

## Tumores malignos del cerebro: uno de los principales retos de la medicina actual

**Malignant brain tumors: one of the main challenges of current medicine**

Jesús Vaquero Crespo

Académico correspondiente. Real Academia de Doctores de España. [jvaquero@telefonica.net](mailto:jvaquero@telefonica.net)

**An. Real. Acad. Doct. Vol 2, (2016) pp. 202-232.**

RESUMEN	ABSTRACT
Los tumores cerebrales malignos representan uno de los principales retos de la Medicina actual. En el presente artículo se describen las principales características de estos tumores y se presentan algunas de las líneas de investigación que buscan alternativas terapéuticas en estas neoplasias. A pesar de los avances técnicos de la moderna Neurocirugía, aún estamos lejos de poder modificar significativamente el pobre pronóstico de los pacientes, por lo que se hace necesario agrupar los esfuerzos de múltiples disciplinas, con el propósito de lograr un mayor conocimiento de los factores biológicos que determinan su origen y crecimiento.	Malignant brain tumors are one of the main challenges of modern Medicine. In this article we describe the main characteristics of these tumors and some of the research lines that seek therapeutic alternatives in these neoplasms. Despite the technical advances of neurosurgery, we are still far from being able to modify significantly the poor prognosis of patients suffering these tumors, so the efforts of multiple disciplines is necessary, in order to achieve a greater understanding of biological factors that determine their origin and growth.
<b>Palabras clave:</b> Tumor cerebral. Neurocirugía.	<b>Keywords:</b> Brain tumor. Neurosurgery.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Los tumores malignos cerebrales en su mayor se originan a partir de las células gliales del Sistema Nervioso, sobre todo astrocitarias, constituyendo así lo que genéricamente denominamos como “gliomas”, o bien como “astrocitomas”, cuando nos referimos específicamente a los tumores derivados de la glía astrocitaria, u “oligodendrogliomas”, cuando nos referimos a tumores derivados de las células de oligodendroglía, que constituyen una población de células gliales bien caracterizadas.

Aunque los gliomas pueden tener diferente grado de malignidad, en su mayor parte son biológicamente agresivos y a ellos nos referimos entonces como “gliomas de alto grado”. Como ejemplo más característico y maligno de estos gliomas tenemos los “glioblastomas” hoy considerados como gliomas de origen astrocitario y que representan la forma más maligna y agresiva.

En cualquier caso, estos tumores representan uno de los mayores retos de la Medicina actual y los neurocirujanos nos enfrentamos a ellos con sofisticadas técnicas quirúrgicas que permiten, la mayor parte de las veces, su exéresis con aceptables índices de morbilidad y mortalidad, pero generalmente este esfuerzo terapéutico poco representa a corto o medio plazo, ante un comportamiento biológico peculiar que condiciona siempre la recidiva local del tumor, independientemente del tratamiento realizado. Es cierto que a lo largo de las últimas décadas mucho hemos conocido acerca de la biología de los tumores cerebrales, mucho se han desarrollado las técnicas de neuroimagen que nos permiten su diagnóstico más precoz y seguro, y mucho se ha avanzado en las técnicas anestésicas y quirúrgicas, pero todos estos avances de poco o nada han servido para prolongar la supervivencia de un paciente portador de un glioma cerebral maligno o para modificar la historia natural de estos tumores.

En el presente artículo haremos un breve repaso de las características biológicas de los principales tipos de tumores cerebrales malignos y expondremos algunos de los conocimientos actuales acerca de estas neoplasias, haciendo énfasis en líneas de investigación que tal vez permitan, en los próximos años, un nuevo enfoque terapéutico.

## 2. ASTROCITOMAS MALIGNOS Y GLIOBLASTOMAS

---

### 2.1. Concepto anatomoclínico.

En el cerebro podemos encontrar astrocitomas de todos los tipos histológicos reconocidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que comprende desde las formas más benignas a las formas más agresivas, generalmente representadas por los astrocitomas anaplásicos (Kleihues et al, 1993).

Son tumores que suelen presentarse en forma más o menos localizada, en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, en cualquier localización. Macroscópicamente suelen ser tumores sólidos, aunque a veces pueden ser quísticos, con una consistencia y textura análogas a las de la sustancia blanca del cerebro. En ocasiones pueden mostrar áreas de necrosis y hemorragia, lo que representa casi siempre signos de transformación maligna (Russell y Rubinstein, 1989).

Desde el punto de vista histológico, la mayor parte de los astrocitomas hemisféricos son de la variedad fibrilar, si bien son poco frecuentes los cuadros puros, ya que se suelen encontrar áreas gemistocíticas, pilocíticas e incluso oligodendrogiales, entremezcladas con las de astrocitoma fibrilar. Uno de los mayores problemas a la hora de una correcta clasificación del grado histológico de los astrocitomas de los hemisferios cerebrales viene dado por la posible subjetividad del observador. Por ello, parece cobrar importancia en los últimos años la clasificación en grados propuesta por el grupo de Daumas-Duport en 1988 (clasificación de St. Anne-Mayo). En esta clasificación se tiene en cuenta la presencia o ausencia de: atipia celular, imágenes de mitosis, proliferación celular y necrosis (Daumas-Duport et al, 1988). Cuando se observa una de estas variables, generalmente atipias nucleares, se otorga un grado 2 (corresponde al grado II clásico de los astrocitomas de bajo grado). Cuando están presentes dos de las variables descritas, generalmente atipias nucleares y mitosis, estaríamos ante un astrocitoma grado 3, y cuando están presentes tres de las variables citadas, generalmente atipias, mitosis y proliferación endotelial o necrosis, estaríamos ante un grado 4, y el pronóstico es el mismo que el correspondiente a un glioblastoma multiforme.

Debe tenerse claro el concepto de que cualquier astrocitoma de los hemisferios cerebrales considerado “benigno” (grado 2) puede condicionar una supervivencia entre 5 y 10 años (a diferencia de los grados 3 y 4, con supervivencia media entre 1 y 2 años), puesto que la norma es que estos

astrocitomas de grado 2 acaben transformándose en formas malignas y condicionen la muerte del paciente tras su recidiva local, independientemente del tratamiento aplicado.

El cuadro clínico de los astrocitomas malignos de los hemisferios cerebrales viene determinado por la aparición de un síndrome de hipertensión intracraneal, al que se puede añadir un síndrome focal, dependiendo de la localización en el hemisferio cerebral. Son algo más frecuentes en varones, con una mayor incidencia hacia la edad media de la vida. Entre un 40 y 75 % de los casos, la sintomatología inicial está representada por la aparición de crisis convulsivas. En la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y en la Resonancia Magnética (RM) los astrocitomas de alto grado muestran imágenes análogas a las que describiremos a propósito del glioblastoma multiforme. La RM es extraordinariamente útil para detectar astrocitomas infiltrantes, isodensos en la TAC, así como para apreciar la extensión real del tumor, que suele ser muy superior a la que muestra el estudio de TAC.

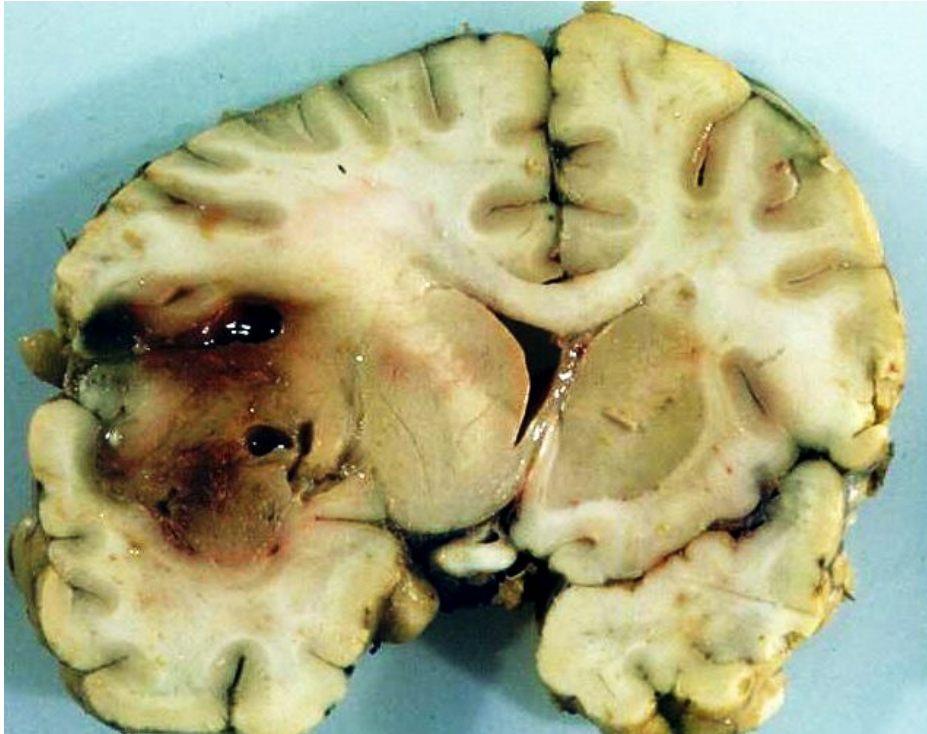
El *tratamiento* de los astrocitomas malignos de los hemisferios cerebrales debe ser quirúrgico, realizándose su extirpación siempre que la localización lo permita, con aplicación posterior de radioterapia. En determinadas zonas, de importancia funcional, la cirugía debe quedar limitada a la obtención de biopsia para establecer el diagnóstico. Además de la radioterapia se han señalado otros factores, tales como la edad y el grado de resección quirúrgica, que parecen influir significativamente en el pronóstico evolutivo de los astrocitomas cerebrales (Salzman, 1990, 1991). De hecho, a igualdad de imagen histológica, parece existir un mejor pronóstico biológico en los astrocitomas diagnosticados en edades más jóvenes, lo que se relaciona el frecuente hallazgo de diferencias en el análisis citogenético y de biología molecular de estos tumores, y lo mismo ocurre en el caso de los glioblastomas, como señalaremos más adelante.

En los últimos años, el desarrollo de técnicas inmunohistoquímicas, como la que permite la demostración histológica del antígeno nuclear de proliferación Ki-67, o su epitopo MIB-1, parece poder establecer diversos subgrupos dentro de los astrocitomas, en virtud de su potencialidad de crecimiento y por tanto, sugerir diferentes pronósticos ante imágenes que pueden ser análogas desde el punto de vista del diagnóstico histológico convencional. No obstante, la experiencia acumulada en gliomas malignos muestra que, al menos en astrocitomas y glioblastomas, el índice de proliferación celular no representa un factor pronóstico con clara influencia sobre la supervivencia del paciente (Bookwalter et al, 1986; Karkavelas et al, 1995; Barker et al, 1996).

El **glioblastoma multiforme** representa una neoplasia altamente maligna, constituida por células con un elevado grado de desdiferenciación. Suele presentarse en la 4ª y 5ª décadas de la vida, con un máximo de incidencia entre los 50 y 55 años y es más frecuente entre los varones. Presenta un crecimiento muy rápido, con el desarrollo de un cuadro de hipertensión intracraneal asociado a un síndrome focal, dependiendo de su localización. Las localizaciones preferentes son los lóbulos frontal y temporal, y en menor grado las regiones parietal, occipital y ganglios basales. Con frecuencia se afecta más de un lóbulo y en ocasiones la afectación es bilateral, como consecuencia de la extensión del tumor a través del cuerpo calloso. Excepcionalmente se encuentra en el cerebelo o en la médula espinal, y en un pequeño porcentaje de casos, el crecimiento es multicéntrico. Su elevada incidencia (representa aproximadamente la mitad de los gliomas) y sus peculiaridades clínicas, le confieren una individualidad propia (Thomas y Graham, 1980; Russell y Rubinstein, 1989; Vaquero y Coca, 1990; Kleihues et al, 1993). La histogénesis de este tumor es aún fuente de controversias. Para la mayoría de los autores representa la forma más anaplásica y maligna de todos los gliomas, y sus elementos constituyentes son de origen astrocitario. Sin embargo, existen casos en los que este origen astrocitario no puede ser puesto de manifiesto, lo que unido a la ocasional evidencia de áreas de diferenciación oligodendrogliol o incluso ependimaria, sugiere la posibilidad de otras vías histogénicas. Por otra parte, se admite la posibilidad de que el glioblastoma multiforme pueda nacer como tal tumor o que a él se llegue como consecuencia de una transformación maligna en un astrocitoma previo. De hecho, la mayoría de los astrocitomas bien diferenciados de los hemisferios cerebrales, cuando experimentan una transformación maligna y una rápida progresión, lo hacen mostrando anatomopatológicamente una imagen de glioblastoma multiforme. Por ello, actualmente se acepta que existen dos tipos diferentes de glioblastomas, a pesar de que la imagen histológica de ambos es similar. Por una parte tendríamos los “glioblastomas primarios”, propios del adulto o de edades avanzadas de la vida, y que se desarrollan como tumores primarios. En sus células tumorales existe una sobreexpresión del receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) y raramente se detectan mutaciones del gen p53. Sin embargo, los “glioblastomas secundarios”, originados por transformación maligna de un astrocitoma previo, muestran con alta frecuencia mutaciones del gen p53 y rara vez sobreexpresión de EGFR (Watanabe et al, 1996). Estas diferencias podrían explicar por qué, con igualdad de tratamientos, el comportamiento biológico es más agresivo en los glioblastomas del adulto que en los glioblastomas que se desarrollan en pacientes más jóvenes (Salcman, 1990).

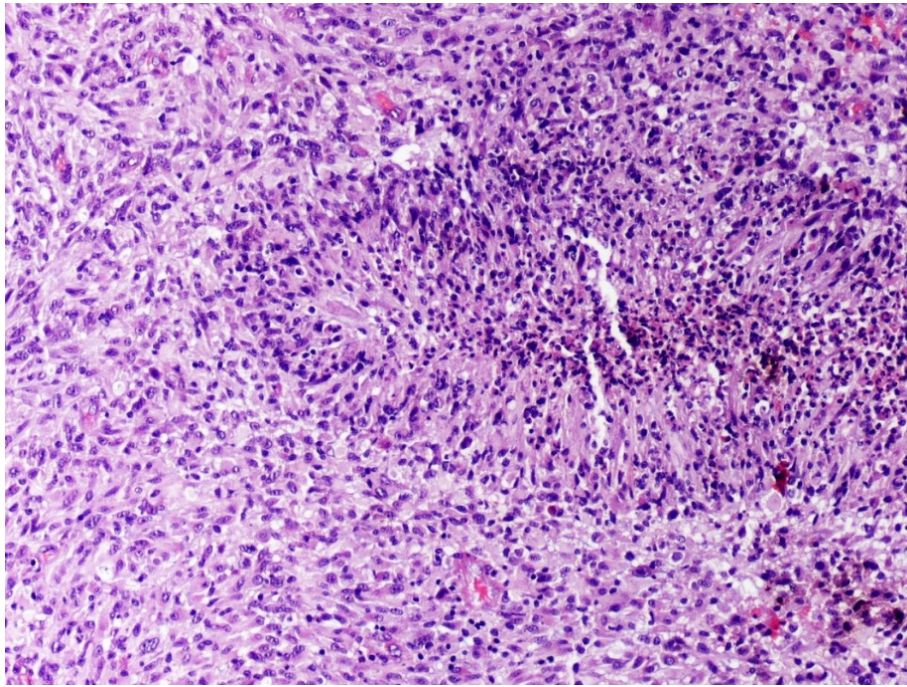
El aspecto macroscópico de un glioblastoma suele ser el de una masa tumoral, aparentemente bien circunscrita en la sustancia blanca cerebral, pero de bordes irregulares. Al corte, es característico el aspecto variable ("multiforme")

de su superficie, con áreas de necrosis y hemorragia, e incluso zonas quísticas (Figura 1). La consistencia suele ser blanda, aunque en algunos casos, cuando existen fenómenos fibróticos, se aprecian zonas firmes, más o menos amplias.



*Figura 1.- Aspecto necrótico de un glioblastoma multiforme.*

El cuadro histológico es también altamente variable, tanto de un tumor a otro, como en diferentes áreas de un mismo tumor. Sin embargo, es característico la alta densidad celular, la elevada cantidad de figuras de mitosis, el pleomorfismo nuclear y la existencia de zonas de necrosis, signo éste de gran importancia diagnóstica y principal dato diferencial respecto de los astrocitomas anaplásicos. Con frecuencia, las células tumorales se disponen en torno a las áreas de necrosis, formando pseudoempalizadas, y no es infrecuente, por último, apreciar focos hemorrágicos de variable amplitud (Figura 2).



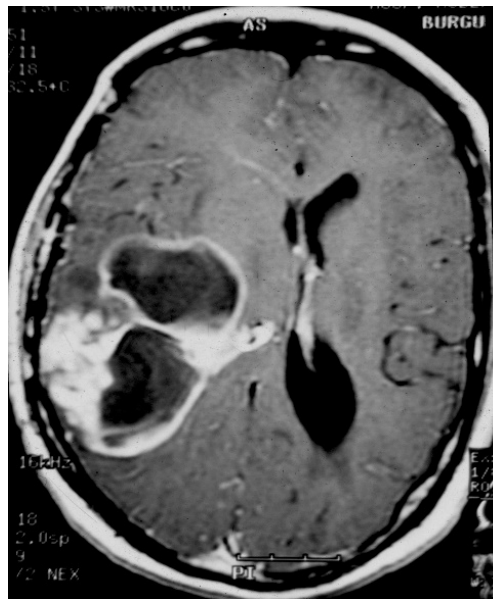
*Figura 2.- Aspecto microscópico de un glioblastoma cerebral. En el centro se ve la localización de las células del tumor formando una especie de empalizada en torno a una zona de necrosis.*

Actualmente con técnicas de inmunohistoquímica se puede poner de manifiesto la presencia de proteína gliofibrilar en todos los astrocitomas y en la mayoría de los glioblastomas, si bien en estos últimos tumores no todas las células muestran la misma reactividad. La positividad suele ser muy intensa en las células de mayor tamaño, suele ser variable en las células fibrilares y muy escasa o nula en las células pequeñas, de aspecto anaplásico e indiferenciado, hoy consideradas como “células madre tumorales”.

Otro dato histológico a destacar en estos tumores es el patrón vascular, en el que fundamentalmente se pueden identificar dos tipos de alteraciones: 1) hiperplasia endotelial, que es muy característica y que puede ser tan prominente que llega, a veces, a obliterar las luces vasculares; 2) proliferación del conectivo perivascular, de tal manera que se llega a formar una especie de malla alrededor de los vasos, en cuyos huecos se alojan fibroblastos. Para algunos autores, esta lesión podría representar un estadio inicial de la transformación sarcomatosa que ocasionalmente se observa en el seno de estos tumores, dando así lugar a la variante conocida como *gliosarcoma* y que se caracteriza por la combinación de estructuras propias del glioblastoma, junto a estructuras sarcomatosas, predominando las células sarcomatosas en disposición perivascular.

Desde el punto de vista del *diagnóstico clínico*, se debe sospechar la posibilidad de un glioblastoma multiforme ante todo síndrome rápidamente

progresivo de hipertensión intracraneal, desarrollado en un adulto. La TAC muestra una lesión expansiva, con edema adyacente y con morfología irregular. Tras la administración de contraste, la lesión suele mostrar un refuerzo heterogéneo, irregular, y es frecuente observar imágenes de captación anular en torno a zonas hipodensas que representan zonas de necrosis. En base a las imágenes de TAC, a veces se plantea un diagnóstico diferencial con abscesos y con infartos cerebrales atípicos. En el caso de los abscesos, la cápsula, puesta de manifiesto tras la administración de contraste, suele ser mucho más fina y regular que la imagen anular que a veces muestran los glioblastomas, y en cuanto a la posibilidad de un infarto atípico, la desproporción entre volumen lesional y efecto de masa deben ser considerados como argumentos a favor de esta última posibilidad. En cualquier caso, cuando existan dudas razonables, éstas suelen desaparecer mediante la realización de un nuevo estudio TAC, tras cierto tiempo de evolución. La RM puede poner de manifiesto la extensión del tumor e identificar las zonas de necrosis y hemorragia intratumorales, muy sugerentes de glioblastoma (Figura 3).



*Figura 3.- Imagen de un glioblastoma en Resonancia Magnética*

Cuando se realiza una arteriografía, podemos apreciar vasos neoformados, de forma y calibre irregular, así como fístulas arteriovenosas, datos que pueden considerarse patognomónicos en la mayoría de los casos.

Actualmente, cualquier tratamiento utilizado en los pacientes con un glioblastoma multiforme es meramente paliativo y tan solo consigue alargar en escasa medida la supervivencia. Esta supervivencia suele ser inferior a 6 meses



tras hacer el diagnóstico, si no se realiza ningún tipo de tratamiento. La cirugía, con extirpación lo más amplia posible de la tumoración, seguida de radioterapia, puede lograr una supervivencia media de 1 año tras el diagnóstico. La quimioterapia por vía sistémica (BCNU, CCNU) clásicamente se ha considerado que no tiene un efecto significativo, pero en los últimos años se están obteniendo supervivencias importantes, en determinados casos, por medio de la aplicación de quimioterapia soportada por biopolímeros degradables, que se colocan en el lecho de resección quirúrgica, o bien mediante la administración, por vía oral, de temozolomida. Otras técnicas, como la inmunoterapia, radioterapia intersticial, fototerapia, etc. están en fase de evaluación y desarrollo, sin que aún se haya establecido su posible eficacia real, ya sea como técnicas aisladas o en combinación con otras opciones terapéuticas, tales como la cirugía y la radioterapia convencional (Vaquero y Coca, 1990).

## **2.2. Tratamiento de los gliomas malignos cerebrales con técnicas biológicas.**

En los últimos años y ante las escasas posibilidades terapéuticas realmente efectivas que tenemos frente a los glioblastomas, se han desarrollado líneas de investigación más o menos atractivas que tratan de buscar nuevas posibilidades. Entre estos nuevos intentos terapéuticos cabe citar los que generalmente se denominan “terapias biológicas”. Uno de los principales tratamientos biológicos propuestos para luchar contra los gliomas malignos del cerebro, está representado por las técnicas de inmunoterapia adoptiva, que tratan de llevar células linfoides con capacidad citotóxica antitumoral al propio estroma de los gliomas (Young et al, 1977; Takakura et al, 1982; Jacobs et al, 1986a, 1986b; Shimizu et al, 1987; Merchant et al, 1988a, 1988b; Okamoto et al, 1988; Barba et al, 1989; Vaquero et al, 1989a, 1989b, 1990, 1994). Estas técnicas se han desarrollado partiendo de la hipótesis de que los gliomas malignos no se extienden fuera del Sistema Nervioso porque el sistema inmunitario impide tal propagación, al reconocer como extraños los antígenos de tipo “neural” que las células tumorales puedan tener, destruyéndolas cuando tratan de anidar en órganos extracraneales.

Aunque los primeros ensayos, realizados a principio de los años 70, administrando linfocitos autólogos por inyección directa sobre el tumor, mostraron en ciertos casos algún efecto beneficioso, no se pudo determinar con seguridad que el tratamiento empleado aumentara la supervivencia de los pacientes y, por otra parte, al no contar entonces de forma sistemática con los métodos de diagnóstico morfológico hoy disponibles (TAC, RM) la valoración real de estos ensayos no pudo ser establecida.

En los años siguientes, a pesar del interés teórico que suscitaba la inmunoterapia de los tumores cerebrales y de los progresivos avances en el conocimiento de su inmunología, esta línea de investigación quedó en cierto modo relegada a un segundo término, hasta el descubrimiento del fenómeno LAK. En 1982 Grimm y cols utilizaron el término "Lymphokine-Activated-Killer-cells" (células LAK) para describir un nuevo sistema linfocitotóxico con características propias, que le hacen diferente de los previamente conocidos (linfocitos T citotóxicos y células NK) (Grimm et al, 1982, 1983, 1988). Las células LAK representan una población de linfocitos citotóxicos, generada tras la incubación de linfocitos de sangre periférica, durante 2-3 días, con interleuquina-2 (IL-2), y son capaces de lisar células tumorales NK-resistentes. La IL-2 es una glicoproteína con un peso molecular de 15.000 daltons y actualmente puede ser obtenida en grandes cantidades, gracias a las técnicas de ingeniería genética. En condiciones normales es segregada por los linfocitos T auxiliares, en respuesta a estímulos diversos. Los primeros ensayos clínicos de inmunoterapia con administración sistémica de células LAK e IL-2 fueron dados a conocer hacia 1985 y mostraron cómo se podían obtener regresiones tumorales en casi el 50% de los pacientes con cáncer diseminado. Sin embargo, la toxicidad atribuida a la IL-2 hacia pensar en la conveniencia de sustituir la terapia sistémica por una administración local en el seno de los distintos tumores, una técnica que podría ser particularmente útil en el caso de los gliomas, teniendo en cuenta su limitación regional.

Simultáneamente a estos primeros estudios, Jacobs y cols. (1986a, 1986b) demostraron el efecto citotóxico in vitro de las células LAK sobre los gliomas malignos y más tarde, la buena tolerancia tras su administración intratumoral en pacientes. Estos resultados plantearon la posible utilidad de una administración estereotáxica, en el interior del tumor o bien en el lecho de resección quirúrgica, de células LAK. En esta línea de investigación clínica pronto destacaron dos grupos de investigación: el grupo del NINCDS en Bethesda, y el grupo del Medical College of Virginia, en Richmond, Virginia (Merchant et al, 1988a, 1988b, Barba et al, 1989). Los resultados obtenidos por ambos grupos fueron muy similares, y mostraron en casos aislados (aproximadamente 10 % de los pacientes) estabilizaciones e incluso regresiones transitorias del volumen tumoral tras la inmunoterapia.

También el grupo de la Universidad de Osaka, en Japón, señalaron la utilidad de una inmunoterapia con células LAK intratecales en la diseminación de tumores por vía del LCR y particularmente en el caso de siembras de meduloblastoma (Okamoto et al, 1988). Sin embargo, parece ya aceptado que este tratamiento, al menos por sí solo, no es capaz de aumentar la supervivencia de los pacientes y que, además, en algunos casos puede causar serias complicaciones

al aumentar el edema peritumoral, un efecto que generalmente ha sido atribuido a la IL-2. Una explicación para la escasa efectividad real de estos tratamientos en gliomas malignos puede deducirse del hecho de que se requieren unas 50 células efectoras por cada célula tumoral al objeto de lograr una citolisis tumoral eficaz, lo que implicaría la necesidad de administrar ingentes cantidades de linfocitos efectores activados (células LAK), teniendo en cuenta el elevado número de células tumorales sobre las que generalmente se aplican estos procedimientos. Sin embargo, y basándonos en estos argumentos, no puede descartarse una cierta eficacia de estas técnicas de inmunoterapia en el caso de ser aplicadas a lechos de resección quirúrgica, en los que exista una mínima cantidad de células tumorales viables. De forma paralela a estos estudios utilizando células LAK, se ha planteado también la posibilidad de lograr un efecto citotóxico sobre células tumorales utilizando citoquinas en ausencia de células efectoras. Entre estas citoquinas, además de la IL-2, se ha planteado el uso de diversos tipos de interferón y, de forma aún experimental, se contempla la posible utilización del factor de necrosis tumoral (TNF) (Vaquero et al, 1995).

Es obvio que las técnicas de inmunoterapia aplicadas actualmente a los tumores malignos cerebrales ofrecen muy pocas esperanzas reales y parecen requerir el empleo de células efectoras para lograr una mínima eficacia (Vaquero y Martínez, 1989, Vaquero et al, 1989a, 1989b, 1990, 1994). Sin embargo, representan una línea de investigación abierta por cuanto que nos aproximan al concepto de un tratamiento biológico de estas neoplasias. Si, como muchos piensan, el desarrollo de un tumor obedece al fallo de los mecanismos de defensa inmunológicos que en condiciones normales vigilan y regulan la proliferación tumoral, es obvio que la modulación de nuestros propios sistemas de defensa frente a tumores puede llegar a ser un arma importante en la terapéutica oncológica del futuro (Vaquero et al, 1989c). Por otra parte, es obvio que existen indicios de que, en determinadas condiciones, la inmunoterapia con células linfoides activadas puede ser eficaz, siempre que lográramos poner en contacto con las células tumorales a un suficiente número de células linfoides y siempre que dichas células tuvieran suficiente actividad citotóxica frente a un determinado tumor. El empleo de nuevas citoquinas, tales como el TNF, y el empleo de nuevos tipos de células linfoides, tales como los linfocitos del estroma tumoral (células TIL), que pueden ser extraídos y activados *in vitro*, representan nuevas esperanzas que justifican el mantenimiento de vías de investigación acerca del tratamiento biológico de los tumores malignos cerebrales.

### **2.3. Quimioterapia intratumoral en gliomas malignos por medio de biopolímeros degradables.**

Es un hecho aceptado que la administración sistémica de agentes quimioterápicos tiene poca utilidad en el manejo terapéutico de los gliomas, en parte como consecuencia de la barrera hematoencefálica, que dificulta la llegada de estos agentes al tumor. En los últimos años se están intentando nuevas estrategias de quimioterapia para los gliomas malignos, que tratan de liberar localmente algunas sustancias antitumorales en el lecho de resección, evitando al mismo tiempo la aparición de efectos sistémicos. La utilización de bombas de infusión para estos fines tiene el inconveniente de posibles infecciones y obstrucción del sistema. Más prometedor es el hallazgo de que determinados fármacos quimioterápicos pueden ser incorporados a polímeros biodegradables que liberan de forma continua y controlada el fármaco, una vez depositados en el lecho de resección tumoral. Diversos fármacos se han utilizado hasta ahora para esta modalidad de tratamiento, destacando la carmustina (BCNU), el taxol y el carboplatino. Aunque aún no existen grandes series de pacientes tratados con estas técnicas, parece probado que pueden aumentar la supervivencia de forma significativa, sobre todo en pacientes que son reoperados por recidiva tumoral (Brem et al, 1994).

#### **2.4. Terapia génica aplicable a gliomas malignos**

En las últimas décadas y fundamentalmente por el grupo de Martuza, de la Universidad de Georgetown, en Washington, se han desarrollado líneas de trabajo que han llevado al concepto de lo que hoy se conoce como “Neurocirugía molecular” (Martuza, 1993). Consiste en el desarrollo o manipulación de ciertas moléculas que pueden utilizarse para alterar la función celular en el Sistema Nervioso. Una de las técnicas más utilizadas a nivel experimental ha sido la administración local, sobre un glioma maligno, de partículas retrovíricas a las que se ha introducido el gen de la timidín-kinasa del virus del herpes. Dichas partículas se incorporan a las células tumorales, en función de la actividad mitótica de estas últimas, que se hacen así susceptibles a la acción selectiva de fármacos antiherpéticos. Aunque los resultados obtenidos a nivel experimental, sobre líneas tumorales, como el glioma C6, parecían prometedores, la aplicación de estas técnicas sobre pacientes portadores de gliomas malignos no ha mostrado hasta ahora resultados satisfactorios.

#### **2.5. Angiogénesis y permeabilidad vascular en glioblastomas**

La angiogénesis tumoral representa un fenómeno necesario para el desarrollo de las neoplasias y consiste en que las células tumorales, cuando alcanzan un determinado número y se hace difícil su nutrición a través del medio extracelular, segregan factores que inducen la neoformación de vasos en el tejido huésped, con lo cual el tumor crea su propia red vascular y asegura su crecimiento. Ya en los años 70 se consideraba que debería existir un “factor de angiogénesis tumoral” cuya inhibición podría representar una importante estrategia en la terapia antineoplásica. Hoy día son múltiples los “factores de angiogénesis” que se han identificado como inductores de la neovascularización en tumores. Entre ellos deben citarse como más importantes, el VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), el aFGF (acidic fibroblastic growth factor), el bFGF (basic fibroblastic growth factor), y el PD-EGF (platelet-derived endothelial growth factor). Por otra parte, las primeras aportaciones acerca de que los fenómenos de extravasación vascular y por tanto de formación de edema, podían estar mediados por las propias células neoplásicas surge en 1983, cuando Senger y cols identificaron un polipéptido, con un peso molecular entre 34 y 43 kD, segregado por las células de un carcinoma hepático y que relacionaron con la formación de líquido ascítico. La capacidad de esta sustancia para inducir fenómenos de permeabilidad vascular era muy superior a la de la histamina y fue denominada como VPF (vascular permeability factor). En el caso de los tumores cerebrales, la primera demostración acerca de la existencia de una proteína elaborada por células de los gliomas malignos, capaz de provocar un aumento de la permeabilidad vascular, fue publicada por Bruce y cols, en el año 1987. Estos autores demostraron, además, que este efecto puede ser inhibido mediante la administración de dexametasona, lo que permitió una explicación al hecho bien conocido de que la dexametasona es útil para contrarrestar los síntomas derivados del edema asociado a los gliomas, pero ejerce un efecto mucho menor sobre el edema de causa traumática. Posteriormente se publicaron algunos estudios que sugerían que esta proteína podría provocar no solo un aumento de la permeabilidad vascular, sino también un aumento de la angiogénesis y se comenzó a considerar la posibilidad de que el factor de permeabilidad vascular y el factor de crecimiento endotelial vascular fueran en realidad una única proteína elaborada por las células del tumor (Connolly et al, 1989).

Estudios más recientes han confirmado esta hipótesis, identificándose la proteína descrita por Bruce y cols., en 1987, con el VEGF, por lo que hoy se habla generalmente de VEG/VPF (vascular endotelial growth/vascular permeability factor).

Se conoce ya que existen al menos 4 tipos de VEG/VPF, con diferente número de aminoácidos: el VEG/VPF-121, el VEG/VPF-165, el VEG/VPF-189, y el VEG/VPF-206. Entre ellos, el más caracterizado es el VEG/VPF-165, con 165

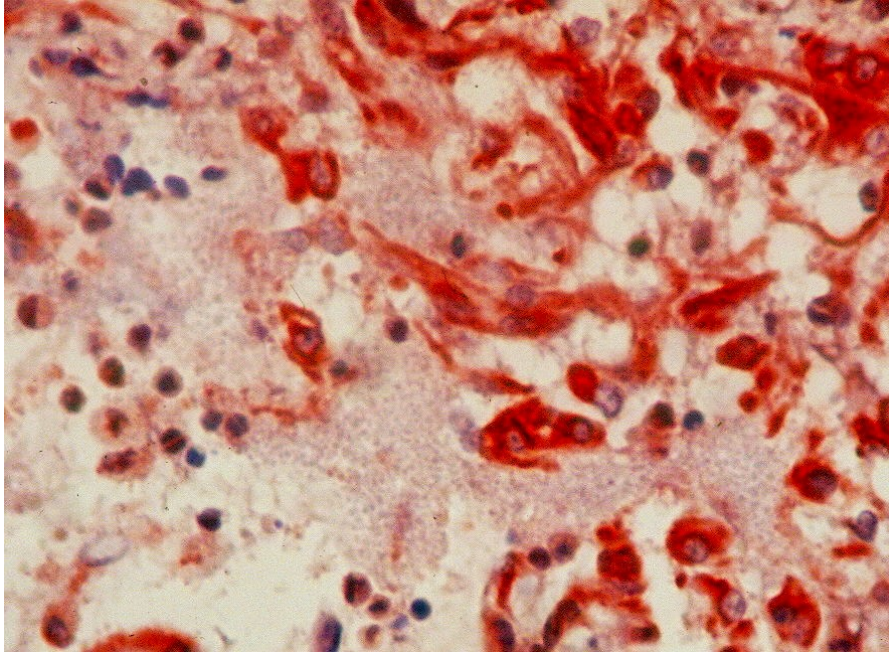
aminoácidos, que es muy similar al PlGF (placenta growth factor) humano y que puede ser detectado inmunohistoquímicamente utilizando un anticuerpo monoclonal obtenido con la tecnología de producción de hibridomas.

En el caso de los gliomas, el VEG/VPF se origina en el citoplasma de las células tumorales, como consecuencia de una alteración génica, y se libera al medio extracelular, actuando sobre receptores específicos de los endotelios vasculares, algunos de los cuales no se expresan en el endotelio del tejido cerebral normal. Teniendo en cuenta los conocimientos actuales acerca de las funciones del VEG/VPF, la célula endotelial, en respuesta a la llegada de esta proteína, entraría en fase proliferativa (angiogénesis) y al mismo tiempo aumentaría su permeabilidad, con lo cual se facilita la producción de edema vasogénico y quistes intratumorales.

Parece ser que existen dos receptores para el VEGF (el VEGF-R1 y el VEGF-R2) siendo ambas proteínas del tipo de la tirosinquinasa. Una nueva familia de receptores endoteliales del tipo de la tirosinquinasa se ha descrito recientemente sobre células endoteliales (el Tie-1 y el Tek/Tie-2) aunque se conoce poco acerca de su función. El VEGF-R1, se llamó inicialmente flt, y el VEGF-R2, también es conocido como flk-1, NYK y KDR. Los dos receptores se relacionan estructuralmente y ambos pertenecen al grupo de los receptores de clase III de la proteína tirosinquinasa. Estos receptores se expresan exclusivamente sobre células endoteliales. Mientras que el VEGF-2 se relaciona claramente con la proliferación endotelial, no se conoce con exactitud el papel biológico que desempeña el VEGFR-1.

Por otra parte, se ha relacionado la presencia de quistes intratumorales y de edema vasogénico, con la mayor o menor expresión de VEGF en las células de los gliomas, lo que parece confirmar el papel de esta citoquina en los fenómenos de permeabilidad vascular (Figura 4).

En nuestro laboratorio se ha estudiado sobre muestras de glioblastoma si existe una relación entre expresión de VEGF en las células del tumor y la mayor o menor presencia de edema peritumoral o el valor del área endotelial vascular del tumor, como medida de angiogénesis. Los resultados que obtuvimos, tras el estudio de una serie extensa de glioblastomas, permitió demostrar que en los glioblastomas, la presencia de edema peritumoral se relaciona con la expresión de VEGF por parte de las células tumorales, pero es posible que existan otros factores, además de la simple expresión de VEGF, que pueden influir sobre la formación del edema vasogénico asociado a estos tumores.



*Figura 4.- Expresión de VEGF en células de un glioblastoma cerebral*

Cuando se estudió la relación entre expresión de VEGF y angiogénesis, se observó que existe una correlación estadísticamente muy significativa entre expresión de VEGF y área endotelial vascular, medida con un sistema morfométrico tras el marcaje inmunohistoquímico de los endotelios vasculares con el marcador CD-34. En los glioblastomas estudiados, la superficie endotelial para cada 1.000 células del tumor, osciló entre 16.7 y 107  $\mu\text{m}^2$ , con un valor medio de  $38.7 \pm 18.2 \mu\text{m}^2$ . Teniendo en cuenta observaciones previas (Leon et al, 1996) que sugieren una influencia pronóstica del grado de angiogénesis en tumores astrocitarios, recogimos la supervivencia de dos grupos homogéneos de pacientes operados y radiados por un glioblastoma y se estudió dicha supervivencia en función de que los tumores tuvieran una superficie vascular endotelial inferior o superior a 35  $\mu\text{m}^2$  por cada 1.000 células tumorales. Tras el análisis de 38 pacientes, observamos una supervivencia media, para la totalidad de la serie, de  $48.1 \pm 14.1$  semanas, pero cuando se analizó la correlación entre superficie endotelial y supervivencia, se observó que para los 18 pacientes con un área endotelial total menor de 35  $\mu\text{m}^2/1.000$  células, la supervivencia media fue de  $50.7 \pm 3.7$  semanas, mientras que la supervivencia media fue de  $45.9 \pm 2.8$  semanas para los 20 pacientes cuyo tumor mostró un área endotelial mayor de 35 ( $p=0.03$ ).

Aunque es bien conocido que los parámetros microvasculares son muy variables en glioblastomas (Wesseling et al, 1994, 1998) y que influyen múltiples factores sobre el pronóstico de los pacientes con gliomas malignos cerebrales (Hoshino, 1984; Leon et al, 1996; Stemmer-Rachamimov y Louis, 1997), estos

resultados sugieren que la medida de la angiogénesis intratumoral tiene un valor pronóstico sobre la supervivencia de los pacientes con un glioblastoma, al igual que ya se había sugerido previamente para el caso de los astrocitomas.

Teniendo en cuenta estos datos, se han aplicado protocolos terapéuticos en gliomas malignos cerebrales, utilizando sustancias inhibitoras de la angiogénesis. Muchas de estas sustancias parecen mostrar una cierta eficacia, controlando el crecimiento tumoral (Hawkins, 1995). Entre ellas, cabe señalar los derivados de la fumagilina (TNP-470 ó AGM-1470), el tecogalán (DS-4152), la suramina, el batimastato o el linomide.

### 3. OLIGODENDROGLIOMAS MALIGNOS

---

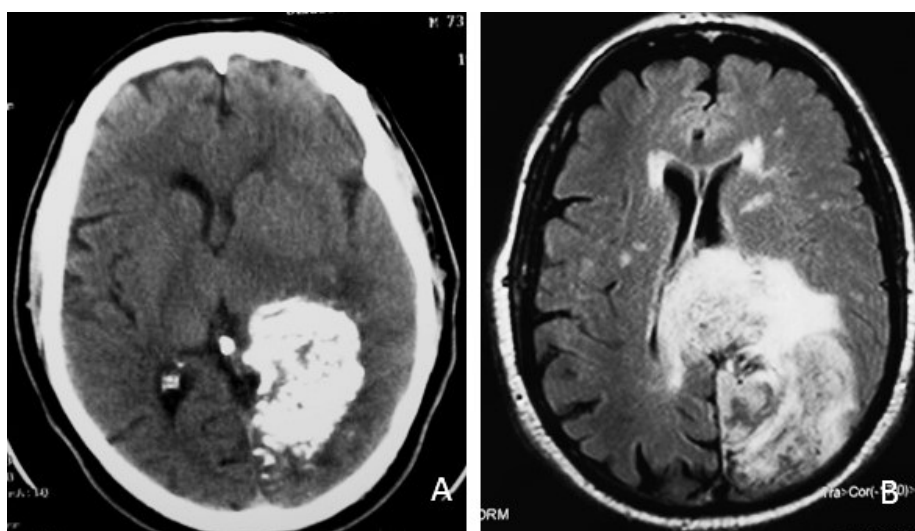
Entre los gliomas cerebrales malignos debemos incluir los oligodendrogliomas anaplásicos o malignos. Los oligodendrogliomas (considerando tanto formas “benignas” como formas agresivas) constituyen lesiones de aspecto variable, con un color gris rosado y consistencia blanda, mucoide, o bien algo más firme que la propia del tejido cerebral. En el 40 % de los casos existe una rica vascularización y en el 70 % de los oligodendrogliomas de los hemisferios cerebrales se observan calcificaciones, casi siempre en relación con zonas de necrosis o de degeneración mucoide (2,9). Al menos un 25 % de los oligodendrogliomas presentan, al ser estudiados, una morfología anaplásica, con abundantes mitosis e hiperplasia endotelial (formas malignas). No obstante, debemos señalar que puede haber una discordancia entre el comportamiento biológico de estos tumores y su imagen histológica, ya que oligodendrogliomas histológicamente benignos pueden recidivar con una imagen típica de glioblastoma multiforme, y por otra parte, oligodendrogliomas anaplásicos pueden tener supervivencias muy prolongadas. Entre los oligodendrogliomas supratentoriales, más de la mitad se localizan en el lóbulo frontal, generalmente cerca del ventrículo lateral o invadiendo el cuerpo calloso. El lóbulo temporal parece ser el menos afectado por estos tumores. Representan entre el 1 y el 4 % de todos los tumores cerebrales y el 4 % dentro del grupo de los gliomas. El 60 % de los casos son varones y la edad de comienzo de sintomatología suele estar alrededor de los 40 años.

El *cuadro clínico* difiere poco del que corresponde a otras neoplasias intracraneales. Los síntomas suelen preceder varios años al diagnóstico, siendo el síntoma inicial más frecuente la aparición de crisis convulsivas (55 %) seguido de un síndrome de hipertensión intracraneal (16 %) y de la aparición de déficits focales (9 %). Cuando un oligodendroglioma anaplásico recidiva lo suele hacer



mostrando imágenes de mayor malignidad histológica, incluso con el aspecto histológico de un glioblastoma.

Desde el punto de vista *diagnóstico*, la radiología convencional puede mostrar calcificaciones en el seno del tumor (40-60 % de los casos) y signos de hipertensión intracraneal crónica. En la TAC y en RM se aprecian calcificaciones intratumorales en el 90 % de los casos, mostrándose como zonas hiperdensas en el seno de un tejido generalmente hipodenso, que se refuerza con la administración de contraste en el 66 % de los casos. Zonas de degeneración quística se aprecian en el 20 % de los casos (Figura 5).



*Figura 5. Evolución de un oligodendroglioma. A: TAC que muestra un tumor calcificado en lóbulo occipital izquierdo, biopsiado y con características de benignidad. B: Aspecto del tumor, en RM, 7 años más tarde. El tumor progresó a una forma maligna y comportamiento similar al de un glioblastoma multiforme.*

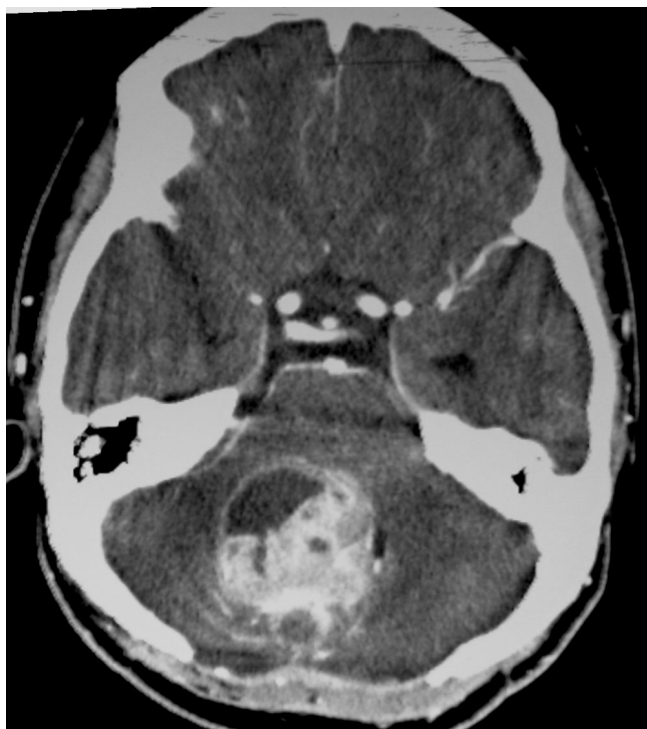
El *tratamiento* de los oligodendrogliomas de los hemisferios cerebrales consiste fundamentalmente en su extirpación quirúrgica, aunque a veces la exéresis radical es difícil de conseguir. La radioterapia postoperatoria aumenta las cifras de supervivencia, aunque para algunos autores su utilidad real es discutible. En cualquier caso, parece estar aceptado que, para las formas benignas, y tras la cirugía, existe una supervivencia, a los 5 años, del 30 %, alcanzándose un 80 % de supervivencias en aquellas series en que se aplica radioterapia postoperatoria. Sin embargo, en las formas anaplásicas, la recidiva es la regla y el pronóstico debe considerarse similar al que presentan los astrocitomas anaplásicos, aun cuando, como hemos señalado anteriormente, no es excepcional la observación de casos con largas supervivencias.

## 4. MEDULOBLASTOMAS Y OTROS TUMORES NEUROECTODERMICOS

---

El meduloblastoma es un tumor maligno, característico de la edad infantil, con histogénesis discutida y localización exclusiva en la fosa posterior (Thomas y Graham, 1980; Rusell y Rubinstein, 1989). Representa aproximadamente el 4 % de todos los tumores intracraneales y el 20 % de los tumores intracraneales de la infancia. Suele desarrollarse a nivel del vermis y es más frecuente en varones (2/3). La máxima incidencia se da entre los 4 - 9 años de edad y si bien el 80 % de los meduloblastomas se diagnostican antes de los 15 años de edad, existen casos en el adulto, donde tienen tendencia a localizarse lateralmente, en los hemisferios cerebelosos, mostrando con frecuencia un crecimiento exófitico. En los últimos años se tiende a incluir estos tumores, junto con el pineoblastoma, el neuroblastoma y otros tumores indiferenciados, dentro de un grupo común de "tumores neuroectodérmicos primitivos". Su imagen histológica es peculiar y muestra una densa población de células pequeñas, con núcleo hipercromático, con frecuentes mitosis y tendencia a formar rosetas en torno a un centro eosinófilo (rosetas de Homer-Wright) lo que se ha interpretado como un índice de diferenciación neuroblástica (Vaquero y Coca, 1990).

*Clínicamente*, debemos sospechar un meduloblastoma ante un síndrome de hipertensión intracraneal en un niño, acompañado de focalidad de vermis cerebeloso (ataxia troncal). Desde el punto de vista *diagnóstico*, en la TAC se aprecia, por lo general, una hidrocefalia por compresión sobre el IV ventrículo, y la tumoración, localizada en línea media, sobre el vermis cerebeloso (Figura 6). Sin contraste suelen ser hiperdensos (75 % de los casos) y al menos en el 50 % de los casos, se refuerzan tras la administración de contraste. Es frecuente apreciar, igualmente, una zona de edema peritumoral.



*Figura 6.- Aspecto, en TAC, de un meduloblastoma de cerebelo. El tumor muestra, tras la administración de contraste, zonas irregulares de captación y zonas quísticas.*

El *diagnóstico diferencial* se suele plantear con los astrocitomas y con los ependimomas. Sin embargo, en los primeros, la historia es casi siempre más larga, suelen aparecer en niños mayores, son algo más frecuentes en las niñas, suelen ser hemisféricos y suelen contener quistes. En cuanto a los ependimomas, la historia también suele ser más larga, ocupan el IV ventrículo con mayor frecuencia, y el patrón en la TAC suele ser más irregular.

El *tratamiento* del meduloblastoma consiste en la cirugía, al objeto de extirpar la mayor cantidad posible de tejido tumoral, y posterior aplicación de radioterapia, a la que este tumor es muy sensible. La radioterapia debe administrarse a todo el neuroeje, por la facilidad de siembra siguiendo las vías del LCR. Algunos autores defienden el empleo de quimioterapia cuando aparecen recidivas, mientras que otros defienden su empleo como alternativa o como fase previa a la radioterapia. Actualmente se consiguen supervivencias, a los 5 años, superiores al 50 % de los casos, siendo mejor el pronóstico, según diversas series, en los meduloblastomas del adulto.

## 5. INDUCTORES BIOLÓGICOS DE MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS TUMORALES EN TUMORES NEUROECTODÉRMICOS INDIFERENCIADOS

---

En el caso de tumores malignos indiferenciados del Sistema Nervioso, en los cuales exista una capacidad diferenciadora tanto hacia la línea neuronal como glial, como pueden ser los tumores neuroectodérmicos primitivos, entre los cuales se encuadran los meduloblastomas, se ha planteado la posibilidad de que agentes biológicos con capacidad para inducir una diferenciación hacia la línea neuronal pudiera asociarse a una detención en el crecimiento neoplásico. Entre los agentes biológicos con capacidad para inducir una maduración celular hacia un biotipo neuronal, se han señalado el Factor de Crecimiento Nervioso (FCN) y los gangliósidos. El FCN puede ejercer, además, un efecto inmunomodulador sobre ciertas neoplasias experimentales, posiblemente a través de una producción de IL-2 y activación de linfocitos citotóxicos frente a tumores. En cuanto al mecanismo de acción de los gangliósidos, existen observaciones previas en la literatura mostrando cómo la administración de gangliósidos exógenos puede lograr una maduración de células de neuroblastoma cuando éstas crecen *in vitro*.

En el año 1996 publicamos la experiencia obtenida en nuestro laboratorio tras el tratamiento de un tumor neuroectodérmico primitivo experimental, con características histológicas de alta malignidad, por medio de la administración intratumoral de agentes de diferenciación celular, tales como el factor de crecimiento nervioso o gangliósidos de origen bovino (Vaquero et al, 1996). El tumor experimental se implantó en el espacio subcutáneo de ratas recién nacidas y los resultados obtenidos revelaron una diferencia estadísticamente significativa en el crecimiento de tumores tratados o no tratados, con un menor ritmo de crecimiento tumoral en el caso de los animales que recibieron gangliósidos intralesionalmente. Cuando se analizaron los estudios histológicos, se observó una marcada diferencia entre tumores de ambos grupos. En el grupo de animales control, los tumores mostraban las características propias de un tumor maligno neuroectodérmico, con alta densidad celular y células muy indiferenciadas, con abundantes mitosis y núcleos pleomórficos. En los animales tratados las células mostraban un núcleo redondeado y uniforme, con una menor densidad celular y mucho menor pleomorfismo. Estas diferencias entre los dos grupos experimentales fueron mucho más significativas al analizar los estudios inmunohistoquímicos. Los tumores del grupo control mostraron escasa positividad a la sinaptofisina y a la proteína de neurofilamentos (PNF),

marcadores ambos de diferenciación neuronal, un hecho que además es característico de este tumor experimental cuando crece *in vivo* en espacio subcutáneo de animales singénicos. Sin embargo, los tumores de los animales que fueron tratados con gangliósidos (GSD) intratumorales mostraban una fuerte positividad tanto para PNF como para sinaptofisina, lo que fue interpretado como expresión inmunohistoquímica de un proceso de diferenciación celular hacia una línea neuronal adulta.

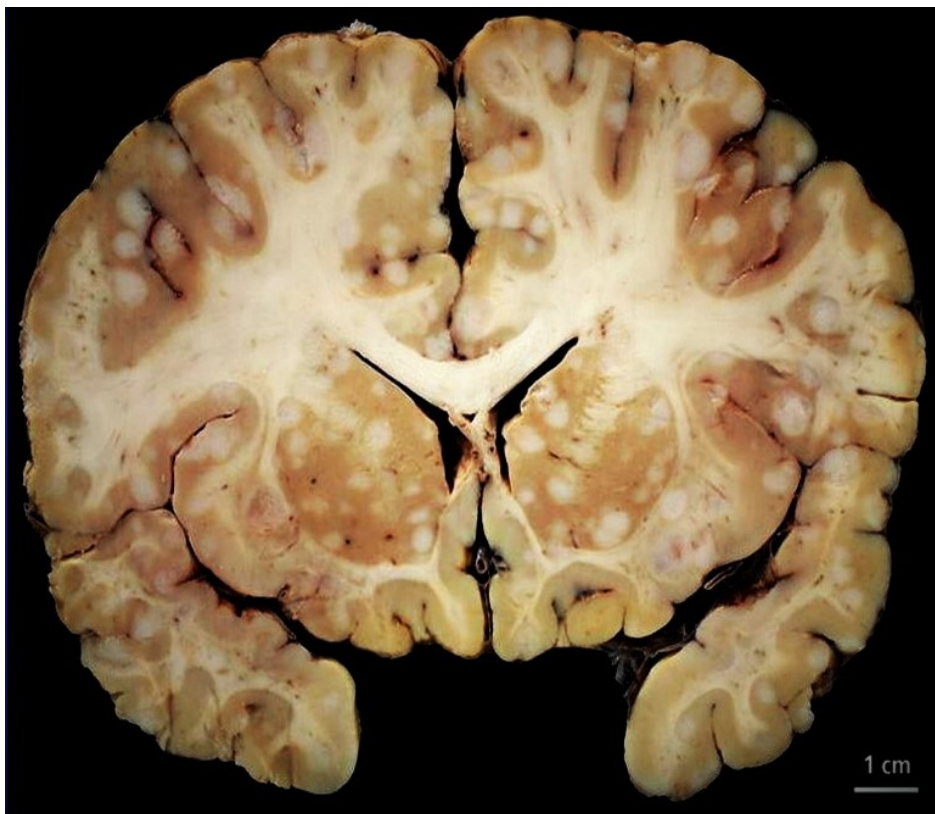
En la literatura, existe evidencia de que, al menos *in vitro*, los gangliósidos pueden lograr una maduración de líneas neuronales de origen murino, así como de células de neuroblastoma (Vaquero et al, 1996). Teniendo en cuenta que el modelo tumoral utilizado representa un ejemplo característico de tumor neuroectodérmico indiferenciado, parece lógico admitir la posibilidad de que la utilización de agentes inductores de la maduración neuronal podría ser un arma terapéutica en el caso de neoplasias malignas del Sistema Nervioso cuyas células retengan la posibilidad de una diferenciación hacia esta línea celular, como pueden ser los neuroblastomas y meduloblastomas infantiles, y en definitiva, los tumores cerebrales que hoy englobamos dentro de la denominación de tumores neuroectodérmicos primitivos.

## 6. METASTASIS CEREBRALES

---

Las metástasis cerebrales tienen un pronóstico extraordinariamente malo, con una supervivencia media, tras el diagnóstico, que suele oscilar entre 1 y 2 meses, salvo casos particulares. Cuando se les trata adecuadamente, empleando cirugía, radioterapia y corticoides, la supervivencia puede prolongarse, aunque rara vez sobrepasa los 6 meses. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en algunas metástasis, como en las de origen tiroideo o en las del hipernefoma, la cirugía radical, seguida de radioterapia, puede lograr varios años de supervivencia. Las metástasis cerebrales más frecuentes son, en el hombre, las del carcinoma de pulmón, y en la mujer, las del carcinoma de mama. Sin embargo, otros tumores, como los melanomas, aunque son menos frecuentes, tienen una mayor tendencia a metastatizar en el Sistema Nervioso. En los niños, las metástasis más frecuentes se deben al tumor de Wilms, al neuroblastoma y al rhabdomyosarcoma. En los últimos años se está asistiendo a un incremento de las metástasis cerebrales debidas a sarcomas. Ello obedece al hecho de que en los sarcomas sistémicos se obtienen cada vez mayores supervivencias, gracias al empleo de los modernos agentes quimioterápicos, y esto permite que los pacientes tengan tiempo de desarrollar metástasis cerebrales antes de su fallecimiento (España et al, 1980).

Las células cancerosas suelen alcanzar el cerebro por vía hematógica y forman nódulos tumorales, solitarios o múltiples, preferentemente entre la sustancia gris y la sustancia blanca cerebral (Figura 7). Microscópicamente reproducen el tumor primitivo del cual proceden, siendo frecuente encontrar considerable número de elementos linfoides, tanto en el estroma del tumor como en el tejido nervioso adyacente. Esta respuesta inflamatoria, que puede ser considerable en algunas metástasis, como en las de origen pulmonar, indica un patrón de respuesta inmunológica frente a la neoplasia.



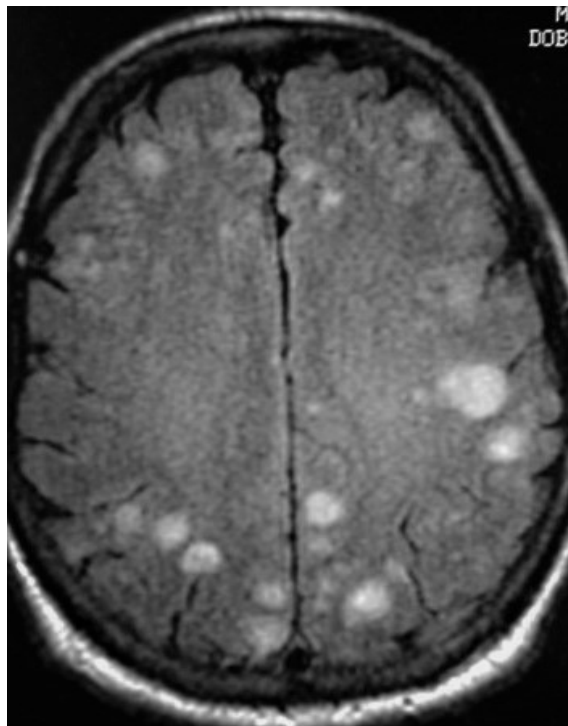
*Figura 7.- Imagen de necropsia, mostrando infinidad de metástasis cerebrales a partir de un carcinoma de mama*

El *cuadro clínico* de una metástasis cerebral viene dado por el desarrollo de un síndrome de hipertensión intracraneal, con focalidad neurológica dependiendo de la localización. Ocasionalmente, una metástasis cerebral puede debutar con un cuadro de hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea, lo que es relativamente frecuente en las metástasis de melanoma, en las del coriocarcinoma, en las del hipernefoma, e incluso en las de origen pulmonar.

El *diagnóstico* de naturaleza lesional es relativamente fácil si conocemos la existencia de un cáncer sistémico, pero hay que tener en cuenta que, por ejemplo, en el cáncer de pulmón, podemos encontrar una metástasis cerebral mucho antes de que existan manifestaciones clínicas o radiológicas de la neoplasia pulmonar (hasta en el 30 % de los casos).

En cualquier caso, los datos de analítica sistémica, radiología de tórax, etc., son fundamentales para sospechar la naturaleza metastásica de una tumoración intracraneal.

En la TAC, las metástasis se muestran como nódulos hipo o hiperdensos, con intenso edema adyacente. Tras la administración de contraste suelen mostrar un refuerzo importante, siendo frecuente observar una imagen anular de captación en torno a un centro necrótico, planteándose a veces un diagnóstico diferencial con los abscesos. La gammagrafía cerebral, y sobre todo, actualmente, la RM, es útil en cuanto que puede detectar una multiplicidad de lesiones no detectada por otros medios (Figura 8).



*Figura 8.- Metástasis múltiples cerebrales de un cáncer de mama, detectadas en un estudio de RM.*

El *tratamiento* de elección, siempre paliativo, consiste, en el caso de lesiones múltiples, en radioterapia, o bien quimioterapia, dependiendo del tumor

primitivo. En el caso de lesiones únicas, accesibles, éstas deben extirparse quirúrgicamente y aplicar luego radioterapia.

En cualquier caso, la indicación de cirugía estará siempre condicionada por la extensión sistémica del carcinoma primitivo, buscándose siempre la obtención de una supervivencia aceptable en cuanto a tiempo y calidad de vida. Si se tiene en cuenta que la supervivencia media del paciente, sin tratamiento de su metástasis cerebral, es de unos 6 meses desde el comienzo de la sintomatología, la experiencia de la literatura muestra que la extirpación quirúrgica de la metástasis puede lograr que dicha supervivencia se alargue hasta unos 13 meses, siendo la supervivencia media tras la intervención de unos 9 meses aproximadamente. Si la cirugía va seguida de radioterapia, la supervivencia media se prolonga otros 5 ó 6 meses más. Parece lógico aceptar, por tanto, que la cirugía puede modificar el pronóstico del paciente, alargando unos 6 meses su supervivencia y aproximadamente un año si además se administra radioterapia.

Desde el punto de vista de la cirugía, las indicaciones deben establecerse teniendo en cuenta la localización y la extensión de la enfermedad metastásica intracraneal, la extensión de la enfermedad sistémica y por tanto, el estado clínico del paciente. De hecho, se acepta que, por lo general no deben ser sometidos a cirugía aquellos pacientes en los que existen múltiples metástasis cerebrales, los pacientes con mala condición clínica, con metástasis en órganos vitales, como el hígado o el pulmón, o aquellos que muestren una progresión no controlable del tumor original.

En cuanto a la presencia de metástasis cerebrales múltiples, en el pasado se ha considerado que era una contraindicación para intentar su extirpación quirúrgica. Sin embargo, en los últimos años se han publicado series que muestran cómo la supervivencia de pacientes con lesiones múltiples, extirpadas todas ellas quirúrgicamente, es similar a la de aquellos con una única lesión que fue operada y mayor significativamente que la de pacientes con lesiones múltiples en los que no se extirpó la totalidad de las metástasis (Bindal et al, 1993, 1995). Sin embargo, cuando se plantea el tratamiento quirúrgico de un paciente con metástasis cerebrales múltiples, debe tenerse en cuenta la extensión de la enfermedad sistémica y no parece lógico plantear dicho tratamiento en pacientes con expectativa de vida inferior a 3 meses debido a su cáncer sistémico. En estos casos, la aplicación de radioterapia parece la mejor opción terapéutica para tratar de aliviar los síntomas durante ese corto periodo de tiempo. Otro factor terapéutico a considerar, en el pronóstico de un paciente con una metástasis cerebral, es el papel que puede jugar una eventual reoperación para extirpar una recidiva local de la metástasis, cuando ésta ocurre. La serie publicada por Bindal et al en 1995 concluía ya, hace más de 20 años, que la reoperación por recidiva



de metástasis cerebrales puede prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida y que una segunda reoperación también puede alargar la supervivencia.

La radioterapia también tiene una probada eficacia en el manejo terapéutico de las metástasis cerebrales. Teniendo en cuenta que la aparición de una metástasis cerebral representa una etapa avanzada en la evolución de un cáncer, se ha considerado que la radioterapia podría ser válida como única terapia paliativa cuando se hace el diagnóstico y de hecho, se han publicado series en que se señala que la cirugía no aporta ventajas sobre la radioterapia, como único tratamiento, cuando se detecta una metástasis cerebral. Sin embargo, en el momento actual, se acepta que la radioterapia debe ser utilizada como tratamiento añadido a la extirpación quirúrgica, siempre que sea posible (Montana et al, 1972). En cuanto a las modalidades de radioterapia, éstas son variables según las diferentes series. Por lo general se administran dosis totales holocraneales entre 3.000 y 4.000 cGy, con dosis fraccionadas de 180-200 cGy/día y una sobredosificación de 2.000 cGy sobre la zona tumoral. La administración de mayores dosis fraccionadas, en menos días, permite reducir el tiempo total de tratamiento, con similares resultados, lo que puede ser una gran ventaja en pacientes con muy corta expectativa de vida.

En las últimas décadas se han evaluado las ventajas de la radioterapia estereotáxica (radiocirugía), ya sea con acelerador lineal o con las unidades gamma-knife. La experiencia acumulada muestra que la radiocirugía puede ser una alternativa válida a la radioterapia convencional y permite un tratamiento efectivo en pacientes con metástasis cerebrales múltiples, aunque los mejores resultados con esta técnica se obtienen cuando se combina con radioterapia holocraneal. Sin embargo, cuando se compara la efectividad de la radiocirugía con la cirugía, sus resultados no parecen ser superiores. En este sentido, el estudio realizado por Bindal et al, comparando la supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales tratados con cirugía o con radiocirugía mostró que la cirugía logra una mayor supervivencia y que la causa de muerte se relaciona en un alto porcentaje de casos con progresión de las metástasis previamente radiadas (Bindal et al, 1996). A pesar de todo, se admite que en algunos tipos de metástasis, como en las del melanoma, con alta tendencia a presentarse como lesiones múltiples, la efectividad de la radiocirugía, combinada con la radioterapia fraccionada convencional, es similar o incluso superior a la que podría obtenerse con cirugía y radioterapia (Adler et al, 1992; Somaza et al, 1993)

Los esteroides, sobre todo la dexametasona, se han utilizado ampliamente para tratar el edema asociado a una metástasis cerebral. Son altamente efectivos para hacer remitir las manifestaciones clínicas iniciales y se considera que influyen significativamente alargando la supervivencia del paciente. No obstante,

a largo plazo pueden dar lugar a efectos adversos, por lo que se recomienda su administración a las dosis más bajas posibles para ejercer su efecto y dependiendo de la situación clínica del paciente.

Otras modalidades de tratamiento para controlar la enfermedad metastásica cerebral parecen tener escasa influencia sobre el pronóstico del paciente y su posible eficacia debe ser considerada desde las perspectivas de su posible utilidad en cuanto a controlar la enfermedad cancerosa extracraneal (Posner, 1977; Wright y Delaney, 1989; Young y Patchell, 1990). Así, es obvio que una manipulación hormonal puede influir sobre la supervivencia de pacientes con un cáncer hormonodependiente y que existen múltiples modalidades de quimioterapia que pueden ser eficaces en el control de estas neoplasias. Sin embargo, debe admitirse que, exceptuando algunos tipos de metástasis, como las derivadas de un linfoma sistémico, o las del coriocarcinoma, la influencia de cualquier forma de quimioterapia sobre el pronóstico de una metástasis cerebral es muy discutible, en el estado actual de nuestros conocimientos.

Por último, debemos señalar que en los últimos años se han intentado tratamientos de inmunoterapia en pacientes portadores de metástasis cerebrales, generalmente tratando de aumentar la capacidad de respuesta inmunológica por medio de la administración de BCG o levamisole, con resultados poco concluyentes, aunque tal vez tengan alguna influencia pronóstica, actuando sobre el estado de la enfermedad sistémica.

## 7. CONCLUSIONES

---

Es obvio que en los últimos años pocos avances significativos se han producido en el manejo de los tumores malignos cerebrales. Los espectaculares avances técnicos aplicables al diagnóstico y a la cirugía de estos tumores quedan ensombrecidos por la cruda realidad de que, la mayor parte de las veces, poco podemos hacer por interferir en su historia natural y esta realidad incuestionable justifica la búsqueda de nuevas y efectivas modalidades terapéuticas. Sin embargo, es obvio que para lograr este objetivo aún nos queda mucho por conocer de los complejos mecanismos que determinan, condicionan y favorecen el crecimiento tumoral, y en particular la compleja biología de los gliomas cerebrales. Y también es obvio que esto solo será posible si somos capaces de reunir, en un esfuerzo común, a neurólogos, neurocirujanos, biólogos, patólogos, y en definitiva, a todos los que desde su diferente campo de actuación profesional, pueden aportar ideas, conocimientos y sobre todo, el necesario entusiasmo para tratar de cambiar el pobre pronóstico que actualmente tiene el paciente portador de un tumor maligno cerebral.

## BIBLIOGRAFÍA

---

Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP (1992). Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 76: 444-449.

Barba D, Saris S C, Holder C, Rosenberg S A, Oldfield E H (1989). Intratumoral LAK cell and interleukin-2 therapy of human gliomas. *J Neurosurg* 70:175-182.

Barker FG, Prados MD, Chang SM, Davis RL, Gutin PH, Lamborn KR, Larson DA, McDermott MW, Sneed PK, Wilson CB (1996). Bromodeoxyuridine labeling index in glioblastoma multiforme: relation to radiation response, age, and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 803-808.

Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ (1993). Surgical treatment of multiple brain metastases. *J. Neurosurg* 79: 210-216.

Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess, K, Taylor SH (1995). Reoperation for recurrent metastatic tumors. *J Neurosurg* 83: 600-604.

Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, Sawaya R (1996). Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 84: 748-754.

Bookwalter JW III, Selker RG, Schiffer L, Randall M, Iannuzzi D, Kristofik M (1986). Brain-tumor cell kinetics correlated with survival. *J Neurosurg* 65: 795-798.

Brem H, Piantadosi, Burger P, Walker MD (1994). Intraoperative chemotherapy using biodegradable polymers in a prospective, multi-institutional placebo-controlled clinical trial for safety and effectiveness. *Neurosurgery* 35: 574- 575.

Bruce JN, Criscuolo GR, Merrill MJ, Moquin RR, Blacklock JB, Oldfield EH (1987). Vascular permeability induced by protein product of malignant brain tumors: inhibition by dexamethasone. *J Neurosurg* 67: 880-884.

Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfindo JJ, Siegel RM, Leimgruber RM, Feder J (1989). Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 84: 1470-1478.

Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P (1988). Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62: 2152-2156.

España P, Chang P, Wiernik H (1980). Increased incidence of brain metastases in sarcoma patients. *Cancer* 45: 377-380.

Ferrara N, Henzel WJ (1989). Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 161: 851-855.

Grimm E A, Mazumder A, Zhang H Z, Rosenberg S A (1982). The lymphokine activated killer cell phenomenon: Lysis of NK-resistant fresh solid tumor cells by IL-2 activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 155:1823-1841.

Grimm E A, Ramsey K, Mazumder A, Wilson D J, Djeu J Y, Rosenberg S A (1983). Lymphokine-activated killer phenomenon: II. The precursor phenotype is serologically distinct from peripheral T lymphocytes, memory CTL, and NK cells. *J Exp Med* 157:884-897.

Grimm E A (1988). Immunotherapy of human glioma with lymphokine-activated killer cells and interleukin-2. In: *Advances in Neuro-Oncology*. Kornblith PL, Walker MD (Eds). Futura Publish. Mount Kisco, pp: 515-529.

Hawkins MJ (1995). Clinical trials of antiangiogenic agents. *Current Opinion in Oncology* 7: 90-93.

Hoshino T (1984). A commentary on the biology and growth kinetics of low-grade and high-grade gliomas. *J Neurosurg* 61: 895-900.

Jacobs S K, Wilson DJ, Kornblith P L, Grimm E A (1986a). In vitro killing of human glioblastoma by interleukin-2-activated autologous lymphocytes. *J Neurosurg* 64:114-117.

Jacobs SK, Wilson DJ, Kornblith PL, Grimm EA (1986b). Interleukin-2 and autologous lymphokine-activated killer cells in the treatment of malignant glioma. Preliminary report. *J Neurosurg* 64:743-749.

Karkavelas G, Mavropoulou S, Fountzilias G, Christoforodou V, Karavelis A, Foroglou G, Papadimitriou C (1995). Correlation of proliferating cell nuclear antigen assessment, histologic parameters and age with survival in patients with glioblastoma multiforme. *Anticancer Res* 15: 531-536.

Kleihues P, Burger PC, Scheitauer BW (1993). *Histological typing of tumours of the central nervous system*. Springer, New York, Berlín, Heidelberg.

Leon SP, Folkerth RD, Black PM (1996). Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 77: 362-372.

Martuza RL (1993). Viral vectors for experimental brain tumor therapy. In: *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. Wiley-Liss, Inc. New York, pp: 381-386.

Merchant R E, Grant A J, Merchant L H, Young H F (1988a). Adoptive immunotherapy for recurrent glioblastoma multiforme using lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin-2. *Cancer* 62:665-671

Merchant R E, Merchant L H, Cook S H S, Mc Vicar DW, Young H F (1988b). Intralesional infusion of lymphokine-activated killer (LAK) cells and recombinant interleukin-2 (rIL-2) for the treatment of patients with malignant brain tumor. *Neurosurgery* 23:725-732.

Montana GS, Meacham WF, Caldwell WL (1972). Brain irradiation for metastatic disease of lung origin. *Cancer* 29: 1477-1480.

Okamoto Y, Shimizu K, Tamura K, Miyao Y, Yamada M, Matsui Y, Tsuda N, Takimoto H, Hayakawa T, Mogami H (1988). An adoptive immunotherapy of patients with meduloblastoma by lymphokine-activated killer cells (LAK). *Acta Neurochir. (Wien)* 94:47-52.

Posner JB (1977). Management of central nervous system metastases. *Semin Oncol* 4:81-91.

Russell DS, Rubinstein LJ (1989). *Pathology of Tumours of the Nervous System*. Edward Arnold. London.

Salcman M (1990). Epidemiology and Factors Affecting Survival, in Apuzzo MLJ (ed): *Malignant Cerebral Glioma*. Neurosurgical Topics. AANS, Park Ridge, Illinois, pp: 95-109.

Salcman M (1991). *Neurobiology of Brain Tumors*. Vol. 4: Concepts in Neurosurgery. Williams & Wilkins. Baltimore.

Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF (1983). Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219: 983-985.

Shimizu K, Okamoto Y, Miyao Y, Yamada M, Yukitaka U, Hayakawa T, Ikeda H, Mogami H (1987). Adoptive immunotherapy of human meningeal gliomatosis and carcinomatosis with LAK cells and recombinant interleukin-2. *J Neurosurg* 66:519-521.

Somaza S, Kondziolka D, Lunsford LD, Kirkwood JM, Flickinger JC (1993). Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurg* 79: 661-666.

Stemmer-Rachamimov AO, Louis DN (1997). Histopathologic and immunohistochemical prognostic factors in malignant gliomas. *Current Opinion in Oncology* 9: 230-234.

Takakura K, Sano K, Hojo S, Hirano A (1982). *Metastatic Tumors of the Central Nervous System*. Igaku-Shoin, Tokyo.

Thomas DGT, Graham DI (1980). *Brain Tumors. Scientific Basis, Clinical Investigation and Current Therapy*. Butterworths. London.

Vaquero J, Martínez R (1989). Autotransplantation of activated lymphoid cells into brain tumors. A new approach to the biological treatment of gliomas? *Transplante* 1: 31-38.

Vaquero J, Martínez R, Oya S (1989a). Intratumoural injection of autologous lymphocytes plus human lymphoblastoid interferon for the treatment of glioblastoma. *Acta Neurochir (Wien)* 98:35-41.

Vaquero J, Coca S, Oya S, Martínez R, Ramiro J, Salazar F G (1989b). Presence and significance of NK-cells in glioblastomas. *J Neurosurg* 70:728-731.

Vaquero J, Coca S (1990). *Atlas de Patología Tumoral del Sistema Nervioso*. Ed. Ministerio de Defensa. Madrid.

Vaquero J, Coca S, Oya S, Martínez R, Regidor C, Barbolla L, Salazar FG, Ramiro J (1990). Histological changes in glioblastoma after intratumoral administration of autologous lymphocytes and human lymphoblastoid interferon. *Neurosurgery* 27: 235-239.

Vaquero J, Zurita M, Oya S, Morales, C. Coca S (1994). Inmunoterapia adoptiva con citoquinas y linfocitos activados en un modelo experimental de tumor neuroectodermico primitivo. *Neurocirugía* 5: 194-203.

Vaquero J, Zurita M, Oya S (1995). Growth-inhibiting effect of intratumoral recombinant human tumor necrosis factor on an experimental model of primitive neuroectodermal tumor. *J Neuro-Oncol.* 23: 9-14.

Vaquero J, Zurita M, Oya S, Coca (1996). Gangliosides modulate the growth rate and cell phenotype of a murine neuroectodermal tumor. *Acta Neurochir (Wien)* 138: 759-762.

Watanabe K, Tachibana O, Sato K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H (1996). Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 6: 217-224.

Wesseling P, van der Laak JA, de Leeuw H, Ruiter DJ, Burger PC (1994). Quantitative analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme. Computer-assisted image analysis of whole-tumor sections. *J Neurosurg* 81: 902-909.

Wesseling P, van der Laak JA, Link M, Teepen HL, Ruiter DJ (1998). Quantitative analysis of microvascular changes in diffuse astrocytic neoplasms with increasing grade of malignancy. *Human Pathol* 29: 352-358.

Wright DC, Delaney TF (1989). Treatment of metastatic cancer to the brain. In: V.T. de Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds.) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. New York. J.B. Lippincott, pp: 2245-2261.

Young H F, Kaplan A, Regelson, W (1977). Immunotherapy with autologous white cell infusions ("lymphocytes") in the treatment of recurrent glioblastoma. A preliminary report. *Cancer* 40:1037-1044.

Young B, Patchell RA (1990). Surgery for a single brain metastasis. In: *Neurosurgery Update I*. Wlikins RH, Rengachary SS. McGraw-Hill, New York pp: 473-476.