpenter, 62
 Carpinelli, 93, 274
 Castillo, 82, 83, 88, 93, 94
 Cecil, 82, 273
 Colina, 24, 27, 84, 85, 89, 90,
 91, 92, 107, 110, 117, 161,
 164, 171, 178, 211, 213,
 218, 226, 229, 273, 282
 Combs, 44, 46, 47, 258, 259
 Conlan, 66
 Coons, 278
 Cr, 27, 84, 86, 89, 94, 167,
 171, 273
 CrC, 27, 108
 Creatina, 24, 27, 84, 86, 89,
 90, 91, 92, 93, 107, 112,
 120, 161, 165, 171, 179,
 211, 215, 218, 226, 273,
 282
 Croteau, 35, 51, 239
 Cuomo, 54
 Curvas de Kaplan-Meier, 223
 Cha, 94
 Chamberlain, 252
 Chan, 44, 46, 47, 259
 Cho, 27, 84, 85, 86, 89, 93, 94,
 273
 DAB, 27, 122
 Daneyemez, 44, 46, 47, 258,
 259
 Davis, 55
 De Girolami, 36, 240
 Deckert, 60, 278
 Del Valle, 54
 Demir, 43
 Diaminobenzidina
 tetrahidroclorhídrica, 27,
 122
 Dowling, 82, 83, 88, 93, 94
 EGFR, 25, 27, 42, 43, 50, 61,
 62, 123, 124, 189, 190, 192,
 194, 195, 197, 198, 201,
 219, 221, 227, 277, 282
 Ekstrand, 62
 Epidermal growth factor
 receptor, 27, 42, 61, 277
 ERMH¹, 27, 30, 31, 62, 81,
 82, 83, 85, 93, 94, 97, 105,
 273, 274
 Escalante, 41, 45, 241, 242
 Espectroscopia por
 Resonancia Magnética de
 protón, 27, 30
 Field, 106
 FISH, 27, 121
 Fisher, 54
 Floderus, 55
 Fosfocreatina, 28, 86
 Franceschi, 35, 36, 51, 52
 Franco-Hernández, 278
 Gaensler, 35, 36, 41, 42, 44,
 45, 46, 47, 48, 51, 239, 241,
 242, 243, 244, 248, 259,
 261, 263, 264, 265, 268,
 270, 272
 Gavrilovic, 36, 240
 Gelabert-González, 254

- GFAP, 27, 59, 60, 121, 123,
 124, 188, 190, 192, 194,
 197, 198, 200, 201, 219,
 221, 227, 277
- Gómez-Lázaro, 61
- Grays, 27, 101, 131, 145, 154
- Greenblatt, 254
- Grobner, 77
- Gross, 245, 256
- Grundy, 49, 248, 252
- Guo, 93, 273, 274
- Gurney, 54
- Gy, 27, 101, 131, 145, 154,
 206, 209, 249
- Haddad, 58
- Halatsch, 278
- Hardell, 55
- Hemminki, 41, 45, 46, 241
- Hibridación in situ con
 fluorescencia, 27
- Hidroxiurea, 49, 98, 101, 129,
 132, 139, 145, 146, 154,
 203, 206, 210, 226, 251
- Hill, 53
- Hipertensión endocraneal, 27,
 99, 100, 102, 130, 139, 243
- Hoffman, 48, 272
- Hollingworth, 82, 83, 88, 93,
 94
- Houillier, 44, 45, 46, 47, 48,
 240, 261, 263, 265, 267,
 270, 272
- HTC, 27, 130, 132, 135, 136,
 137, 139, 144, 146, 153,
 209, 210
- Hu, 66
- Huncharek, 62
- IK, 27, 51, 100, 102, 131, 132,
 133, 135, 139, 144, 145,
 146, 147, 153, 155, 209,
 210
- Índice de Karnofsky, 21, 24,
 25, 27, 51, 98, 129, 132,
 139, 140, 142, 144, 146,
 150, 151, 153, 155, 158,
 203, 205, 207, 210, 225,
 226, 245, 246, 256, 257,
 258
- Inskip, 54, 55
- Isobe, 89, 93, 274
- Iza, 43, 44, 53
- Jaros, 60, 278
- Jin, 62
- Johannessen, 60, 278
- Johansen, 55
- Kaplan-Meier, 125, 223
- Karamitopoulou, 60
- Karnofsky, 21, 24, 25, 27, 51,
 98, 100, 102, 104, 129, 131,
 132, 139, 140, 142, 144,
 146, 150, 151, 153, 155,
 158, 203, 205, 207, 210,
 225, 228, 233, 245, 256,
 258, 281, 282
- Kim, 93, 273, 274
- Kleihues, 38, 40, 41, 42, 43,
 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50,
 51, 52, 55, 57, 60, 240, 241,
 242, 243, 248, 261, 263,

- 264, 265, 268, 270, 272, 278
- Klos, 36, 240
- Kondo, 61
- Kreth, 42, 43, 45, 47, 49, 243, 245, 246
- Lactato, 24, 25, 84, 86, 89, 91, 107, 111, 119, 171, 175, 218, 226, 229
- Lamborn, 44, 46, 47, 48, 50, 261, 263, 265, 267, 270, 272
- Lantos, 35, 36, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 51, 239, 241, 242, 243, 244, 249, 259, 261, 263, 264, 265, 268, 270, 272
- Law, 93, 94, 273, 274
- LCR, 27, 43, 46, 48, 272
- Levallois, 55
- Levin, 49, 251
- Libermann, 62
- Linós, 54
- Lípidos, 24, 25, 84, 87, 89, 90, 91, 107, 111, 119, 161, 164, 171, 174, 178, 211, 214, 218, 227, 229, 273, 276, 282
- Líquido cefalorraquídeo, 27
- Little, 49, 251
- Lockhart, 278
- López, 82, 83, 88, 93, 94
- Lopez-Gines, 62
- Lote, 50
- Louis, 38, 40, 41, 58, 59, 61, 277, 278, 280
- Majós, 82, 83, 88, 89, 93, 94, 273, 274
- Malmer, 52, 53
- Marckmann, 77
- Marquez, 62
- Matson, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 78, 80, 81, 82, 83, 88, 93, 94, 273, 274
- Matsutani, 49, 250, 251, 252
- McCredie, 52, 53
- McDonald, 76
- Mehrazin, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 51, 242, 261, 263, 265, 267, 270, 272
- Melean, 52
- Minder, 55
- Monteiro, 54
- Moskowitz, 278
- Mujic, 43, 48, 272
- Muscat, 55
- NAA, 24, 25, 28, 84, 85, 86, 89, 93, 94, 107, 111, 118, 164, 167, 171, 174, 178, 214, 218, 226, 273, 282
- N-Acetil aspartato, 28, 107, 111, 118, 161, 164, 171, 178, 211, 214, 218
- Nagar, 82, 83, 88, 93, 94, 274
- Nagashima, 58
- Narod, 52
- Nicolini, 36
- Norman, 52

- Nutt, 50
 Ohgaki, 41, 42, 43, 44, 45, 46,
 47, 49, 50, 51, 52, 55, 240,
 242, 243, 248, 259, 278
 Ortiz de Urbina, 250, 252
 Osborn, 36, 40, 41, 42, 44, 45,
 46, 47, 48, 50, 241, 242,
 243, 249, 259, 261, 263,
 264, 265, 268, 270, 272
 Oshiro, 93, 274
 Osoba, 256
 Ott, 82, 83
 p53, 25, 60, 61, 123, 124, 189,
 191, 192, 194, 196, 198,
 199, 200, 201, 219, 220,
 221, 227, 280, 282
P53, 43
 Pace, 256
 Parney, 252
 PAS, 28, 121
 Pascual, 82, 83, 89, 93, 94,
 273
 Paunu, 52
 PCr, 28, 89, 273
 Pérez Ortiz, 35, 41, 42, 44, 45,
 46, 47, 48, 51, 239, 241,
 243, 244, 261, 263, 264,
 265, 268, 270, 272
 Pérez-Gómez, 83, 88, 93, 94,
 273
 Perry, 36, 239
 PET, 28, 30, 55, 87
 Pina Latorre, 36, 239
 Pinsky, 258
 Plate, 58
 Pogoda, 54
 Pollack, 241
 Prados, 35, 36, 49, 51, 239,
 248, 250, 251, 252
 Preston-Martin, 54
 Preusser, 62
 Proteína gliofibrilar ácida, 59,
 188, 194, 219, 221, 277
 Prudkin, 277
 Quaranta, 278
 Raaschou-Nielsen, 52
 Raghavan, 278
 Rausching, 36, 40, 42, 44, 45,
 46, 47, 48, 50, 241, 242,
 243, 259, 261, 263, 264,
 265, 268, 270, 272
 Receptor del factor de
 crecimiento epidérmico, 27,
 42, 189, 194, 219, 221, 277
 Rees, 44, 46, 47, 48, 261, 263,
 264, 265, 268, 270, 272
 Reis, 57, 277
 Reis-Filho, 278
 Resonancia Magnética, 23, 27,
 28, 29, 30, 55, 63, 64, 66,
 74, 81, 83, 97, 105, 273
 Resonancia Magnética
 espectroscópica, 28
 Río Hortega, 38
 RM, 28, 29, 30, 31, 55, 62, 63,
 64, 65, 66, 67, 72, 74, 77,
 78, 81, 97, 105, 107, 112,
 113, 114, 115, 116, 273
 RME, 28, 30, 81, 273
 Rodas, 254

- Rosenfeld, 35
 Rossi, 57
 Ryan, 54
 Sachsenheimer, 256
 Saltuari, 254
 Sandoval Balanzario, 41, 42,
 45, 46, 47, 240, 243, 244
 Santos, 43, 48, 272
 Sarkar, 61, 280
 Sartor, 94, 261, 263, 264, 265,
 268, 270
 Sathornsumetee, 49, 248, 250,
 252
 Savitz, 55
 SBF, 28, 122
 Schiffer, 38, 41, 42, 45, 47,
 51, 243, 244
 Schild, 71, 72, 76
 Schmitt, 60
 Schreinemachers, 54
 Schröder, 60, 278
 Schultz, 43, 48, 272
 Schwartzbaum, 35, 41, 42, 44,
 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51,
 52, 239, 241, 242, 243, 248,
 261, 263, 264, 265, 267,
 270, 272
 Shadan, 52, 53
 Shinojima, 62, 123
 Shinoura, 254
 Shintani, 55
 Sistema nervioso central, 28,
 30, 36, 51, 81
 Smirniotopoulos, 36, 41, 42,
 44, 45, 46, 47, 48, 51, 239,
 241, 243, 244, 261, 263,
 264, 265, 267, 270, 272
 SNC, 28, 30, 36, 38, 39, 40,
 41, 43, 53, 74, 81, 82, 85,
 86, 272, 273
 Soffietti, 252
 Stadlbauer, 82, 83, 88, 93, 94,
 273, 274
 Straif, 52, 54
 Strauss, 54
 Strickler, 54
 Stupp, 49, 248, 250, 252
 Suero bovino fetal, 28, 122
 Surawicz, 52
 Sutton, 82, 83, 89, 93, 94
 Suzuki, 256
 Tait, 42, 43, 45, 47, 243, 245,
 246
 TC, 28, 29, 30, 55, 77, 107
 TCE, 28, 82, 273
 Tedeschi-Blok, 51, 52
 Telfeian, 254
 Teppo, 52
 Terasaki, 258
 Tomografía computerizada,
 28, 29, 30
 Tomografía por emisión de
 positrones, 28, 30
 Tong, 82, 83, 88, 93, 94, 273,
 274
 Torp, 60, 278
 Tortosa, 42, 43, 45, 47, 243,
 244, 245, 246
 Traumatismo
 craneoencefálico, 28

- Trizna, 52, 53
Van Buchem, 63, 64, 65, 66,
67, 68, 70, 73, 74, 78, 80,
81
Varela, 62
Verstegen, 41, 49, 50, 248,
250, 252
VIH, 28, 54, 82, 273
Virus de la inmunodeficiencia
humana, 28
von Deimling, 62
Watanabe, 57, 61, 254
Weller, 38
Westphal, 49, 248
Whittle, 254
Wiemels, 52
Wilne, 42, 43, 44, 45, 46, 47,
48, 241, 242, 243, 245, 246,
261, 263, 264, 265, 267,
270, 272
Wrensch, 41, 42, 44, 45, 46,
47, 48, 49, 50, 52, 53, 54,
55, 241, 242, 243, 244, 248,
261, 263, 264, 265, 268,
270, 272
Yasuhara, 43, 48, 272
Yates, 51
Zahm, 54
Zainuddin, 52
Zuber, 60
Zülch, 38